

Kajian Pustaka: Faktor-Faktor Virulensi *Staphylococcus aureus* yang Berperan Penting dalam Kejadian Mastitis pada Sapi Perah

(VIRULENCE FACTORS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS
WHICH PLAY AN IMPORTANT ROLE IN THE OCCURRENCE
OF MASTITIS IN DAIRY CATTLE: A LITERATURE REVIEW)

**Savira Azhari Larasati¹,
Sarasati Windria^{2,3*}, Adi Imam Cahyadi²**

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran Hewan,

²Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Divisi Mikrobiologi,

³Program Studi Kedokteran Hewan,

Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran,

Jl. Raya Bandung-Sumedang KM. 21, Jatinangor,

Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 45363;

Telp: (022) 7796373, 7795594, Fax: (022)7795595

Email: sarasati.windria@unpad.ac.id

ABSTRAK

Staphylococcus aureus memiliki kepentingan di dunia kedokteran hewan sebagai agen penyebab mastitis pada sapi perah. Bakteri *S. aureus* dapat menghasilkan bermacam faktor virulensi yang dapat membantu patogen ini dalam setiap tahap proses patogenesis mastitis, dimulai dari perlekatan *S. aureus* ke sel ambing hingga menimbulkan kerusakan yang menyebar ke jaringan ambing. Penelitian ini merupakan penelitian studi literatur yang dilakukan dengan mengumpulkan dan menelaah berbagai artikel ilmiah yang terkait dengan topik penelitian ini melalui mesin pencari Google Scholar (<https://scholar.google.co.id>). Penelitian ini bertujuan untuk mengulas karakteristik beberapa faktor virulensi *S. aureus* yang sering dilaporkan berperan dalam kejadian mastitis pada sapi perah. Faktor virulensi tersebut antara lain yaitu biofilm, *clumping factor*, *fibronectin binding protein*, hemolisin, koagulase, *Panton-Valentine leukocidin*, kapsul, dan superantigen seperti toksin *toxic shock syndrome* (TSST), serta enterotoksin (SE). Kombinasi produksi faktor virulensi oleh *S. aureus* dianggap dapat meningkatkan derajat keparahan mastitis.

Kata-kata kunci: *Staphylococcus aureus*; faktor virulensi; mastitis; sapi perah

ABSTRACT

Staphylococcus aureus has importance in veterinary medicine field as the causative agent of mastitis in dairy cattle. *S. aureus* can produce various virulence factors that can help this pathogen in every stages of pathogenesis of mastitis, starting from attachment of *S. aureus* to mammary cells to causing damage that spreads in the mammary tissue. This study is a literature review conducted by collecting and analyzing various scientific articles related to this research topic through the Google Scholar search engine (<https://scholar.google.co.id>). This study aimed to review the characteristics of several virulence factors of *S. aureus* that were often reported to have a role in the occurrence of mastitis in dairy cattle. The virulence factors were biofilm, clumping factor, fibronectin binding protein, hemolysin, coagulase, Panton-Valentine leukocidin, capsule, and superantigens such as toxic shock syndrome toxin (TSST) and Staphylococcal enterotoxin (SE). The combined production of virulence factors by *S. aureus* was thought to increase the severity of mastitis.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; virulence factor; mastitis; dairy cattle

PENDAHULUAN

Faktor virulensi adalah suatu produk hasil pembentukan regulasi gen yang memungkinkan suatu mikroorganisme untuk mempertahankan diri di dalam sel inangnya dan meningkatkan potensinya untuk menyebabkan penyakit (Cross, 2008). *Staphylococcus aureus* dapat memproduksi banyak jenis faktor virulensi sehingga kejadian penyakit oleh infeksi *S. aureus* dapat terjadi dalam bermacam cara (Veh *et al.*, 2015; Ahmadrajabi *et al.*, 2017; Costa *et al.*, 2018). Salah satu penyakit yang sering disebabkan oleh *S. aureus* di dunia kedokteran hewan adalah mastitis pada sapi perah (Jagielski *et al.*, 2014; Veh *et al.*, 2015; El-Tawab *et al.*, 2016; Lundberg *et al.*, 2016; Windria *et al.*, 2016).

Mastitis adalah peradangan yang terjadi pada jaringan internal ambing sapi (Nurhayati dan Martindah, 2015). Faktor virulensi *S. aureus* memiliki peran penting dalam setiap tahap patogenesis mastitis, dimulai dari perlekatan, kolonisasi, dan invasi sel ambing, serta untuk menghindari respons imun pada jaringan ambing (Karahana *et al.*, 2011; Ashraf *et al.*, 2017; Soares *et al.*, 2017; Acosta *et al.*, 2018). Ambing yang telah terinfeksi *S. aureus* dapat memunculkan gejala peradangan seperti kebengkakan, kemerahan, ambing lebih panas, dan rasa nyeri (Schabauer *et al.*, 2018). Jaringan ambing yang menderita mastitis juga dapat mengalami kerusakan (Fursova *et al.*, 2018) sehingga menurunkan fungsi produksi susu yang merugikan peternak (Kumar *et al.*, 2010; Jagielski *et al.*, 2014; Reshi *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016; Aghamohammadi *et al.*, 2017).

