

Tinjauan Pustaka

Tuli Sensorineural Pasca Meningitis *Streptococcus Suis*: Sebuah Topik Kajian Strategis Bidang Ilmu Neuroinfeksi

Streptococcus Suis Meningitis-Induced Sensorineural Hearing Loss: A Strategic Study Concern in Neuroinfection

Tjokorda Istri Pramitasuri¹, Ni Made Susilawathi², Ni Made Adi Tarini³, I Gusti Ngurah Kade Mahardika⁴, I Dewa Made Sukrama⁵, AA Raka Sudewi⁶

¹Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-Rumah Sakit Universitas Udayana, Bali, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. dr. IGN Ngoerah, Bali, Indonesia

⁴Laboratorium Biomedis dan Biologi Molekuler Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

⁵Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-Rumah Sakit Universitas Udayana, Bali, Indonesia

⁶Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2022 AA Raka Sudewi dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Sensorineural deafness due to Streptococcus suis (S. suis) meningitis is a serious hazard to worldwide public health and one of the strategic study concerns in neuroscience. There is currently no treatment plan for sensorineural deafness brought on by S. suis meningitis that can significantly enhance the quality of life. Controlling S. suis meningitis-related sensorineural deafness is, therefore, vital for neurology. This literature review provides an overview of the scientific literature on the epidemiology, etiology, and features of deafness as they pertain to sensorineural hearing loss brought on by S. suis meningitis. Spiral Ganglion Neurons, hair cells in the cochlea, and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the peripheral auditory system interact with one another in the etiology of sensorineural deafness, according to recent studies.

Keywords: meningitis, *Streptococcus suis*, sensorineural hearing loss, pathogenesis

ABSTRAK

Sebagai sekele dari meningitis *Streptococcus suis* (*S. suis*), tuli sensorineural adalah salah satu topik penelitian strategis di bidang neurosains dan menjadi ancaman utama bagi kesehatan masyarakat global. Hingga saat ini, belum terdapat regimen pengobatan tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* yang dapat memberikan peningkatan kualitas hidup secara optimal. Sehingga, pengendalian tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* menjadi hal krusial dalam bidang ilmu neurologi. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk merangkum informasi ilmiah terkait dengan karakteristik ketulian, epidemiologi, dan patogenesis yang mendasari gangguan pendengaran sensorineural akibat meningitis *S. suis*. Studi terkini menunjukkan bahwa interaksi antara Spiral Ganglion Neuron, *hair cells* pada koklea, dan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) di sistem auditori perifer saling mempengaruhi dalam patogenesis tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis*.

Kata Kunci: meningitis, *Streptococcus suis*, tuli sensorineural, patogenesis

1. Pendahuluan

Meningitis bakteri *Streptococcus suis* (*S. suis*) merupakan salah satu topik bahasan di bidang ilmu neurologi yang hingga saat ini masih menjadi ancaman signifikan bagi kesehatan masyarakat global. Walaupun *Case Fatality Rate* (CFR) meningitis *S. suis* lebih rendah, tetapi sequele yang dialami penderita meningitis *S. suis* lebih mengkhawatirkan dibandingkan dengan meningitis akibat etiologi lainnya.^[1] Lebih dari 50% pasien meningitis *S. suis* di dunia mengalami penurunan fungsi auditori, jauh di atas meningitis yang diakibatkan oleh bakteri lain.^[2] Sebuah studi di Bali menunjukkan bahwa dalam kurun waktu 2014 hingga 2017, terdapat hampir 10% pasien meningitis terkonfirmasi *S. suis* mengalami tuli sensorineural.^[3] Hingga saat ini, belum terdapat

regimen pengobatan tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* yang dapat memberikan peningkatan kualitas hidup secara optimal. Sehingga, pengendalian tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* menjadi hal krusial dalam bidang ilmu neurologi.

Penelitian neurosains di dunia terkait tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* saat ini berpusat pada identifikasi mekanisme patogenesis. Sir Bradford Hill mendeskripsikan sembilan kriteria identifikasi agen lingkungan sebagai kausa suatu penyakit. Salah satu diantaranya adalah *mechanistic plausibility*, yaitu keselarasan teoritis antara kemampuan agen infeksi dengan mekanisme terjadinya penyakit. Hingga saat ini, mekanisme pasti penyebab tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis* belum diketahui secara lengkap. Tinjauan kepustakaan ini bertujuan untuk merangkum

informasi ilmiah terkait karakteristik tuli, epidemiologi, dan jalur potensial patogenesis tuli sensorineural akibat meningitis *S. suis* yang diharapkan dapat menjadi topik bahasan dalam studi-studi spesifik terkait yang akan didesain di kemudian hari.

