

Peranan Infeksi *Chlamydia pneumoniae* dan *Mycoplasma pneumoniae* terhadap Eksaserbasi Asma

Ira Melintira, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono

Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran napas dengan peningkatan insidens di seluruh dunia.¹ Berbagai faktor berperan dalam terjadi asma termasuk infeksi saluran napas. Infeksi saluran napas mempunyai peran penting menimbulkan eksaserbasi asma pada anak dan dewasa.^{2,3} Eksaserbasi asma merupakan masalah yang sering dihadapi dalam penanganan asma. Penyebab tersering infeksi saluran napas adalah infeksi virus saluran napas biasanya *rhinovirus*, *coronavirus* atau *influenza*.^{4,5}

Infeksi saluran napas karena bakteri atipik seperti *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) dan *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) merupakan penyebab eksaserbasi asma.^{3,4,6-8} Kedua mikroorganisme ini didapatkan dalam saluran napas pasien asma yang stabil dan kronik.⁸ Allegra dkk.⁹ menemukan 11% kasus serokonversi infeksi kedua mikroorganisme ini dari 74 pasien asma dewasa yang mengalami eksaserbasi.

Penelitian lain pada anak dan dewasa muda menunjukkan bahwa infeksi dengan bakteri atipik ini berperan dalam eksaserbasi, menyebabkan infeksi yang persisten dan terlibat dalam patogenesis asma.^{1,2,3,8} Kedua mikroorganisme ini mempunyai struktur yang berbeda tetapi mempunyai kesamaan epidemiologis dan karakteristik klinis infeksi dan penyakit pada manusia.⁷

Diagnosis infeksi *Chlamydia pneumoniae* dan *Mycoplasma pneumoniae* sering berdasarkan temuan klinis saja sedangkan diagnosis definitif infeksi dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan serologis, biakan dan metode deteksi asam nukleat seperti *polymerase chain reaction* (PCR).^{10,11} Pemberian terapi antibiotik makrolid dari berbagai penelitian dapat memperbaiki eksaserbasi asma yang disebabkan infeksi kedua mikromikroorganisme ini.^{8,10,12-14}

ASMA DAN PATOGENESIS

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik pada saluran

napas. Inflamasi kronik ini disebabkan oleh hiperresponsif saluran napas terhadap berbagai rangsangan dengan gejala eksaserbasi yang berulang dan penyempitan saluran napas yang reversibel.^{4,15,16}

Konsep terbaru patogenesis asma adalah proses inflamasi kronik pada dinding saluran napas yang menyebabkan penyempitan saluran napas dan hiperresponsif saluran napas. Gambaran khas inflamasi ini adalah peningkatan sejumlah eosinofil teraktivasi, sel mast, makrofag dan limfosit T dalam lumen dan mukosa saluran napas. Sel limfosit berperan penting dalam respons inflamasi melalui pelepasan sitokin-sitokin multifungsional.^{15,17} Limfosit T subset T *helper-2* (Th-2) yang berperan dalam patogenesis asma akan mensekresi sitokin interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-16 dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Hipertrofi dan hiperplasi otot polos bronkus, sel goblet dan kelenjar bronkus serta hipersekresi kelenjar mukus menyebabkan penyempitan saluran napas. Proses inflamasi saluran napas pada asma mendasari gangguan obstruksi saluran napas dengan gejala khas asma berupa batuk, rasa berat di dada, sesak dan mengi. Hiperresponsif saluran napas akan merangsang terjadi bronkokonstriksi.^{4,15,18}

Faktor risiko terjadi asma yaitu faktor risiko pejamu (host) dan faktor risiko lingkungan. Salah satu faktor risiko lingkungan yang berperan dalam eksaserbasi asma adalah infeksi saluran napas (**tabel 1**).¹⁵

INFEKSI SALURAN NAPAS DAN EKSASERBASI ASMA

Eksaserbasi asma adalah episode peningkatan progresiviti secara cepat dengan pernapasan pendek, batuk, mengi, rasa berat di dada atau beberapa kombinasi dari gejala-gejala ini.^{15,18,19} Episode eksaserbasi merupakan masalah yang sering dalam penanganan eksaserbasi asma. Eksaserbasi yang disebabkan oleh bakteri, walaupun cukup jelas tetapi insidens sulit ditentukan pasti karena biakan tidak selalu dilakukan dan virus

merupakan mikroorganisme lain penyebab penting eksaserbasi.⁸

Infeksi saluran napas mempunyai hubungan yang kompleks dengan asma. Infeksi pada awal kehidupan berhubungan dengan peningkatan risiko terbentuknya asma sedangkan infeksi yang terjadi pada tahap kehidupan selanjutnya dapat berhubungan dengan awitan (onset) eksaserbasi asma.²⁰

Hubungan antara asma dan infeksi saluran napas merupakan hal penting ditinjau dari dua hal. Pertama yaitu infeksi saluran napas karena virus dan mikroorganisme seperti *M. pneumoniae* dan *C. pneumoniae* merupakan penyebab sering eksaserbasi asma. Kedua yaitu infeksi virus sinsisial saluran napas (*respiratory syncytial virus*= *RSV*), *C. pneumoniae* mungkin menyebabkan terjadi asma.⁶

Mekanisme patofisiologis yang berperan adalah kolonisasi bakteri, kerusakan bersihan mukosiliar, peningkatan sekresi mukus akibat hiperplasia sel *goblet* yang akhirnya menyebabkan terjadi infeksi.²

Tabel 1. Faktor risiko potensial terbentuk asma

FAKTOR PEJAMU (HOST)

- Predisposisi genetik
- Atopi
- Hiperresponsif saluran napas
- Jenis kelamin
- Ras

FAKTOR LINGKUNGAN

Faktor yang mempengaruhi kerentanan terbentuk asma pada individu yang terpajan dengan faktor predisposisi

- Alergen dalam rumah
 - Tungau debu rumah
 - Alergen pada hewan
 - Alergen kecoa
 - Jamur
- Alergen luar
 - Tepung sari
 - Jamur
- Paparan pekerjaan
- Asap rokok
 - Perokok pasif
 - Perokok aktif
- Polusi udara
 - Polutan luar rumah (*outdoor pollutants*)
 - Polutan dalam rumah (*indoor pollutants*)
- Infeksi saluran napas
 - Higiene
- Infeksi parasit
- Status sosial ekonomi
- Diet dan obat – obatan
- Obesiti

Faktor yang menyebabkan eksaserbasi asma dan atau menyebabkan gejala yang menetap.