Informasi yang mendalam dan pemahaman yang baik mengenai faktor virulensi *S. aureus* dapat membantu untuk mendesain pengobatan yang lebih efektif (Yang *et al.*, 2012). Hal ini terkait dengan banyaknya laporan mengenai kegagalan pengobatan mastitis dengan sediaan antibiotik (Chandrasekaran *et al.*, 2014) yang disebabkan oleh sifat resistensi yang dimiliki oleh beberapa *strain S. aureus* (Awad *et al.*, 2017). Kajian pustaka ini dilakukan bertujuan untuk mengulas dan merangkum karakteristik beberapa faktor virulensi *S. aureus* yang sering dilaporkan berperan dalam kejadian mastitis pada sapi serta mekanismenya dalam menimbulkan kerusakan pada jaringan ambing sapi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengumpulkan dan menelaah artikel-artikel ilmiah yang terkait dengan *S. aureus* sebagai penyebab mastitis pada sapi. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder, berupa buku dan artikel ilmiah yang sudah dipublikasikan. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan mesin pencari Google Scholar

(<https://scholar.google.co.id>). Kata kunci yang digunakan antara lain yaitu *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus virulence factor*, dan *Staphylococcal bovine mastitis*. Filter yang digunakan pada mesin pencari adalah rentang waktu, yaitu tahun 2010 hingga 2020. Pengumpulan data dimulai sejak 11 April 2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Faktor Virulensi *S. aureus*

Faktor virulensi yang sering diidentifikasi dari isolat *S. aureus* asal sapi perah penderita mastitis antara lain yaitu biofilm, *clumping factor*, *fibronectin binding protein*, hemolisin, koagulase, *Panton-Valentine leukocidin* (PVL), kapsul, dan superantigen (SAG) seperti *toxic shock syndrome toxins* (TSST), serta enterotoksin (SE) (Xu *et al.*, 2015; Kot *et al.*, 2016; Gogoi-Tiwari *et al.*, 2017; Soares *et al.*, 2017; Dai *et al.*, 2019).

Biofilm

Biofilm adalah struktur yang terbentuk dari kumpulan *S. aureus* yang saling melekat satu sama lainnya. Biofilm dilapisi oleh *slime*, yaitu matriks polisakarida ekstrasel yang membantu biofilm untuk menempel ke suatu permukaan padat benda mati atau pada tubuh makhluk hidup (Dubravka *et al.*, 2010; Fabres-Klein *et al.*, 2015; Gogoi-Tiwari *et al.*, 2017; Richter *et al.*, 2017).

Pembentukan biofilm dimulai dari proses penempelan *S. aureus* ke sel inang. Proses penempelan ini dimediasi oleh protein adhesin yang ada di permukaan sel *S. aureus* seperti fibronektin (FnBPA, FnBPB), fibrinogen (ClfA, ClfB) dan kolagen (Cna) (Gogoi-Tiwari *et al.*, 2017; Dai *et al.*, 2019). Proses selanjutnya yaitu multiplikasi, interaksi, dan akumulasi *S. aureus* yang tertanam di matriks ekstrasel biofilm. Unsur utama matriks ini adalah *polysaccharide intercellular adhesion* (PIA) yang terdiri dari *poly-β-1,6-linked N-acetylglucosamine* (PNAG) yang disintesis oleh kelompok gen adhesi intrasel (*icaABCD*) (Ahmadrajabi *et al.*, 2017). Komponen-komponen yang dimiliki oleh *strain S. aureus* penghasil biofilm menjadikannya lebih efisien untuk menempel ke epitel ambing sapi dibandingkan dengan *strain* yang tidak bisa menghasilkan biofilm (Gogoi-Tiwari *et al.*, 2017).

Biofilm berfungsi sebagai proteksi *S. aureus* terhadap kondisi dehidrasi, aktivitas bakteriofag, dan sediaan antibiotik (Ahmadrajabi *et al.*, 2017; Soares *et al.*, 2017; Costa *et al.*, 2018). Produksi biofilm juga dapat mempertahankan keberadaan *S. aureus* di dalam jaringan ambing pada masa kering kandang sapi (Veh *et al.*, 2015). Kerugian yang disebabkan oleh biofilm yang dihasilkan oleh *S. aureus* dalam lingkungan peternakan yaitu adanya peningkatan

risiko infeksi *S. aureus* pada sapi terutama dalam bentuk kejadian mastitis. Hal ini didukung dengan temuan *S. aureus* penghasil *biofilm* pada sampel asal sapi penderita mastitis, alat pemerah, dan tangan pemerah (Costa *et al.*, 2018). *Biofilm* yang terbentuk di jaringan ambing sapi juga dapat membuat infeksi *S. aureus* menjadi kronis dan persisten (Dubravka *et al.*, 2010). *Biofilm* juga menjadi ancaman bagi peternak sapi karena kuman-kuman tersebut sangat sulit untuk dieradikasi seiring dengan peningkatan ketahanan terhadap fagositosis dan terapi antibiotik (Marchand *et al.*, 2012; Costa *et al.*, 2018).

Faktor Penggumpal/Clumping Factor (ClfA, ClfB)

Clumping factor, A dan B (ClfA, ClfB) adalah adhesin yang tertanam secara kovalen di peptidoglikan dinding sel *S. aureus*. Senyawa ClfA dan B disandi oleh gen *clfA* dan *clfB* (Yang *et al.*, 2012). Senyawa Clf dianggap penting dalam proses penempelan ke jaringan inang melalui ikatan dengan fibrinogen (Gong *et al.*, 2010; Brady *et al.*, 2013). Perbedaan antara Clf dengan koagulasi yang berikatan dengan fibrinogen juga yaitu ikatan Clf tidak mengendapkan fibrin, sehingga tidak membentuk klot fibrin (Cheng *et al.*, 2010).

Senyawa Clf berfungsi untuk melekatkan *S. aureus* ke fibrin di dalam plasma darah sehingga terbentuk gumpalan (*clump*) dan dapat menghambat proses fagositosis karena ukurannya yang menjadi terlalu besar (El-Khabaz *et al.*, 2011; Karahan *et al.*, 2011; Malachowa *et al.*, 2016). Senyawa Clf bekerja dengan cara menempel pada fibrinogen inang terinfeksi, tepatnya di regio terminal C rantai fibrinogen γ (Brady *et al.*, 2013; Ashraf *et al.*, 2017). Regio A ClfA (ClfA-A) juga memiliki peran dalam aktivitas pengikatan fibrinogen serta mengkamufase *S. aureus* agar terhindar dari fagositosis (Gong *et al.*, 2010).