2. Pembahasan

Karakteristik Gangguan Pendengaran Pasca Meningitis *S. suis*

Ciri khas dari meningitis *S. suis* adalah perjalanan penyakit yang dapat prolong dan bifasik disertai dengan insiden tuli sensorineural derajat sedang-berat pada stadium akut.^[4] Sebuah studi retrospektif di Thailand menyatakan bahwa rerata onset tuli sensorineural adalah 3,8 hari setelah onset meningitis *S. suis*, dengan rentang waktu dua hingga tujuh hari.^[5] Tuli sensorineural yang terjadi secara sekunder dari meningitis *S. suis* dapat mengenai satu atau kedua telinga, bersifat berat, permanen, dan ketulian tersebut terjadi terutama pada nada tinggi.^[2,3,6,7] Ketulian juga dapat disertai gangguan vestibular dengan keluhan vertigo dan gangguan berjalan yang bersifat permanen. Apabila dibandingkan, ketulian pasca meningitis *S. suis* merupakan sequele yang lebih sering terjadi dibandingkan disfungsi vestibuler.^[8] Hal tersebut menimbulkan pertanyaan penelitian berupa perbedaan kerentanan neuron vestibularis dan koklearis setelah *S. suis* melewati Sawar Darah Otak (SDO)

Epidemiologi dan Faktor Risiko

Tuli sensorineural merupakan komplikasi tersering dari meningitis *S. suis*.^[2,3] Studi meta analisis oleh Huong dkk. (2014) menunjukkan bahwa tuli sensorineural adalah sequele yang dialami pada lebih dari sepertiga pasien meningitis *S. suis* di dunia. Studi lainnya menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien meningitis *S. suis* di dunia mengalami penurunan fungsi auditori.^[2] Jumlah tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan prevalensi kasus tuli sensorineural pada meningitis akibat bakteri lainnya. Meningitis *Streptococcus pneumoniae* hanya menimbulkan komplikasi gangguan pendengaran sebanyak kurang dari 30% dari total kasus.^[9] Insiden gangguan pendengaran terkait meningitis yang disebabkan oleh bakteri *Haemophilus influenzae* dan *Neisseria meningitidis* tidak mencapai 10% dari total kasus.^[10] Sebuah studi di Bali menunjukkan bahwa dalam kurun waktu tahun 2014 hingga 2017, terdapat hampir 10% pasien meningitis terkonfirmasi *S. suis* mengalami tuli sensorineural.^[3]

Tingginya insiden tuli sensorineural turut dipengaruhi oleh frekuensi dan probabilitas seseorang terpapar faktor risiko infeksi *S. suis*. Faktor risiko terbesar di negara belahan dunia barat adalah paparan perkutananeus yang sering ditemui pada industri pengolahan bahan pangan dari babi, sedangkan transmisi via oral melalui konsumsi daging, darah, usus, dan organ babi mentah atau tidak matang menjadi faktor risiko yang paling sering ditemui di negara-negara Asia, terutama Asia Tenggara.^[11,12]

Tinjauan Singkat *Streptococcus suis*

Streptococcus suis (*S. suis*) adalah bakteri gram positif anaerob fakultatif yang memiliki rerata ukuran 1,0 – 1,5 µm, berbentuk coccus (bulat) dengan konfigurasi soliter, berpasangan atau bergabung dalam rantai pendek.^[12] *S. suis* tumbuh dengan baik pada lingkungan aerobiosis namun pertumbuhannya optimal dengan kondisi mikroaerofilik.^[12] Mayoritas strain dari *S. suis* adalah *alpha-haemolytic* yang tumbuh pada plat agar darah sapi dan domba dalam 24 jam, dengan inkubasi 37°C.^[12] *S. suis* diklasifikasikan ke dalam famili Streptococcaceae, ordo Lactobacillales, dan filum Firmicutes. Walaupun saat ini peneliti telah mempublikasikan banyak studi yang menunjukkan potensi virulensi *S. suis* secara molekuler dan genetik, namun interaksi antara patogen dan sel inang belum diketahui secara komprehensif.^[13,14]

Transmisi *S. suis* pada babi sebagai reservoir alaminya berlangsung secara vertikal dan horizontal.^[15] Pada manusia, transmisi diawali oleh kolonisasi patogen pada lesi kulit atau

melalui rute oral sebagai akibat dari faktor risiko yang terdiri dari kontak langsung antara penderita dan babi (berpotensi ditemui pada industri pengolahan bahan pangan dari babi, peternakan, maupun pemeliharaan babi secara individu) dan konsumsi darah serta daging babi yang mentah atau tidak matang dengan optimal.^[14] Mekanisme yang diperlukan oleh *S. suis* untuk menyebabkan tanda dan gejala penyakit terdiri dari beberapa langkah, yaitu bakteri harus dapat menembus *barrier* epitel, memasuki aliran darah dan bertahan dari serangan imun inang, menginvasi organ viseral, serta menyebabkan respon inflamasi yang bersifat destruktif.^[16-18] Patomekanisme infeksi *S. suis* pada manusia juga melewati tahapan yang sama dengan babi. Apabila individu dapat bertahan hidup dari kondisi septikemia, maka infeksi akan berlanjut dan menimbulkan manifestasi klinis meningitis. Fase infeksi dipengaruhi oleh virulensi bakteri. *S. suis* diklasifikasikan menjadi beberapa serotipe, dengan kemampuan virulensi yang berbeda-beda.^[12,19]

Struktur Anatomi dalam Patogenesis Tuli Sensorineural Pasca Meningitis *S. suis*

Struktur yang mengalami kerusakan terkait ketulian akibat meningitis yang telah dipelajari dari berbagai studi terdiri dari koklea, nervus auditori, *auditory brainstem* yang berlokasi di batang otak, dan korteks auditori.^[10] Studi klinis pada manusia maupun eksperimental pada hewan coba menunjukkan bahwa koklea adalah lokus primer dari lesi meningo-genetik. Lokus primer tersebut terdiri dari kerusakan *hair cells*, sel penyangga, *stria vascularis*, dan *spiral ligament*. Studi histopatologi dari tulang temporal manusia menunjukkan bahwa koklea adalah organ selain otak yang mengalami inflamasi pada pasien yang meninggal akibat meningitis bakterial akut.^[20] Studi eksperimental pada hewan coba kelinci dan marmut menunjukkan bahwa gangguan pendengaran akibat labirinitis meningo-genetik bakterial terkait dengan kerusakan pada stria vaskularis dan *Organ of Corti* yang mencakup *hair cells*, sel penyangga, dan terminus dari saraf pendengaran.^[10]