- Polutan dalam dan luar rumah
 - Polusi udara dalam dan luar rumah
 - Infeksi respirasi
 - Latihan dan hiperventilasi
 - Perubahan cuaca
 - Sulfur dioksida
 - Pengawet makanan
 - Asap rokok
 - Iritasi *spray*, parfum
-

Dikutip dari (15)

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Karakteristik mikrobial

Genus *Chlamydia* terdiri atas tiga spesies yaitu *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Chlamydia psittaci* dan *Chlamydia trachomatis*.¹³ *Chlamydia pneumoniae* merupakan bakteri gram negatif, obligat intraselular, bermultiplikasi dalam vakuol yang dibatasi membran dalam sel pejamu eukariotik tetapi tidak dapat membentuk energi sendiri yaitu adenosin trifosfat (ATP) sehingga tergantung dari deposit ATP sel pejamu.^{1,13,19,20-22}

Chlamydia pneumoniae mempunyai siklus replikasi spesifik yang membedakan dengan mikroorganisme lainnya yaitu pembentukan badan inklusi intraselular.^{10,13,20} Selama siklus pembentukan terdapat dua bentuk *C. pneumoniae* yaitu badan elementer menyerupai spora infeksius (*elementary body*=*EB*) dengan diameter 0,3 µm dan badan retikulat replikatif noninfeksius (*reticulate body*=*RB*).^{10,13,14}

Epidemiologi

Dua isolasi klinis pertama *C. pneumoniae* diidentifikasi dari strain TW-183 yang diisolasi dari konjungtiva anak Taiwan tahun 1965 dan strain AR-39 yang diisolasi dari anak sekolah dengan faringitis tahun 1986.¹⁰ Gabungan dua strain isolasi ini secara resmi dikenal dengan nama *C. pneumoniae strain taiwan acute respiratory tract* (TWAR) tahun 1989 merupakan penyebab penting pneumonia.^{13,19}

Chlamydia pneumoniae dapat menyebabkan infeksi saluran napas atas seperti faringitis, otitis, sinusitis dan infeksi saluran napas bawah seperti bronkitis akut, eksaserbasi bronkitis, asma dan pneumonia yang didapat dari masyarakat (*community-acquired pneumoniae*).²³ Data klinis dan epidemiologis memperlihatkan peranan *C. pneumoniae* dalam peningkatan insidens asma. Gambaran khas *Chlamydia* adalah kecenderungan untuk menetap sehingga menyebabkan infeksi kronik berhubungan dengan berbagai penyakit kronik seperti penyakit paru obstruktif kronik dan asma.¹

Penelitian seroepidemiologi menunjukkan bahwa infeksi *C. pneumoniae* telah tersebar luas dengan setengah dari populasi dewasa muda menjadi seropositif.¹³ Survei epidemiologis mengemukakan peningkatan prevalens antibodi terhadap infeksi *C. pneumoniae* dengan peningkatan umur yaitu dari 10% pada usia 5-10 tahun sampai mencapai 30-45% di usia dewasa muda dan sering meningkat sampai 80% pada usia tua.¹¹

Penelitian lain mengemukakan bahwa 6-10% mikroorganisme ini dapat menyebabkan pneumonia yang didapat dari masyarakat dan dapat berhubungan dengan penyakit arteri koroner dan gejala mengi. Manusia merupakan reservoir *C. pneumoniae* dan penyebaran dari individu ke individu melalui *droplet* yang terinfeksi terutama dalam lingkungan tertutup seperti antar anggota keluarga, kelompok militer.^{11,13,16}

Gambaran klinis dan diagnosis

Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa manifestasi klinis pneumonia yang disebabkan oleh patogen atipik tidak dapat dibedakan dengan mudah dari penyebab tipikal.¹¹ *Chlamydia pneumoniae* sering menyebabkan infeksi tanpa

gejala (asimtomatik) atau infeksi ringan saluran napas atas.²³ Pada keadaan infeksi berat dapat terjadi pneumonia, bronkitis, faringitis, sinusitis, eksaserbasi asma.¹³ Gejala infeksi saluran napas atas seperti sakit tenggorokan, serak dan rinitis dengan atau tanpa demam. Infeksi ringan dapat sembuh dengan spontan atau berlanjut ke infeksi saluran napas bawah seperti batuk kering yang persisten, rasa tidak nyaman di dada, nyeri dada.¹⁰ Infeksi primer dapat menyebabkan pneumonia ringan atau bronkitis yang lama pada dewasa muda, secara klinis sama dengan infeksi dengan *M. pneumoniae*.^{11,13}

Pada pemeriksaan fisis paru didapatkan ronki dan mengi. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan laju endap darah (LED), hitung leukosit, walaupun pada banyak kasus didapatkan normal. Gambaran klasik foto toraks pada infeksi bakteri atipik yaitu infiltrat unilateral, subsegmental dan interstisial tanpa konsolidasi merupakan gambaran foto toraks yang tidak banyak membantu secara diagnostik.^{13,14} Guckle dkk.^{dikutip dari 1} menemukan infiltrat interstisial, konsolidasi yang unilateral atau bilateral.

