

MEKANISME *HOST AGENT RELATIONSHIP* PADA INTERAKSI *STREPTOCOCCUS SUIIS*

I Gusti Ayu Nastiti Wahyu Handayani^{1*}, Ni Putu Kusuma Santhi Y²

Biomedical Science Magister Program, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Indonesia^{1,2}

*Corresponding Author : nastiti148@gmail.com

ABSTRAK

Streptococcus suis adalah bakteri patogen gram positif yang menyebabkan berbagai penyakit pada manusia dan hewan, terutama pada babi. Infeksi ini pertama kali diidentifikasi pada tahun 1954 dan kini telah dilaporkan di lebih dari 30 negara. Di Asia, khususnya, terjadi peningkatan kasus yang signifikan akibat konsumsi produk babi yang tidak matang. *Streptococcus suis* dapat menyebabkan meningitis, endokarditis, dan sepsis pada manusia melalui kontak langsung dengan babi terinfeksi atau konsumsi daging babi yang terkontaminasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis artikel dari berbagai jurnal agar dapat memberikan informasi yang terpercaya mengenai mekanisme host agent relationship pada interaksi *Streptococcus suis*. Penelitian ini menggunakan metode literatur review. Pencarian literatur diperoleh secara daring melalui database Google Scholar, ScienceDirect, dan Pubmed. Kriteria inklusi yang digunakan sebagai berikut, *free full text*, subjek penelitian adalah publikasi jurnal dari tahun 2000 sampai dengan 2023, diterbitkan dalam Bahasa Indonesia atau Inggris, dan artikel dipilih berdasarkan relevansi. Berdasarkan jurnal – jurnal tersebut diketahui bahwa *Streptococcus suis* memiliki sejumlah faktor virulensi seperti polisakarida kapsular, protein faktor ekstraseluler, dan toksin sülisin yang berperan dalam invasi dan penghindaran dari sistem imun inang. Faktor-faktor seperti protein permukaan, enzim bakteri, dan interaksi dengan protein inang memainkan peran penting dalam mekanisme adhesi dan invasi *Streptococcus suis*. Adaptasi bakteri terhadap kondisi nutrisi dan imunologis dalam tubuh inang, serta penghindaran dari fagositosis oleh sistem imun, adalah kunci keberhasilan patogen ini dalam menyebabkan infeksi yang serius dan fatal.

Kata kunci : patogeneisis, sistem imun, *Streptococcus suis*

ABSTRACT

Streptococcus suis is a Gram-positive pathogenic bacterium that causes various diseases in humans and animals, particularly pigs. This infection was first identified in 1954 and has since been reported in over 30 countries. *Streptococcus suis* can cause meningitis, endocarditis, and sepsis in humans through direct contact with infected pigs or the consumption of contaminated pork. This research aims to analyze articles from various journals to provide reliable information about the host-agent relationship mechanisms in the interaction of *Streptococcus suis*. The study uses a literature review method. Literature searches were conducted online through databases such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed. The inclusion criteria used are as follows *free full text*, research subjects are journal publications from 2000 to 2023, published in Indonesian or English, and articles are selected based on relevance. Based on these journals, it is known that *Streptococcus suis* possesses several virulence factors, such as capsular polysaccharides, extracellular factor proteins, and the toxin sülisin, which play a role in invasion and evasion of the host immune system. Factors such as surface proteins, bacterial enzymes, and interactions with host proteins play a crucial role in the adhesion and invasion mechanisms of *Streptococcus suis*. The bacterium's adaptation to the nutritional and immunological conditions within the host, as well as its evasion of phagocytosis by the immune system, are key to its success in causing serious and fatal infections.

Keywords : *streptococcus suis*, immune system, pathogenesis

PENDAHULUAN

Streptococcus suis merupakan bakteri patogen gram positif fakultatif anaerob yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia. *Streptococcus suis* (*S.suis*) diperhatikan sebagai

penyakit infeksi utama pada industri peternakan babi dan setiap tahun dapat menyebabkan kerugian ekonomi yang signifikan di seluruh dunia (Feng et al., 2014). Infeksi *S.suis* pertama kali dilaporkan pada tahun 1954 setelah kejadian outbreak meningitis, septicemia dan artritis pada anakan babi. Kasus pertama meningitis *S.suis* pada manusia dilaporkan terjadi pada tahun 1968 di Denmark. Melihat catatan kasus dari literatur sejauh ini diperkirakan infeksi *S.suis* telah melibatkan 30 negara di dunia. Tercatat sekitar 1600 kasus infeksi berat *S.suis* pada manusia hingga saat ini. Di benua amerika, dilaporkan hanya beberapa kasus infeksi pada manusia, Di benua Eropa dalam 40 tahun terakhir dilaporkan tiga negara dengan kasus tertinggi yaitu Belanda 41 kasus, Inggris 15 kasus dan Denmark 12 kasus. Jerman dan Prancis dilaporkan hanya 10 kasus yang tersebar di seluruh negara (Feng et al., 2014).

Kejadian di benua Asia dilaporkan sebesar 85 % dari seluruh kasus yang terjadi seluruh dunia. Angka kejadian yang besar ini salahsatunya akibat masih populernya konsumsi produk babi yang kurang matang atau mentah. Di Cina terjadi dua outbreak kasus infeksi *S.suis* tahun 1998 sebanyak 14 kasus meninggal dari total 25 kejadian kasus infeksi. Tahun 2005 dari total kasus kejadian 215 pasien, 38 pasien meninggal dunia (Feng et al., 2014). Di Indonesia khususnya di Bali kejadian meningitis oleh infeksi *S.suis* pada tahun 2014- 2017 sebanyak 44 kasus. Penyebabnya adalah populernya makanan tradisional bali yang berbahan darah mentah babi (Susilawathi et al., 2019).