Penelitian yang sedang berkembang saat ini mengidentifikasi suatu struktur spesifik di koklea yang diindikasikan sebagai lokasi lesi dari tuli sensorineural pasca meningitis bakteri yang memiliki korelasi kuat dengan gangguan pendengaran kronis yaitu *Spiral Ganglion Neuron* (SGN).^[21,22] Sel SGN merupakan badan sel dari serat saraf auditori dan berada di dekat *hair cells*.^[23] Jumlah SGN pada manusia adalah sekitar 30.000 sel, sedangkan pada *guinea pig* berkisar antara 20.000 hingga 25.000 sel, dan 15.000 hingga 20.000 sel pada tikus galur Sprague Dawley (SD).^[24] Pemahaman yang lebih baik mengenai SGN harus mencakup beberapa hal. Hal tersebut mencakup biologi sel yang terdiri dari sifat sitoplasma, sitoskeletal, dan membran, kemudian koneksi koneksi perifer dan sentralnya.^[24]

Reseptor sensorik pada telinga dalam diinervasi oleh neuron sensorik dari nervus kranialis ke-VIII (vestibulokoklear).^[23] Badan sel atau soma dari neuron vestibulokoklear terletak di dua ganglion berbeda. Neuron yang terletak pada *Scarpa's ganglion* menginervasi reseptor vestibuler, sedangkan Spiral Ganglion Neuron (SGN) menginervasi *Organ of Corti*. SGN terletak di dalam *Rosenthal's spiral canal* yang memanjang di dalam modiolus. *Rosenthal's spiral canal* adalah kanal atau saluran yang dibentuk oleh kisi-kisi spiral tulang di sekitarnya, sejajar dengan labirin yang melingkar. Di dalam *Rosenthal's canal* terdapat somata atau badan sel dari SGN. Setiap badan sel memancarkan prosesus perifer yang berekstensi menuju *organ of Corti* dan prosesus sentral yang berproyeksi ke nervus auditorius.^[24]

Pada koklea mamalia yang sudah matur, SGN dapat diklasifikasikan menjadi tipe I dan II. Klasifikasi neuron dibuat berdasarkan ukuran badan sel, jumlahnya secara relatif dan karakteristik prosesus sentral dan perifernya. Serat SGN tipe I menyusun 90-95% populasi neuron pada ganglion spiralis. Sel SGN tipe I memiliki badan sel dan proyeksi bipolar yang bermielin yang menghubungkan *Inner Hair Cells* (IHCs) dan nukleus koklear dari batang otak. Prosesus perifer dari SGN tipe I

sangat tipis (<0,5 μm), tidak setebal prosesus sentralnya. Hasil pewarnaan Cresyl Violet menunjukkan bahwa sitoplasma SGN tipe I berwarna lebih mencolok dengan nukleus yang berwarna lebih pucat. SGN tipe II adalah jenis neuron pseudounipolar dan tidak bermielin yang menginervasi *Outer Hair Cells* (OHCs).^[25] Prosesus sentral dan perifer dari SGN tipe 2 memiliki ukuran yang relatif sama besar. Pada saat diberikan pewarnaan Cresyl Violet, sitoplasma SGN tipe II berwarna pucat. Adanya perbedaan pada hasil pewarnaan Cresyl Violet antara SGN tipe I dan II disebabkan oleh perbedaan kandungan *Nissl substance*.^[24]

Studi oleh Klein (2008) merangkum perbedaan keterlibatan struktur di telinga dalam pada tuli sensorineural akibat meningitis akut dan kronis. Temuan tersebut merupakan simpulan dari beberapa penelitian eksperimental yang dilakukan sebagai validasi hipotesis yang dihasilkan dari temuan klinis pada pasien. Sejak pertama kali (tahun 1923) hingga saat ini, hanya terdapat enam studi yang melaporkan gambaran histopatologi koklea pada kasus tuli sensorineural pasca meningitis di manusia. Pada kasus tuli sensorineural akibat meningitis yang bersifat akut, struktur telinga dalam yang mengalami gangguan adalah *Blood-Labyrinth Barrier* (BLB), *hair cells*, dan *Spiral Ganglion*. Pada kasus kronis, struktur yang mengalami lesi meningenik pada koklea berubah menjadi *Spiral Ganglion Neuron* (SGN), labirin (*bony occlusion*), dan BLB. Selain sistem auditori perifer, lesi pada jalur persarafan sentral di Sistem Saraf Pusat (SSP) yang disertai dengan gangguan pemrosesan sinyal auditori pasca meningitis bakterial juga diperkirakan menjadi mekanisme patogenesitas potensial.^[10] Namun, hingga kini mekanisme sentral belum diketahui secara pasti.

