

REVIEW ARTICLE

Patogenisitas dan virulensi *Burkholderia* sp. sebagai patogen oportunistis

Conny Riana Tjampakasari¹

ABSTRAK

Di antara genus *Burkholderia* terdapat dua spesies yang menjadi perhatian dalam bidang kesehatan, yaitu *B. pseudomallei* dan *B. cepacia*. Kedua bakteri ini menyebabkan masalah klinis yang berbeda. Penyakit melioidosis kerap disebabkan oleh *B. pseudomallei*, sedangkan *B. cepacia complex* (Bcc) seringkali ditemukan pada pasien *cystic fibrosis* (CF). *Burkholderia pseudomallei* merupakan kelompok bakteri patogen *intracellular* Gram negatif, memiliki bentuk seperti peniti. Demikian pula *B. cepacia* merupakan kelompok bakteri Gram negatif basil serta mempunyai flagel polar multitrik. *B. pseudomallei* memiliki kemampuan untuk menginfeksi berbagai jenis sel dan menghindari respon imun manusia. Bakteri ini masuk melalui kulit atau selaput lendir dan bereplikasi di sel epitel. Di dalam sel inang, bakteri bergerak dengan menginduksi polimerisasi aktin inang, mendesak dinding membran membentuk tonjolan yang meluas ke sel lain. Tonjolan ini menyebabkan sel tersebut bergabung, membentuk sel raksasa berinti (*multinucleated giant cell*/MNGC). Setelah memasuki saluran pernafasan pasien penderita CF, *B. cepacia* menempel pada permukaan sel mukosa ataupun sel epitel inang. Lapisan mukus yang menebal pada paru mendukung efikasi antimikrobia dan meningkatkan respon inflamasi. Kemampuan untuk melewati barrier epitelial dan menemukan akses ke aliran darah hanya dimiliki oleh strain kelompok ini. Faktor virulensi bertugas membantu proses invasi sel inang oleh bakteri patogen. Secara umum, kedua spesies ini memiliki jenis faktor virulensi yang sama, diantaranya adalah *intracellular survival*, *quorum sensing*, *adherence factor*, sistem sekresi, lipopolisakarida (LPS) dan eksopolisakarida (EPS), biofilm, toksin dan resistensi antimikrobia.

Kata kunci: *B. pseudomallei*, *B. cepacia*, patogenesis, virulensi

¹ Departemen Mikrobiologi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Indonesia

Korespondensi:

Conny Riana Tjampakasari
Departemen Mikrobiologi, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Indonesia
Jalan Pegangsaan Timur No. 16
Jakarta, Indonesia 10320
Email:
connyrianat@yahoo.com

J Biomedika Kesehat 2021;4(1):27-36
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2021.
v4.27-36

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Pathogenicity and virulence of *Burkholderia* sp. as an opportunistic pathogen

Among the *Burkholderia* genus, there are two species of concern in the health sector, namely *B. pseudomallei* and *B. cepacia*. These bacteria cause different clinical problems. Melioidosis is often caused by *B. pseudomallei*, whereas *B. cepacia* complex (Bcc) is often seen in cystic fibrosis (CF) patients. *B. pseudomallei* is a group of Gram-negative bacteria intracellular pathogenic bacteria, have a pin-like shape. *B. cepacia* is a group of Gram-negative bacteria bacilli and has multithric polar flagellum. *B. pseudomallei* has the ability to infect various types of cells and avoid human immune responses. These bacteria enter through the skin or mucous membranes and replicate in epithelial cells. Within the host cell, bacteria move by including polymerization of the host actin, pushing against the host membrane walls to form protrusions that extend to other cells. This protrusions causes the cells to join together, forming multinucleated giant cell (MNGC). After entering the respiratory tract of CF patients, *B. cepacia* attaches to the surface of the mucosal cells or host epithelial cells. The thickened mucus layer of the lungs supports antimicrobial efficacy and enhances the inflammatory response. The ability to pass through the epithelial barrier and find access to the bloodstream belongs only to the strains of this group. Virulence factors are responsible for assisting the invasion of host cells by pathogenic bacteria. In general, these species have the same virulence factors, including intracellular survival, quorum sensing, adherence factor, secretion system, lipopolysaccharide (LPS) and exopolysaccharides (EPS), biofilm, toxins and antimicrobial resistance.