Kejadian infeksi *S.suis* pada manusia dapat menyebabkan infeksi meningitis, endocarditis dan sepsis ini ditransmisikan secara kontak langsung dengan babi yang terinfeksi atau mengkonsumsi daging babi yang terkontaminasi *S.suis*. (Tarini et al., 2022). *S.Suis* merupakan bakteri patogen utama pada peternakan babi, biasanya *S.suis* berkolonisasi pada anakan babi hingga usia 10 minggu *S. suis* awalnya akan berkolonisasi dan menjadi microflora normal pada babi. Bakteri ini umumnya berada pada saluran nafas atas babi dan sangat beragam secara genetik, namun tidak semua serotipe atau strain yang berpotensi menimbulkan penyakit. Babi yang membawa *S.suis* dapat tetap sehat atau mengalami infeksi klinis. Penularan *S. Suis* secara horizontal terutama melalui penularan oronasal dan aerosol (Segura, 2020).

Gejala yang terjadi pada infeksi *S.suis* dapat dikaitkan dengan penyebaran bakteri dalam darah seperti meningitis, endokarditis, artritis dan septicemia (kematian mendadak pada babi) dan sindroma syok toksik. Untuk bertahan hidup dan berkembang biak dalam sel hostnya bakteri akan melakukan perlawanan terhadap sistem imun host dengan memproduksi toksin (Segura, 2020).

Penelitian mengenai mekanisme antara host dan agent dari *Streptococcus suis* ini masih terbatas untuk itu *literatur review* ini bertujuan untuk membahas lebih dalam mengenai mekanisme hubungan antara host dan agent dari *Streptococcus suis*. Temuan dari literatur review ini diharapkan dapat membantu meningkatkan pengetahuan mengenai mekanisme *Streptococcus suis* sehingga dapat membantu juga dalam menurunkan penyebaran infeksi *Streptococcus suis* yang dapat menimbulkan penyakit yang berbahaya.

METODE

Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah *literature review*. Analisis data yang digunakan yaitu : *Organize, synthesize, identify* dan analisis lanjutan. Untuk melakukan tinjauan literatur ini, pencarian menyeluruh pada basis data elektronik termasuk PubMed, Google Scholar, dan DOAJ telah dilakukan. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian termasuk " *Streptococcus suis*," "faktor virulensi *Streptococcus suis*," "patogenesis infeksi *Streptococcus suis*," dan "respon imun terhadap infeksi *Streptococcus suis*". Studi-studi yang relevan yang diterbitkan antara tahun 2000 dan 2023 dimasukkan. Baik studi in vitro maupun in vivo, serta uji klinis, dipertimbangkan untuk memberikan perspektif yang luas tentang topik ini. Artikel yang digunakan dipilih sesuai dengan kriteria inklusi sebagai berikut, free full

text, tahun publikasi dengan rentang 2000 sampai 2023, diterbitkan dalam Bahasa Indonesia atau Inggris, dan artikel dipilih berdasarkan relevansi. Sedangkan kriteria eklusi yang digunakan adalah tidak menggunakan teks yang lengkap dan tidak relevan dengan kata kunci. Sebanyak 11.314 literatur berhasil didapatkan dan selanjutnya dilakukan skrining kemudian didapatkan 203 literatur yang sesuai dan terakhir berdasarkan seleksi dengan kriteria inklusi didapatkan 6 publikasi yang relevan.

HASIL

Tabel 1. *Literature Review*

No	Judul	Tahun Terbit	Penulis	Hasil
1	<i>Efficient suilysin-mediated invasion and apoptosis in porcine respiratory epithelial cells after streptococcal infection under air-liquid interface conditions</i>	2016	Meng, F., Wu, N. H., Seitz, M., Herrler, G., & Valentin-Weigand, P.	<i>Streptococcus suis</i> (<i>S. suis</i>) dapat menyebabkan penyakit melalui beberapa mekanisme, termasuk kemampuan untuk menempel dan berkolonisasi pada permukaan mukosa. <i>S. suis</i> adalah penyebab utama meningitis, sepsis, arthritis, dan pneumonia pada anak babi, dan dapat menyebabkan infeksi serius pada manusia yang memiliki kontak dekat dengan babi yang terinfeksi. Sebagian besar kasus infeksi <i>S. suis</i> pada hewan dan manusia disebabkan oleh strain serotipe 2, dengan beberapa kasus yang dikaitkan dengan serotipe 14.
2	<i>Host-pathogen interactions in bacterial meningitis.</i>	2016	Doran, K. S., Fulde, M., Gratz, N., Kim, B. J., Nau, R., Prasadarao, N., Schubert-Unkmeir, A., Tuomanen, E. I., & Valentin-Weigand, P.	<i>Streptococcus suis</i> memulai infeksi dengan mendegradasi glikogen dan menempel pada mukosa, melalui enzim ApuA dan menghasilkan sitolisin yang tergantung pada kolesterol, SLY, <i>S. suis</i> juga secara aktif menurunkan kapsul polisakaridanya, yang membuat bakteri ini lebih sulit dideteksi dan diserang oleh sistem kekebalan tubuh. <i>S. suis</i> telah mengembangkan protease seperti IGA1 dan IdeSuis untuk menonaktifkan antibodi IgA dan IgM. <i>S. suis</i> mampu menghindari jebakan ekstraseluler neutrofil (NETs), yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh terhadap patogen, dengan menghasilkan DNase
3	<i>D-alanylation of lipoteichoic acid contributes to the virulence of Streptococcus suis. Infection and Immunity,</i>	2008	Fittipaldi, N., Sekizaki, T., Takamatsu, D., Harel, J., Domínguez-Punaro, M. de la C., Von Aulock, S., Draing, C., Marois, C., Kobisch, M., & Gottschalk, M	<i>Streptococcus suis</i> menghasilkan komponen yang disebut Asam Lipoteichoic (LTA) yang berperan penting dalam virulensi bakteri ini. Proses D-alanylation (penambahan molekul D-alanin) pada LTA meningkatkan kemampuan <i>S. suis</i> untuk bertahan hidup dalam kondisi yang tidak menguntungkan. Modifikasi LTA melalui D-alanylation tidak hanya membantu <i>S. suis</i> bertahan hidup tetapi juga memengaruhi kemampuan bakteri untuk menyebabkan infeksi dan juga berperan dalam menghindari deteksi oleh sistem kekebalan tubuh inang, memungkinkan <i>S. suis</i> untuk menghindari respons imun yang akan menargetkan dan menghancurkan bakteri.
4	<i>Virulence factors involved in the pathogenesis of</i>	2012	Fittipaldi, N., Segura, M., Grenier, D., &	Mekanisme patogenis infeksi <i>Streptococcus suis</i> dimulai ketika bakteri ini menempel pada sel epitel di tonsil atau permukaan mukosa lainnya. Setelah menempel, bakteri dapat menembus penghalang

