

NOCARDIA INFECTIONS

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS NOCARDIOSIS

KKU

KK

616.014 2

Wiq_h

e

OLEH :

Dra. Nurul Wiqoyah



FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

0238019943111

M I L I E
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS NOCARDIOSIS

PENDAHULUAN

Nocardiosis adalah penyakit yang disebabkan genus *Nocardia* (4). Nocardiosis dikenal sebagai penyakit infeksi serius. Penyakit ini dapat menyerang jaringan subkutan dan dapat menyebar ke organ tubuh lain seperti otak, tulang, mata, hati, ginjal, sistem syaraf pusat (1,5,6). Penyakit ini tidak umum, tetapi merupakan penyakit infeksi yang tersebar luas dan jumlahnya semakin meningkat (14). Minimal ada 6 bentuk penyakit Nocardiosis pada manusia yaitu Nocardiosis paru, Nocardiosis systemik, Nocardiosis CNS, Nocardiosis ekstrapulmonary, Nocardiosis kutan, subkutan, lymphocutan, dan actinomycetoma(1).

Pada tahun 1898, Flexner melaporkan kasus Nocardiosis paru pertama kali terjadi di Amerika Serikat. Sejak itu beberapa ratus kasus Nocardiosis paru dilaporkan terjadi pada individu sehat ataupun individu dengan sistem imun terganggu. Kemudian tahun 1976, Beaman dkk meneliti insiden penyakit Nocardiosis pada manusia di Amerika Serikat, meneliti penderita infeksi otak yang disebabkan oleh *Nocardia*. Penyakit ini juga terdapat pada penderita penyakit kronis seperti Neoplama (9).

Gejala klinis umum adalah badan lemah dengan berat badan turun, malaise. Insiden penyakit ini terjadi pada semua umur Murray melaporkan bahwa dari 155 kasus, infeksi ini terjadi pada umur 4 bulan-87 tahun. Yang paling banyak antara umur 20-60 tahun. Ratio laki-laki dan perempuan adalah 2-3 :1 (6, 11). Penyakit ini juga terjadi pada penderita kanker, dysproteinemia, sarcoidosis, lipodistropi intestinal, colitis ulcer (13).

ETIOLOGI

Penyebab Nocardiosis adalah *Nocardia*. *Nocardia* bersifat Gram positif, filamentous yang bercabang-cabang, tumbuh pada suhu 37°C dan suhu ruang (1). *Nocardia* patogen utama pada manusia adalah *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, dan *Nocardia caviae*, berturut-turut 90%, 7% dan 3% penyebab infeksi Nocardiosis (12). Genus *Nocardia* ditemukan oleh Trevisan pada tahun 1889 yang dinamakan *Nocardia farcinica*. Kemudian pada tahun 1890 ditemukan organisme aerob yang patogen pada manusia dengan abses otak disebut *Nocardia asteroides* (1, 11, 15). Nocardiosis cutan/subcutan disebabkan oleh semua *Nocardia* patogen, tetapi yang paling banyak adalah *Nocardia brasiliensis*. *Nocardia* utama penyebab Mycetoma adalah *Nocardia brasiliensis* (1). Infeksi *Nocardia brasiliensis* terdapat di daerah subtropis Afrika, India dan Amerika Selatan.

Smego dan Gallis pada tahun 1984 melaporkan bahwa 74 % dari infeksi *Nocardia brasiliensis* menyerang kulit dan/ jaringan subkutan (10), dan kasus Nocardiosis Lymphocutaneous pertama kali disebabkan oleh *Nocardia asteroides* (14).

PATOGENESIS

Mekanisme patogenesis

A. Envelope sel

Sel *Nocardia asteroides* pada tiap-tiap fase pertumbuhan berbeda satu sama lain virulensinya terhadap tikus, toksisitasnya terhadap host, interaksi host-parasite secara in vivo dan in vitro. Envelope sel berubah secara dinamis dan struktur kompleks mengalami modifikasi kimia dan ultrastruktur sela-

ma pertumbuhan. Perubahan ini berpengaruh pada virulensi *Nocardia* dan interaksi host-parasite.

Lapisan peptidoglikan dinding sel *Nocardia* sp secara struktural serupa dengan *Mycobacterium* dan *Rhodococcus*.sp . 20-25 % dari massa dinding sel total sebagian besar *Nocardia asteroides* adalah peptidoglikan sedang strain *Nocardia* pada fase pertumbuhan tertentu sebanyak 45 %. Peptidoglikan, arabinogalaktan dan asam mycolat membentuk kompleks mycolat-peptidoglikan arabinogalaktan. Bagian-bagian struktur ini terutama arabinogalaktan adalah imunogenic(7).