Mekanisme Patogenesis Tuli Sensorineural Pasca Meningitis *S. suis*

Rute Bakteri *S. suis* Menuju Lokasi Lesi

Terdapat beberapa hipotesis mengenai rute masuk dari bakteri agen penyebab meningitis menuju koklea. Rute pertama adalah melalui aliran darah. Hipotesis ini dikatakan sangat masuk akal karena infeksi *S. suis* diawali dengan bakteremia pada fase akut. Hal kedua yang mendukung hipotesis tersebut adalah struktur spiral limbus dan dinding lateral koklea yang terdiri dari stria vaskularis dan spiral ligamen adalah struktur dengan vaskularisasi tinggi.^[26] Alasan pendukung selanjutnya adalah temuan granulosit di dalam spiral ligamen.^[27] Namun, terdapat beberapa alasan yang kontra terhadap hipotesis ini. Dalam beberapa studi tidak ditemukan infeksi pada skala media, sedangkan inflamasi terjadi di skala timpani. Limbus spiralis hanya berbatasan dengan skala vestibuli dan lokasi dinding lateral koklea umumnya menghadap skala media. Hal yang dapat menjelaskan bahwa inflamasi di skala media tidak separah di skala timpani adalah kandungan kalium yang tinggi pada endolimfe. Lingkungan dengan kadar kalium tinggi dapat menjadi lingkungan yang kurang baik untuk bakteri dan granulosit sehingga hal tersebut dapat menjelaskan kurangnya inflamasi pada skala media.^[10]

Hipotesis kedua tentang rute infeksi bakteri penyebab meningitis ke dalam koklea adalah melalui nervus kranialis ke-8 (nervus vestibulokoklearis). Terdapat beberapa laporan mengenai kasus meningitis berat yang memiliki bukti inflamasi di sepanjang saraf koklea.^[20] Walaupun demikian, tidak semua kasus mengalami labirinitis supuratif dan beberapa pasien dengan labirinitis supuratif tidak memiliki sel inflamasi di modiolus.^[10] Keterlibatan struktur retrokoklearis sangat jarang terjadi dan sel inflamasi biasanya tidak ditemukan di sepanjang jaringan saraf pada model hewan coba meningitis.^[28]

Hipotesis ketiga adalah penyebaran infeksi melalui akueduktus koklearis atau duktus perilimfatik. Duktus perilimfatik menghubungkan ruang subaraknoid ke fossa kranialis posterior dengan *basal turn* dari skala timpani. Struktur duktus perilimfatik dipenuhi oleh jaringan ikat lunak, namun masih terdapat ruang yang cukup untuk dilewati oleh cairan, eritrosit, dan bakteri.^[27]

Bakteri *S. suis* masuk melalui akueduktus koklearis menuju perilimfe dan menimbulkan kerusakan saraf akibat eksotoksin.

Akueduktus koklearis yang menghubungkan ruang subaraknoid ke *basal turn* dari skala timpani merupakan lokasi yang diindikasikan menjadi perantara terjadinya labirinitis meningenik.^[10] Hal tersebut dapat digunakan untuk menjelaskan mengapa koloni bakteri dan konsentrasi sel inflamasi tinggi di *basal turn* dari skala timpani.^[20] Selain itu, osifikasi juga lebih sering terjadi di lokasi yang sama. Sehingga, dapat dijelaskan bahwa gangguan pendengaran pada frekuensi tinggi yang berhubungan dengan *basal turn* dari koklea lebih sering terjadi dibandingkan tuli frekuensi rendah yang berhubungan dengan regio apex koklea. Akueduktus koklearis yang pendek dan paten pada anak menyebabkan adanya kecenderungan tuli sensorineural terkait meningitis lebih banyak terjadi pada pasien anak dibandingkan dewasa.^[10]

Lanjutan dari infeksi meningeal dan/atau inflamasi dari ruang subaraknoid melalui akueduktus koklearis dan/atau kanalis auditoris interna ke dalam telinga dalam menyebabkan labirinitis dan konsekuensi berupa lesi pada organ target. Proses tersebut akan berujung pada ketulian. Secara umum, patogen eksternal seperti komponen dari sel bakteri sitotoksik akan menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi yang mencakup *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan Interleukin-1 (IL-1). Respon inflamasi akan terinduksi dan akhirnya menyebabkan kerusakan pada koklea. Produk sampingan dari inflamasi seperti *Nitric Oxide* (NO), *superoxide* dan *peroxynitrite* berkontribusi terhadap kerusakan BLB dan menginduksi efek sitotoksik pada *hair cells* dan SGN.^[29] Defisit lainnya mencakup iskemia koklear pasca emboli sepsis dan oklusi trombotik dari pembuluh darah kecil yang mensuplai telinga dalam dan kerusakan neuron setelah neuritis atau hipoksia.^[10]

Kerusakan *Spiral Ganglion Neuron* (SGN) dan *Hair Cells* di Koklea

Saat masa perkembangan awal dari telinga dalam pada mamalia, *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan *Neurotrophin-3* (NT-3) berperan penting sebagai neuroprotektor yang meningkatkan survival SGN.^[23] BDNF dan NT-3 diekspresikan oleh *hair cells* di *Organ of Corti*. Sebuah studi menunjukkan bahwa mencit *Brn3c3.1 null mutant* yang memiliki *hair cells* yang tidak berkembang dengan optimal karena mengalami apoptosis masif saat masa neonatal mengalami kehilangan lebih dari setengah populasi SGN.^[30] Kematian *hair cells* juga dapat berkontribusi untuk menimbulkan kematian neuron SGN akibat inaktivitas.