Hemolisin

Hemolisin adalah toksin yang dapat melisis sel eritrosit pada inangnya, tetapi dilaporkan juga bahwa hemolisin dapat menyerang sel epitel, sel endotel, sel T, monosit, dan makrofag (Powers dan Wardenburg, 2014). Hemolisin *S. aureus* berkontribusi pada proses invasi sel inang dan penghindaran respons imun inang (Pereyra *et al.*, 2016). Terdapat dua jenis hemolisin yang banyak diidentifikasi dari isolat *S. aureus* asal sapi mastitis, yaitu hemolisin α dan β yang disandi oleh gen *hla* dan *hlb* (Yang *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2016). Jenis hemolisin lain yaitu hemolisin γ dan δ yang disandi oleh *hlc* dan *hld* (Zhang *et al.*, 2018). Gen ini dikontrol oleh *accessory gene regulator* atau *agr* (Soares *et al.*, 2017).

Hemolisin α dianggap sebagai faktor patogenesis utama karena efek hemolitik, dermonekrotik, dan neurotoksik yang dimilikinya (Soares *et al.*, 2017). Hemolisin β dapat bersifat sangat aktif melawan eritrosit sapi dengan kandungan enzim *sphingomyelinase*-nya

yang dapat mendegradasi *sphingomyelin* di lapisan luar membran fosfolipid sel eritrosit (Ariyanti *et al.*, 2011; Coelho *et al.*, 2011; Yang *et al.* 2012).

Hemolisin α dan β juga dapat membentuk lubang/pori yang menginduksi perubahan peradangan pada sel inang dan mendegradasi jaringan (Soares *et al.*, 2017) sehingga dapat merusak barisan sel epitel pada puting dan sisterna suatu kuartir ambing. Hal ini menyebabkan pembentukan kantong infeksi pada alveoli penghasil susu dan pembentukan jaringan parut pada mastitis akut, sebanding dengan pembentukan luka kronis yang disebabkan oleh infeksi strain *S. aureus* penghasil *biofilm* di kulit (Gogoi-Tiwari *et al.*, 2017).

Kapsul

Kapsul polisakarida atau *capsular polysaccharide* (CP) adalah salah satu komponen dinding sel *S. aureus* yang terlibat dalam proses adhesi *S. aureus* ke sel inang (Acosta *et al.*, 2018). Kapsul polisakarida disandi oleh gen cap. Gen cap memiliki 11 jenis, tetapi hanya dua (cap5 dan cap8) yang sering diidentifikasi dari isolat *S. aureus* asal sapi penderita mastitis (Gogoi-Tiwari *et al.*, 2015).

Produksi kapsul dapat meningkatkan virulensi *S. aureus* karena kapsul berfungsi untuk melindungi *S. aureus* dari aktivitas fagosit, sehingga terhindar dari sistem imun inang terinfeksi. Kapsul juga dapat meningkatkan sifat resistensi terhadap antibiotik, sehingga meningkatkan ketahanan *S. aureus* di tubuh sapi (Yang *et al.*, 2012; Bardiau *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2017).

Koagulase

Koagulase merupakan protein yang bekerja terhadap fibrinogen inang (Coelho *et al.*, 2011). Koagulase disandi oleh gen coa yang dapat digunakan untuk mengukur keterkaitan antara isolat-isolat *S. aureus*. Ekspresi gen coa juga dapat membuat *S. aureus* menjadi lebih virulen dengan meningkatkan resistensi terhadap fagositosis (Wang *et al.*, 2016).

Fungsi utama koagulase yaitu untuk mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin dengan mekanisme yang berbeda dari pembekuan darah alami (Coelho *et al.*, 2011; El-Tawab *et al.*, 2016), yaitu dengan mengaktivasi protrombin secara non-proteolitik yang akan mengalihkan aktivasi protrombin oleh regulasi tubuh inang. Domain terminal C koagulase mengikat fibrinogen dan menyebabkan konversi fibrinogen menjadi fibrin secara proteolitik, dan fibrin diendapkan menjadi gumpalan/*klot* (Kobayashi *et al.*, 2015).

Pembentukan *klot* fibrin berperan penting dalam pembentukan abses di dalam jaringan inang terinfeksi. Bakteri *S. aureus* yang masuk ke dalam jaringan inang menyebar dan bermultiplikasi membentuk kelompok sel-sel *S. aureus*. Kelompok *S. aureus* ini berada di

tengah lesi abses (leukosit mati) dan koagulasi berakumulasi di sekeliling perifer abses membentuk pseudokapsul eosinofilik yang terbuat dari endapan fibrin (kapsul fibrosa). Struktur kapsul ini menyembunyikan *S. aureus* dari sel imun inang sehingga terhindar dari fagositosis (Kobayashi *et al.*, 2015). Ukuran abses dapat terus berkembang besar dan apabila terjadi ruptur, *S. aureus* semakin menyebar ke jaringan yang belum terinfeksi (Cheng *et al.*, 2010). Pembentukan abses pada jaringan ambing merupakan salah satu gejala mastitis klinis (Moges *et al.*, 2012).

Panton-Valentine Leukocidin (PVL)

Toksin *Panton-Valentine leukocidin* (PVL) adalah toksin yang dapat melisis sel leukosit (neutrofil) inang. Toksin PVL disandi oleh gen *pvl* *S. aureus* (Bardiau *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2019). Toksin PVL juga dilaporkan dapat melisis makrofag dan menyebabkan nekrosis pada jaringan inang yang terinfeksi. Kerusakan jaringan melalui pembentukan lubang dilakukan oleh dua protein di dalam toksin PVL, yaitu *leukocidin S* (LukS-PV) dan *leukocidin F* (LukF-PV) (Fursova *et al.*, 2018). LukS-PV mengikat reseptor yang memiliki afinitas tinggi di membran sel inang, lalu LukF-PV berikatan juga dan membentuk *dimer* yang melekat ke membran sel inang. *Dimer* ini bergabung menjadi struktur cincin oktamer, lalu membentuk lubang dan merusak sel inang (Alonzo dan Torres, 2014). Leukocidin D, E, F, dan M (LukD-PV, LukE-PV, LukF-PV, LukM-PV) adalah leukotoksin yang paling sitotoksik yang aktif menyerang neutrofil sapi dan sering diidentifikasi dari *strain S. aureus* asal sapi penderita mastitis (Peton dan Le Loir, 2014).