Keywords: *B. pseudomallei*, *B. cepacia*, pathogenesis, virulence

PENDAHULUAN

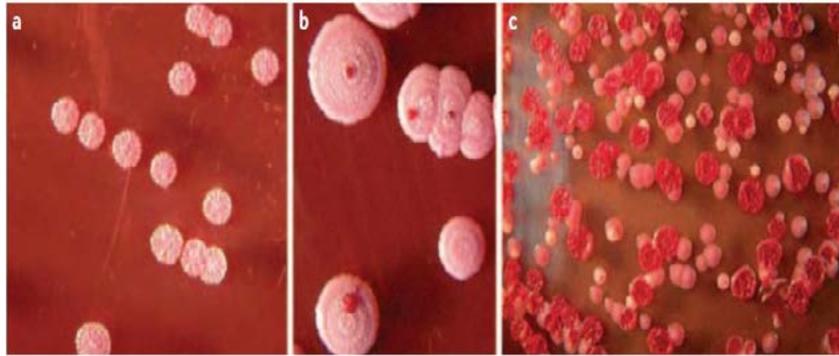
Burkholderia merupakan salah satu bakteri patogen yang menyerang manusia. Ada dua hal dari genus ini yang menjadi perhatian dalam bidang kesehatan, yaitu penyakit melioidosis yang disebabkan oleh spesies *B. pseudomallei* serta kelompok spesies *Burkholderia cepacia* complex (Bcc), merupakan patogen oportunistis yang dapat menyebabkan infeksi pada orang yang sudah memiliki infeksi paru sebelumnya atau orang dengan sistem imun yang lemah seperti pada pasien *cystic fibrosis* (CF).⁽¹⁾ Melioidosis merupakan penyakit infasif endemik pada negara-negara Asia Tenggara dan Australia Utara. Gejala klinis yang ditunjukkan sangat beragam, mulai dari septikemia dan pneumonia akut, abses akut lokal hingga infeksi subkutan yang dapat berkembang menjadi penyakit simtomatik.^(2,3) Gejala klinik yang disebabkan oleh *B. pseudomallei* akan timbul bergantung pada kondisi inang yang terinfeksi. Kasus septikemia yang terjadi di Thailand, sekitar 20% diperkirakan disebabkan oleh melioidosis, dengan angka kematian sekitar 40% terhadap pasien yang sudah ditangani.^(4,5) Di Indonesia diperkirakan sekitar 20.000 kasus melioidosis terjadi setiap tahun. Dari angka tersebut, sekitar 10.000 diantaranya berpotensi kematian. Setelah dilakukan observasi dan pengumpulan data mengenai kasus melioidosis terlapor di Indonesia, diketahui terdapat 146 kasus yang dikonfirmasi sebagai melioidosis, dengan 70 diantaranya menunjukkan gejala klinik pneumonia. Secara keseluruhan diketahui angka kematian dari jumlah

kasus tersebut adalah 43%.⁽⁶⁾

Cystic fibrosis adalah penyakit keturunan yang menyebabkan lendir-lendir di dalam tubuh menjadi kental dan lengket. CF bukanlah penyakit menular namun penderitanya lebih rentan tertular infeksi bila berdekatan atau bersentuhan dengan penderita penyakit infeksi.⁽⁷⁾ Bcc dulu dikenal sebagai *Pseudomonas cepacia* merupakan kelompok dari 17 spesies yang secara genetik dan fenotip bersifat similiar. Penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa infeksi Bcc paling banyak menyebar lewat pernapasan dengan 53.6% berasal dari ICU dan 44.7% berasal dari kamar perawatan. Sampel sebesar 52.5% berasal dari darah, 22.5% berasal dari pus dan 5% berasal dari sputum.⁽⁸⁾ Meskipun kedua bakteri ini berasal dari genus yang sama, namun *B. pseudomallei* dan *B. cepacia* menyebabkan masalah klinis yang berbeda. Berdasarkan hal tersebut kajian mengenai faktor virulensi dan patogenesis kedua spesies ini akan sangat membantu guna diagnosis dan identifikasi kedua spesies ini.

***Burkholderia* sebagai patogen infeksi pada manusia**
***Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*)**

B. pseudomallei merupakan kelompok bakteri patogen intraseluler Gram negatif. Bakteri ini sering digambarkan memiliki bentuk seperti peniti. *B. pseudomallei* bersifat oksidase positif dan dapat dibedakan dari *B. thailandensis* yang kurang patogen berdasarkan kemampuannya mengasimilasi arabinosa. Sedangkan untuk



Gambar 1. Pertumbuhan koloni *B. pseudomallei* pada agar Ashdown⁽⁹⁾

Pertumbuhan koloni setelah inkubasi pada 37°C selama tiga hari yang menunjukkan variasi bentuk koloni dari sampel yang sama. a. Koloni kecil. b. Koloni kering. c. Koloni kering dan berkerut.

membedakan spesies ini dengan *Burkholderia mallei* adalah dengan melihat motilitasnya pada pewarnaan *hanging drop*.⁽⁹⁾ Apabila ditumbuhkan pada kultur media, mikorganismenya akan menunjukkan pola morfologi koloni yang berbeda satu sama lain. Namun secara umum, koloni yang tumbuh akan terlihat kecil dan halus pada masa awal pertumbuhan, kemudian menjadi kering dan berkerut seiring masa inkubasi yang semakin lama.⁽⁹⁾ Variasi bentuk koloni bakteri ini pada agar Ashdown dapat dilihat pada Gambar 1.

Bakteri ini bersifat saprofit, bertransmisi dengan cara kontak dengan tanah dan air yang terkontaminasi. Patogen ini dapat masuk melalui inhalasi, aspirasi, serta melalui abrasi kulit. Di antara sekian banyak anggota genus *Burkholderia*, spesies *B. pseudomallei* merupakan yang paling patogen, bersama genus *B. mallei* serta *B. cepacia*.⁽⁹⁾ Selain menginfeksi manusia, *B. pseudomallei* mempunyai jangkauan infeksi yang cukup luas. Dilaporkan bahwa bakteri ini dapat menginfeksi hewan-hewan domestik seperti anak sapi, kambing serta babi. Sedangkan kasus sporadik atau *small outbreak* melaporkan bahwa bakteri spesies ini dapat menginfeksi monyet, orang utan, kangguru, wallabi, rusa, kerbau, sapi, unta, llama, zebra, koala, anjing, kucing, kuda, tikus, hamster, kelinci, tupai, anjing laut, lumba-lumba serta buaya.⁽¹⁰⁾