Apoptosis SGN sebagai sel-sel saraf aferen di koklea yang berperan penting dalam patogenesis tuli sensorineural meningenik saat ini menjadi salah satu target terapeutik yang potensial. Salah satu mekanisme biomolekuler dalam peristiwa apoptosis SGN yang saat ini banyak diteliti dengan lebih mendetail adalah aktivasi jalur RhoA GTPase-ROCK-Janus Kinase (JNK). Diketahui bahwa apoptosis SGN akibat jalur RhoA GTPase mampu dihambat pasca administrasi neurotrophin *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang disekresikan oleh sel rambut (*hair cells*) pada koklea.^[31,32]

Penurunan BDNF sebagai konsekuensi dari turunnya populasi sel *hair cells* dicurigai akibat peran dari *Cholesterol Dependent Cytolysin* (CDC). CDC merupakan kelompok protein yang bekerja dengan cara memanfaatkan kolesterol untuk menjalankan mekanisme kerjanya. Peran kolesterol dalam mekanisme kerja CDC diketahui sebagai reseptor yang memediasi pengikatan dari regio *undecapeptide* pada domain 4 CDC yang bersifat *highly conserved* dengan membran sel. Regio *undecapeptide* yang dimaksud adalah *Tryptophan (Trp)-Rich Motif* yang telah banyak diteliti pada anggota CDC lainnya.^[33] Satu-satunya protein CDC yang dimiliki oleh *S. suis* dan diketahui sebagai sitotoksin yang poten serta meningkatkan virulensi *S. suis* secara signifikan adalah *Sulysin* (SLY), sebuah protein yang dikode oleh gen *sly*, tersusun dari 497 asam amino, dan memiliki berat molekul 45 kDa (16, 34). Sifat *highly conserved* pada susunan nukleotida SLY dipertahankan selama proses evolusi.^[35]

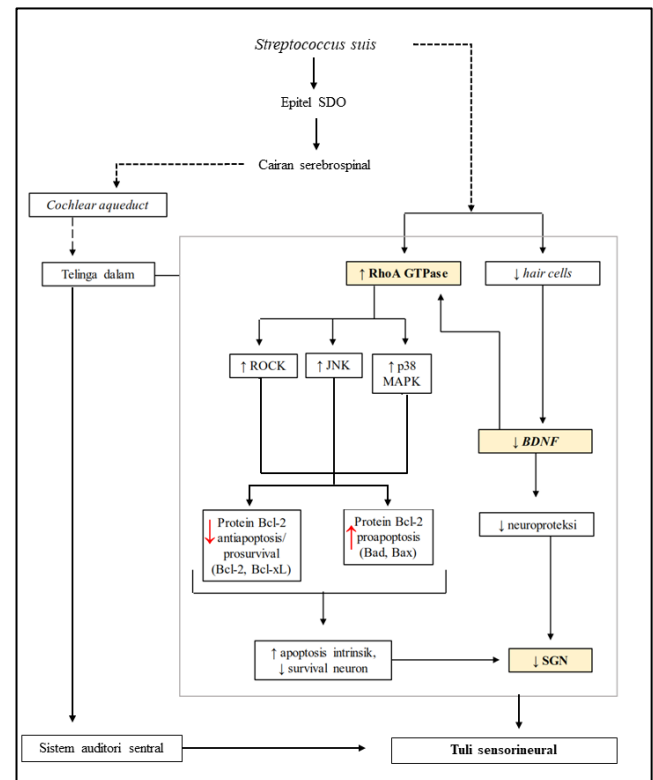
Hasil studi mengenai virulensi bakteri *S. suis* menunjukkan bahwa Suilyisin (SLY) adalah protein faktor virulen yang paling penting pada *S. suis*.^[36] Melalui sifat *cholesterol-dependent* dan sitotoksitas yang dimilikinya, efek yang ditimbulkan oleh SLY dalam patogenesis meningitis serta komplikasinya mencakup pembentukan pori pada sel endotel Sawar Darah Otak (SDO), induksi inflamasi yang memperburuk kerusakan seluler di parenkim otak dan cairan serebrospinal, serta remodelling sitoskeleton *human Brain Microvascular Endothelial Cells* (hBMEC).

Dalam perannya menginduksi efek patologis, terdapat beberapa *pathway* atau jalur persinyalan yang diinduksi oleh SLY dalam kaitannya dengan kematian neuron.^[34,36-41] Terdapat satu jalur yang sangat potensial untuk diteliti lebih lanjut terkait kematian Spiral Ganglion Neuron (SGN) di koklea yaitu aktivasi RhoA dan protein kinase turunannya (*Rho-associated kinase/ROCK*). Sebuah studi menguji efek Suilyisin (SLY) dari *S. suis* serotipe 2 dalam aktivasi RhoA GTPase *pathway*. Studi tersebut menunjukkan bahwa *ROCK-inhibitor* Y27632 yang digunakan sebagai *pretreatment* hBMEC satu jam sebelum pemberian *challenge* SLY mampu menghambat pembentukan *stress fibers*. Pembentukan *stress fibers* mengindikasikan adanya perubahan susunan konformasional dari sitoskeleton aktin. Walaupun terbukti menghambat pembentukan *stress fibers*, RhoA masih teraktivasi setelah pemberian *ROCK-inhibitor* Y27632. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa perubahan sitoskeleton aktin yang diinduksi oleh SLY bersifat *GTPase-dependent*.^[36]