	<i>the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent Streptococcus suis.</i>		Gottschalk, M.	epitel dan memasuki aliran darah. Di dalam aliran darah, <i>S. suis</i> mampu bertahan hidup dan menyebar ke berbagai organ. Patogen ini kemudian dapat menyebabkan peradangan yang berlebihan, yang merupakan faktor utama dalam perkembangan penyakit seperti meningitis, septicemia, dan sindrom syok streptokokus. Beberapa faktor virulensi yang terlibat dalam proses ini termasuk kapsul polisakarida yang melindungi bakteri dari fagositosis dan enzim yang memfasilitasi invasi sel epitel dan matriks ekstraseluler.
5	<i>The Streptococcus suis transcriptional landscape reveals adaptation mechanisms in pig blood and cerebrospinal fluid.</i>	2014	Wu, Z., Wu, C., Shao, J., Zhu, Z., Wang, W., Zhang, W., Tang, M., Pei, N., Fan, H., Li, J., Yao, H., Gu, H., Xu, X., & Lu, C.	Setelah <i>Streptococcus suis</i> memasuki tubuh melalui sel epitel saluran pernapasan atas atau melalui luka di kulit, bakteri ini dapat memasuki aliran darah dan menyebabkan bacteremia atau septicemia. <i>Streptococcus suis</i> dapat melintasi sawar darah-otak (BBB) dan masuk ke dalam cairan serebrospinal (CSF), menyebabkan meningitis. Dalam darah, <i>Streptococcus suis</i> mampu bertahan dan menghindari mekanisme pertahanan inang melalui berbagai faktor virulensi, seperti polisakarida kapsular (CPS) yang dapat menghindari fagositosis. Ekspresi CPS meningkat dalam darah tetapi menurun dalam CSF. Selain itu, <i>Streptococcus suis</i> juga mengandalkan sRNA untuk mengatur virulensinya, di mana beberapa sRNA terbukti penting untuk kelangsungan hidup dan virulensi SS di dalam inang.
6	<i>Identification and characterization of IgA1 protease from Streptococcus suis.</i>	2010	Zhang, A., Mu, X., Chen, B., Liu, C., Han, L., Chen, H., & Jin, M.	Mekanisme utama yang teridentifikasi dalam patogenesis infeksi <i>S. suis</i> adalah produksi enzim protease IgA1. Pemecahan IgA1 oleh protease ini dapat menonaktifkan fungsi imunologis IgA1, sehingga memungkinkan bakteri untuk menghindari respons imun mukosal dan menyebabkan infeksi. Protein ini sangat imunoreaktif terhadap serum konvalesen, yang mendukung peran potensialnya sebagai faktor virulensi dalam infeksi <i>S. suis</i> .

PEMBAHASAN

Streptococcus Suis

Bakteri *Streptococcus suis* tergolong ke dalam kelompok anaerob fakultatif gram positif, berbentuk kokus (bulat), nonmotil, berorientasi pada rantai dengan panjang yang bervariasi. *Streptococcus suis* menghasilkan alfa-hemolisis (hemolisis tidak lengkap) pada agar darah dan bersifat katalase negatif. Mayoritas strain dari *Streptococcus 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). Identifikasi strain *Streptococcus 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 *Streptococcus suis* yang didefinisikan berdasarkan sifat antigenisitas dari setiap *Capsular Polysaccharide* (CPS) yang dimiliki (Gottschalk et al., 2010).

Penularan *Streptococcus suis* pada hewan terutama babi dapat terjadi secara transmisi vertikal melalui induk ke anaknya dan transmisi horizontal ke hewan lain melalui bakteri yang terutama terdapat pada saluran nafas hewan tersebut. Sedangkan penularan *Streptococcus suis* pada manusia dapat terjadi melalui kontak langsung pada hewan babi yg sakit (terinfeksi) biasanya pada orang yang memelihara babi melalui lesi permukaan kulit manusia dan melalui konsumsi daging babi yg diolah tidak baik (setengah matang) ataupun daging yang masih

mentah. Infeksi *Streptococcus suis* pada manusia dapat menyebabkan terjadinya septikemia, apabila individu dapat bertahan hidup dari kondisi septikemia maka infeksi akan berlanjut dan menimbulkan manifestasi klinis meningitis dan bahkan menyebabkan terjadinya kematian (Dejace et al., 2017; Segura, 2020).