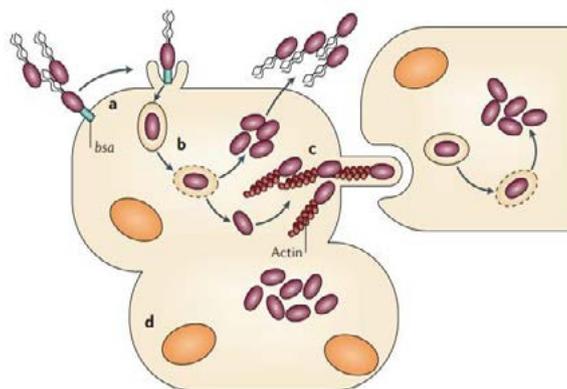
Faktor risiko yang dapat terjadi setelah infeksi bakteri ini dapat berupa diabetes mellitus, disfungsi ginjal serta penurunan fungsi imunitas. Hal-hal tersebut terjadi sebagai dampak dari penggunaan obat untuk penyembuhan penyakit melioidosis. Pada kelompok lansia dilaporkan sering terjadi melioidosis *cutaneous* dan pulmonari.⁽¹¹⁾ Mikroorganismenya ini mempunyai kemampuan untuk berubah menjadi laten dan

kembali meningkatkan jumlah pertumbuhannya pada saat-saat tertentu. *B. pseudomallei* dapat menginvasi sel non-fagositik, hidup dan berproliferasi dalam fagosom. Bakteri ini mampu menempel pada sel epitel faring dan beberapa jenis sel *line* lainnya.^(12,13)

Kesalahan identifikasi pada *B. pseudomallei* yang sering terjadi disebabkan oleh tidak adanya gejala klinis spesifik yang muncul akibat infeksi. Gejala yang ditunjukkan oleh penyakit melioidosis dapat sangat bervariasi, yaitu bisa berupa pneumonia hingga sepsis.⁽¹⁴⁾ Secara genetik, spesies *B. pseudomallei* dan *B. mallei* memiliki kemiripan sehingga menyebabkan sulitnya identifikasi serta pemisahan kedua spesies ini antar satu sama lain. Namun berdasarkan literatur, diketahui bahwa mutasi *frame-shift* pada yang dikode oleh gen *motB* milik *B. mallei* dapat digunakan sebagai primer *duplex PCR*.^(15,16)

***Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*)**

B. cepacia merupakan kelompok bakteri Gram negatif basil, tidak dapat membentuk spora, bersifat aerobik, katalase dan oksidase positif serta mempunyai flagel polar. Suhu optimal pertumbuhan *B. cepacia* adalah 30-35°C. *B. cepacia* dinyatakan sebagai bakteri *ubiquitous*. Namun habitat alaminya pada tanah, air dan tumbuhan. Infeksi bakteri ini sering diasosiasikan dengan berbagai masalah kesehatan, diantaranya endokarditis, infeksi luka, infeksi saluran kemih akibat keteter dan bakterimia.^(17,18) Bakteri ini merupakan patogen oportunistik pada pasien dengan kelainan sistem imun, terutama pada pasien dengan penyakit *granulomatous* dan CF.⁽⁹⁾ Berapa kelompok populasi spesifik yang rentan terhadap infeksi bakteri ini antara



Gambar 2. Aktivitas *B. pseudomallei* sebagai patogen intraseluler⁽²⁶⁾

a. BSA menginvasi. b. Endositosis. c. Induksi pembentukan tonjolan.
d. Pergerakan sel akibat fagosit sel tetangga

lain lansia, anak-anak, pengidap kanker, wanita hamil serta pasien penderita penyakit kronis. Namun kondisi paling serius yang disebabkan oleh infeksi bakteri ini adalah pneumonia atau infeksi bakteri pada paru khususnya CF.⁽¹⁹⁾ Mikroorganisme ini menyebabkan tiga masalah penting pada kelompok penderita CF, yaitu multi resisten terhadap agen antimikrobia, transmisi antar manusia (secara nosokomial ataupun non-nosokomial) serta menyebabkan sindrom *cepacia*.^(20,21) Sindrom *cepacia* merupakan pneumonia yang sering diasosiasikan dengan septikemia.⁽²¹⁾

Genus *Burkholderia* terdiri lebih dari 60 spesies. Analisis lebih lanjut menggunakan 16S RNA menunjukkan bahwa *B.cepacia* dapat dikelompokkan ke dalam kelompok yang mempunyai kekerabatan lebih dekat, yaitu sering disebut dengan *B. cepacia complex* (Bcc).⁽²²⁾ Potensi risiko transmisi *B. cepacia* dapat terjadi langsung antara manusia atau secara tidak langsung melalui bahan yang terkontaminasi. Namun dari sebuah penelitian dinyatakan bahwa *B.cepacia* tidak berhasil dikultur dari alat-alat kesehatan dan bagian permukaan ruangan perawatan pasien sindrom *cepacia*. Hal ini menunjukkan bahwa transmisi langsung antar manusia merupakan jalur infeksi utama oleh bakteri ini. Disebutkan bahwa kontak sosial yang terjadi secara rutin antar saudara, pertukaran sekret pernafasan dapat meningkatkan faktor infeksi.⁽²³⁾

Patogenesis dan faktor virulensi

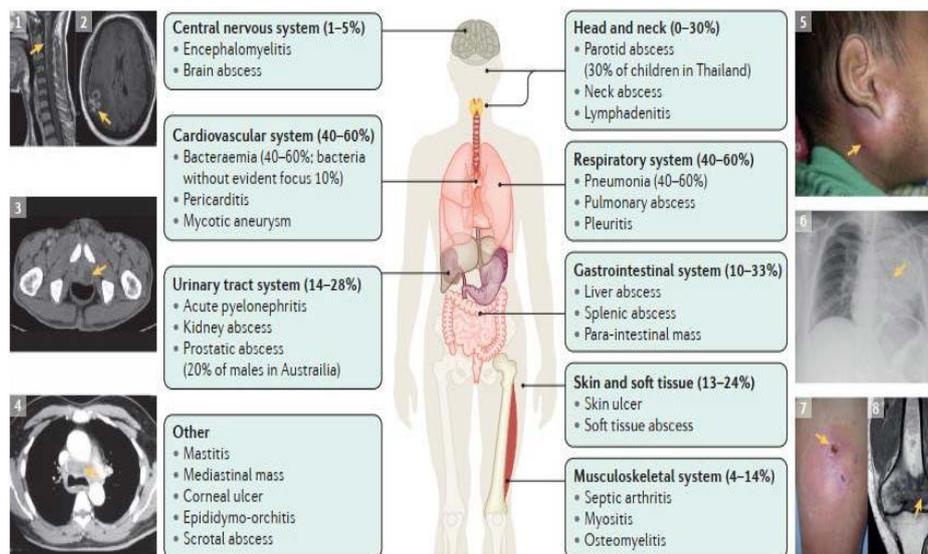
Jalur patogenesis dan faktor virulensi merupakan dua hal yang berhubungan sangat erat dan tidak dapat dipisahkan antara satu sama lainnya. Meskipun jalur patogenesis antara *B.*