Kemampuan SLY dalam mengaktivasi jalur RhoA GTPase menarik untuk diteliti lebih lanjut karena terdapat hasil studi lain yang menunjukkan bahwa kematian SGN, yaitu sel-sel saraf aferen di koklea yang berperan penting dalam patogenesis tuli sensorineural meningogenik, dipicu oleh aktivasi jalur RhoA GTPase. Diketahui bahwa survival sel SGN mengalami peningkatan dan kematian SGN akibat jalur RhoA GTPase mampu dihambat pasca administrasi neurotrophin *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang disekresikan oleh sel rambut (*hair cells*) pada koklea.^[31,32] Menariknya, diketahui bahwa kadar BDNF menurun secara signifikan setelah terjadinya kematian *hair cells* di koklea akibat pemberian CDC yaitu *Pneumolysin* pada meningitis *Streptococcus pneumoniae*. Saat ini, belum terdapat penelitian yang meneliti peran SLY pada tuli sensorineural. Sehingga, referensi peran sitotoksin SLY dalam *S. suis* pada patogenesis tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis* dipelajari melalui studi pada jenis meningitis bakteri lain yang juga memiliki eksotoksin yang tergolong ke dalam kelompok CDC.

Apoptosis *hair cells* akibat CDC pertama kali diteliti pada studi yang menguji efek pemberian *Pneumolysin*, sebuah protein eksotoksin yang dimiliki oleh *Streptococcus pneumoniae*, pada *hair cells* secara *in-vitro*.^[42] Jalur molekuler dari kematian *hair cells* pada studi tersebut diinduksi menggunakan *Pneumolysin* konsentrasi 1 ng/ μ l. Dalam studi tersebut, *Pneumolysin* memicu kematian sel *hair cells*, terutama bagian dalam (*Inner Hair Cells; IHC*) dengan cara memicu influx kalsium. Sel IHC lebih banyak mendapatkan efek negatif pasca administrasi *Pneumolysin* dibandingkan *Outer Hair Cells* (OHC; sel rambut bagian luar), diduga akibat adanya perbedaan karakteristik membran sel dan efek seluler di antara keduanya. Kalsium ekstraseluler masuk ke dalam sel melalui pori yang terbentuk akibat aktivitas pembentukan pori oleh *Pneumolysin*. Mekanisme peningkatan *Pneumolysin* pada membran plasma sel merupakan langkah awal yang krusial dalam menginduksi apoptosis sel.^[42] Studi tersebut juga menguji efek *Pneumolysin* pada SGN yang termasuk pada kultur sel yang diujikan. Pada sel SGN yang diberikan *Pneumolysin in vitro*, seluruh neuron apoptotik menunjukkan kondensasi kromatin yang jernih dan vakuola sitoplasmik. Pada konsentrasi *Pneumolysin* yang tinggi, jaringan hanya mengandung neuron apoptotik yang dikonfirmasi oleh adanya gambaran badan sel yang menyusut dan kondensasi kromatin.^[42] Tidak hanya dosis tinggi, diketahui bahwa pemberian *Pneumolysin* dosis rendah-sedang (1-5 ng/ μ l) juga sudah dapat memicu apoptosis setelah

pembentukan pori pada membran sel yang teridentifikasi berukuran 35-45 nm.^[43] Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa SGN, *hair cells*, dan BDNF saling mempengaruhi dalam patogenesis tuli sensorineural pasca meningitis. Hal ini dapat dipelajari lebih lanjut untuk mengetahui kemungkinan penyebab lesi tuli sensorineural yang bersifat bilateral pada kasus meningitis *S. suis*.^[43] Rangkuman mekanisme patogenesis dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Potensial Patogenesis Tuli Sensorineural Pasca Meningitis *S. suis*

Tuli Sensorineural Pasca Meningitis Suis: Perkembangan Terkini dan Kajian Rencana Penanggulangan

Upaya untuk mengurangi insiden dan meningkatkan kualitas hidup pasien tuli sensorineural pasca meningitis suis akan lebih optimal jika tidak hanya bertumpu pada tata laksana, tetapi juga diagnosis yang adekuat dan tindakan preventif. Hingga saat ini, implan koklea masih menjadi tumpuan dalam tata laksana tuli pasca meningitis, dan belum terdapat bukti ilmiah yang adekuat untuk memberikan rekomendasi pencegahan tuli sensorineural selain menekan laju progresivitas meningitis *S. suis*. Progresivitas penyakit meningitis *S. suis* dipengaruhi oleh penegakan diagnosis dan kecepatan pengambilan keputusan untuk tata laksana, baik farmakoterapi maupun non-farmakoterapi. Faktanya, saat ini tuli sensorineural pada pasien meningitis *S. suis* tidak terdiagnosis dengan adekuat karena skrining audiometri tidak dilakukan sebelum pasien mengeluhkan penurunan fungsi pendengaran yang bersifat berat dan sangat mengganggu. Dengan demikian, prognosis penyakit menjadi buruk dengan persentase kesembuhan yang sangat minimal.^[44] Upaya meminimalisasi risiko penularan meningitis *S. suis*, termasuk di dalamnya adalah edukasi masyarakat mengenai dampak konsumsi darah, usus, dan daging babi mentah^[11], menjadi hal yang diharapkan dapat berkontribusi dalam penurunan insiden tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis*.