Toksin PVL juga dapat merusak jaringan dengan menginduksi apoptosis melalui mekanisme yang terkait *caspase* (*cysteine-aspartic protease*). Jia *et al.* (2020) melaporkan penelitian mengenai mekanisme kerusakan sel epitel ambing sapi oleh toksin PVL rekombinan dan ditemukan dua jalur apoptosis oleh PVL, yaitu jalur reseptor kematian (*death receptor pathway*) dan jalur mitokondria (*mitochondrial pathway*). Jalur reseptor kematian menggunakan reseptor kematian pada membran sel inang untuk mengaktifkan caspase-8 dan kemudian mengaktifkan caspase hilir (*downstream caspase*; caspase 3, 6, dan 7) untuk menginduksi apoptosis (Jha dan Kitsis, 2011). Jalur mitokondria terjadi melalui pelepasan faktor apoptotik seperti sitokrom C (Cytc) oleh mitokondria ke sitoplasma. Sitokrom C membentuk kompleks dengan faktor aktivasi protease apoptotik dan merekrut prekursor *caspase-9* untuk mengaktifkan *caspase-9*. *Caspase-3* akan teraktivasi juga dan selanjutnya menginduksi apoptosis sel (Jia *et al.*, 2020).

Sebanyak 40% *S. aureus* penghasil PVL tidak terdeteksi selama ini karena PVL dapat membunuh sel darah putih, sehingga jumlah sel somatik dalam susu menjadi kurang dari 200 ribu sel per mL dan sapi tidak dianggap menderita mastitis. Hal ini juga menyebabkan toksin PVL *S. aureus* pada awalnya tidak dianggap sebagai kausa utama mastitis pada sapi, tetapi beberapa tahun ini banyak dideteksi gen penyandi PVL dari sapi penderita mastitis, sehingga PVL juga dianggap berhubungan dengan kejadian mastitis juga (Jia *et al.*, 2020). Temuan gen *pvl* pada isolat *S. aureus* asal sapi menunjukkan adanya kemungkinan transmisi *S. aureus* dari manusia ke sapi melalui kontak langsung, terutama pada saat proses pemerahan (Mekonnen *et al.*, 2018).

Protein A

Protein A *Staphylococcus* atau *staphylococcal protein A* (Spa) adalah salah satu protein di permukaan dinding sel *S. aureus*. Gen *spa* adalah gen penyandi protein A yang terdiri dari beberapa regio yang berbeda fungsi, yaitu regio pengikat Fc IgG (*IgG Fc binding region*, *spaIgG*), regio X (*spa-X*), dan terminus C, yaitu sebuah sekuen yang diperlukan pada proses perlekatan dinding sel (Karahana *et al.*, 2011). Regio X gen *spa* terdiri dari sejumlah pengulangan 24 pasang basa. Jumlah dan sekuen ulangan ini dapat berbeda di setiap *strain S. aureus* (Coelho *et al.*, 2011; Bhati *et al.*, 2016).

Protein A berfungsi untuk mengikat bagian Fc γ immunoglobulin G (IgG), mengganggu opsonisasi komplemen serum, dan mengganggu fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear (PMN) inang (El-Tawab *et al.*, 2016). Protein A juga dapat merangsang proliferasi limfosit B yang memicu klonal ekspansi dan berujung pada kematian sel limfosit B (Kim *et al.*, 2012). Penurunan jumlah protein A pada permukaan sel *S. aureus* menyebabkan peningkatan jumlah lokasi reseptor komplemen C3b dan peningkatan fagositosis *S. aureus* (Karahana *et al.*, 2011).

Protein Pengikat Fibronektin

Protein pengikat fibronektin atau *fibronectin-binding proteins* A dan B (FnBPA, FnBPB) juga merupakan bagian dari faktor virulensi yang penting dalam proses penempelan dan kolonisasi sel inang. Senyawa FnBPA dan B disandi oleh gen *fnbA* dan *fnbB* (Yang *et al.*, 2012). Senyawa FnBP mendukung *uptake S. aureus* oleh barisan sel endotel, sel epitel, serta fibroblast inang yang normalnya tidak fagositik. Hal ini dapat menjadikan *S. aureus* mampu untuk menghindari respons imun inang dan aktivitas sediaan antibiotik pada kejadian mastitis (Soares *et al.*, 2017).

Senyawa FnBP dapat berikatan dengan fibronektin, fibrinogen, dan elastin di sel inang (Soares *et al.*, 2017). Senyawa FnBP memiliki domain terminal C yang berinteraksi dengan

fibronektin dan regio terminal N yang dapat berikatan dengan fibrinogen dan elastin di sel inang (Zuo *et al.*, 2014). Senyawa FnBP juga dapat berikatan dengan integrin $\alpha 5\beta 1$ sebagai reseptor fibronektin pada sel inang dan membentuk “jembatan” yang memfasilitasi proses penempelan *S. aureus* ke sel inang (Ashraf *et al.*, 2017).

Slime

Slime adalah pseudokapsul polisakarida yang dibentuk oleh *S. aureus* untuk melapisi *biofilm*. Pembentukan *slime* diregulasi oleh *ica operon* yang terdiri dari empat gen struktural, yaitu *icaA*, *icaB*, *icaC*, dan *icaD* (Fabres-Klein *et al.*, 2015). Ekspresi *ica operon* diregulasi oleh gen *icaR*. Pembentukan *slime* dipengaruhi secara langsung oleh gen *icaA*. Gen *icaA* menyandi enzim *N-acetylglucosaminyltransferase* yang bekerja pada substrat *N-acetylglucosamine*. Ekspresi gen *icaD* menghasilkan protein yang berfungsi sebagai pendamping gen *icaA* dan meningkatkan aktivitas *icaA*.