Envelope sel *Nocardia* sp tidak mengandung asam teikoat tetapi mempunyai substansi lain baik sendiri atau berikatan dengan kompleks asam mycolat-peptidoglikan-arabinogalaktan , Sebagian besar *Nocardia asteroides* mempunyai trehalose yang berikatan dengan asam mycolat. Cord faktor trehalose-6-6 di-mycolat ini mempunyai aktifitas biologi khusus, bersifat toksis, menghambat fusi membran, menghambat fusi lisosome-pagosom dalam makrophage dan berhubungan dengan virulensi *Nocardia* (1). Pada siklus pertumbuhannya, *Nocardia* mempunyai campuran kompleks asam mycolat yang bermacam-macam ukurannya . Ukuran dan derajat ketidakjenuhan asam mycolat pada dinding sel *Nocardia asteroides* tergantung fase pertumbuhan, dan dipengaruhi oleh temperatur pertumbuhan. Perubahan-perubahan ini tampaknya berhubungan dengan perbedaan toksisitas dan virulensinya (1).

B. SOD dan resistensinya terhadap serangan phagosit

SOD intraseluler semua organisme aerob mempunyai peranan

protektif terhadap toksisitas. *Nocardia asteroides* virulen menghasilkan SOD kedalam medium pertumbuhan GUH-2 *Nocardia asteroides* pada fase log, 1000 kali lebih virulen untuk tikus daripada sel fase stationer. SOD yang disekresi GUH-2 kedalam medium mempunyai tingkat sekresi lebih tinggi selama pertumbuhan awal dibandingkan selama fase stationer. Dengan pengecatan imunofluorescens terlihat bahwa ensim ini berhubungan dengan GUH-2 dinding sel bagian luar. Interaksi pagosit dengan sebagian besar microorganisme menghasilkan pemecahan oksidativ yang ditunjukkan dengan keluarnya metabolit O_2 seperti superoksida dan H_2O_2 . GUH-2 *Nocardia asteroides* menyebabkan pemecahan metabolit oksidativ pada PMNs, dan GUH-2 lebih resisten terhadap pengaruh H_2O_2 yang mematikan daripada *Staphylococcus aureus*. GUH-2 juga mempunyai katalase yang berperan terhadap resistensi *Nocardia*. Berkurangnya aktifitas katalase dapat mengurangi resistensi *Nocardia* terhadap leucocyt. Peranan SOD permukaan terhadap serangan PMNs ditunjukkan dengan menggunakan antibodi kelinci yang menetralsir aktifitas SOD *Nocardia*. PMNs tidak dapat menghancurkan sel GUH-2 fase stationer, tetapi sesudah diberi antibodi anti SOD kelinci, PMNs dapat menghancurkan 50 % sel fase stationer selama 3 jam dan menghancurkan 80 % *Nocardia asteroides* ATCC 10905 yang tidak mempunyai SOD permukaan. Peranan SOD permukaan dapat dibuktikan juga dengan menggunakan antibodi monoklonal khusus Murine. Tikus yang diinjeksi dengan sel GUH-2 yang telah diberi antibodi monoklonal terhadap SOD, jumlah sel *Nocardia* yang mati tinggi disertai berkurangnya GUH-2 pada paru-paru dan hati tikus selama lebih dari 48 jam. Dalam sistem ini, SOD permukaan dan SOD yang disekresi GUH-2 berinteraksi

dengan pagosit. Interaksi ini menghasilkan H_2O_2 yang dapat dirusak oleh katalase *Nocardia asteroides* virulen. Sehingga SOD berperanan dalam mekanisme virulensi *Nocardia*.

C. Hambatan fusi lysosom-phagosom

Sel *Nocardia asteroides* non virulen mengalami pagositosis, diikuti dengan fusi cepat antara lysosom macrophage dengan phagosom. GUH-2 *Nocardia asteroides* menghambat fusi lysosom-phagosom. Kemampuan GUH-2 menghambat fusi tersebut kemungkinan karena adanya TDM dalam dinding sel.. Bagaimanapun mekanisme tepat yang bertanggung jawab terhadap penghambatan tersebut tidak jelas. Tetapi tampak bahwa kemampuan *Nocardia* sp untuk menghambat fusi tersebut dalam sel phagosit dikaitkan dengan virulensi *Nocardia*, sehingga hal ini merupakan faktor virulensi penting untuk *Nocardia asteroides* (1).