pseudomallei dan *B. cepacia* sedikit berbeda, jenis-jenis faktor virulensi yang dimiliki oleh kedua spesies ini hampir sama secara keseluruhan.

Patogenesis

B. pseudomallei memiliki kemampuan untuk menginfeksi berbagai jenis sel dan menghindari respon imun manusia. Bakteri ini masuk pertama kali pada kulit atau selaput lendir dan bereplikasi di sel epitel. Dalam aliran darah, bakteri dapat menginfeksi fagosit dan non-fagosit *B. pseudomallei* menggunakan flagela untuk bergerak mendekati sel inang, kemudian menempel pada sel menggunakan berbagai protein adhesi yang dimilikinya, termasuk protein pilus tipe IV *PilA* serta protein adhesi *BoaA* dan *BoaB*. Sebagian kemampuan adhesi bakteri ini bergantung pada keberadaan protein *Protease-activated receptor-1* pada permukaan sel endotel, trombosit dan monosit sel inang. Selanjutnya, bakteri memasuki sel pejamu melalui endositosis, berakhir di dalam vesikel endositik. Saat pH kantung vesikel menjadi asam, protein protein membantu proses lepasnya *B. pseudomallei* ke dalam sel inang dan memungkinkan bakteri untuk melarikan diri, serta lepas dalam sitoplasma inang. Pada saat berada di sitoplasma, bakteri menghindari pejamu menggunakan berbagai protein efektor, contohnya *BopA*. Bakteri pun mereplikasi dalam sitoplasma inang.^(24,25)

Di dalam sel inang, bakteri bergerak dengan menginduksi polimerisasi aktin inang, mendorong bakteri ke depan. Dorongan oleh aktin menyebabkan bakteri mendesak dinding membrane inang, mendorong ke arah luar sehingga terbentuk protusi berupa tonjolan yang



Gambar 3. Beberapa manifestasi klinis penyakit melioidosis⁽³⁾

meluas ke sel tetangga. Tonjolan ini menyebabkan sel tetangga berfusi, sehingga terbentuk *Multi Nucleous Giant Cell* (MNGC). MNGC akan membentuk plak berupa area bening sentral dengan cincin sel yang menyatu, menyediakan tempat bagi bakteri untuk replikasi lebih lanjut atau infeksi laten. Proses yang sama dalam neuron yang terinfeksi memungkinkan bakteri untuk melakukan perjalanan melalui saraf di sumsum tulang belakang dan otak, yang menyebabkan peradangan otak dan sumsum tulang belakang.⁽²⁶⁾

B. pseudomallei mampu menyerang banyak jenis sel, termasuk sel epitel dan dapat bertahan hidup serta berkembang biak untuk waktu yang lama dalam sel fagosit. Sistem *Burkholderia* apparatus sekresi (BSA), mengkode protein yang diperlukan untuk invasi, melarikan diri dari fagosom dan penyebaran antar sel (Gambar 2). Setelah masuk dalam sel, *B. pseudomallei* dapat keluar dari vakuola endositosis ke sitoplasma dengan melisis membran endosom. Setelah *B. pseudomallei* berada di dalam sitoplasma, bakteri ini akan menginduksi pembentukan tonjolan pada salah satu ujung sel bakteri menggunakan aktin sebagai bahannya. Pergerakan dari sel ke sel terjadi saat bakteri saat sel tetangga memfagosit tonjolan ini. Hal ini memungkinkan bakteri ini untuk berpindah tanpa terpapar antibodi ataupun molekul-molekul yang merupakan perangkat sistem imun. Setelah berada pada sel selanjutnya, hal-hal yang terjadi sebelumnya akan terulang kembali.⁽²⁶⁾

Selain menyebar dari sel ke sel, *B.*

pseudomallei juga dapat menyebar melalui aliran darah, menyebabkan sepsis. Bakteri ini dapat bertahan hidup dalam *antigen presenting cells* (APC) dan sel dendritik sehingga sel-sel tersebut bertindak sebagai kendaraan yang mengangkut bakteri ke dalam sistem limfatik, membantu penyebaran bakteri ini ke seluruh tubuh.⁽²⁶⁾

Jalur patogenesis *B.cepacia* dapat dijelaskan berdasarkan perjalanan kelompok bakteri Bcc pada umumnya. Bakteri Bcc merupakan bakteri patogen oportunistik yang bersifat membahayakan pasien penderita CF. Setelah memasuki saluran pernafasan pasien penderita CF, kelompok bakteri ini harus menempel pada permukaan sel mukosa taupun sel epitel *host*. Pada kasus CF, lapisan mukus yang menebal pada paru-paru menyediakan lingkungan yang sangat mendukung untuk proses kolonisasi, yang menyebabkan penurunan efikasi antimikrobia, dan meningkatkan respon inflamasi. Kemampuan untuk melewati *barrier* epitel dan menemukan akses ke aliran darah hanya dimiliki oleh *strain* kelompok Bcc, karena patogen lain yang ditemukan pada spesimen penderita CF tidak menyebabkan bakteremia. Epitelium pada saluran udara mempunyai peranan yang sangat penting dalam perkembangan penyakit CF melalui produksi beberapa jenis sitokin, kemokin, enzim inflamator, serta molekul-molekul adhesin.⁽²⁷⁾