Slime S. aureus bersamaan dengan *biofilm* dapat membuat *S. aureus* menjadi lebih tahan terhadap respons imun inang dengan bertindak sebagai *cementing matrix*, sehingga *S. aureus* menjadi sulit untuk diakses oleh sistem pertahanan inang (Coelho *et al.*, 2011). *Slime* dan *biofilm* juga dapat membuat pengobatan dengan antibiotik menjadi sangat sulit untuk dilakukan karena *S. aureus* terlindungi oleh kedua komponen ini (Ahmadrajabi *et al.*, 2017).

Superantigen (SAg)

Bakteri *S. aureus* berpotensi untuk menghasilkan superantigen (SAg), yaitu faktor virulensi yang mampu mengaktifkan sel T secara poliklonal melalui ikatan dengan rantai V β di reseptor sel T dan protein *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II di sel *antigen-presenting* (APC) (Denayer *et al.*, 2017; Acosta *et al.*, 2018). Aktivasi ini berlanjut pada produksi sitokin dan proliferasi sel T yang berlebihan serta pelepasan sitokin yang masif, yang memunculkan gejala klinis peradangan sistemik pada inang seperti demam, hipotensi, dan *shock* (Malachowa *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2011; Veh, *et al.*, 2015).

Toksin enterotoksin (*staphylococcal enterotoxin*, SE) dan toksin *toxic shock syndrome* (*toxic shock syndrome toxin-1*, TSST-1) termasuk ke dalam kelompok superantigen (Gunaydin *et al.*, 2011). Toksin SE disandi oleh gen *se*, sedangkan toksin TSST-1 disandi oleh gen *tsst S. aureus* (Wang *et al.*, 2016).

Kepentingan pembentukan toksin *S. aureus* pada proses patogenesis mastitis pada sapi masih belum jelas (Ahmady dan Kazemi, 2013), tetapi superantigen dianggap dapat berkontribusi untuk mempertahankan lingkungan yang sesuai bagi *S. aureus* (Artursson *et al.*, 2016). Enterotoksin C *S. aureus* (SEC) dilaporkan dapat memicu reaksi peradangan yang

berlebih pada jaringan ambing. Tingginya produksi interleukin-1 beta (IL-1 β) dan interleukin-6 (IL-6) yang diinduksi oleh toksin SEC pada jaringan ambing sapi memicu infiltrasi sel radang pada jaringan dan berujung pada kerusakan jaringan ambing (Fang *et al.*, 2019). Superantigen juga dapat mempertahankan infeksi *S. aureus* sehingga mastitis pada sapi dapat bersifat kronis (Oliveira *et al.*, 2011; Kulhankova *et al.*, 2014).

Tabel 1. Faktor-faktor virulensi *S. aureus* dalam kejadian mastitis pada sapi

Faktor Virulensi	Gen Penyandi	Peran	Referensi
<i>Biofilm</i>	ica operon (icaABCD)	Proteksi <i>S. aureus</i> terhadap kondisi dehidrasi, infeksi bakteriofag, dan agen antimikrob; Mempertahankan <i>S. aureus</i> di ambing sapi pada masa kering kandang.	Veh <i>et al.</i> , 2015; Ahmadrajabi <i>et al.</i> , 2017; Soares <i>et al.</i> , 2017; Costa <i>et al.</i> , 2018; Dai <i>et al.</i> , 2019
Faktor Penggumpal / <i>Clumping Factor</i> (ClfA, ClfB)	clfA dan clfB	Menghambat proses fagositosis dengan menggumpalkan <i>S. aureus</i> di dalam plasma darah; Menempel pada regio terminal C rantai fibrinogen γ di fibrinogen inang.	Gong <i>et al.</i> , 2010; El-Khabaz <i>et al.</i> , 2011; Karahan <i>et al.</i> , 2011; Yang <i>et al.</i> , 2012; Brady <i>et al.</i> , 2013; Malachowa <i>et al.</i> , 2016; Ashraf <i>et al.</i> , 2017

Lanjutan: Tabel 1, Faktor-faktor virulensi *S. aureus* dalam kejadian mastitis pada sapi

Gen Penyandi	Faktor Virulensi	Peran	Referensi
Hemolisin	hla (α), hlb (β), hlc (γ), hld (δ)	Menyerang eritrosit, sel epitel, sel endotel, sel T, monosit, dan makrofag inang; Menginduksi perubahan peradangan; Mendegradasi jaringan dengan membentuk lubang/pori; Membentuk jaringan parut pada mastitis akut.	Ariyanti <i>et al.</i> , 2011; Coelho <i>et al.</i> , 2011; Yang <i>et al.</i> , 2012; Powers dan Wardenburg, 2013; Pereyra <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2016; Gogoi-Tiwari <i>et al.</i> , 2017; Soares <i>et al.</i> , 2017; Zhang <i>et al.</i> , 2018
Kapsul	cap5 dan cap8	Melindungi <i>S. aureus</i> dari aktivitas fagosit inang; Meningkatkan sifat resistensi terhadap sediaan antibiotik.	Yang <i>et al.</i> , 2012; Bardiau <i>et al.</i> , 2013; Gogoi-Tiwari <i>et al.</i> , 2015; Soares <i>et al.</i> , 2017
Koagulase	Coa	Mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin (klot) dengan mekanisme yang berbeda dari pembekuan darah alami; Mendukung pembentukan abses di jaringan terinfeksi.	Coelho <i>et al.</i> , 2011; Kobayashi <i>et al.</i> , 2015; El-Tawab <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2016.
<i>Panton-Valentine leukocidin</i> (PVL)	Pvl	Melisiskan leukosit dan makrofag inang; Membuat jaringan inang menjadi nekrosis.	Bardiau <i>et al.</i> , 2013; Alonzo dan Torres, 2014; Chi <i>et al.</i> , 2014; Dai <i>et al.</i> , 2019; Jia <i>et al.</i> , 2020

Lanjutan Tabel 1, Faktor-faktor virulensi *S. aureus* dalam kejadian mastitis pada sapi