Chlamydia pneumoniae biasanya didiagnosis secara serologis sedangkan isolasi sangat sulit.¹¹ Pemeriksaan *micro-immunofluorescence* (MIF) terbukti merupakan pemeriksaan serologis terbaik untuk mendeteksi infeksi akut *Chlamydia*. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi imunoglobulin M (IgM), IgG, IgA terhadap antigen *Chlamydia*.²³ Kriteria diagnosis serologis infeksi *Chlamydia* yaitu pada infeksi akut didapatkan peningkatan empat kali titer IgG antara serum sampel yang diperoleh pada masa akut dan sembuh (*convalescence*) atau dari spesimen tunggal, titer IgM $\geq 1/16$ atau titer IgG $\geq 1/512$, dengan titer IgG sebelum dan setelah infeksi $\geq 1/16$ dan $<1/512$.^{2,11,21,23} Infeksi kronik didefinisikan dengan titer IgM $<1/16$, IgG $1/16$ sampai $1/256$. Uji serologis antibodi IgA terhadap *C. pneumoniae* berguna juga untuk mendeteksi infeksi persisten pada asma karena waktu paruh (half life) IgA serum kurang dari satu minggu. Infeksi ulang (reinfeksi) *C. pneumoniae* berkaitan dengan IgA spesifik *C. pneumoniae*.^{4,21,22} Cunningham dkk.^{dikutip dari 1} melaporkan IgA sekretori spesifik terhadap *C. pneumoniae* yang diperoleh dari aspirat nasal anak dengan minimal empat kali eksaserbasi asma lebih tinggi dibandingkan dengan satu kali eksaserbasi. Titer IgA positif didefinisikan sebagai titer $\geq 1/16$.⁴

Chlamydia dapat juga diisolasi dari apusan tenggorok, nasofaring, sputum dan cairan pleura pasien pneumonia, bronkitis dan asma.¹⁶ *Chlamydia* dapat tumbuh lebih mudah dalam biakan pada sel yang berasal dari jaringan respirasi khususnya sel Hep-2 dan HL.^{10,18} Biakan dapat tumbuh dalam 4-7 hari. *Chlamydia* juga dapat diisolasi dalam biakan sel HeLa atau McCoy.^{14,22} Beberapa studi menggunakan pemeriksaan PCR untuk mendeteksi *C. pneumoniae*. Pemeriksaan ini lebih sensitif dibandingkan dengan biakan.¹⁰

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Karakteristik mikrobial

Mycoplasma pneumoniae merupakan mikroorganisme pleomorfik, tidak mempunyai dinding sel yang kaku tetapi mempunyai tiga lapis membran.^{13,22} Bersifat gram negatif dan

dapat bereplikasi sendiri. *Mycoplasma pneumoniae* merupakan kuman patogen yang menginfeksi sel epitel silia saluran napas.²⁴ Mikroorganisme ini sensitif terhadap tetrasiklin, eritromisin dan tahan terhadap penisilin, sefalosporin serta van-komisin.²² *Mycoplasma pneumoniae* dapat tumbuh dalam pembenihan tanpa sel dan pertumbuhan sangat lambat serta dihambat oleh antibodi spesifik.^{10,13,22}

Epidemiologi

Mikroorganisme ini diidentifikasi pada sapi lebih dari 100 tahun yang lalu dan pertama kali diisolasi dari manusia tahun 1937.¹⁰ Infeksi ditransmisikan melalui *droplet* aerosol dari individu yang terinfeksi ke individu sehat.^{10,13,25} Infeksi *M. pneumoniae* cenderung menyebar cepat pada populasi tertutup seperti keluarga dan kelompok militer.¹³ Masa inkubasi 14-21 hari, dengan umur yang terkena infeksi ini berkisar 5-25 tahun. Infeksi terjadi secara epidemik setiap 3-4 tahun. Infeksi saluran napas bawah akibat mikroorganisme ini banyak terdapat pada anak usia 4-5 tahun dan meningkat pada usia dewasa muda.¹⁰

Patogenesis

Mycoplasma pneumoniae merupakan mikroorganisme ekstraselular tetapi dapat menyebabkan kerusakan silia dan sel mukosa. Inflamasi bronkial dapat terlihat pada kasus pneumonia yaitu infiltrasi selular interstisial dan alveol mononuklear. Mikroorganisme ini dapat bertahan dalam saluran napas selama beberapa minggu setelah infeksi walaupun setelah pemberian antibiotik. Antibodi spesifik dapat melawan infeksi tetapi infeksi ulang dapat terjadi. Hal ini memperlihatkan sistem imun berperan dalam perjalanan penyakit.^{8,13}

Gambaran klinis

Gejala klinis yang terjadi adalah gejala umum infeksi saluran napas. Gejala infeksi *M. pneumoniae* umumnya terdapat demam, malaise, pusing, sakit kepala, mialgia. Awitan gejala perlahan-lahan dengan manifestasi klinis lain mirip dengan infeksi oleh *C. pneumoniae*.^{3,13,22}

Pada banyak kasus, diagnosis dugaan berdasarkan riwayat dan temuan klinis saja sedangkan pada kasus terseleksi diperlukan diagnosis definitif seperti infeksi berat dan pasien *immuno-compromised*.³ Isolasi *M. pneumoniae* dari berbagai spesimen klinis seperti apusan tenggorok, sputum, *bronchoalveolar lavage*, biopsi jaringan dalam media agar. Pemeriksaan aglutinin dingin (*cold agglutinin*) digunakan untuk mendiagnosis infeksi oleh mikroorganisme ini dengan titer antibodi serum aglutinin dingin $1/32$ atau lebih tinggi. Pemeriksaan serologis dengan uji pengikatan komplemen (*complement fixation*) adalah uji akurat mendeteksi *M. pneumoniae*. Serum rangkap (*paired sera*) fase akut dan konvalesen dievaluasi selama 5-10 hari. Peningkatan titer antibodi empat kali atau lebih besar merupakan kriteria diagnostik.¹⁰