Beberapa studi menggambarkan cara invasi dan pertahanan kelompok Bcc pada sel epitel. Beberapa mekanisme berbeda dapat

dilakukan oleh anggota kelompok bakteri Bcc, seperti invasi menggunakan biofilm, penyusunan kembali sitoskeleton, serta penetrasi parasitosis. Saat interaksi dengan sel host penderita CF, beberapa faktor virulensi dianggap memainkan peran penting untuk keberhasilan patogenisitas, meskipun kontribusi masing-masing faktor tersebut masih harus di pelajari lebih lanjut. Permukaan struktur bakteri seperti LPS, flagela dan pili juga penting dalam interaksi bakteri dan *host* penderita CF. Flagela, pili dan adhesin 22-kDa berperan penting dalam motilitas pada sel inang. LPS Bcc dapat menginduksi respon imun yang kuat kerusakan sel inang.^(4,26,27)

Faktor virulensi

Faktor virulensi berperan membantu proses invasi sel pejamu oleh bakteri patogen. Secara umum, kedua spesies ini memiliki jenis faktor virulensi yang sama. Beberapa faktor tersebut diantaranya: *intracellular survival*, *quorum sensing*, *adherence factor*; sistem sekresi, LPS dan EPS, biofilm, toksin, dan resistensi antimikrobia.⁽⁴⁾

Intracellular survival

B. pseudomallei dan *B. cepacia* dapat menyerang sel fagositik dan sel non-fagositik. Bakteri bereplikasi secara intraseluler, menyebabkan lisis sel, menyebar dan menginfeksi sel-sel yang berdekatan. Proses ini menyebabkan gejala akut, yang bisa bervariasi tergantung pada jaringan atau organ yang terinfeksi. *B. pseudomallei* dapat berkembang biak di dalam sel fagosit termasuk neutrofil, monosit dan makrofag tanpa mengaktifkan respons bakterisida. Meskipun deteksi fusi lisosom dalam makrofag yang terinfeksi *B. pseudomallei* menunjukkan bahwa degradasi patogen dapat terjadi sampai batas tertentu, proliferasi bakteri yang masih hidup akhirnya membanjiri makrofag. Sedangkan Bcc dipercaya dapat menghambat maturasi fagolisosom pada makrofag.^(26,27)

Quorum sensing

Quorum sensing (QS) merupakan sistem komunikasi sel pada bakteri Gram negatif untuk koordinasi ekspresi gen menggunakan *N-acyl-homoserine lactones* (AHLs). Beberapa kandidat faktor virulensi dikendalikan oleh

quorum-sensing, seperti aktivitas siderofor, fosfolipase C dan pembentukan biofilm.⁽²⁸⁾ Pada *B. pseudomallei*, sintesis *N-acyl-homoserine lactones* (AHLs) dikode oleh gen homolog *luxI* dan *luxR*. QS sangat mempengaruhi faktor virulensi yang lain, seperti dalam regulasi sintesis siderofor, serta sebagai regulasi transkripsi gen-gen yang berperan dalam kolonisasi dan kemampuan bertahan hidup yang lebih lama. Anggota kelompok bakteri Bcc memiliki lebih dari satu sistem QS yang berperan dalam mekanisme adaptasi perubahan lingkungan secara cepat. QS mengatur ekspresi berbagai faktor virulensi, seperti toksin, protease, lipase dan siderofor. Bentuk motilitas *swarming* dan sintesis biofilm juga diatur oleh QS dalam Bcc.⁽²⁴⁾

Menariknya, bakteri Bcc dapat mengenali molekul QS yang dimiliki oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini membuktikan bahwa adanya kemungkinan komunikasi interspesies pada pasien CF yang terinfeksi *P. aeruginosa* dan *B. cepacia*.⁽²⁴⁾ Produksi siderofor seperti piolesin, asam salisilat, sebakitin dan ornibaktin juga berkontribusi untuk patogenesis Bcc. Selain berfungsi sebagai akuisitor zat besi, siderofor sekaligus berperan dalam pembentukan luka pada jaringan dengan melisis sel. Besi yang berikatan dengan piolesin terbukti sebagai katalisator pembentukan radikal hidroksil (OH). Hal ini kemudian akan menyebabkan injuri pada pembuluh arteri pada paru, sel endotel serta sel epitel.^(24,27)

Adherence factor

B. pseudomallei memiliki beberapa *adherence factor* yang disandi oleh gen-gen yang berbeda dengan fungsi yang berbeda. Beberapa faktor tersebut di antaranya adhesin *type V secretion system* (TVSS) *autotransporter* yang berperan dalam penempelan dan replikasi intrasel, adhesin T5SS *trimeric autotransporter* yang bertugas dalam penempelan pada sel spesifik mukosa epitel dan perlindungan terhadap sistem komplemen, serta flagelin yang berperan dalam pembentukan flagel.⁽²⁸⁾

Sistem sekresi sel

Sistem sekresi penting untuk interaksi antara bakteri dengan sel pejamu eukariotik. Sistem ekskresi akan mengirimkan protein ke lingkungan dan sel inang. Protein yang dikeluarkan dapat mempengaruhi respon dari sel inang. Sekresi

protein juga terlibat dalam transportasi berbagai molekul, bahkan molekul- molekul yang merupakan faktor virulensi lain, seperti untuk transport protease, hemolisin, dan adhesin. Peranan penting inilah yang membuat keberadaan sistem sekresi sangat penting untuk virulensi dan kelangsungan hidup bakteri penginfeksi.⁽²⁴⁾