Faktor Virulensi *Streptococcus Suis*

Faktor virulensi dari *Streptococcus suis* memainkan peran penting sebagai kunci dari bakteri tersebut untuk menyebabkan penyakit. Elemen permukaan meliputi polisakarida kapsular (CPS), protein faktor ekstraseluler (EF), faktor pengikat fibronektin (FBP), protein yang dilepaskan muramidase (MRP). Salah satu elemen permukaan yakni kapsul polisakarida memiliki asam sialat yang terdapat juga pada sel inang, yang akan menekan sistem kekebalan tubuh melalui penonaktifan sistem komplemen melalui jalur alternatif. Hal ini menyebabkan patogen dapat bersembunyi dan menyamar sebagai sel inang tersebut (Segura, 2020). Terdapat lebih dari 20 enzim bakteri yang merupakan implikasi manifestasi dari virulensi *Streptococcus suis* salah satunya yaitu enolase yang berfungsi merekatkan dan memungkinkan untuk menempel pada permukaan sel epitel inang dan membantu dalam proses pembentukan biofilm (Wertheim et al., 2009). Selain itu *Streptococcus suis* juga menghasilkan toksin sebagai faktor virulensinya. Salah satu toksin yang dihasilkan yaitu suilysin. Suilysin ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel inang melalui peradangan sehingga *Streptococcus suis* dapat menghindari dan menyebar ke seluruh tubuh (Segura, 2020; Wertheim et al., 2009).

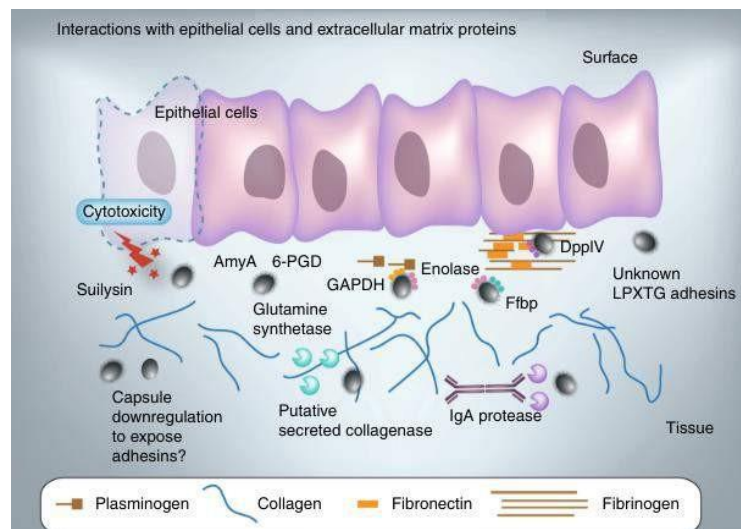
Mekanisme Host Agen pada Infeksi *Streptococcus Suis*

Mekanisme yang diperlukan oleh *Streptococcus suis* untuk menyebabkan tanda dan gejala penyakit terdiri dari beberapa langkah, yaitu bakteri harus dapat menembus barier epitel, memasuki aliran darah dan bertahan dari serangan imun inang, menginvasi organ visceral, serta menyebabkan respon inflamasi yang bersifat destruktif (Meng et al., 2016; Pascual et al., 2012). Pada manusia, transmisi diawali oleh kolonisasi patogen pada lesi kulit atau melalui rute oral. Patomekanisme infeksi *Streptococcus 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 bahkan menyebabkan terjadinya kematian. Pasien yang menderita meningitis *Streptococcus suis* memiliki cairan serebrospinal dengan jumlah neutrofil yang tinggi. Salah satu dari akibat paling mencolok dari meningitis *Streptococcus suis* adalah timbulnya ketulian dan/atau disfungsi vestibular. Faktanya, itu kejadian ketulian setelah infeksi yang disebabkan oleh hal ini patogen secara konsisten lebih tinggi dibandingkan yang dilaporkan untuk meningitis oleh karena bakteri patogen lain (Doran et al., 2016).

Untuk mencapai sistemik, *Streptococcus suis* harus menembus penghalang epitel. Hal ini dapat terjadi melalui proses yang berbeda tergantung pada ekspresi CPS. Selain itu, interaksi antara bakteri dan sel epitel juga bisa bersifat tidak langsung. Dengan mengkooptasi protein inang dari matriks ekstraseluler atau protein serum, *Streptococcus suis* dapat menggunakannya sebagai jembatan molekuler untuk kepatuhan dan invasi ke/dalam sel inang melalui mekanisme yang dimediasi reseptor (Fittipaldi et al., 2008). Transmigrasi epitel mungkin juga difasilitasi oleh kerusakan sel. *Streptococcus suis* memiliki sitolisin yang diaktifkan tiol, suilysin (SLY), yang dapat menginduksi pembentukan pori di membran eukariotik yang mengandung kolesterol.

Di lingkungan subepitel, *Streptococcus suis* menghadapi perubahan kondisi gizi dan imunologi. Misalnya, meskipun kapsul menghambat adhesi (dan invasi) bakteri ke sel epitel, kapsul ini penting untuk kelangsungan hidup dalam darah karena sifat anti-fagositiknya yang kuat. Lebih-lebih lagi, CPS memediasi penghindaran opsonisasi *Streptococcus suis* oleh imunoglobulin dan aktivitas sistem komplemen. Akhirnya, fagositosis yang lebih rendah pasti

akan menyebabkan penurunan respon pro-inflamasi dan, dengan demikian, pada jaringan yang berkurang penghancuran dan rekrutmen sel imun. Fakta bahwa kapsul menghambat migrasi transepitel tetapi meningkatkannya kelangsungan hidup bakteri dalam darah sangat menunjukkan adanya regulasi ketat ekspresi CPS selama patogenesis (Wu et al., 2014).

