**Penulis :**

1. Kambang Sariadji
2. Sunarno
3. Rudi H.P

Korespondensi:

Pusat Biomedis dan
Teknologi Dasar
Kesehatan, Indonesia.
Email : kambang_sar
@yahoo.com

Keywords :

C.diphtheriae
C.ulcerans
Diphtheria-like disease

Kata Kunci :

C.diphtheriae
C.ulcerans
Diphtheria-like disease

Diterima :

15 Februari 2014

Direvisi :

28 Februari 2014

Disetujui :

27 Mei 2014

Diphtheria-like Diseases, Zoonotic Diseases Similar to Difteri caused by *Corynebacterium ulcerans* that should be handle cautiousness

Abstract

Corynebacterium ulcerans is a zoonotic diseases who commonly found on pets or cattle. In some cases it can be found in humans. Although rarely, the symptoms showed similarities with diphtheria (diphtheria-like Diseases) with the pseudomembranous formation on respiratory and cardiovascular disorders. *Corynebacterium ulcerans* has an ability to produce toxins similar to the toxin produced by *Corynebacterium diphtheriae* that causes diphtheria in humans. Although these cases are rare, but precautions should be anticipated to avoid the spread of disease. The purpose of this paper is to determine *C.ulcerans* transmission from animals to humans. . Although these cases are rare, but precautions should be anticipated to avoid the spread of the diseases. The purpose of this paper is to investigate the possibility of transmission *C.ulcerans* from animals to humans. The literature method was done by google scholar searching to find literature related to cases of diphtheria caused *C.diphtheriae*, cases of ulcer wounds in humans and animals caused by *C.ulcerans*. The results searching of some literatures were found that there are possibility of *Corynebacterium ulcerans* through a pet can cause diphtheria-like diseases to human.

Diphtheria-like Diseases, Penyakit Zoonosis sejenis Difteri yang disebabkan oleh *Corynebacterium ulcerans* yang harus diwaspadai

Abstrak

Corynebacterium ulcerans merupakan bakteri penyebab zoonosis yang umumnya ditemukan pada binatang peliharaan atau ternak. Pada beberapa kasus dapat ditemukan pada manusia walaupun jarang dengan gejala yang ditimbulkan menunjukkan kemiripan dengan difteri (*Diphtheria-like Diseases*) yakni dengan terbentuknya pseudomembran pada saluran pernapasan dan gangguan kardiovaskular. *Corynebacterium ulcerans* mempunyai kemampuan memproduksi toxin yang mirip dengan toxin yang dihasilkan oleh *Corynebacterium diphtheriae* penyebab difteri pada manusia. Walaupun kasus ini jarang ditemukan namun kewaspadaan perlu diantisipasi untuk menghindari penyebaran penyakit. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui penularan *C.ulcerans* dari hewan ke manusia. Penelusuran literatur melalui google cendikia dengan mencari literatur yang berhubungan dengan kasus *diphtheria-like diseases* serta kasus luka ulcer pada manusia dan hewan yang disebabkan *C.ulcerans*. Dari hasil penelusuran beberapa artikel didapatkan bahwa penularan *Corynebacterium ulcerans* melalui hewan peliharaan dapat menyebabkan *diphtheria-like diseases* ke manusia.