B. pseudomallei diketahui sebagai salah satu spesies dengan jumlah sistem sekresi paling banyak, namun sistem sekresi yang diduga mempunyai andil dalam virulensi *B. pseudomallei* adalah *type III secretion system* (TIISS). Pada organisme lain, T3SS berfungsi untuk mengantarkan molekul ke sel *host* guna memfasilitasi invasi dan survival dalam fagosom serta vesikel endositik sel.⁽²⁹⁾ Pada kelompok Bcc, *type VI secretion system* (TVISS) diketahui memiliki peran dalam reduksi NADPH oksidase dan mengaktifasi inflamasi, meskipun efektor yang berperan dalam sistem sekresi ini belum diketahui. Sistem sekresi ini juga akan meningkatkan aktivasi caspase-1. Beberapa penelitian terbaru, mengungkapkan bahwa T6SS berperan dalam sekresi efektor *type II secretion system* (TIISS).^(29,30) T2SS berperan dalam produksi enzim lipase ekstraseluler. Bersama metalloproteases dan serin protease, lipase memainkan peran yang berkaitan langsung dengan interaksi bakteri patogen dan sel epitel. Sedangkan metalloprotease dan serin protease berperan dalam proteolisis matriks ekstraseluler. Produksi lipase dianggap berperan dalam invasi dan produksinya didistribusikan secara luas.^(29,30)

Lipopolisakarida (LPS) dan Ekstraseluler polisakarida (EPS)

Salah satu komponen utama penyusun membran luar bakteri Gram negatif adalah Lipopolisakarida (LPS). LPS tersusun oleh lipid A, oligosakarida serta antigen-O. LPS yang dimiliki oleh kelompok Bcc berbeda dari bakteri lain, LPS Bcc tidak bermuatan terlalu negatif. Hal ini dapat menghalangi proses *binding* oleh antimikroba sehingga memberikan sifat resisten terhadap beberapa antimikroba.⁽³¹⁾ Eksopolisakarida (EPS) berperan dalam menentukan tingkat keparahan infeksi oleh Bcc. Suatu penelitian mengungkapkan bahwa isolat klinis Bcc dari pasien CF di Portugal ditemukan menghasilkan sejumlah EPS yang disebut sebagai cepacian.⁽³²⁾ Cepacian telah terbukti sebagai faktor virulensi

yang diproduksi oleh bakteri Bcc pada penelitian menggunakan tikus gp91phox -/- sebagai hewan coba. Dinyatakan bahwa EPS yang diproduksi oleh Bcc dapat menginterferensi fagositosis bakteri oleh sel netrofil manusia sehingga dapat memfasilitasi bakteri persisten.⁽²⁴⁾

Biofilm

Karakteristik penting lain dari *Burkholderia*, khususnya kelompok Bcc adalah kemampuan mikroorganisme tersebut membentuk biofilm, yaitu komunitas koloni bakteri, guna bertahan dari kondisi lingkungan ekstrim. Biofilm pada patogen manusia bersifat agresif terhadap pertahanan sistem kekebalan tubuh. Selain itu, dengan terbentuknya biofilm, Bcc menjadi lebih tahan terhadap antibiotik dan berkontribusi terhadap infeksi paru pada pasien CF. Pembentukan dan pematangan biofilm tergantung pada banyak faktor, termasuk produksi EPS, motilitas, ketersediaan besi dan sistem regulasi gen, seperti QS dan lain-lain.⁽²⁴⁾

Burkholderia lethal factor

B. pseudomallei memiliki toksin yang sangat membantu dalam persistensi bakteri ini. Jenis toksin bakteri ini disebut dengan *Burkholderia Lethal Factor* yang produksinya diatur oleh gen *Blfl*. Jenis toksin yang dihasilkan adalah glutamin deaminase, yang berperan sebagai faktor nekrosis. Selain itu gen ini juga mengatur hal-hal lain seperti inhibitor sintesis protein, alterasi sitoskeleton dan mempengaruhi kematian sel. Dosis letal untuk toksin ini adalah sekitar 2.5×10^{-7} M.^(31,32)

Resistensi antimikroba

B. pseudomallei mengalami resistensi terhadap beberapa jenis antibiotik, seperti penisilin, aminoglikosida, rifampisin, kolistin, makrolida serta generasi pertama dan kedua sefalosporin. Kemampuan resistensi antibiotik ini terbukti dengan ditemukannya enzim beta-lactamase, *efflux systems* pada bakteri ini serta kemampuan bakteri ini hidup di lingkungan intraseluler.^(20,32)

Bcc termasuk dalam kelompok bakteri *Multi Drug Resistance* (MDR). Berbagai mekanisme resistensi pada Bcc diantaranya adalah inaktivasi enzimatis, pengubahan target obat, impermeabilitas dinding sel dan *efflux pump*. Selain itu salah satu penyebab kemampuan

resistensi bakteri ini adalah kemampuannya membentuk biofilm. Hal ini akan menghalangi molekul antimikrobia untuk mencapai sel yang akan dieradikasi sehingga bakteri akan tetap dapat bertahan. Dinyatakan juga bahwa *efflux-system* dapat membantu pertumbuhan dan pembentukan biofilm pada kelompok Bcc.^(20,31,32)