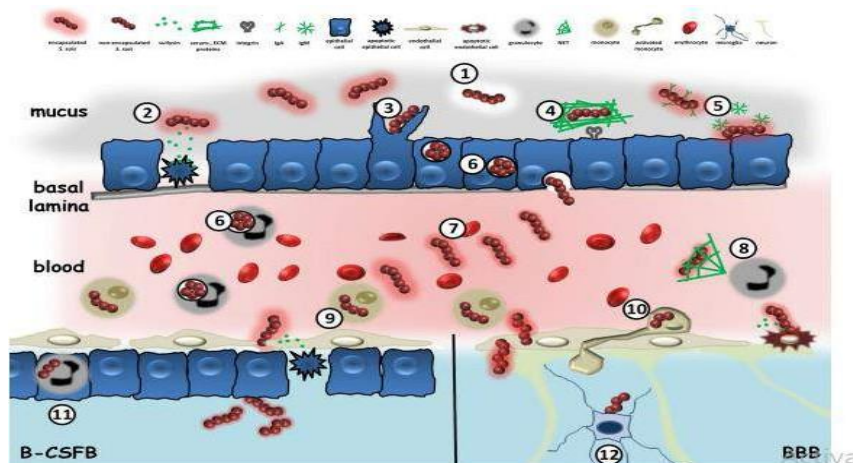


Gambar 1. Interaksi *Streptococcus Suis* dengan Sel Epitel dan Matriks Ekstraseluler (Fittipaldi et al., 2012)

Adhesi *Streptococcus suis* ke sel epitel bersifat multifaktorial. Contoh faktor yang terlibat dalam adhesi adalah protein permukaan bakteri seperti enolase, GAPDH, 6-PGD, AmyA, serta glutamin sintetase. Mengandung LPXTG yang tidak teridentifikasi adhesin (termasuk pili) telah disarankan untuk berpartisipasi dalam adhesi pada sel epitel. Sebenarnya kontribusi faktor-faktor ini belum terbukti. Invasi sel epitel selain sel epitel pleksus koroid dengan serotipe 2 *Streptococcus suis* yang dienkapsulasi masih kontroversial. Dalam kasus strain suilysin-positif, ekspresi hemolysin ini mungkin berperan dalam melanggar epitel. Bakteri penghasil protease IgA juga dapat memanfaatkan fragmen Fab yang dilepaskan setelahnya Proteolisis IgA untuk meningkatkan hidrofobisitas permukaannya dan dengan demikian melekat pada sel inang. *Streptococcus suis* mengikat protein matriks ekstraseluler seperti fibronektin, plasminogen dan kolagen. Enolase, protein pengikat fibrinogen fibronektin, dan dipeptidylpeptidase IV semuanya mengikat fibronektin dan fibrinogen manusia. Enolase juga memediasi pengikatan plasminogen. Juga diperlukan untuk matriks bakteri-ekstraseluler interaksi protein adalah protein yang mengandung LPXTG, karena penghapusan SrtA merusak ikatan *Streptococcus suis* dengan faktor tuan rumah ini. Degradasi kolagen melalui sekresi kolagenase yang diduga dimiliki telah diusulkan. Penurunan regulasi kapsul atas interaksi dapat memfasilitasi tampilan adhesin (Fittipaldi et al., 2012).

Sebagai patogen oportunistik, *Streptococcus suis* mengkolonisasi mukosa permukaan saluran orofaring dan gastrointestinal tanpa menimbulkan gejala klinis apa pun. Namun, karena mukosa merupakan penghalang fisik dan imunologis untuk melindungi inang dari serangan patogen, homeostasis antara bakteri dan inang merupakan prasyarat untuk kolonisasi yang stabil. Selain itu, persaingan antar dan intrabakteri untuk mendapatkan nutrisi juga dapat menentukan keberhasilan oportunistik untuk secara permanen mengisi populasi yang diinginkan host. Di sisi lain, rusaknya penghalang epitel sering diperlukan untuk penyebaran bakteri ke lokasi jaringan yang lebih dalam ((Doran et al., 2016). ApuA, amilopullulanase dengan $\alpha(1,4)$ - dan $\alpha(1,6)$ -glikolitik memungkinkan aktivitas *Streptococcus suis* yang mendegradasi glikogen dan pati turunan makanan dalam kondisi in vivo. ApuA juga memediasi adhesi pada mukus dengan demikian menampilkan langkah awal dalam kolonisasi bakteri. Immunoglobulin (Igs), seperti IgA dan IgM, merupakan penyusun mukosa permukaan. Dengan melapisi bakteri secara

khusus, Igs membentuk mikrobioma dan terlibat dalam pemeliharaan homeostasis antara bakteri dan tuan rumah. *Streptococcus suis* telah mengembangkan dua enzim yang secara khusus berinteraksi dengan Ig yang berhubungan dengan mukosa. IgA1 protease IgA diekspresikan secara in vivo dan secara spesifik membelah IgA. Selain itu, kehadirannya sangat berkorelasi dengan fenotip invasif *Streptococcus suis* menunjukkan peran yang penting dalam patogenesis (Zhang et al., 2010).