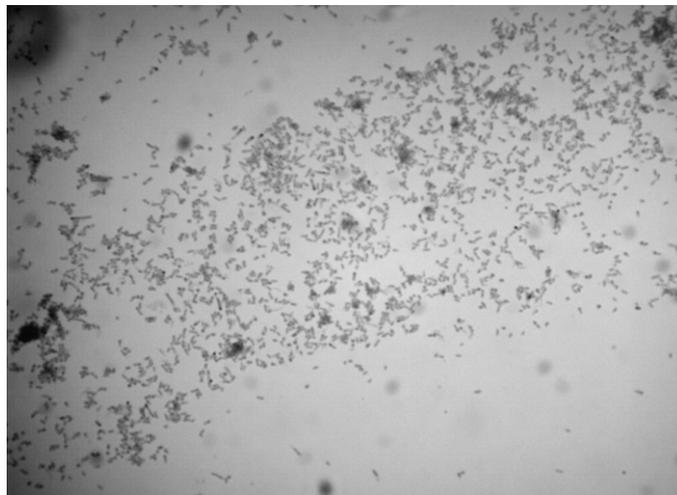
Pendahuluan

Corynebacterium ulcerans merupakan bakteri penyebab zoonosis yang umumnya ditemukan pada binatang peliharaan atau ternak seperti anjing, kucing, kambing dan babi . Pada beberapa kasus dapat ditemukan pada manusia walaupun jarang dengan gejala yang ditimbulkan menunjukkan kemiripan dengan penyakit difteri (*Diphtheria-like Diseases*) dengan yang disebabkan karena *Corynebacterium diphtheriae*. Penyebab utama gejala yang ditimbulkan oleh infeksi *C.Ulcerans* adalah toksin yang dihasilkannya. Toksin ini juga mempunyai kemiripan gejala yang ditimbulkan dengan toksin yang dihasilkan oleh *Corynebacterium diphtheriae*. *C.ulcerans* toksigenik pertama kali diisolasi dari swab tenggorok pada pasien penderita dengan gangguan pernapasan yang gejalanya mirip dengan difteri pada tahun 1926. Tanda khas yang ditimbulkan pada saluran nafas berupa terbentuknya pseudomembran dan gangguan kardiovaskular. Toksin yang dihasilkannya juga menyebabkan dermonekrotik pada kulit.¹⁻⁴

Corynebacterium ulcerans pada hewan peliharaan bersifat komensial dan merupakan reservoir bagi penularan penyakit ke manusia, namun pada beberapa hewan ternak seperti kambing dan sapi dapat menimbulkan mastitis.² Bakteri ini merupakan kuman gram positif, tersusun berpasangan, tidak bergerak, tidak membentuk

spora, aerobik, dan dapat memproduksi eksotoksin. Kuman berbentuk palu dengan pembesaran pada salah satu atau kedua ujung dengan diameter 0,1-1µm dan panjangnya beberapa µm. Penanganan produk hasil hewan ternak dan susu yang terkontaminasi dapat dihubungkan dengan kejadian *Diphtheria-like Diseases* yang disebabkan oleh *C.ulcerans*. Pada manusia *C.ulcerans* pernah dilaporkan dapat menyebabkan *cutaneous lesion* pada kulit dan dapat menyerang anak dan dewasa.^{1,2}

Epidemiologi *Diphtheria-like Diseases* yang disebabkan *C.ulcerans* pada manusia belum banyak diketahui. Umumnya kejadian gangguan pernapasan akibat infeksi yang disebabkan *C.ulcerans* dilaporkan meningkat pada negara – negara berkembang . Penyakit yang disebabkan corynebacteria toksigenik pernah dilaporkan antara tahun 1986 dan 2008 di Inggris, dari 102 pasien yang terinfeksi corynebacteria, 42 diantaranya terinfeksi *C.diphtheriae*, satu *C.pseudotuberculosis* dan 59 terinfeksi *C.ulcerans*. Umumnya infeksi *C.ulcerans* tersebut lebih dikarenakan aktifitasnya berhubungan dengan hewan peliharaan dan hewan ternak.² Sementara di Brazil pada tahun 2000 kasus pertama kali infeksi yang disebabkan oleh *C.ulcerans* terjadi pada seorang wanita berumur 80 tahun dengan gangguan paru – paru yang berat dan riwayat adanya ulcer pada kulit di kaki. Hasil identifikasi dengan *polymerase chains reaction* (PCR)