Gen Penyandi	Faktor Virulensi	Peran	Referensi
Protein A	Spa	Membantu proses perlekatan <i>S. aureus</i> ke sel inang; Berikatan dengan regio fragment crystallizable (Fc) di IgG inang; Menggangu opsonisasi komplemen serum inang; Menggangu fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear (PMN) inang; Menstimulasi proliferasi limfosit B.	Coelho <i>et al.</i> , 2011; Kim <i>et al.</i> , 2012; Karahan <i>et al.</i> , 2011; Bhati <i>et al.</i> , 2016; El-Tawab <i>et al.</i> , 2016
Protein Pengikat Fibronektin (<i>Fibronectin-binding Proteins</i>)	fbnA dan fbnB	Mengenali fibronektin, fibrinogen, dan elastin inang; Mendukung <i>uptake S. aureus</i> oleh sel epitel dan endotel yang normalnya tidak fagositik; Mendukung <i>S. aureus</i> untuk menghindari respons imun inang dan antibiotik.	Yang <i>et al.</i> , 2012; Zuo <i>et al.</i> , 2014; Ashraf <i>et al.</i> , 2017; Soares <i>et al.</i> , 2017
<i>Slime</i>	ica operon (icaABCD)	Memfasilitasi proses perlekatan <i>S. aureus</i> ; Bertindak sebagai <i>cementing matrix</i> , sehingga <i>S. aureus</i> menjadi sulit untuk diakses oleh sistem pertahanan inang; Meningkatkan resistensi terhadap respons imun inang dan sediaan antibiotik.	

Lanjutan Tabel 1, Faktor-faktor virulensi *S. aureus* dalam kejadian mastitis pada sapi

Gen Penyandi	Faktor Virulensi	Peran	Referensi
Superantigen (SAg)	sea sampai see (enterotoksin klasik), seg sampai ser, dan seu (enterotoksin baru), tsst	Mengaktivasi sel T secara poliklonal yang memicu produksi sitokin dan proliferasi sel T yang berlebihan; Memunculkan gejala klinis peradangan sistemik pada inang; Mempertahankan lingkungan yang sesuai bagi <i>S. aureus</i> ; Merusak jaringan ambing melalui induksi peradangan yang berlebih.	Piccinini <i>et al.</i> , 2010; Malachowa <i>et al.</i> , 2011; Oliveira <i>et al.</i> , 2011; Kulhankova <i>et al.</i> , 2014; Veh, <i>et al.</i> , 2015; Artursson <i>et al.</i> , 2016; Denayer <i>et al.</i> , 2017; Acosta <i>et al.</i> , 2018; Fang <i>et al.</i> , 2019

SIMPULAN

Bakteri *S. aureus* berperan dalam kejadian mastitis pada sapi perah dengan memproduksi berbagai macam faktor virulensi. Faktor virulensi yang sering dilaporkan yaitu *biofilm*, *clumping factor*, *fibronectin binding protein*, hemolisin, koagulase, *Panton-Valentine leukocidin* (PVL), kapsul, dan superantigen (SAg) seperti toksin *toxic shock syndrome* (TSST), serta enterotoksin (SE). Seluruh faktor virulensi ini membantu *S. aureus* dalam proses perlekatan ke sel epitel ambing hingga menimbulkan kerusakan jaringan ambing sapi. Kombinasi produksi faktor virulensi oleh *S. aureus* dianggap dapat meningkatkan derajat keparahan mastitis pada sapi perah.

SARAN

Informasi ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan gambaran bagi peneliti selanjutnya untuk mengembangkan terapi profilaktif dan/atau kuratif yang dapat mengurangi tingkat kejadian mastitis oleh infeksi *S. aureus*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Kedokteran Hewan Universitas Padjadjaran dan seluruh pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama proses penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Acosta AC, Oliveira PRF, Albuquerque L, Silva IF, Medeiros ES, Costa MM, Pinheiro Junior JW, Mota RA. 2018. Frequency of *Staphylococcus aureus* virulence genes in milk of cows and goats with mastitis. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 38(11): 2029–2036.
- Aghamohammadi M, Haine D, Kelton DF, Barkema HW, Hogeveen H, Keefe GP, Dufour S. 2018. Herd-level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms. *Frontiers in Veterinary Science* 5: 100-106.
- Ahmadrajabi R, Layegh-Khavidaki S, Kalantar-Neyestanaki D, Fasihi Y. 2017. Molecular analysis of immune evasion cluster (IEC) genes and intercellular adhesion gene cluster (ICA) among methicillin-resistant and methicillin-sensitive isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 58(4): 308–314.
- Ahmady M, Kazemi S. 2013. Detection of the enterotoxigenic genes (sei, sej) in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis milk in the West Azerbaijan of Iran. *Comp Clin Pathol* 22: 649–654.
- Alonzo F, Torres VJ. 2014. The bicomponent pore-forming leucocidins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev* 78(2): 199-230.
- Ariyanti D, Salasia SIO, Tato S. 2011. Characterization of Haemolysin of *Staphylococcus aureus* Isolated from Food of Animal Origin. *Indonesian Journal of Biotechnology* 16(1): 32–37.
- Artursson K, Söderlund R, Liu L, Monecke S, Schelin J. 2016. Genotyping of *Staphylococcus aureus* in bovine mastitis and correlation to phenotypic characteristics. *Veterinary Microbiology* 193: 156–161.
- Ashraf S, Cheng J, Zhao X. 2017. Clumping factor A of *Staphylococcus aureus* interacts with AnnexinA2 on mammary epithelial cells. *Sci Rep* 7: 40608.
- Awad A, Ramadan H, Nasr S, Ateya A, Atwa S. 2017. Genetic Characterization, Antimicrobial Resistance Patterns and Virulence Determinants of *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Mastitis. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 20(6): 298–305.
- Bardiau M, Yamazaki K, Duprez JN, Taminiau B, Mainil JG, Ote I. 2013. Genotypic and phenotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from milk of bovine mastitis. *Lett Appl Microbiol* 57(3): 181–186.
- Bhati T, Nathawat P, Sharma SK, Yadav R, Bishnoi J, Kataria AK. 2016. Polymorphism in spa gene of *Staphylococcus aureus* from bovine subclinical mastitis. *Veterinary World* 9(4): 421–424.
- Brady RA, Mocca CP, Burns DL. 2013. Immunogenicity Analysis of *Staphylococcus aureus* Clumping Factor A Genetic Variants. *Clinical and Vaccine Immunology* 20(8): 1338-1340.
- Chandrasekaran D, Venkatesan P, Tirumurugaan KG, Nambi AP, Thirunavukkarasu PS, Kumanan K, Vairamuthu S, Ramesh S. 2014. Pattern of antibiotic resistant mastitis in dairy cows. *Veterinary World* 7(6): 389–394.

