

# MAKALAH

**BAKTERI *Streptococcus pyogenes***



Oleh:

**Sri Agung Fitri Kusuma, M.Si., Apt**

**UNIVERSITAS PADJADJARAN  
FAKULTAS FARMASI  
MARET 2010**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**MAKALAH**

*Streptococcus pyogenes*

Oleh :  
**Sri Agung Fitri Kusuma, M.Si., Apt.**

**Jatinangor, 5 Maret 2010**  
**Mengetahui,**  
**Dekan Fakultas Farmasi**

**Prof. Dr. Anas Subarnas, M.Sc.**  
**NIP. 195207191985031001**

## **I. Pendahuluan**

*Streptococcus pyogenes* merupakan bakteri Gram positif nonmotil, tidak berspora, membentuk kokus yang berbentuk rantai, berdiameter 0,6 - 1,0 mikrometer dan fakultatif anaerob. Bakteri ini melakukan metabolisme secara fermentasi. *Streptococcus pyogenes* digolongkan ke dalam bakteri hemolitik- $\beta$ , sehingga membentuk zona terang bila ditumbuhkan dalam media agar darah (Cunningham, 2000).

## **2. Patogenitas *Streptococcus pyogenes***

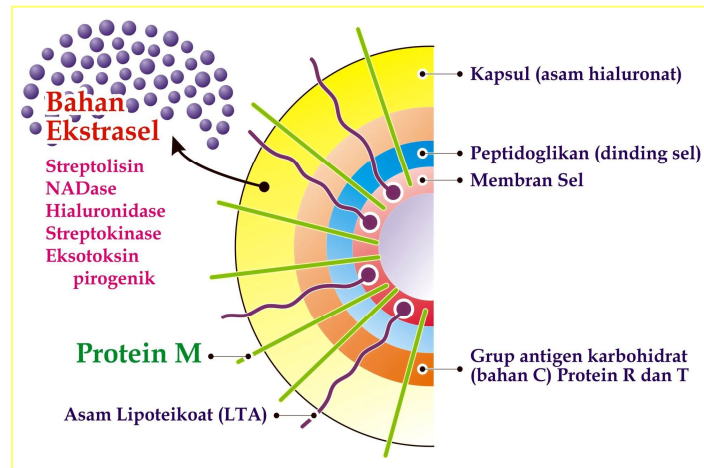
*Streptococcus pyogenes* merupakan salah satu patogen yang banyak menginfeksi manusia. Diperkirakan 5-15% individu normal memiliki bakteri ini dan biasanya terdapat pada saluran pernafasan, namun tidak menimbulkan gejala penyakit. *S. pyogenes* dapat menginfeksi ketika pertahanan tubuh inang menurun atau ketika organisme tersebut mampu berpenetrasi melewati pertahanan inang yang ada. Bila bakteri ini tersebar sampai ke jaringan yang rentan, maka infeksi supuratif dapat terjadi. Infeksi ini dapat berupa faringitis, tonsilitis, impetigo dan demam scarlet. *Streptococcus pyogenes* juga dapat menyebabkan penyakit invasif seperti infeksi tulang, *necrotizing fasciitis*, radang otot, meningitis dan endokarditis (Cunningham, 2000).

Demam rematik dan glomerulonefritis merupakan penyakit streptokokus akibat komplikasi non supuratif atau sekuele. Demam rematik akut dapat terjadi apabila penderita yang terinfeksi *S. pyogenes* 1-5 minggu sebelumnya tidak mendapat penanganan segera. Sekuele ini terjadi akibat adanya antibodi protein M yang bereaksi silang dengan protein jaringan jantung sehingga menimbulkan

peradangan jantung atau lebih dikenal dengan penyakit jantung rematik. Penderita pada umumnya akan mengalami kerusakan pada sebagian otot jantung dan katup jantung. (Cunningham, 2000). Glomerulonefritis akut diduga terjadi akibat deposisi kompleks antigen-antibodi pada membran glomerul ginjal. Gejala glomerulonefritis biasanya terjadi 10 hari setelah infeksi tenggorokan atau kulit oleh *S. pyogenes* dan umumnya menyerang anak-anak usia 3-4 tahun. Pada orang dewasa, penyakit ini dapat menyebabkan gagal ginjal kronis (Guzman dkk., 1999).