Gambar 1. Bentuk difteroid morfologi bakteri *Corynebacterium ulcerans* dengan pewarnaan Albert

menunjukkan wanita tersebut terkena infeksi *C.ulcerans*.^{3,4}

Saat ini di Indonesia belum pernah ditemukan kasus *Diphtheria-like Disease* yang disebabkan oleh *C.ulcerans* atau mungkin saja kasus tersebut sudah ada namun terabaikan, mengingat Indonesia adalah negara berkembang dengan sebagian aktifitas masyarakatnya berhubungan dengan binatang ternak dan binatang peliharaan. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang kewaspadaan terhadap penyebaran penyakit yang disebabkan *C.ulcerans*. Selain itu *C.ulcerans* mempunyai kemampuan dalam memproduksi toxin yang mirip dengan toxin yang dihasilkan oleh *Corynebacterium diphtheriae* penyebab difteri pada manusia. Saat ini juga belum ada informasi kemampuan vaksin difteri yang beredar di Indonesia apakah juga dapat melindungi aktifitas toksin yang dihasilkan oleh *C.ulcerans*.^{4 - 6}

Metode

Penelusuran literatur dilakukan melalui google cendikia atau google scholar dalam bahasa inggris dengan mencari dan mengumpulkan literatur yang berhubungan dengan kasus *Diphtheria-like Disease* karena infeksi *C.ulcerans*, kasus luka ulcer

pada manusia, hewan ternak dan hewan peliharaan yang disebabkan *C.ulcerans* antara tahun 1995 – 2011. Hasil penelusuran literatur dilakukan analisa secara deskriptif

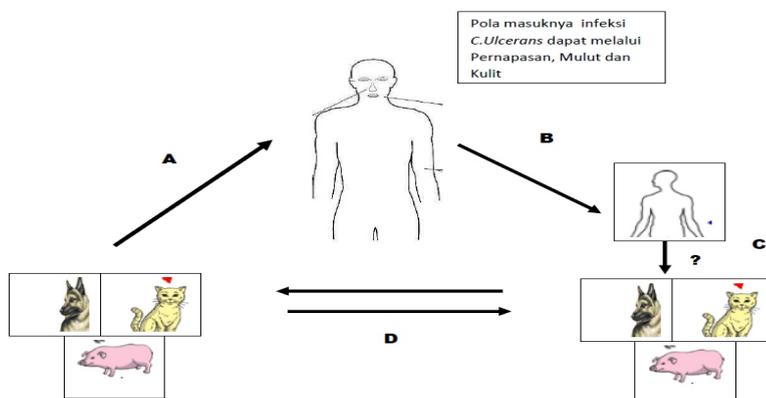
Pembahasan

Etiologi Diphtheria-like Disease

Diphtheria-like Disease disebabkan oleh *Corynebacterium ulcerans* merupakan patogen pada hewan ternak dan hewan peliharaan, namun beberapa laporan menghubungkannya dengan kasus *Diphtheria-like Disease* pada manusia.⁷ Bakteri ini pada hewan ternak atau hewan peliharaan dapat menimbulkan mastitis, otitis, ulcer/luka atau tanpa gejala (*carrier*). *Corynebacterium ulcerans* pertama kali diisolasi tahun 1926 dari lesi tenggorok oleh Gilbert and Stewart.⁷ Koloni bakteri serupa dengan *C.diphtheriae* biotipe *gravis*, dimana bakteri ini bersifat *dry, waxy* dan *gray-white*, dengan hemolysis jelas, diameter 1-2 mm pada inkubasi 24 jam. Secara mikroskopik, organisme pleomorfik, *coccoid form* dan beberapa *rod form*. Pada medium Tinsdale, bakteri menghasilkan koloni hitam dengan halo di sekitarnya. Pada test biokimia bersifat urease positif, nitrat negative dan



Gambar 2. Hewan peliharaan anjing dengan luka ulcer (tanda panah) (Sumber : *Corynebacterium ulcerans* in an Immunocompromised Patient with Diphtheria and Her Dog)⁷



Gambar 3. Siklus penularan *C.ulcerans* ke manusia (Sumber: desain pribadi)

Keterangan :