Pemberian terapi deksametason diketahui dapat menurunkan insiden tuli sensorineural pada pasien dewasa dengan meningitis *S. suis*.^[2] Walaupun demikian, penggunaan steroid dosis tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien sepsis.^[45]

sehingga pemberian deksametason tidak direkomendasikan pada pasien meningitis yang juga menunjukkan tanda sepsis,^[46,47] Hasil dari sebuah studi memberikan gambaran bahwa pada pasien meningitis *S. suis*, tuli sensorineural tidak hanya berhubungan dengan penggunaan glukokortikoid, tetapi juga antibiotik yang memiliki sifat ototoksik.^[44] Hasil dari studi terkait patogenesis *S. suis* dapat dijadikan pedoman dalam desain terapi bersifat antiinflamasi, penghambat apoptosis sel neuron dan *hair cells* di koklea, peningkatan kadar faktor neurotropik, serta pengembangan antibodi anti-suilysin, sehingga kedepannya akan dapat dihasilkan terapi spesifik yang mampu menurunkan komorbiditas tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis*.

3. Kesimpulan

Tuli sensorineural masih menjadi sekuele meningitis *S. suis* yang paling sering ditemui. Studi terkait patogenesis menunjukkan hasil yang beragam, namun terdapat suatu mekanisme potensial yang melibatkan *hair cells*, BDNF, dan SGN pada koklea. Walaupun patogenesis tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis* masih belum diketahui secara pasti dan lengkap, namun tinjauan kepustakaan ini memberikan kontribusi untuk penelitian terkait *drug-prospecting* maupun upaya preventif tuli sensorineural pasca meningitis *S. suis*.

4. Ucapan Terima Kasih

Studi ini dibiayai oleh Direktorat Sumber Daya, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi melalui Program Pendidikan Magister Menuju Doktor untuk Sarjana Unggul (PMDSU).

5. Daftar Pustaka

- [1] Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317-28.
- [2] van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, van der Ende A, van de Beek D. Streptococcus suis Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004191.
- [3] Susilawathi NM, Tarini NMA, Fatmawati NND, Mayura PIB, Suryaprabha AAA, Subrata M, et al. Streptococcus suis-Associated Meningitis, Bali, Indonesia, 2014-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(12):2235-42.
- [4] Hlebowicz M, Jakubowski P, Smiatcz T. Streptococcus suis Meningitis: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019;19(8):557-62.
- [5] Donsakul K, Dejthavorn C, Witoonpanich R. Streptococcus suis infection: clinical features and diagnostic pitfalls. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(1):154-8.
- [6] Choi SM, Cho BH, Choi KH, Nam TS, Kim JT, Park MS, et al. Meningitis caused by Streptococcus suis: case report and review of the literature. *J Clin Neurol*. 2012;8(1):79-82.
- [7] Rumsamechan S, Sribusara P. Streptococcus suis meningitis: the newest serious infectious disease. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(5):654-8.
- [8] Sena Esteves S, Carvalho De Almeida J, Abrunhosa J, Almeida ESC, Arshad Q. Pig's ear: Streptococcus suis Meningitis and its associated inner ear implications. *IDCases*. 2017;10:55-7.
- [9] Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1015-25.
- [10] Klein M, Koedel U, Kastenbauer S, Pfister HW. Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection*. 2008;36(1):2-14.
- [11] Fongcom A, Pruksakorn S, Netsirisawan P, Pongprasert R, Onsibud P. Streptococcus suis infection: a prospective study in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40(3):511-7.
- [12] Goyette-Desjardins G, Auger JP, Xu J, Segura M, Gottschalk M. Streptococcus suis, an important pig pathogen and emerging zoonotic agent-an update on the worldwide distribution based on serotyping and sequence typing. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3(6):e45.
- [13] King SJ, Heath PJ, Luque I, Tarradas C, Dowson CG, Whatmore AM. Distribution and genetic diversity of suilysin in Streptococcus suis isolated from different diseases of pigs and characterization of the genetic basis of suilysin absence. *Infect Immun*. 2001;69(12):7572-82.14.
- [14] Segura M, Fittipaldi N, Calzas C, Gottschalk M. Critical Streptococcus suis Virulence Factors: Are They All Really Critical? *Trends Microbiol*. 2017;25(7):585-99.
- [15] Feng Y, Zhang H, Wu Z, Wang S, Cao M, Hu D, et al. Streptococcus suis infection: an emerging/reemerging challenge of bacterial infectious diseases? *Virulence*. 2014;5(4):477-97.
- [16] Lun S, Perez-Casal J, Connor W, Willson PJ. Role of suilysin in pathogenesis of Streptococcus suis capsular serotype 2. *Microbial Pathogenesis*. 2003;34(1):27-37.
- [17] Meng F, Wu NH, Seitz M, Herrler G, Valentin-Weigand P. Efficient suilysin-mediated invasion and apoptosis in porcine respiratory epithelial cells after streptococcal infection under air-liquid interface conditions. *Sci Rep*. 2016;6:26748.
- [18] Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, Triller A, Bessis A. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(4):E197-205.
- [19] Pan Z, Ma J, Dong W, Song W, Wang K, Lu C, et al. Novel variant serotype of streptococcus suis isolated from piglets with meningitis. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(3):976-85.
- [20] Merchant SN, Gopen Q. A human temporal bone study of acute bacterial meningogenic labyrinthitis. *Am J Otol*. 1996;17(3):375-85.
- [21] van de Beek D, de Gans J. Meningitis-associated hearing loss: protection by adjunctive antioxidant therapy. *Ann Neurol*. 2004;55(4):597-8; author reply 8.
- [22] Yamamoto K, Gotoda T, Kusano C, Liu J, Yasuda T, Itoi T, et al. Severe Acute Cholangitis with Complications of Bacterial Meningitis Associated with Hearing Loss. *Intern Med*. 2015;54(14):1757-60.
- [23] Carricondo F, Romero-Gomez B. The Cochlear Spiral Ganglion Neurons: The Auditory Portion of the VIII Nerve. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019;302(3):463-71.
- [24] Nayagam BA, Muniak MA, Ryugo DK. The spiral ganglion: connecting the peripheral and central auditory systems. *Hear Res*. 2011;278(1-2):2-20.
- [25] Barclay M, Ryan AF, Housley GD. Type I vs type II spiral ganglion neurons exhibit differential survival and neurogenesis during cochlear development. *Neural Dev*. 2011;6:33.
- [26] Shi X. Pathophysiology of the cochlear microcirculation. *Hear Res*. 2011;282(1-2):10-24.
- [27] Klein M, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S. Meningitis-associated hearing loss: protection by adjunctive antioxidant therapy. *Ann Neurol*. 2003;54(4):451-8.
- [28] Kastenbauer S, Klein M, Koedel U, Pfister HW. Reactive nitrogen species contribute to blood-labyrinth barrier disruption in suppurative labyrinthitis complicating experimental pneumococcal meningitis in the rat. *Brain Res*. 2001;904(2):208-17.
- [29] Aminpour S, Tinling SP, Brodie HA. Role of tumor necrosis factor-alpha in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *Otol Neurotol*. 2005;26(4):602-9.
- [30] Xiang M, Maklad A, Pirvola U, Fritzsche B. Brn3c null mutant mice show long-term, incomplete retention of some afferent inner ear innervation. *BMC Neurosci*. 2003;4:2.
- [31] Agterberg MJ, Versnel H, van Dijk LM, de Groot JC, Klis SF. Enhanced survival of spiral ganglion cells after cessation of treatment with brain-derived neurotrophic factor in deafened guinea pigs. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2009;10(3):355-67.
- [32] Harre J, Heinkele L, Steffens M, Warnecke A, Lenarz T, Just I, et al. Potentiation of Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Protection of Spiral Ganglion Neurons by C3 Exoenzyme/Rho Inhibitor. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:602897.
- [33] Dowd KJ, Farrand AJ, Tweten RK. The cholesterol-dependent cytolysin signature motif: a critical element in the allosteric pathway that couples membrane binding to pore assembly. *PLoS Pathog*. 2012;8(7):e1002787.
- [34] Takeuchi D, Akeda Y, Nakayama T, Kerdsin A, Sano Y, Kanda T, et al. The contribution of suilysin to the pathogenesis of Streptococcus suis meningitis. *J Infect Dis*. 2014;209(10):1509-19.
- [35] Xu L, Huang B, Du H, Zhang XC, Xu J, Li X, et al. Crystal structure of cytotoxin protein suilysin from Streptococcus suis. *Protein Cell*. 2010;1(1):96-105.