Pemeriksaan *immunofluoresence* dapat juga untuk mendeteksi antigen *M. pneumoniae* namun pemeriksaan ini tidak banyak membantu diagnostik. *Polymerase chain reaction* dapat mendeteksi sejumlah kecil *deoxy nucleic acid*. Pemeriksaan ini lebih spesifik dan secara bermakna lebih sensitif dibandingkan biakan tetapi penggunaan untuk diagnostik memerlukan penelitian lebih lanjut.^{10,26}

HUBUNGAN *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* DENGAN EKSASERBASI ASMA

Chlamydia pneumoniae dapat menjadi faktor pencetus asma bersama dengan RSV, *parainfluenza* dan *M. pneumoniae* karena kemampuan menyebabkan infeksi yang lama dan persisten selama beberapa bulan.^{4,20} Hubungan antara infeksi *C. pneumoniae* dan asma pertama kali dideskripsikan pada awal tahun 1990. Data klinis dan epidemiologi yang mendukung melaporkan bahwa infeksi *C. pneumoniae* berperan dalam peningkatan insidens asma.¹

Chlamydia pneumoniae dapat menyebabkan infeksi kronik, persisten dan asimtomatik. Infeksi persisten *C. pneumoniae* berperan dalam terbentuk penyakit kronik pada manusia termasuk aterosklerosis dan asma.²⁷ Penelitian terbaru menunjukkan bukti serologis infeksi kronik *C. pneumoniae* lebih sering terjadi pada pasien asma.^{2,4} Penelitian pada populasi memperlihatkan peningkatan seroprevalens *C. pneumoniae* yang dihubungkan dengan peningkatan prevalensi asma. Mekanisme yang memperlihatkan hubungan antara infeksi *chlamydia* dengan asma belum jelas, kemungkinan dihubungkan dengan inflamasi kronik bronkus.^{19,28} Miyashita dkk. melaporkan bahwa *C. pneumoniae* berperan sebagai faktor pencetus eksaserbasi asma dewasa.⁴

Allegra dkk. melakukan penelitian hubungan infeksi akut *C. pneumoniae* terhadap eksaserbasi asma. Hasil penelitian memperlihatkan hubungan infeksi *C. pneumoniae* dengan eksaserbasi asma.^{29,30} Hahn dkk.^{dikutip dari 20} pertama kali menunjukkan hubungan antara *C. pneumoniae* dan asma awitan dewasa dan mengi. Asma awitan dewasa ini dihubungkan dengan infeksi kronik *C. pneumoniae*. Mereka menemukan hubungan kuantitatif yang kuat antara titer antibodi infeksi *C. pneumoniae* dengan mengi pada 365 pasien dengan penyakit saluran napas sebelumnya.^{dikutip dari 2}

Hahn dkk.^{dikutip dari 2} mengevaluasi titer IgG dan IgM pada 163 pasien yang memperlihatkan episode akut mengi dan eksaserbasi asma kronik. Hasil penelitian 12 pasien didiagnosis mendapat infeksi *C. pneumoniae* berdasarkan pemeriksaan serologi.

Cunningham dkk.^{dikutip dari 30} menggunakan metode pemeriksaan PCR untuk melihat hubungan antara infeksi *C. pneumoniae* dengan eksaserbasi asma. Hasil penelitian didapatkan *C. pneumoniae* dideteksi dari 24% anak yang memperlihatkan gejala eksaserbasi.

HUBUNGAN *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*, DERAJAT BERAT ASMA DAN PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID

Black dkk. menemukan peningkatan titer antibodi *Chlamydia* yang berkaitan dengan beratnya asma, termasuk fungsi paru dan nilai gejala. Studi kohort pada pasien asma didapatkan hubungan antara peningkatan titer antibodi *C. pneumoniae* dengan pasien asma derajat sedang-berat dan tidak didapatkan hubungan bermakna terhadap pasien asma derajat ringan.³⁰

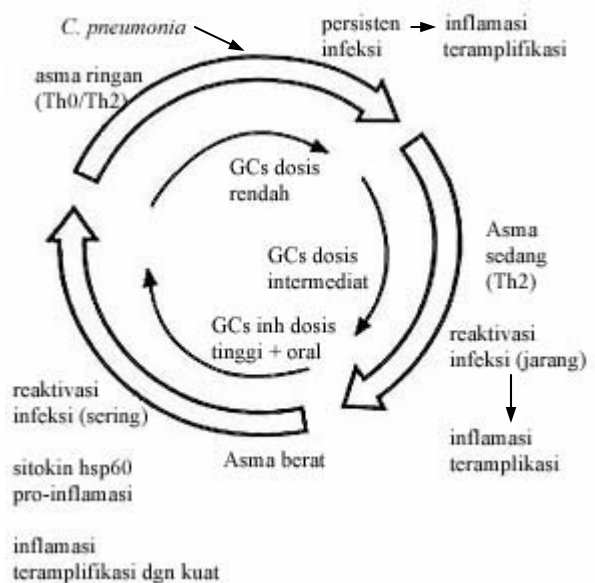
Penggunaan glukokortikoid dosis tinggi akan menyebabkan peningkatan terhadap respons imun T *helper*-2 dan penekanan sistem imun T *helper*-1. Peningkatan titer antibodi *C. pneumoniae* dapat mempengaruhi derajat berat asma. Interaksi