A. Proses penularan berasal dari hewan peliharaan atau ternak yang terinfeksi dengan *C.ulcerans* melalui inhalasi, kontak langsung hewan. B. Proses penularan ini dapat berlanjut dari manusia ke manusia yang mempunyai gejala yang mirip dengan infeksi yang disebabkan *C.diphtheriae*. C dan D. Belum ada penjelasan, keterangan atau laporan penularan antara manusia ke hewan, atau hewan ke hewan, namun kemungkinan tersebut bisa saja terjadi.

memfermentasi glukosa, maltosa serta glikogen. Kemampuannya menghidrolisis urea dan kurang mereduksi nitrat membedakannya dari *C. diphtheriae*.^{7,8}

Bakteri yang dilisogenik oleh bakteriofag membawa *gen tox* akan memproduksi 2 eksotoksin. Pertama, berupa toksin difteri (DT) dan dapat dinetralisasi antitoksin difteri serta dapat dideteksi dengan Elek's test. Kedua, identik dengan toksin *C. pseudotuberculosis*, yaitu *pld* yang tidak bisa dinetralkan oleh antitoksin difteri.^{7,8,9,10}

Siklus Penularan

Belum ada penjelasan bagaimana proses penularan dari hewan ke manusia berlangsung. Proses penularan kemungkinan tidak berbeda dengan penularan yang terjadi antar manusia yakni melalui inhalasi dan kontak langsung dengan hewan carrier atau hewan yang terinfeksi bakteri *Corynebacterium ulcerans*. Beberapa informasi melaporkan bahwa penularan dapat terjadi melalui gigitan hewan yang terinfeksi bakteri tersebut. Infeksi yang disebabkan *Corynebacterium ulcerans* dan dapat menjadi penyakit serius pada seorang individu yang belum pernah divaksinasi. Saat ini belum banyak literatur yang membahas tentang jenis *Corynebacterium* yang menyebabkan penularan dari hewan ke manusia.⁷

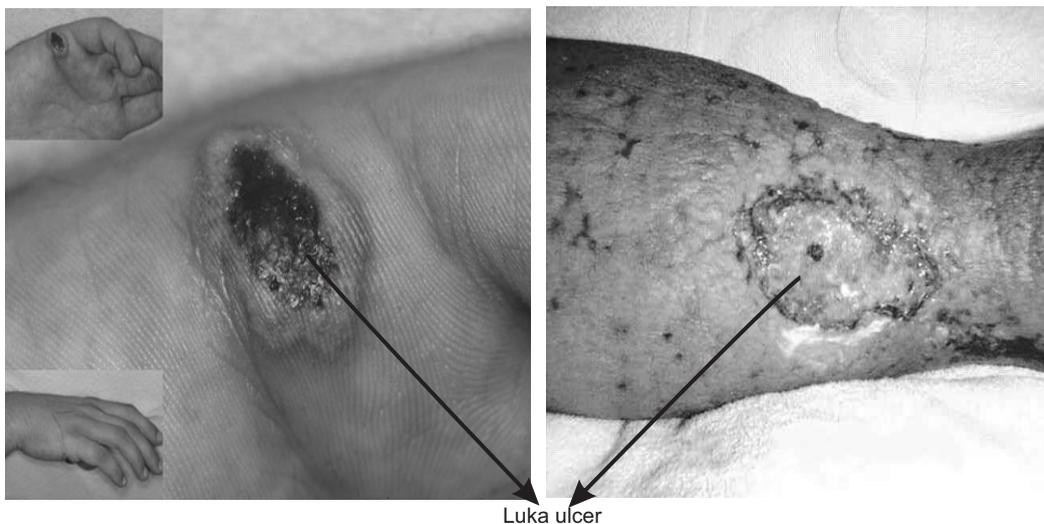
Gambaran Klinis

Corynebacterium ulcerans Bakteri ini merupakan

patogen pada ternak dan hewan yang menyebabkan mastitis, otitis, cutaneus pada anjing, kucing dan ternak lain. Strain toksigenik dihubungkan dengan penyakit yang menyerupai difteri klasik dengan gejala yang lebih ringan. Minimal tiga kematian pada manusia telah terjadi akibat bakteri ini. Biasanya infeksi pada manusia didapat melalui inhalasi, kontak dengan hewan atau mengkonsumsi produknya seperti susu yang tidak dipasteurisasi.^{7,8}