- [36] Lv Q, Hao H, Bi L, Zheng Y, Zhou X, Jiang Y. Suilysin remodels the cytoskeletons of human brain microvascular endothelial cells by activating RhoA and Rac1 GTPase. *Protein Cell*. 2014;5(4):261-4.
- [37] Auger JP, Christodoulides M, Segura M, Xu J, Gottschalk M. Interactions of *Streptococcus suis* serotype 2 with human meningeal cells and astrocytes. *BMC Res Notes*. 2015;8:607.
- [38] Seitz M, Baums CG, Neis C, Benga L, Fulde M, Rohde M, et al. Subcytolytic effects of suilysin on interaction of *Streptococcus suis* with epithelial cells. *Vet Microbiol*. 2013;167(3-4):584-91.
- [39] Seitz M, Beineke A, Singpiel A, Willenborg J, Dutow P, Goethe R, et al. Role of capsule and suilysin in mucosal infection of complement-deficient mice with *Streptococcus suis*. *Infect Immun*. 2014;82(6):2460-71.
- [40] Tenenbaum T, Asmat TM, Seitz M, Schrotten H, Schwerk C. Biological activities of suilysin: role in *Streptococcus suis* pathogenesis. *Future Microbiol*. 2016;11:941-54.
- [41] Zhang S, Zheng Y, Chen S, Huang S, Liu K, Lv Q, et al. Suilysin-induced Platelet-Neutrophil Complexes Formation is Triggered by Pore Formation-dependent Calcium Influx. *Sci Rep*. 2016;6:36787.
- [42] Beurg M, Hafidi A, Skinner L, Cowan G, Hondarrague Y, Mitchell TJ, et al. The mechanism of pneumolysin-induced cochlear hair cell death in the rat. *J Physiol*. 2005;568(Pt 1):211-27.
- [43] Bonev BB, Gilbert RJ, Andrew PW, Byron O, Watts A. Structural analysis of the protein/lipid complexes associated with pore formation by the bacterial toxin pneumolysin. *J Biol Chem*. 2001;276(8):5714-9.
- [44] Rayanakorn A, Katip W, Goh BH, Oberdorfer P, Lee LH. A risk scoring system for predicting *Streptococcus suis* hearing loss: A 13-year retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228488.
- [45] Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;23(8):1430-9.
- [46] Ahsan T, Shahid M, Mahmood T, Jabeen R, Jehangir U, Saleem M, et al. Role of dexamethasone in acute bacterial meningitis in adults. *J Pak Med Assoc*. 2002;52(6):233-9.
- [47] de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study I. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549-56.