C. pneumoniae, glukokortikoid dan sistem imun pejamu pada asma merupakan suatu siklus yang tidak berujung pangkal. Infeksi *C. pneumoniae* yang persisten dan berulang menyebabkan inflamasi kronik, fibrosis dan pembentukan jaringan parut yang akan mempercepat progresiviti asma (gambar 1).²⁰

Cook dkk.^{dikutip dari 1} menemukan peningkatan titer IgG dan IgA terhadap *C. pneumoniae* dan derajat berat asma. Penelitian ini juga mengungkapkan peningkatan titer IgG dan IgA berhubungan dengan penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dibandingkan dengan kortikosteroid dosis rendah. Peningkatan titer juga berkaitan dengan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (*forced expiratory volume*).

Infeksi kronik *C. pneumoniae* yang mungkin berperan dalam beratnya asma. Hal ini disebabkan karena terdapat peningkatan produksi sitokin-sitokin termasuk interleukin-1 (IL-1), *tumour necrosis factor* α (TNF α) dan interleukin-6 pada sel monosit yang terinfeksi dengan *C. pneumoniae* serta peningkatan regulasi dan aktivasi IL-1, sekresi *regulated upon activation in normal T cell expressed and secreted* (RANTES), IL-16 dan GM-CSF yang akan mempengaruhi derajat berat asma.³⁰

Penelitian kontrol terbaru pada 332 pasien asma terdapat bukti bahwa infeksi *C. pneumoniae* berperan dalam patogenesis asma.¹ Infeksi *C. pneumoniae* mencetuskan respons imun lokal yang berkaitan dengan asma dengan produksi sitokin-sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 β , IL-6, kemotaksis neutrofil dan menghambat apoptosis selular.^{20, 32} Infeksi mikroorganisme ini tidak hanya menginfeksi epitel saluran napas dan sel mononuklear tetapi juga sel otot polos yang menghasilkan sejumlah besar sekresi IL-6 dan *fibroblast growth factor*. Data-data ini mendukung peranan *C. pneumoniae* terhadap peningkatan gejala dan derajat berat asma.²⁰ Penelitian terbaru menunjukkan bukti serologis infeksi kronik *C. pneumoniae* lebih sering terjadi pada pasien asma dan kemungkinan berperan dalam patogenesis asma.⁸



Gambar 1. Hubungan antara infeksi *C. pneumoniae*, kortikosteroid (glukokortikoid=GCs) dan sistem imun pejamu dengan asma.

Dikutip dari (20)

RESPONS IMUNOPATOLOGIS INFEKSI *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Infeksi *C. pneumoniae* dapat mencetuskan respons imun humoral dan selular.²⁰ *C. pneumoniae* merupakan parasit intraselular, terutama menginfeksi sel epitel dan makrofag. Mikroorganisme ini bereplikasi dalam sel dengan menggunakan beberapa protein yang menyerupai protein pejamu sehingga mencegah pengenalan infeksi mikroorganisme ini dengan sistem imun pejamu.^{1,20,28} Secara umum pada kasus infeksi bakteri intraselular, sistem imun selular berperan secara terpisah dalam proses resolusi infeksi *C. pneumoniae*.²⁰ Mikroorganisme ini diketahui menyebabkan infeksi persisten dan berulang disertai dengan kerusakan sistem imunopatologis pada target organ yang mengakibatkan respons imun terhadap protein antigen *Chlamydia*.^{4,19,28} Infeksi persisten didefinisikan sebagai kontak lama *Chlamydia* dengan sel pejamu dan mikroorganisme ini tetap hidup tetapi biakan negatif.¹

Infeksi kronik dan paparan ulang *C. pneumoniae* dapat mencetuskan proses imunopatologis pada paru yang meliputi kerusakan epitel dan pelepasan mediator atau reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*delayed hypersensitivity*) antigen protein *C. pneumoniae* yang menyebabkan inflamasi kronik saluran napas yang khas pada asma.^{4,17} Penelitian pada tikus secara genetik yang terinfeksi primer *C. pneumoniae* akan terjadi penurunan respons imun selular T *helper* 1 (Th-1) dan interferon- γ (IFN- γ) serta peningkatan respons imun T *helper* 2 (Th-2). Pada keadaan infeksi ulang (reinfeksi) terjadi pengeluaran respons imun Th1 yang ditandai dengan peningkatan produksi IFN- γ .²⁰

Pada infeksi *Chlamydia* akan dikeluarkan antigen protein a 57-60 kDa yang merupakan anggota *heat shock protein* 60 (hsp60) yang berasal dari kelompok *stress protein*. Protein diproduksi dalam jumlah sedikit, produksinya akan meningkat dalam jumlah besar saat terjadi infeksi seperti infeksi *Chlamydia*.^{20,28} Huittinen dkk.²⁸ meneliti peranan hsp60 pada infeksi *C. pneumoniae* terhadap terjadi asma dan obstruksi pada bronkus. Hasil penelitian memperlihatkan terdapatnya antibodi IgA terhadap keberadaan hsp60 *C. pneumoniae* yang berkaitan dengan asma dan beratnya obstruksi bronkus. Miyashita dkk.²⁸ menunjukkan tanda seroreaktiviti anti-hsp60 pada infeksi persisten *C. pneumoniae* yang akan menghasilkan gejala pulmoner. Pelepasan antigen hsp60 yang persisten dan berulang akan menyebabkan infeksi sel epitel mukosa atau makrofag alveolar akan menyebabkan stimulasi antigen yang lama sehingga terjadi inflamasi kronik dan pada akhirnya berperan terhadap kerusakan jaringan serta pembentukan jaringan parut pada paru penderita asma.^{1,19,20}