- Cheng AG, McAdow M, Kim HK, Bae T, Missiakas DM. 2010. Contribution of coagulases towards *Staphylococcus aureus* disease and protective immunity. *PLoS Pathogens* 6(8): e1001036.
- Coelho SMO, Pereira IA, Soares LC, Pribul BR, Souza MMS. 2011. Short communication: Profile of virulence factors of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical bovine mastitis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Dairy Science* 94(7): 3305–3310.
- Costa RA, De Lira JV, Aragão MF. 2018. Biofilm-formation by drug-resistant *Staphylococcus aureus* from cow milk. *Journal of Consumer Protection and Food Safety* 14(1): 63–69.
- Cross AS. 2008. What is a virulence factor? *Critical Care* 12(6): 196-200.
- Dai J, Wu S, Huang J, Wu Q, Zhang F, Zhang J, Wu H. 2019. Prevalence and Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Pasteurized Milk in China. *Frontiers in Microbiology* 10: 1–10.
- Denayer S, Delbrassinne L, Nia Y, Botteldoorn N. 2017. Food-borne outbreak investigation and molecular typing: High diversity of *Staphylococcus aureus* strains and importance of toxin detection. *Toxins* 9(12): 407-410.
- Dubravka M, Lazic S, Vidic B, Petrovic J, Bugarski D, Seguljev Z. 2010. Slime production and biofilm forming ability by *Staphylococcus aureus* bovine mastitis isolates. *Acta Veterinaria (Beograd)* 60(2-3): 217-226.
- El-Khabaz KA, Hussien MF, Abd El-Naser EM, Ahmed HA. 2011. Studying the occurrence of clumping factor gene in staph aureus isolated from cases of subclinical mastitis and the effect of such pathogen on milk composition. *Assuit Vet Med J* 57: 129–142.
- El-Tawab A, El-Hofy A, Amaar A, Sleim M, Salem H. 2016. Molecular characterization for some virulence and antibiotic resistance genes of *Staphylococcus aureus* isolated from dairy cattle's subclinical mastitis in EL-Sharkia Governorate. *Benha Veterinary Medical Journal* 30(1): 219–230.
- Fabres-Klein MH, Santos MJC, Klein RC, Souza GN, Ribon, AOB. 2015. An association between milk and slime increases biofilm production by bovine *Staphylococcus aureus*. *BMC Vet Res* 11: 3-8
- Fang R, Cui J, Cui T, Guo H, Ono HK, Park CH, Okamura M, Nakane A, Hu DL. 2019. Staphylococcal enterotoxin C is an important virulence factor for mastitis. *Toxins* 2019 11(3): 141-146.
- Fursova KK, Shchannikova MP, Loskutova IV, Shepelyakovskaya AO, Laman AG, Boutanaev AM, Brovko FA. 2018. Exotoxin diversity of *Staphylococcus aureus* isolated from milk of cows with subclinical mastitis in Central Russia. *Journal of Dairy Science* 101(5): 4325–4331.
- Gogoi-Tiwari J, Williams V, Waryah CB, Costantino P, Al-Salami H, Mathavan S, Wells K, Tiwari HK, Hegde N, Isloor S, Al-Sallami H, Mukkur T. 2017. Mammary Gland Pathology Subsequent to Acute Infection with Strong versus Weak Biofilm Forming *Staphylococcus aureus* Bovine Mastitis Isolates: A Pilot Study Using Non-Invasive Mouse Mastitis Model. *PLoS ONE* 12(1): e0170668.
- Gong R, Hu C, Xu H, Guo A, Chen H, Zhang G, Shi L. 2010. Evaluation of clumping factor A binding region A in a subunit vaccine against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Clinical and Vaccine Immunology* 17(11): 1746–1752.
- Gunaydin B, Aslantas O, Demir C. 2011. Detection of superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* strains from subclinical bovine mastitis. *Tropical Animal Health and Production* 43(8): 1633–1637.