### **3 Faktor Virulensi *Streptococcus pyogenes***

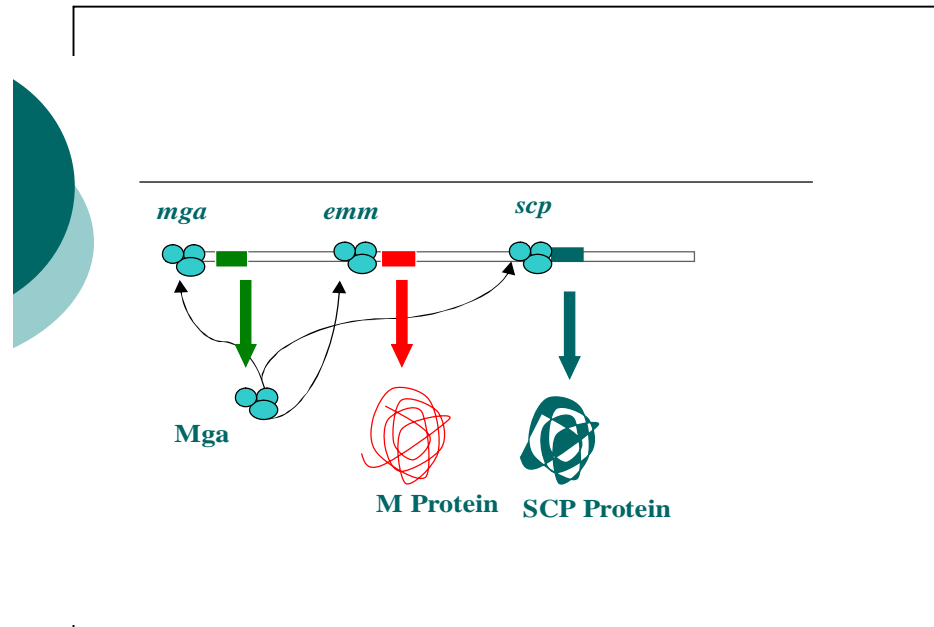
Infeksi yang ditimbulkan akibat *S. pyogenes* disebabkan adanya interaksi faktor-faktor virulensi *S. pyogenes* dengan sel inang. Faktor virulensi tersebut bisa berupa protein yang disekresikan maupun yang berlokasi di permukaan sel. Faktor virulensi yang disekresikan diantaranya adalah streptokinase, hialuronidase, proteinase, hemolisin, polisakarida-C, protease sistein dan *Streptococcal Inhibitor of Complement* (SIC). Protein permukaan *S. pyogenes* yang berperan sebagai faktor virulensi diantaranya adalah *Streptococcal C5a Peptidase* (SCP<sub>a</sub>), protein M dan protein F (Cunningham, 2000; Katerov, 2000; Todar, 2002) Faktor virulensi *S. pyogenes* dapat dilihat pada Gambar 2. 1.



Gambar 1 : Diagram faktor virulensi *S. pyogenes* (Todar, 2002)

### 3.1 Protein M

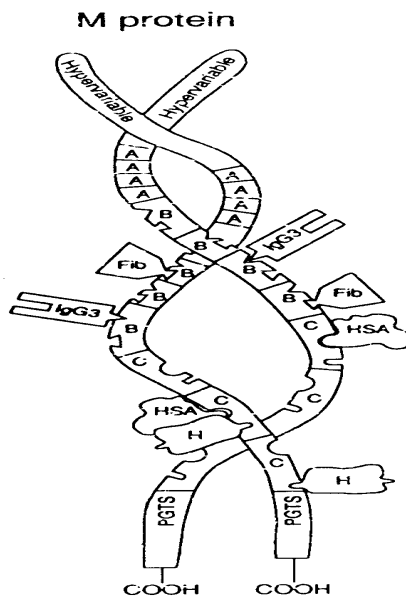
Faktor virulensi utama yang terletak di permukaan sel *S. pyogenes* adalah protein M, di mana transkripsinya diregulasi oleh *mga*, suatu gen yang mengkode protein *Multiple Gene Activator* (Mga). Di samping protein M, protein Mga juga meregulasi positif ekspresi beberapa faktor virulensi *S. pyogenes* seperti SCPa, FcrA dan SIC. Protein Mga berikatan secara spesifik dengan situs *activator gene emm*, *scpA*, *fcrA* dan *sic* yang terletak di hulu promotor. Pengikatan Mga terhadap situs *activator* gen-gen tersebut membantu pengenalan RNA polymerase terhadap promotor *emm*, *scpA*, *fcrA* dan *sic* sehingga transkripsi berlangsung (McIver dkk., 1995). Inaktivasi *mga* telah dibuktikan dapat menghambat sintesis tiga faktor virulensi yaitu protein M1, SCPa dan reseptor immunoglobulin pada *S. pyogenes* galur M1 (Kihlberg dkk., 2000) Interaksi antara protein Mga dengan situs aktivator gen *emm* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. : Interaksi antara protein Mga dengan *situs activator* gen *emm*  
(Retnoningrum, 2000)