Diagnosis dan identifikasi

Penyakit melioidosis seringkali tidak terdiagnosis. Hal ini terjadi karena kurang tersedianya diagnostik mikrobiologis di laboratorium yang melayani populasi berisiko paling tinggi terhadap infeksi penyakit ini. Selain itu kurangnya kesadaran akan penyakit ini di antara tenaga medik dan staf laboratorium. Bahkan di laboratorium mikrobiologi yang baik sekalipun *B. pseudomallei* awalnya dapat diabaikan karena diduga sebagai kontaminan dari lingkungan komensal kemudian dianggap sebagai spesies non-patogen, terutama di daerah non-endemik.^(9,22)

Diagnosis melioidosis dapat dilakukan secara klinis dan secara mikrobiologis. Untuk diagnosis klinis, penyakit ini memiliki periode inkubasi infeksi akut sekitar 9 hari dengan rentang waktu 1-21 hari. Namun pada kasus yang lebih parah masa inkubasi dapat terjadi lebih singkat dan cepat. Pasien dengan melioidosis, gejala klinis, tingkat keparahan dan hasil akhir infeksi yang terjadi sangat beragam dan sangat bergantung pada keberadaan faktor risiko, seperti rute infeksi serta jumlah bakteri yang menginfeksi. Spektrum gejala klinis penyakit ini bervariasi mulai dari kutaneus lokal, sepsis bahkan kematian (Gambar 4).⁽³⁾

Untuk diagnosis secara mikrobiologis dapat dilakukan dengan cara kultur, deteksi langsung pada sampel klinis dan juga secara serologi. Kultur pada media pertumbuhan tetap menjadi andalan dalam diagnosis melioidosis. *B. pseudomallei* dapat tumbuh pada kebanyakan media rutin laboratorium, tetapi mungkin tidak dihiraukan dan dapat dianggap sebagai kontaminan atau dapat salah diidentifikasi sebagai bakteri lain (seperti *Pseudomonas spp.* dan *Bacillus spp.*) kecuali staf laboratorium sudah terbiasa dan familiar mengidentifikasi bakteri ini.⁽²²⁾ *B. pseudomallei* bukanlah kelompok bakteri normal pada manusia, sehingga apabila terdapat bakteri ini pada proses kultur sampel klinis,

pasien tersebut harus segera dicurigai mengidap melioidosis. Jenis spesimen klinis yang paling dibutuhkan dalam deteksi penyakit ini adalah kultur darah, namun spesimen tenggorok, swab rektal, pus, serta sentrifugasi urin juga dapat dijadikan spesimen untuk dideteksi.⁽¹⁴⁾

Deteksi langsung pada spesimen klinis dapat dilakukan menggunakan pengamatan mikroskopis, yaitu dengan mengamati bentuk morfologi. Bakteri ini sering dideskripsikan dengan bentuk morfologi Gram negatif berbentuk batang menyerupai peniti apabila diwarnai menggunakan pewarnaan bipolar. Namun terkadang metode mikroskopis sering kali tidak terlalu akurat, sehingga deteksi antigen atau asam nukleat juga dapat dilakukan.^(14,22) Untuk diagnosis kelompok bakteri Bcc secara mikrobiologis juga bisa dilakukan dengan metode kultur dari spesimen sputum ataupun darah. Sifat kelompok Bcc yang mempunyai kemampuan resistensi terhadap berbagai jenis antimikrobia juga dapat dijadikan salah satu metode diagnosis dan identifikasi. Kelompok bakteri ini dapat tumbuh pada medium agar spesifik seperti *Burkholderia cepacia* agar (BC agar).^(9,22)

KESIMPULAN

B. pseudomallei dan *B. cepacia* termasuk ke dalam golongan paling patogen pada genus *Burkholderia*. dengan beberapa jenis faktor virulensi yang relatif cukup serupa. Namun demikian, jalur patogenesis pada kedua spesies ini agak sedikit berbeda. *B. pseudomallei* mampu menyerang banyak jenis sel dan dapat bertahan hidup serta berkembang biak untuk waktu yang lama dalam sel fagosit. Bakteri ini dapat menyebar melalui aliran darah sehingga dapat tersebar ke seluruh tubuh. *B. cepacia* bersifat membahayakan bagi penderita CF. Setelah memasuki saluran pernafasan, bakteri ini menempel pada permukaan sel mukosa, sehingga memungkinkan untuk berkolonisasi yang mengakibatkan penurunan efikasi antimikrobia dan meningkatkan respon inflamasi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