PERANAN INFEKSI *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* TERHADAP EKSASERBASI ASMA

Mycoplasma pneumoniae telah dilaporkan dapat menyebabkan eksaserbasi asma pada manusia tetapi peran mikroorganisme ini dalam patogenesis asma kronik tidak dapat diterangkan dengan jelas.²⁶ Kraft dkk. meneliti delapan pasien asma kronik yang stabil dengan 11 kelompok kontrol. Hasil penelitian didapatkan *M. pneumoniae* terdapat lebih besar pada saluran napas bawah pasien asma kronik yang stabil dibanding-

kan kelompok kontrol.^{2,8}

Bowden dkk.² melaporkan infeksi *M. pneumoniae* pada hewan dapat menyebabkan penyakit saluran napas dan gambaran patologi yang mirip asma. Infeksi *M. pneumoniae* dapat menyebabkan mengi dan gejala-gejala respirasi saluran pernapasan bawah seperti meningkatnya batuk, mengi dan obstruksi saluran napas bawah pada anak dengan asma.^{10,31} Penelitian lain pada anak memperlihatkan bahwa infeksi *M. pneumoniae* dapat menginduksi gejala asma dan menyebabkan obstruksi bronkus. Penelitian ini menghasilkan kurang dari 5% eksaserbasi asma pada anak disebabkan oleh infeksi *M. pneumoniae*.³¹

Infeksi *M. pneumoniae* dapat menyebabkan peningkatan hipersensitif saluran napas pada penelitian terhadap tikus jenis BALB/c (*murine model*).³³ Bukti epidemiologis memperlihatkan hubungan antara infeksi *M. pneumoniae* dengan hipersensitif saluran napas pada individu bukan asma.^{26,33} Tidak ditemukan hubungan antara peningkatan titer IgG dan IgA dengan beratnya asma.¹

PATOGENESIS INFEKSI *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* TERHADAP EKSASERBASI ASMA

Hoek dkk. melaporkan bahwa *M. pneumoniae* dapat menginfeksi sel epitel saluran napas dan mengaktivasi sel mast serta mencetuskan peningkatan produksi sitokin seperti IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 dan TNF- α yang berperan dalam eksaserbasi asma.³² *Mycoplasma pneumoniae* dapat menetap di dalam saluran napas selama beberapa bulan selama proses infeksi sehingga menyebabkan penurunan arus puncak ekspirasi dan peningkatan hipersensitif saluran napas pada individu bukan asma.^{8,26}

Pada *murine model* infeksi *M. pneumoniae* dapat terjadi hipersensitif saluran napas yang terlihat pada hari ke-3, 7 dan 14 setelah infeksi. Infiltrasi neutrofil terjadi pada hari ketiga, diikuti dengan pengurangan neutrofil dan peningkatan makrofag pada hari ke-21. Interferon- γ dan T *helper* 1 disupresi pada hari ketiga dan ketujuh sehingga terlihat respons Th-2 terhadap hipersensitif saluran napas menyerupai asma.^{8,32}

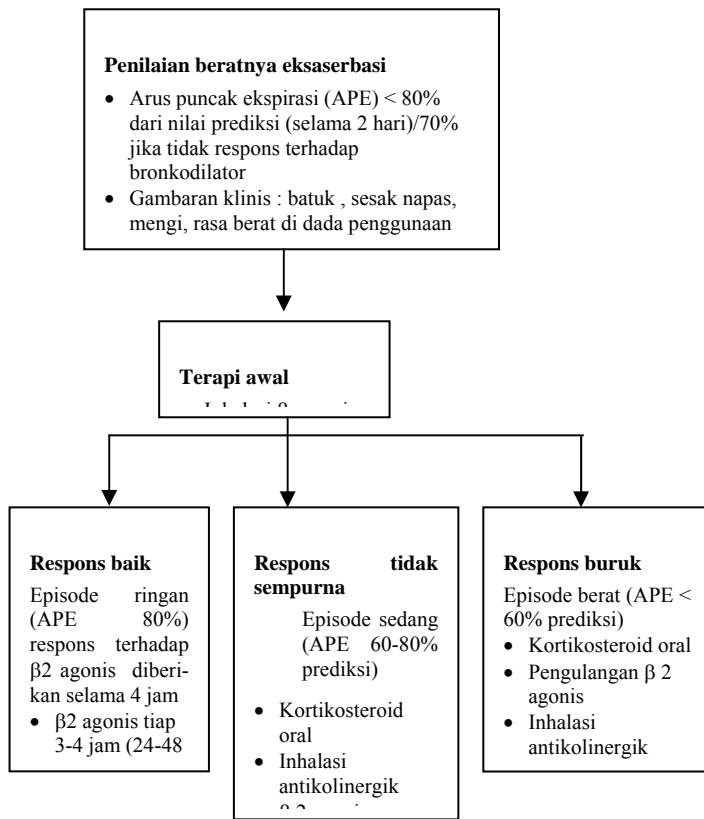
PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan eksaserbasi asma yang disebabkan oleh infeksi bakteri pada prinsipnya sama dengan penanganan eksaserbasi dan pemberian antibiotik untuk mengatasi penyebab eksaserbasi.²⁹ Prinsip penanganan eksaserbasi secara umum dapat dilihat pada algoritma berikut.¹⁵