Protein M mempunyai struktur *coiled-coil* dan sebagian besar molekulnya berbentuk heliks, kecuali pada ujung aminonya. Daerah non heliks ini diikuti oleh daerah berbentuk heliks yang berlokasi di tengah molekul dan pada ujung karboksi diakhiri oleh daerah yang berasosiasi dengan dinding sel. Daerah non heliks terdiri atas lebih kurang 11 asam amino yang susunannya berbeda dari satu protein M dengan M lainnya, tetapi 100 % identik dalam tipe M yang sama. Berdasarkan perbedaan ini, maka protein M dinamai M1, M2, M3 dan seterusnya. Pada daerah heliks, asam amino 12 sampai 362 dijumpai pola 7 asam amino berulang.

Protein M memiliki 3 daerah berulang yaitu daerah berulang A, B dan C. Daerah berulang A dan B merupakan daerah bervariasi yang menentukan serotipe protein M, sedangkan daerah berulang C memiliki urutan yang dikonservasi. Pada daerah berulang B, protein M dapat mengikat IgG3 dan fibronektin manusia, sedangkan pada daerah berulang C dapat mengikat albumin serum manusia dan faktor H (Retnoningrum dan Cleary, 1994). Struktur Protein M dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 : Struktur Protein M *S. pyogenes* (Cleary and Retnoningrum, 1994)

Protein M diketahui berfungsi sebagai reseptor terhadap berbagai protein manusia. Protein M12 dapat mengikat IgG3 manusia secara spesifik dan pengikatan ini tampaknya bergantung pada isotop IgG3. Protein M24 diketahui dapat mengenali fibrinogen manusia secara spesifik dan fenomena ini berhubungan dengan resistensi *S. pyogenes* terhadap aktivitas fagositosis inang.

Penelitian lain menunjukkan bahwa protein M3 mempunyai aktivitas pengikatan terhadap 3 protein manusia yaitu fibrinogen, albumin dan immunoglobulin G (Retnoningrum dan Cleary, 1994).

Berdasarkan reaksinya dengan antibodi terhadap daerah berulang C, protein M dibagi menjadi dua kelas yaitu I dan II. Protein M kelas I mengandung epitop yang terpapar ke permukaan dan bereaksi dengan antibodi terhadap daerah berulang C, sedangkan protein M kelas II tidak bereaksi dengan antibodi ini dan memiliki epitop yang berbeda. Protein M kelas I diproduksi oleh galur *S. pyogenes* "Opacity Factor" (OF) negatif dan protein M kelas II diproduksi oleh galur OF positif.

Protein M mempunyai beberapa fungsi dalam patogenesis *S. pyogenes*, diantaranya yaitu aktivitas antifagositosis, adhesin dan invasin (Cue dkk., 2000). Aktivitas antifagositosis terjadi melalui dua mekanisme yaitu daerah berulang C berikatan dengan faktor H sehingga menghambat aktivitas komplemen dan fibrinogen berikatan dengan permukaan protein M sehingga menghambat aktivitas komplemen jalur alternatif. Pengikatan ini menyebabkan penurunan jumlah C3b yang berikatan dengan *S. pyogenes* dan menghambat fagositosis oleh *Polymorphonuclear leukocytes* (PMNL) (Marques dkk., 1992). Protein M juga berfungsi sebagai adhesin untuk penempelan bakteri pada keratinosit kulit dan invasin yang mempercepat internalisasi pada proses invasi (Cunningham, 2000; Navarre dan Schneewind, 1999; Salyers dan Whitt, 1994).



### 3.2 Interaksi Protein M dengan Protein Manusia

Pada penelitian terdahulu, diketahui bahwa *S. pyogenes* CS24 (tipe M12<sup>+</sup>) mengenali paling tidak dua protein manusia, yaitu IgG3 dan albumin manusia. *Streptococcus pyogenes* CS109 (galur M12<sup>-</sup>) tidak dikenali oleh kedua protein tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa protein M12 bertanggungjawab terhadap kedua aktivitas tersebut. Pengujian yang dilakukan terhadap protein M12 rekombinan membuktikan bahwa protein tersebut mempunyai aktivitas spesifik terhadap IgG3 dan albumin manusia. Berdasarkan struktur protein M pada Gambar 2.3, daerah berulang B pada protein M mengikat IgG3, sedangkan daerah berulang C pada protein M mengikat albumin serum manusia (Retnoningrum dkk., 1993; Retnoningrum dan Cleary, 1994).