D. Rintangannya acidifikasi phagosomal

Ketika sel phagosit menelan partikel-partikel asing, pH intraphagosomal menurun cepat sampai 5. Sebagian besar strain *Nocardia asteroides* tidak tumbuh pada pH 5 dalam broth dan GUH-2 kehilangan viabilitasnya lebih dari 50 jam pada pH tersebut (3). Black dkk memperlihatkan bahwa GUH-2 tetap mempertahankan pH diatas 7 selama 2 jam. Sehingga menandakan bahwa komponen GUH-2 menghalangi/ menetralsir acidifikasi phagosom makrophage. Kemampuan untuk merintanginya acidifikasi ini kemungkinan merupakan mekanisme penting *Nocardia asteroides* untuk tetap hidup dalam makrophage (1).

E. Fungsi phagosom dan kandungan lysosom

Pertumbuhan strain virulen *Nocardia asteroides* dalam makrophage mempengaruhi tingkat aktifitas enzim lysosom (2). Aktifitas asam fosfatase menurun dalam sel alveolar dan peritoneal sesudah terinfeksi dengan GUH-2 *Nocardia asteroides* (2). Resistensi *Nocardia* terhadap penghancuran makrophage dan virulensinya berkaitan dengan kemampuannya untuk mengurangi tingkat asam fosfatase intraseluler. Beaman dkk menemukan bahwa GUH-2 mempunyai asam fosfatase sebagai satu-satunya sumber carbon, dan asam fosfatase yang bergabung dengan glutamat dapat meningkatkan pertumbuhan *Nocardia* secara in Vitro (1).

F. Peranan toksin dalam patogenesis *Nocardia* dan interaksi Host-Parasite

Telah dilaporkan bahwa *Nocardia* yang diinjeksikan ke dalam hewan percobaan menyebabkan respon toksis. Mikami dkk melaporkan bahwa strain tertentu *Nocardia otitidiscaviarum* mengeluarkan toksin yang sangat poten yaitu HS-6. HS-6 menyebabkan kerusakan pada pankreas, hati, intestinal kecil, jantung, timus, ginjal pada tikus ICR. Juga menyebabkan vacuola pada retikulum endoplasma sel acinar pankreas, hepatosit hati, sel paneth intestinal, otot halus dan tubulus urinaria. Kerusakan ini terjadi dalam waktu 20 menit dan vacuola membesar selama 24 jam. Kemudian injeksi HS-6 menyebabkan respon granulomatous pada pankreas, hati dan kelenjar limpa hewan. Meskipun toksin menyebabkan kerusakan jaringan host, Terao dkk mengemukakan bahwa toksin ini kemungkinan tidak berperanan penting dalam patogenesis *Nocardia*. Sel *Nocardia otitidiscaviarum* penghasil

toksin yang diinjeksikan ke tikus tidak menyebabkan respon seluler sama dan infeksi yang disebabkan sel *Nocardia* berbeda dengan kerusakan yang disebabkan toksin. Toksin lain yang dihasilkan beberapa strain *Nocardia* adalah hemolisin. Beberapa strain *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis* menunjukkan derajat hemolisis alfa atau beta terhadap eritrosit hewan(8). *Nocardia asteroides* menghasilkan beta hemolisin yang bersifat toksis terhadap tikus dan menyebabkan kematian dalam waktu 24 jam (8).

G. Peranan asam mycolat dalam interaksi Host-*Nocardia*

Pada permukaan sel *Nocardia* telah diidentifikasi golongan glikolipid yang bersifat toksis. Kelompok ini paling banyak adalah asam mycolat yang teresterisasi dengan trehalose membentuk glikolipid trehalose. Glikolipid yang paling banyak adalah TDM. Cord faktor glikolipid yang diemulsikan dalam minyak mineral sangat mematikan pada tikus. Cord faktor merubah migrasi leukosit, mempunyai aktifitas antitumor, toksis terhadap mitokondria dan menyebabkan granuloma. Tamplin dan McClung melaporkan bahwa ada hubungan antara kandungan TDM *Nocardia asteroides* dan virulensi. Strain yang mengandung sejumlah besar TDM lebih virulen daripada strain yang mempunyai sedikit atau tidak mempunyai TDM. Silva dkk memperlihatkan bahwa cord faktor yang dimurnikan dari *Nocardia asteroides* dan disuspensikan kedalam minyak mineral menyebabkan penyakit dan mematikan tikus (13). Meskipun TDM bersifat letal terhadap tikus, peran minyak mineral dalam augmentasi respon host terhadap TDM tidak dimengerti. Cord faktor murni dalam suspensi air