Gambar 2. Mekanisme Host terhadap *Streptococcus Suis* Meningitis (Doran et al., 2016)

ApuA mendegradasi glikogen dan memediasi adhesi pada lendir. *Streptococcus suis* mengandung sitolisin SLY yang bergantung pada kolesterol, yang menginduksi pembentukan pori dalam sel eukariotik. Untuk adhesi dan invasi yang lebih efektif, *Streptococcus suis* secara aktif menurunkan regulasi kapsul polisakarida (CPS). *Streptococcus suis* selanjutnya mengkooptasi protein inang, seperti protein serum dan/atau matriks ekstraseluler (ECM) dan secara khusus berinteraksi dengan sel epitel melalui jembatan molekuler (misalnya, dengan integrin). *Streptococcus suis* mengembangkan protease IgA1 dan IdeSuis, yang masing-masing menonaktifkan IgA dan IgM, dan dengan demikian mencegah opsonisasi. Sistem Arginine Deiminase (ADS) memfasilitasi kelangsungan hidup bakteri dalam kondisi asam (intra-phagolysosomal) dalam sel myeloid dan non-myeloid. Ekspresi CPS bergantung pada ketersediaan nutrisi dan tinggi dalam darah tetapi rendah dalam CSF. Pembentukan Perangkap Ekstraseluler Neutrofil (NET) adalah mekanisme kuno untuk memerangi infeksi bakteri. *Streptococcus suis* menjadi tempat DNase untuk menghindari NETosis. *Streptococcus suis* menggunakan monosit untuk penyebaran. Monosit yang teraktivasi *Streptococcus suis* meningkatkan regulasi molekul adhesi seluler untuk berinteraksi dengan BMEC. Selama infeksi, granulosit mengatasi B-CSFB melalui transmigrasi, sehingga berfungsi sebagai kendaraan bagi *Streptococcus suis* untuk menyebar ke CSF. Setelah infeksi *Streptococcus suis*, mikroglia meningkatkan regulasi reseptor pengenalan pola imun bawaan, seperti TLR2, TLR3, CD14 dan NOD2 (Doran et al., 2016).

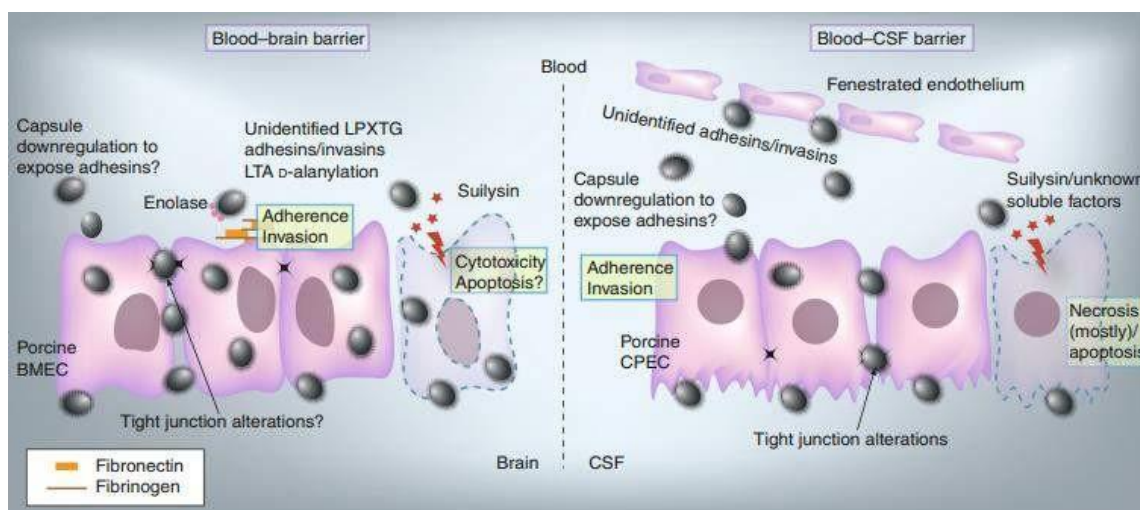
Streptococcus suis adalah organisme yang berkapsul polisakarida yang telah terbukti dapat mengganggu dan mencegah fagositosis dan pembunuhan oleh fagosit inang. Mekanisme penghindaran imun yang disarankan juga merupakan keterikatan pada fagosit, tanpa fagositosis. Dipercayai bahwa perlekatan ini dimediasi oleh kapsul asam sialat. N-deasetilasi peptidoglikan juga mengurangi pembunuhan oleh neutrofil, mungkin dengan memberikan bakteri peningkatan resistensi terhadap aksi lisozim. d-alanilasi LTA berkontribusi terhadap peningkatan resistensi terhadap peptida antimikroba inang dan terhadap resistensi terhadap pembunuhan neutrofil *Streptococcus suis* menghasilkan DNase yang menempel di dinding sel, disarankan untuk berpartisipasi dalam pemecahan NET. Bakteri juga mengeluarkan serin protease SspA, yang mampu mendegradasi IL-8, suatu kemoatraktan utama neutrofil. Suilysin

yang disekresikan telah terbukti beracun bagi fagosit dan juga mengganggu aktivitas komplemen. Jika diinternalisasi, *S. suis* dapat menggunakan SOD dan sistem arginin deiminase untuk melawan lingkungan intraseluler (Fittipaldi et al., 2012).