Interaksi protein M12 dan albumin manusia diduga dapat mempengaruhi ekspresi gen-gen lain. Pada studi awal menggunakan elektroforesis dua dimensi yang dilakukan untuk mengidentifikasi keberadaan protein lain yang produksinya dipengaruhi oleh keberadaan albumin manusia pada media pertumbuhan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat lima protein berbobot molekul masing-masing 101, 70, 56, 46 dan 32 kDa yang diproduksi bila *S. pyogenes* CS24 ditumbuhkan dengan keberadaan albumin manusia dan 1 protein berbobot molekul 33 kDa direpresi (Retnoningrum dan Cleary, data tidak dipublikasi). Salah satu dari lima protein yang diproduksi telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi. Protein tersebut adalah ornitine karbamoiltransferase (OCTase12) (Lestari, 2003).

#### **4. Vaksin *Streptococcus pyogenes***

Kandidat vaksin *S. pyogenes* lainnya yang telah dikembangkan antara lain adalah protein M, C5a peptidase, eksotoksin pirogen B, *Fibronectin Binding Protein* (FBP) dan *Laminin Binding Protein* (LBP). Protein M sebagai faktor virulensi utama *S. pyogenes* merupakan kandidat vaksin yang strategis. Hambatan utama penggunaan protein M untuk imunisasi adalah jumlah serotipe protein M yang sangat banyak dan urutan asam amino protein M tertentu menunjukkan homologi dengan protein pada jantung yaitu miosin dan tropomiosin, akibat terjadi reaksi silang antara antibodi anti protein M dengan jaringan tersebut (Kawabata dkk., 2001).

C5a peptidase adalah faktor virulensi penting yang diekspresikan oleh kira-kira 40 serotipe GAS yang berbeda. Enzim ini secara spesifik menginaktivkan C5a sehingga menghambat PMNs ke tempat terjadinya infeksi. Imunisasi intranasal menggunakan C5a peptidase murni dapat menimbulkan respon imun sistemik dan mukosal yang mampu mengurangi tingkat kolonisasi bakteri pada model mencit yang diinfeksi dengan *S. pyogenes* (Medina dan Chhatwal, 2002).

Eksotoksin pirogen B merupakan kandidat vaksin karena antigen permukaan ini dihasilkan selama proses infeksi. Vaksin yang melindungi sejumlah besar individu terhadap infeksi *S. pyogenes* dapat terdiri dari berbagai antigen permukaan dan eksotoksin (Cunningham, 2000)

FBP merupakan adhesin permukaan utama *S. pyogenes*. Protein FBP ini mempunyai suatu domain aromatik, daerah berulang prolin dan domain pengikatan terhadap fibronektin. FBP merupakan mediator penempelan bakteri

dan internalisasi *S. pyogenes* ke dalam sel epitel melalui fibronectin. Pada uji tantang terhadap galur *S. pyogenes* baik yang homolog maupun yang heterolog, dilakukan imunisasi intranasal pada mencit menggunakan FBP. Hasilnya menunjukkan bahwa protein FBP dapat meningkatkan respon imun protektif terhadap *S. pyogenes*. Penggunaan FBP sebagai vaksin memiliki beberapa keuntungan. Protein FBP diekspresikan oleh lebih dari 70 % isolat klinik terlepas dari serotipenya, lokasi geografis dan manifestasi klinik, serta domain pengikat fibronectin FBP juga sangat terkonservasi. Selain itu, tidak terjadi reaksi silang antara imunitas yang dihasilkan terhadap protein FBP dengan jantung manusia (Medina dan Chhatwal, 2002).

Lbp merupakan protein permukaan *S. pyogenes* yang berikatan secara spesifik dengan laminin. Laminin merupakan salah satu matriks ekstrasel yang menyusun basal lamina (membran dasar) tempat sel epitel melekat, pembungkus otot dan penyaring pada glomerulus ginjal. Lbp dapat ditemukan di seluruh serotipe M *S. pyogenes* yang diteliti (Terao dkk., 2002). Hal ini telah memenuhi salah satu syarat untuk dijadikan kandidat vaksin yang efektif terhadap banyak galur *S. pyogenes*.