Bukti penggunaan antibiotik dalam penanganan eksaserbasi asma masih sangat jarang.³¹ Antibiotik yang digunakan harus mempunyai aktivitas antibakteri yang mencapai fokus infeksi. Infeksi mungkin terbentuk dalam rongga interstitial jaringan atau dalam sel, sehingga kandungan fisikokimia obat diharapkan dapat terdistribusi dalam jaringan tubuh dan menembus ke dalam sel. Prinsip terapi antibiotik terbaik pada infeksi bakteri atipik seperti *C. pneumoniae* dan *M. pneumoniae* adalah kombinasi obat dengan aktivitas tinggi dengan kemampuan mencapai konsentrasi intraselular yang tinggi.¹⁴

Obat-obat yang aktif secara potensial pada infeksi *M. pneumoniae* seperti tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol dan

fluorokuinolon. Obat-obat seperti betalaktam, sulfonamid dan rifampisin tidak efektif untuk mengatasi infeksi oleh mikro-organisme ini.²²



Gambar 2. Algoritma penatalaksanaan eksaserbasi asma

Dikutip dari (15)

Klindamisin, rifampisin, tetrasiklin, makrolid dan fluoro-kuinolon terakumulasi dalam sel fagosit. Makrolid menunjukkan kapasitas terbesar akumulasi intraseluler dalam sitosom dan lisosom.¹⁴ Pada sel neutrofil polimorfonuklear (PMN), makrolid mempunyai perbandingan rasio konsentrasi selular dan ekstraselular (C/E) bervariasi mulai dari 2-14 pada obat eritromisin dan mencapai konsentrasi tertinggi untuk klaritromisin dan azitromisin. Azitromisin mempunyai waktu paruh sangat panjang sekitar 50 jam, konsentrasinya tinggi di jaringan dan intraseluler khususnya PMN, makrofag alveolar dan fibroblas. Perbandingan C/E dalam makrofag sekitar 300 setelah 48 jam, tetapi nilainya mungkin meningkat lebih dari 1000 setelah 3-4 hari pemberian.¹⁴

Penggunaan makrolid telah dilaporkan dapat mengatasi asma kronik dan mengurangi responsif histamin terhadap bronkus.³¹ Selain itu makrolid merupakan antimikrobal yang efektif untuk terapi infeksi *C. pneumoniae* dan *M. pneumoniae*.⁸ Konno dkk.^{dikutip dari 8} melaporkan bahwa makrolid dapat menurunkan ekspresi TNF α , IL-3, IL-4, IL-5 pada *murine model* dan produksi mukus serta hiperresponsif bronkus. Pemberian azitromisin dengan konsentrasi 1, 5 dan 10 $\mu\text{g/ml}$ dapat menurunkan secara bermakna IL-1a dan TNF α pada 100% individu.¹⁴

Makrolid efektif untuk terapi asma karena dapat memper-

lambat *clearance* metilprednisolon sehingga efek yang ditimbulkan menjadi lebih lama. Penggunaan makrolid seperti tro-leandomisin (TAO) dan klaritromisin dapat mengurangi penggunaan kortikosteroid pada pasien asma berat yang tergantung kortikosteroid.^{8,12} Troleandomisin dilaporkan dapat menghambat bersihan metilprednisolon.¹² Garey dkk.^{dikutip dari 8} melaporkan tiga pasien asma berat tergantung kortikosteroid yang diterapi dengan klaritromisin 500 mg dua kali sehari, dua dari tiga pasien menghentikan pemberian prednison dan satu pasien dapat di *tapering off* dengan pemberian prednison 5 mg/hari.

Hahn dkk.^{dikutip dari 2} memberikan klaritromisin atau azitromisin selama 6 hingga 16 minggu pada tiga pasien asma dewasa tidak terkontrol yang tergantung steroid dengan bukti serologis infeksi *C. pneumoniae*. Semuanya dapat menghentikan kortikosteroid oral dan tetap mendapatkan terapi asma. Hasil penelitian ini kurang bermakna karena sampel yang digunakan sangat kecil. Peneliti tersebut juga mengobati 46 pasien asma kronik yang stabil dengan doksisisiklin, azitromisin atau eritromisin selama 3-9 bulan, setelah enam bulan terjadi resolusi sempurna pada empat pasien asma dengan infeksi *C. pneumoniae*.^{dikutip dari 30} Grayston dkk.²¹ menganjurkan pemberian tetrasiklin 2 gram per hari selama 7-10 hari atau 1 gram per hari selama 21 hari untuk infeksi *C. pneumoniae*. Yano dkk.^{dikutip dari 8} mengobati pasien eksaserbasi asma disebabkan infeksi *M. pneumoniae* dengan eritromisin 1200 mg/hari selama satu minggu didapatkan kesembuhan.

Makrolid dan tetrasiklin dilaporkan menunjukkan efek antiinflamasi yang tidak tergantung dari aktivitas antimikrobal tersebut.¹² Klaritromisin dilaporkan merupakan makrolid yang mempunyai efek antiinflamasi sebaik efek antibiotik terhadap infeksi *C. pneumoniae* dan *M. pneumoniae* sehingga berperan dalam mengatasi asma kronik.⁸ Klaritromisin mempunyai efek antiasma sebaik efek antibiotik. Efek antiasma ini dihubungkan dengan penekanan infiltrasi eosinofil.²¹

Amasayu dkk.^{dikutip dari 8} memberikan klaritromisin 200 mg, dua kali sehari selama delapan minggu pada pasien asma derajat ringan sampai sedang, diperoleh perbaikan gejala klinis dan penurunan eosinofil pada sputum. Pemberian jangka lama antibiotik ini dapat memperbaiki fungsi paru dan inflamasi saluran napas pada pasien asma walaupun aktiviti mekanisme farmakologis dan hubungan dengan patogenesis asma tidak diketahui. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa klaritromisin ditoleransi baik dan efektif mengurangi hiperresponsif bronkus serta bronkokonstriksi yang diinduksi alergen.^{dikutip dari 21}