Translokasi *Streptococcus Suis* ke Sistem Saraf Pusat

Seperti patogen yang ditularkan melalui darah lainnya, *Streptococcus suis* harus melewati barier sawar darah-otak (BBB) dan/atau darah-cairan serebrospinal (CSF) untuk menyebabkan infeksi pada sistem saraf pusat. BBB terdiri dari lapisan tunggal BMEC yang tidak berfenestrasi, yang memisahkan otak dari ruang intravaskular. BMEC sangat tinggi terpolarisasi dengan situs apikal dan basolateral yang mengekspresikan protein permukaan yang berbeda. Jenis interaksi sel inang yang berbeda lebih lanjut digarisbawahi oleh fakta bahwa, berbeda dengan sel epitel, CPS tampaknya hanya memainkan peran kecil dalam proses adhesi primer (Charland et al., 2000). Jadi, bakteri alternatif dan/atau faktor seluler mungkin diperlukan untuk mengatasi penyebaran melalui BBB. Namun demikian, mirip dengan interaksi dengan sel epitel, protein permukaan berlabuh LPXTG, lipoprotein serta protein “moonlighting” tampaknya terlibat di dalamnya pengikatan dan invasi *Streptococcus suis* ke BMEC sampai batas tertentu. BMEC merespons infeksi *Streptococcus suis* oleh peningkatan regulasi berbagai sitokin yang berbeda dan kemokin, seperti IL-1, IL-6, IL- 8, dan TNF α serta peningkatan regulasi molekul adhesi seluler ICAM-1, CD11a/CD18 dan CD11c/CD18 pada monosit THP-1 manusia setelah infeksi *Streptococcus suis* (Doran et al., 2016; Vadeboncoeur et al., 2003).

Berbeda dengan BBB, B-CSFB adalah penghalang dua lapis yang terdiri dari endotel berfenestrasi diikuti oleh sel epitel pleksus koroid (CPEC). Pekerjaan yang signifikan dilakukan pada interaksi *Streptococcus suis* dengan CPEC manusia dan babi. *Streptococcus suis* memasuki cairan serebrospinal dari darah melalui pleksus koroideus. Interaksi *Streptococcus suis* dengan CPEC sejalan dengan respons seluler dan imunologis yang berbeda. Misalnya, infeksi *S. suis* menyebabkan penataan ulang protein persimpangan ketat dan induksi pembentukan serat stres, sehingga menyebabkan hilangnya penghalang integritas dan pelepasan sitokin pro-inflamasi (Tenenbaum et al., 2008). Ekspresi TNF α serta molekul adhesi sel, seperti VCAM-1 dan ICAM- 1, meningkatkan adhesi dan transmigrasi PMN berikutnya melalui CPEC (Wewer et al., 2011).



Gambar 3. Invasi *Streptococcus Suis* Ke Sistem Saraf Pusat (Fittipaldi et al., 2012)

Invasi BBB dimulai dengan invasi BMEC babi bergantung pada adhesin/invasi berprotein, dan sel komponen dinding seperti asam lipoteichoic (termasuk d-alanilasi asam lipoteichoic). Interaksi dengan protein matriks ekstraseluler inang (seperti fibronectin/fibrinogen) mungkin

juga penting. Seperti yang disarankan untuk sel epitel, karena kapsul bakteri ikut berperan dengan kemampuan adhesi/invasi patogen sehingga memungkinkan penurunan regulasi ekspresi polisakarida kapsular. LPXTG, protein yang melekat pada dinding sel dan enolase (melalui adhesi pada fibronektin) mungkin berperan sebagai adhesin/invasin. Strain positif Suilysin juga dapat mengganggu BBB melalui efek sitotoksik. Invasi dan translokasi *Streptococcus suis* melintasi barrier darah-CSF telah ditunjukkan. *Streptococcus suis* melekat lebih baik pada CPEC babi ketika diterapkan pada membran basolateral, menunjukkan hal itu akses langsung ke matriks ekstraseluler diperlukan. Polisakarida kapsuler jelas mengkompromikan invasi bakteri CPEC, seperti ditunjukkan dengan penggunaan mutan yang tidak berkapsul, dan menunjukkan bahwa komponen dinding sel bakteri dan/atau protein permukaannya berkapsul diperlukan. Namun, sifat adhesin/invasin ini sebagian besar masih belum diketahui. *Streptococcus suis* juga mampu mempengaruhi fungsi barrier darah-CSF dan integritas lebih lanjut memfasilitasi bakteri dan leukosit. Telah terbukti bahwa *Streptococcus suis* menginduksi nekrosis CPEC, meskipun apoptosis mungkin juga berperan dalam proses kematian sel. Meskipun faktor terlarut lainnya mungkin juga terlibat, suilysin memainkan peran penting sebagai racun yang mempengaruhi fungsi penghalang darah-CSF (Fittipaldi et al., 2012).

KESIMPULAN

Streptococcus suis adalah patogen zoonotik yang dapat menyebabkan berbagai penyakit serius pada babi dan manusia salah satunya meningitis, bahkan dapat menyebabkan terjadinya kematian. Infeksi ini biasanya terjadi melalui kontak langsung dengan hewan yang terinfeksi atau produk hewan yang tidak diolah dengan benar. Bakteri *Streptococcus suis* memiliki berbagai faktor virulensi yang memungkinkannya untuk menghindari sistem imun inang. Beberapa di antaranya termasuk kapsul polisakarida yang melindungi bakteri dari fagositosis, enzim-enzim yang merusak jaringan inang, dan protein-protein permukaan yang membantu dalam proses adhesi dan invasi sel inang.