OCTase12 merupakan salah satu protein yang produksinya diregulasi oleh albumin manusia. Diduga protein tersebut penting untuk pertahanan hidup *S. pyogenes* dalam tubuh manusia (Retnoningrum dan Cleary, data tidak dipublikasi). Pada beberapa bakteri patogen lain, ternyata OCTase12 telah diketahui merupakan salah satu faktor virulensi. OCTase12 diduga berfungsi sebagai adhesin pengikat fibronectin manusia. Berdasarkan data-data tersebut,

diharapkan OCTase12 dapat digunakan sebagai target baru pengembangan vaksin terhadap infeksi *S. pyogenes*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cleary, P.P. and D.S. Retnoningrum, 1994, Group A Streptococcal Immunoglobulin-Binding Proteins: Adhesins, Molecular Mimicry or Sensory Protein, *Trends in Microbiol*, **2**(4), 131-136.
- Cleary, P.P. and D.S. Retnoningrum, 1994, M12 Protein from *Streptococcus pyogenes* a Receptor for Immunoglobulin G3 and Human Albumin, *Infect. Immun*, **61**, 2387-2394.
- Cleary, P.P. and D.S. Retnoningrum, 1993, M12 Protein from *Streptococcus pyogenes* a Receptor for Immunoglobulin G3, *J.Immunol*, **150**, 2332-2340.
- Cue, D., E. P. Dombeck, and P. P. Cleary, 2000, *Intracellular Invasion by Streptococcus pyogenes : Invasins, Host receptors , and Relevance to Human disease*, American society for Microbiology, Washington, D. C.
- Cunningham, M.W., *Pathogenesis of Group A Streptococcal Infection*, Clin Microbiol Rev., **13**(3), 2000, 470-511.
- Guzman, C.A., S.R Talay, G. Mdinari, E.Medina, and G.S. Chatwal, 1999, Protective Immune Response Against *Streptococcus pyogenes* in Mice after Intranasal Vaccination with the Fibronectin-Binding Protein SfbI, *J. Infect. Dis*, **179**, 901-906
- Katerov, V., 2002, Streptococcal Cell Surface Protein: Structure and Gene Characterisation, *Institute of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, Lund University, **2**(3), 1-34.
- Kihlberg, B. M., J. Cooney, M. G. Caparon, A. Osland, and L. Bjork, 2000, Biological Properties of a *Streptococcus pyogenes* Mutant Generated by Tn 916 Insertion in *mga*, *Microb. Pathog*, **19** (5), 299-315.
- Kawataba, S, Y. Terao, E. Kunitomo, and I. Nakagawa, 2002, Novel Laminin – Binding Protein of *Streptococcus pyogenes*, *Lbp*, Is Involved in Adhesion to Epithelial Cells, *J. Infect. Immun.*, **70**(2) , 993-997.
- Lestari, S.A, 2003, *Isolasi, Karakterisasi dan prediksi Fungsi Protein dan Gen Pengkode Protein yang diinduksi oleh Albumin Manusia pada Streptococcus pyogenes*, Tesis Magister Bidang Khusus Mikrobiologi Farmasi, ITB, Bandung, 5-29.
- Marques, M.B., D. L. Kasper, M. K. Pangburn, and M. R. Wessel, 1992, Prevention of C3 Deposition is a Virulence Mechanisms of Type II Group B Streptococcus Capsular Polisaccharide, *Infect. Immun*, **60**, 3986-3993.
- McIver, K. S., A. S. Heath, B. D. Green, and J. R. Scott, 1995, Specific Binding of the Activator Mga to Promoter Sequences of the *emm* and *scpA* Gene in the Group A Streptococcus, *J. Bacteriol.*, **181**, 5373-5383.
- Medina, E., and G. S. Chhatwal 2002, The Potential for Vaccine Development Against Rheumatic Fever, *Indian Heart J.*, **54** : 93-98.
- Navarre, W. T., and O. Schneidwind, , 1999, Surface Protein of Gram Positive Bacteria and Mechanisms of Their Targeting to The Cell wall Envelope, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **63**, 174-229.

Nicolaides, P., D. Liebsch, N. Dale, J. Leonard, and R. Surtees, 2002, Neurological Outcome of Patients With Ornithine carbamoyltransferase Deficiency, *Arch. Disease in Childhood*, **86**:54-56.

Snyder, L., and W. Champness, 1997, *Molecular Genetics of Bacteria*, ASM Press, Wasington D.C., 271.

Todar, K., 2002, *Todar's Online Textbook of Bacteriology: Streptococcus pyogenes*, Universitas of Wisconsin-Madison Departement of Bacteriology