Klaritromisin dan eritromisin dapat menghambat pelepasan endotelin-1 pada pasien asma kronik yang stabil. Endotelin-1 diketahui dapat menginduksi terjadinya bronkokonstriksi dan merangsang pengeluaran mukus serta menyebabkan edema mukosa.²¹ Hideaki dkk.^{dikutip dari 12} melakukan penelitian efek penekanan klaritromisin terhadap hiperresponsif saluran napas. Hasil penelitian memperlihatkan klaritromisin memperlihatkan efek antiinflamasi bronkus yang dihubungkan dengan penurunan infiltrasi eosinofil. Klaritromisin berguna melawan infeksi *C. pneumoniae* dan *M. pneumoniae* dalam peranannya terhadap patogenesis asma.²¹ Pemberian terapi klaritromisin dapat menyebabkan penurunan bermakna IL-6 dan TNF- α pada 60-80%

individu. Pemberian azitromisin 1,5 gram selama lima hari hanya 70-83% mampu menyingkirkan *C. pneumoniae* dari pasien dengan biakan sekret nasofaring yang positif mikroorganisme tersebut.²³

KESIMPULAN

1. Infeksi yang disebabkan oleh *Chlamydia pneumoniae* dan *Mycoplasma pneumoniae* dari berbagai penelitian dapat menyebabkan eksaserbasi asma.
2. Kedua mikroorganisme ini dapat menyebabkan infeksi yang kronik dan persisten
3. Diagnosis infeksi kedua mikroorganisme ini dengan pemeriksaan serologi karena biakan kuman sulit dilakukan.
4. Makrolid merupakan antibiotik yang mempunyai sifat antimikrobia dan antiinflamasi mempunyai peranan penting dalam mengatasi eksaserbasi asma yang disebabkan oleh kedua mikroorganisme ini.

KEPUSTAKAAN

1. Gencay M, Rudiger JJ, Tamm M, Soler M, Perruchoud AP, Roth M. Increased frequency of Chlamydia pneumoniae antibodies in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1097-100.
2. Kraft M. Pathobiology of asthma: implications for treatment-the role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 1231-4.
3. Sharma S, Anthonisen N. Antibiotics. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD basic mechanism and clinical management*. London: Academic Press; 2002. p.573-83.
4. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, Niki Y, Kawane H, Mathsushima T. Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405-9.
5. Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Friedman MG, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 446-50.
6. Issac D, Joshi P. Pathogenesis respiratory infections and asthma. *Med J Austr* 2002; 177(Supp 6): S50-1.
7. Cook PJ. Antimicrobial therapy for Chlamydia pneumoniae: its potential role in atherosclerosis and asthma. *J Antimicrob Chemoter* 1999; 44: 145-8.
8. Kraft M, Cassel GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma. Effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782-8.
9. Joanne JL. Asthma. In: Thurlbeck WM, Wright JL, editors. *Thurlbeck's chronic airflow obstruction*. 2nd edition. London: B.C. Decker Inc; 1999. p.255-83.
10. Nelson CT. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatrics. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 10-4.
11. Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae and the lung. *Eur Respir J* 2000; 16: 1001-7.
12. Spahn JD, Fost DA, Covar R, Martin RJ, Brown EE, Szeffler SJ, et al. Clarithromycin potentiates glucocorticoid responsiveness in patients with asthma: result of a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 501-5.
13. Geddes GJ. Pneumonia and other acute respiratory infections. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. *Respiratory medicine*. 3rd edition. London: WB Saunders; 2003. p.862-97.
14. Allegra L, Blasi F. Problems and perspectives in the treatment of respiratory infections caused by atypical pathogens. *Pulmonar Pharmacol & Ther* 2001; 14: 265-70.
15. National Institutes of Health. Risk Factors. In: *Global Initiative for Asthma*. Bethesda: National Institutes of Health; 2002. p.28-37.
16. Brinke AT, Van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Asthma, rhinitis, other respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449-54.
17. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Associations of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225-30.
18. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S502-19.
19. Hahn DL, Peeling RW, Dillon E, McDonald R, Saikku P. Serologic markers for Chlamydia pneumoniae in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 227-33.
20. Herten LC. Role of persistent infection in control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumoniae. *Eur Respir J* 2002; 19: 546-56.
21. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 594-8.
22. Josodiwondo S. Mycoplasma. Dalam: Chatim A, Sjahrurachman A, Soebandrio A, Karuniawati A, Santoso AU, Sudarmono P, editors. *Buku ajar mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: Binarupa Aksara; 1993. p.242-4.
23. Hammerschlag MR. Minireview antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 9: 1873-8.
24. Hoek KL, Cassel GH, Duffy L, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae-induced activation and cytokine production in rodent mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 470-6.
25. Phinogold SM, Goetz MB. Pyogenic bacterial pneumoniae, lung abscess, and empyema. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Baushey HA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p.986-1033.
26. Kraft M, Cassel GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmorek BP, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1000.
27. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on Chlamydia pneumoniae in continuous-infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 409-12.
28. Huittinen T, Hahn D, Antilla T, Walstrom E, Seiku P, Leinonen M. Host immune response to Chlamydia pneumoniae heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur Respir J* 2001; 17: 1078-82.
29. Allegra L, Blasi F, Centanni S, Cossentini R, Denti F, Raccanelli R, et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-8.
30. Black PN, Scicchitotano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L, Włodarczyk J, et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 254-9.
31. Lemanske RF, Lemen RJ, Gem JE. Infections in childhood. In: Barnes PJ, Left AR, Grunstein MM, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1207-15.
32. Kroegel C. Chlamydia pneumoniae, clarithromycin, and severe asthma. *Chest* 2001; 120: 1035-6.
33. Martin RJ, Chu HW, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 577-82.