Sistem imun inang merespons infeksi *Streptococcus suis* melalui berbagai mekanisme, termasuk respon imun bawaan dan adaptif. Namun, bakteri ini memiliki strategi untuk menghindari deteksi dan eliminasi oleh sistem imun, seperti menghindari pengenalan oleh reseptor imun atau menekan aktivasi sel-sel imun. Kerentanan terhadap infeksi *Streptococcus suis* juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik inang. Beberapa individu mungkin memiliki variasi genetik yang mempengaruhi respon imun mereka, sehingga lebih rentan terhadap infeksi atau lebih mampu mengatasi infeksi tersebut. Pemahaman mengenai mekanisme *host-agent relationship* pada infeksi *Streptococcus suis* penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan oleh infeksi bakteri ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini. Terima kasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan saran, dukungan, dan inspirasi selama proses penelitian. Kami juga ingin mengucapkan terima kasih kepada semua yang telah meluangkan waktu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Tak lupa, kami juga mengucapkan terima kasih kepada lembaga atau institusi yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam menjalankan penelitian ini. Semua kontribusi dan bantuan yang diberikan sangat berarti bagi kelancaran dan kesuksesan penelitian ini. Terima kasih atas segala kerja keras dan kolaborasi yang telah terjalin.

DAFTAR PUSTAKA

- Charland, N., Nizet, V., Rubens, C. E., Sik Kim, K., Lacouture, S., & Gottschalk, M. (2000). *Streptococcus suis* Serotype 2 Interactions with Human Brain Microvascular Endothelial Cells. In *INFECTION AND IMMUNITY* (Vol. 68, Issue 2).
- Dejace, J., Bagley, P., & Wood, E. (2017). *Streptococcus suis* meningitis can require a prolonged treatment course. *International Journal of Infectious Diseases*, 65, 34–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.09.011>
- Doran, K. S., Fulde, M., Gratz, N., Kim, B. J., Nau, R., Prasadarao, N., Schubert-Unkmeir, A., Tuomanen, E. I., & Valentin-Weigand, P. (2016). Host–pathogen interactions in bacterial meningitis. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 131, Issue 2, pp. 185–209). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1531-z>
- 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? In *Virulence* (Vol. 5, Issue 4, pp. 477–497). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.28595>
- 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*. In *Future Microbiology* (Vol. 7, Issue 2, pp. 259–279). <https://doi.org/10.2217/fmb.11.149>
- Fittipaldi, N., Sekizaki, T., Takamatsu, D., Harel, J., Domínguez-Punaro, M. de la C., Von Aulock, S., Draing, C., Marois, C., Kobisch, M., & Gottschalk, M. (2008). D-alanylation of lipoteichoic acid contributes to the virulence of *Streptococcus suis*. *Infection and Immunity*, 76(8), 3587–3594. <https://doi.org/10.1128/iai.01568-07>
- Gottschalk, M., Xu, J., Calzas, C., & Segura, M. (2010). *Streptococcus suis*: A new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? In *Future Microbiology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 371–391). <https://doi.org/10.2217/fmb.10.2>
- 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. *Emerging Microbes and Infections*, 3. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.45>
- 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. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep26748>
- Pascual, O., Achour, S. Ben, Rostaing, P., Triller, A., & Bessis, A. (2012). Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(4). <https://doi.org/10.1073/pnas.1111098109>
- Segura, M. (2020). *Streptococcus suis* research: Progress and challenges. In *Pathogens* (Vol. 9, Issue 9, pp. 1–8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090707>
- 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. In *Emerging Infectious Diseases* (Vol. 25, Issue 12, pp. 2235–2242). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://doi.org/10.3201/eid2512.181709>
- Tarini, N. M. A., Susilawathi, N. M., Sudewi, A. A. R., Soejitno, A., Fatmawati, N. N. D., Mayura, P. I. B., Lestari, A. A. W., Suputra, G., Subrata, I. K., Astiti, C. I. S. D., Besung, I. N. K., & Mahardika, G. N. (2022). A large cluster of human infections of *Streptococcus suis* in Bali, Indonesia. *One Health*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100394>

- Tenenbaum, T., Matalon, D., Adam, R., Seibt, A., Wewer, C., Schwerk, C., Galla, H. J., & Schrotten, H. (2008). Dexamethasone prevents alteration of tight junction-associated proteins and barrier function in porcine choroid plexus epithelial cells after infection with *Streptococcus suis* in vitro. *Brain Research*, 1229, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.118>
- Vadeboncoeur, N., Segura, M., Al-Numani, D., Vanier, G., & Gottschalk, M. (2003). *Pro-inflammatory cytokine and chemokine release by human brain microvascular endothelial cells stimulated by Streptococcus suis serotype 2*. www.fems-microbiology.org
- Wertheim, H. F. L., Nghia, H. D. T., Taylor, W., & Schultsz, C. (2009). *Streptococcus suis*: An emerging human pathogen. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 48, Issue 5, pp. 617–625). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1086/596763>
- Wewer, C., Seibt, A., Wolburg, H., Greune, L., Schmidt, M. A., Berger, J., Galla, H. J., Quitsch, U., Schwerk, C., Schrotten, H., & Tenenbaum, T. (2011). *Transcellular migration of neutrophil granulocytes through the blood-cerebrospinal fluid barrier after infection with Streptococcus suis*. *Journal of Neuroinflammation*, 8. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-51>
- Wu, Z., Wu, C., Shao, J., Zhu, Z., Wang, W., Zhang, W., Tang, M., Pei, N., Fan, H., Li, J., Yao, H., Gu, H., Xu, X., & Lu, C. (2014). *The Streptococcus suis transcriptional landscape reveals adaptation mechanisms in pig blood and cerebrospinal fluid*. *RNA*, 20(6), 882–898. <https://doi.org/10.1261/rna.041822.113>
- Zhang, A., Mu, X., Chen, B., Liu, C., Han, L., Chen, H., & Jin, M. (2010). *Identification and characterization of IgA1 protease from Streptococcus suis*. *Veterinary Microbiology*, 140(1–2), 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.06.034>