yang diinjeksikan pada tikus tidak menunjukkan adanya toksis. TDM pada GUH-2 *Nocardia asteroides* merubah sifat biofisika lyposom dan menghambat fusi membran, sehingga lyposom yang mengandung glikolipid menghambat fusi lyposom-phagosom. Spargo melaporkan bahwa cord faktor bertanggung jawab terhadap penghambatan fusi lyposom-phagosom strain virulen *Nocardia asteroides*.

KESIMPULAN

Banyak komponen/ zat-zat yang ikut berperanan dalam penyakit Nocardiosis. Lapisan peptidoglikan pada dinding sel membentuk komplekmycolat peptidoglikan arabinogalaktan yang bersifat imunogenic, enzim SOD yang dapat menghambat serangan sel PMNs, toksin yang menyebabkan kerusakan organ tubuh dan asam mycolat yang menghambat lysosom-phagosom sehingga menyebabkan resisten terhadap host.

Meskipun banyak komponen yang berperanan pada penyakit ini, tetapi belum jelas patogenesis yang sesungguhnya.

KEPUSTAKAAN

1. Beaman, B.L., Beaman. L. Nocardia species: Host-Parasite Relationships. Clin. Microbiol. Rev. 1994;7:213-264.
2. Black, C. M., B. L. Beaman, R. M. Donovan, and E. Goldstein. Effect of virulent and less virulent strains of Nocardia asteroides on acid-fofosfatase activity in alveolar and peritoneal macrophages maintained in vitro . J. Infect. Dis. 1983;148:117-124.
3. Black, C. M., M. Paliescheskey, B. L. Beaman, R. M. Donovan, and E. Goldstein. Acidification of phagosomes in Murine macrophages: Blockage by Nocardia asteroides. J. Infect. Dis. 1986;154:952-958.
4. Chen-YM, Yeh-PF, Hwang-MS, Lee-PY, Perng-RP. Pulmonary Nocardiosis with cerebral abscess succesfully treated by medication alone. A case report. Chung-Hua-I-Hsueh - Tsa-Chih. 1991;47:294-298.
5. Cocherill III, F. R., R.S. Edson, G. D. Roberts, and J.C. Waldorf. Trimethoprim/Sulfamethoxazole- Resistant Nocardia asteroides causing multiple Hepatic abscesses. 1984; 77:558-560.
6. Conant, Smith, Baker, Callaway. Manual of Clinical My - cology. Third edition. W. B. Saunders Company. 1971: 38-61.
7. Cummins, C. S., Chemical and antigenic studies on cell walls of Mycobacterium, Corynebacterium and Nocardia . Am. Rev.Respir.Dis. 1965;92:63-72.
8. Emerueva, A. C. Isolation and some properties of beta - hemolysis produced by Nocardia asteroides. Mycopathology. 1986;95:29-35.
9. Kim-J, Minamoto-GY, Grieco-MH. Nocardial infection as a complication of AIDS: Report of six cases and review . Rev.Infect.Dis. 1991;13:624-629.
10. Moeller, C. A., C. S. Burton III. Primary Lymphocutaneous Nocardia brasiliensis Infection. Arch. Dermatol . . 1986;122:1180-1182.

11. Rippon, J. W. Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. W. B. Saunders Company. 1974; 31-39.
12. Schreiner, D. T. et al. Disseminated Nocardia brasiliensis Infection Following Cryptococcal Disease. Arch. Dermatol. 1986;122:1186-1190.
13. Silva, C. L., I. Tincani, S. L. Brandau-Filho, and L. H. Faccioli. Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from Nocardia asteroides. J. Gen. Microbiol. 1988; 134 : 1629-1633.
14. Tsuboi, R, K. Takamori, H. Ogawa, Y. Mikami, and T. Arai. Lymphocutaneous Nocardiosis Caused by Nocardia asteroides. Arch. Dermatol. 1986;122:1183-1185.
15. Young, L. S., D. Amstrong, A. Blevins, P. Lieberman. Nocardia asteroides Infection Complicating Neoplastic Disease. Am. J. Med. 1971;50:356-367.