REFERENSI

1. Torbeck L, Raccasi D, Guilfoyle DE, et al. *Burkholderia cepacia*: This Decision Is Overdue. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2011;65(5):535-43. doi: 10.5731/pdajpst.2011.00793
2. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nat Microbiol*. 2016;1:15008. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.8
3. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:17107. doi: 10.1038/nrdp.2017.107. 2
4. Welkos SL, Klimko CP, Kern SJ, et al. Characterization of *Burkholderia pseudomallei* Strains Using a Murine Intraperitoneal Infection Model and In Vitro Macrophage Assays. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124667. doi: 10.1371/journal.pone.0124667
5. Perumal Samy R, Stiles BG, Sethi G, et al. Melioidosis: clinical impact and public health threat in the tropics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11:e0004738. doi: 10.1371/journal.pntd.0004738
6. Tauran PM, Wahyunie S, Saad F, et al. Emergence of Melioidosis in Indonesia and Today's Challenges. *Trop Med Infect Dis*. 2018; 13;3(1):32. doi:10.3390/tropicalmed3010032
7. Tegos GP, Haynes MK, Schweizer HP. Dissecting novel virulent determinants in the *Burkholderia cepacia* complex. *Virulence*. 2012;3(3):234-7. doi: 10.4161/viru.19844
8. Srinivasan S, Arora NC, Sahai K. Report on the newly emerging nosocomial *Burkholderia cepacia* in a tertiary hospital. *Med J Armed Forces India*. 2016;72(Suppl 1):S50-S53. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.03.003
9. Limmathurotsakul D, Wuthiekanun V, Amornchai P, et al. Effectiveness of a simplified method for isolation of *Burkholderia pseudomallei* from soil. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(3):876-7. doi: 10.1128/AEM.07039-11
10. Elschner MC, Hnizdo J, Stamm I, et al. Isolation of the highly pathogenic and zoonotic agent *Burkholderia pseudomallei* from a pet green Iguana in Prague, Czech Republic. *BMC Vet Res*. 2014;10:283. doi: 10.1186/s12917-014-0283-7
11. Norris MH, Rahman Khan MS, Schweizer HP, et al. An avirulent *Burkholderia pseudomallei* Δ purM strain with atypical type B LPS: expansion of the toolkit for biosafe studies of melioidosis. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):132. doi: 10.1186/s12866-017-1040-4
12. Merritt AJ, Inglis TJJ. The Role of Climate in the Epidemiology of Melioidosis. *Curr Trop Med Rep*. 2017;4(4):185-191. doi: 10.1007/s40475-017-0124-4
13. Weppelmann TA, Norris MH, von Fricken ME, et al. Seroepidemiology of *Burkholderia pseudomallei*, Etiologic Agent of Melioidosis, in the Ouest and Sud-Est Departments of Haiti. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(5):1222-1228. doi: 10.4269/ajtmh.18-0352
14. Mardana IWRP, Budiyananti NNS. Persentase kesalahan identifikasi bakteri *Burkholderia pseudomallei* diantara bakteri gram negatif, oksidase positif yang teridentifikasi menggunakan metode vitek 2 di laboratorium mikrobiologi klinik RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014 [Internet]. *E-jurnal Medika*. 2018;7(12):1-5. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/44594>
15. Gilling DH, Luna VA, Pflugrad C. The Identification and Differentiation between *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* Using One Gene Pyrosequencing. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:109583. doi: 10.1155/2014/109583
16. O'Rourke A, Lee MD, Nierman WC, et al. Genomic and phenotypic characterization of *Burkholderia* isolates from the potable water system of the International Space Station. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227152. doi: 10.1371/journal.pone.0227152
17. Zurita J, Mejia L, Zapata S, et al. Healthcare-associated respiratory tract infection and colonization in an intensive care unit caused by *Burkholderia cepacia* isolated in mouthwash. *Int J Infect Dis*. 2014;29:96-9. doi: 10.1016/j.ijid.2014.07.016
18. Valvano MA. Intracellular survival of *Burkholderia cepacia* complex in phagocytic cells. *Can J Microbiol*. 2015;61(9):607-15. doi: 10.1139/cjm-2015-0316
19. Marina RF, Youssry ESS, Mary SK. Detection of *Burkholderia cepacia* in pharmaceutical products. *Indian Journal of Microbiology Research*. 2020;7(1):83-90. doi: 10.18231/j.ijmr.2020.018
20. Farzana R, Jones LS, Rahman MA, et al. Molecular and epidemiological analysis of a *Burkholderia cepacia* sepsis outbreak from a tertiary care hospital in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):e0008200. doi: 10.1371/journal.pntd.0008200
21. Hua CN, Tokeshi J. Emergence of *Burkholderia cepacia* in Honolulu: a case of nursing home-acquired *B. cepacia* sepsis. *Hawaii J Med Public Health*. 2013 Sep;72(9):308-9. PMID: 24069571; PMCID: PMC3780462.
22. Woods KL, Boutthasavong L, NicFhogartaigh C, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Test for Detection of *Burkholderia pseudomallei* in the Lao People's Democratic Republic. *J Clin Microbiol*. 2018;56(7):e02002-17. doi: 10.1128/JCM.02002-17
23. Oyeniyi O, William CA. *Burkholderia cepacia* : a case report. *Journal of Medical Cases*. 2014;5(1):9-10. doi: 10.4021/jmc1425e
24. Leitão JH, Sousa SA, Ferreira AS, et al. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia* complex pathogens and related species. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;87(1):31-40. doi: 10.1007/s00253-010-2528-0
25. Zimmerman SM, Michel F, Hogan RJ, et al. The autotransporter BpaB contributes to the virulence of *Burkholderia mallei* in an aerosol model of infection. *PLoS One*. 2015;10:e0126437. doi: 10.1371/journal.pone.0126437
26. David J, Bell RE, Clark GC. Mechanisms of Disease: Host-Pathogen Interactions between *Burkholderia* Species and Lung Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:80. doi: 10.3389/fcimb.2015.00080
27. Norris MH, Schweizer HP, Tuanyok A. Structural diversity of *Burkholderia pseudomallei* lipopolysaccharides affects innate immune signaling. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(4):e0005571. doi: 10.1371/journal.pntd.0005571
28. Schmoock G, Elschner M, Sprague LD. Clear

- distinction between *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* using fluorescent *motB* primers. *Acta Vet Scand.* 2015;57(1):13. doi: 10.1186/s13028-015-0104-4
29. Lafontaine ER, Balder R, Michel F, et al. Characterization of an autotransporter adhesin protein shared by *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. *BMC Microbiol.* 2014;14:92. doi: 10.1186/1471-2180-14-92
 30. Hatcher CL, Muruato LA, Torres AG. Recent Advances in *Burkholderia mallei* and *B. pseudomallei* Research. *Curr Trop Med Rep.* 2015;2(2):62-69. doi: 10.1007/s40475-015-0042-2
 31. Lipsitz R, Garges S, Aurigemma R, et al. Workshop on treatment of and postexposure prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* Infection, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(12):e2. doi: 10.3201/eid1812.120638
 32. Rhodes KA, Schweizer HP. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist Updat.* 2016;28:82-90. doi: 10.1016/j.drug.2016.07.003