- Jagielski T, Puacz E, Lisowski A, Siedlecki P, Dudziak W, Miedzobrodzki J, Krukowski H. 2014. Short communication: Antimicrobial susceptibility profiling and genotyping of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis in Poland. *Journal of Dairy Science* 97(10): 6122–6128.
- Jha S, Kitsis RN. 2011. *Chapter 6 - Myocardial basis for heart failure: role of cell death*. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd Edition. Philadelphia. Hlm. 85–102.
- Jia F, Ma W, Zhang X, Wang D, Zhou X. 2020. Matrine and baicalin inhibit apoptosis induced by Pantone-Valentine leukocidin of *Staphylococcus aureus* in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science* 103(3): 2731–2742.
- Karahan M, Acik MN, Cetinkaya, B. 2011. Investigation of virulence genes by PCR in *Staphylococcus aureus* isolates originated from subclinical bovine mastitis in Turkey. *Pak Vet J* 31(3): 249–253.
- Kim HK, Thammavongsa V, Schneewind O, Missiakas D. 2012. Recurrent infections and immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion in Microbiology* 15(1): 92–99.
- Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. 2015. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses. *The American Journal of Pathology* 185(6): 1518–1527.
- Kot B, Szweda P, Frankowska-Maciejewska A, Piechota M, Wolska K. 2016. Virulence gene profiles in *Staphylococcus aureus* isolated from cows with subclinical mastitis in eastern Poland. *J Dairy Res* 83(2): 228–235.
- Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. 2014. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res* 59(1-3): 182–187.
- Kumar R, Yadav BR, Singh RS. 2010. Genetic determinants of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from milk of mastitis crossbred cattle. *Curr Microbiol* 60(5): 379–386.
- Lundberg Å, Nyman AK, Aspán A, Börjesson S, Unnerstad HE, Waller WP. 2016. Udder infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, and *Streptococcus uberis* at calving in dairy herds with suboptimal udder health. *Journal of Dairy Science* 99(3): 2102–2117.
- Malachowa N, Kobayashi SD, Porter AR, Braughton KR, Scott DP. 2016. Contribution of *Staphylococcus aureus* coagulases and clumping factor A to abscess formation in a rabbit model of skin and soft tissue infection. *PLoS ONE* 11(6): e0158293.
- Malachowa N, Kohler PL, Schlievert PM, Chuang ON, Dunny GM, Kobayashi SD, Miedzobrodzki J, Bohach GA, Seo, KS. 2011. Characterization of a *Staphylococcus aureus* surface virulence factor that promotes resistance to oxidative killing and infectious endocarditis. *Infection and Immunity* 79(1): 342–352.
- Marchand S, De Block J, De Jonghe V, Coorevits A, Heyndrickx M, Herman L. 2012. Biofilm formation in milk production and processing environments; influence on milk quality and safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 11(2): 133–147.
- Mekonnen SA, Lam TJGM, Hoekstra J, Rutten VPMG, Tessema TS, Broens EM, Koop G. 2018. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from milk samples of dairy cows in small holder farms of North-Western Ethiopia. *BMC Veterinary Research* 14(1): 1–8.
- Moges N, Hailemariam T, Fentahun T, Chani M, Melaku A. 2012. Bovine mastitis and associated risk factors in small holder lactating dairy farms in Hawassa, Southern Ethiopia. *Global Veterinaria* 9(4): 441–446.

- Nurhayati IS, Martindah E. 2015. Pengendalian mastitis subklinis melalui pemberian antibiotik saat periode kering pada sapi perah. *Wartazoa* 25(2): 65–74.
- Oliveira L, Rodrigues AC, Hulland C, Ruegg PL. 2011. Enterotoxin production, enterotoxin gene distribution, and genetic diversity of *Staphylococcus aureus* recovered from milk of cows with subclinical mastitis. *American Journal of Veterinary Research* 72(10): 1361–1368.
- Pereyra EA, Picech F, Renna MS, Baravalle C, Andreotti CS, Russi R, Calvinho LF, Diez C, Dallard BE. 2016. Detection of *Staphylococcus aureus* adhesion and biofilm-producing genes and their expression during internalization in bovine mammary epithelial cells. *Vet Microbiol* 183: 69–77.
- Peton V, Le Loir Y. 2014. *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. *Infection, Genetics and Evolution* 21: 602–615.
- Powers ME, Wardenburg JB. 2014. Igniting the Fire: *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in the Pathogenesis of Sepsis. *PLoS Pathog* 10(2): e1003871.
- Reshi AA, Husain I, Bhat SA, Rehman MU, Razak R, Bilal S, Mir MR. 2015. Bovine mastitis as an evolving disease and its impact on the dairy industry. *International Journal of Current Research and Review* 7(5): 48–55.
- Richter K, Van den Driessche F, Coenye T. 2017. Innovative approaches to treat *Staphylococcus aureus* biofilm-related infections. *Essays Biochem* 61(1): 61–70.
- Schabauer A, Pinior B, Gruber CM, Firth CL, Käsbohrer A, Wagner M, Obritzhauser W. 2018. The relationship between clinical signs and microbiological species, spa type, and antimicrobial resistance in bovine mastitis cases in Austria. *Veterinary Microbiology* 227: 52–60.
- Soares BS, Melo DA, Motta CC, Marques VF, Barreto NB, Coelho SMO, Souza, MMS. 2017. Characterization of virulence and antibiotic profile and agr typing of *Staphylococcus aureus* from milk of subclinical mastitis bovine in State of Rio de Janeiro. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 69(4): 843–850.
- Veh KA, Klein RC, Ster C, Keefe G, Lacasse P, Scholl D, Malouin F. 2015. Genotypic and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* causing persistent and nonpersistent subclinical bovine intramammary infections during lactation or the dry period. *Journal of Dairy Science* 98(1): 155–168.
- Wang D, Zhang L, Zhou X, He Y, Yong C, Shen M, Han B. 2016. Antimicrobial susceptibility, virulence genes, and randomly amplified polymorphic DNA analysis of *Staphylococcus aureus* recovered from bovine mastitis in Ningxia, China. *Journal of Dairy Science* 99(12): 9560–9569.
- Windria S, Widianingrum DC, Salasia SIO. 2016. Identification of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative Staphylococci isolates from mastitis milk of etawa crossbred goat. *Research Journal of Microbiology* 11(1): 11–19.
- Xu J, Tan X, Zhang X, Xia X, Sun H. 2015. The diversities of staphylococcal species, virulence and antibiotic resistance genes in the subclinical mastitis milk from a single Chinese cow herd. *Microb Pathog* 88: 29–38.
- Yang FL, Li XS, Liang XW, Zhang XF, Qin GS, Yang BZ. 2012. Detection of virulence-associated genes in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastitis milk samples in Guangxi. *Tropical Animal Health and Production* 44(8): 1821–1826.
- Zhang L, Gao J, Barkema HW, Ali T, Liu G, Deng Y, Naushad S, Kastelic JP, Han B. 2018. Virulence gene profiles: alpha-hemolysin and clonal diversity in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine clinical mastitis in China. *BMC Vet Res* 14: 63.