Penularan pada manusia seperti halnya penyakit saluran nafas atas yang ditandai dengan sakit tenggorok, demam tidak terlalu tinggi dan adanya membran pada tonsil, faring, dan atau hidung. Difteri berkembang secara cepat, akut meliputi gejala lokal dan sistemik. Lesi lokal di saluran nafas atas termasuk luka nekrosis sel epitel. Sebagai hasil luka adalah terjadinya pendarahan dan terbentuk benang fibrin yang berhubungan dengan pertumbuhan *Corynebacterium ulcerans* secara cepat. Jaringan membran disebut pseudomembran yang menutupi permukaan lesi menyebabkan *respiratory distress*, bahkan kematian.^{7,8,14}

Corynebacterium ulcerans dapat menyebabkan infeksi kulit yang ditandai dengan luka yang tidak sembuh dengan membran abu-abu pada sebagian kasus. Infeksi primer pada kulit biasanya terjadi pada luka, seperti dermatosis, laserasi, luka bakar, gigitan serangga dan impetigo. Gejala dimulai dengan adanya pustula, kemudian berkembang

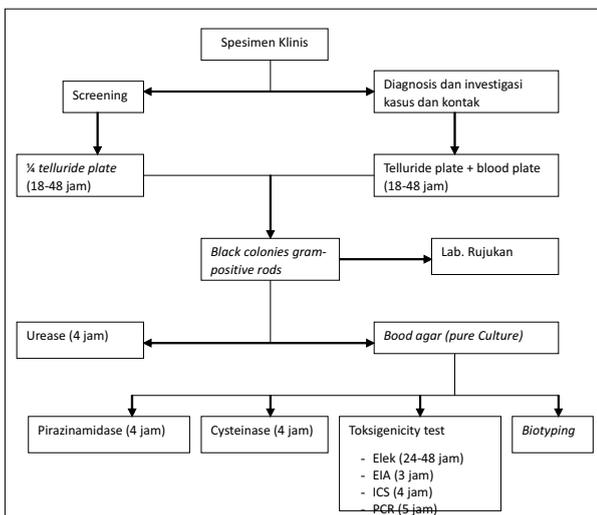


Gambar 4. Luka ulcer yang disebabkan oleh *C. ulcerans* (Gambar A: Sumber: Rare human skin infection with *Corynebacterium ulcerans*: transmission by a domestic cat, MAM Corti, Gambar B: Sumber: *C. ulcerans* human infection in Brazil, AL Mattos-Guaraldi et al)

menjadi lesi disertai membran dan oedema. *Streptococcus* Group A dan *Staphylococcus* sering sebagai ko-infeksi. *Corynebacterium ulcerans* juga menyebabkan gejala menyerupai difteri. Infeksi kulit tidak menyebabkan komplikasi sistemik. Difteri kulit menginduksi sistem imun dan bisa menjadi imunisasi alami yang akan meningkatkan level antibodi. Pada daerah endemi, kulit bisa berfungsi sebagai reservoir *Corynebacterium ulcerans* dan bakteri bisa menyebabkan kontaminasi lingkungan dan menginduksi terjadinya difteri respiratori. Pada infeksi kulit biasanya diagnosis terlambat sehingga telah terjadi transmisi dalam waktu lama.^{6,8}

Diagnosis Laboratorium

Diagnosis laboratorium dapat dilakukan dengan mengikuti skema berikut^{12,13}:



Keterangan: Spesimen klinis yang diterima dilakukan skrining dengan tambahan ¼ kandungan tellurite dalam media agar, untuk memberi kesempatan *C.diphtheriae/C.ulcerans* yang jumlahnya sedikit untuk tumbuh. Kemudian dikultur juga pada medium tellurite agar darah dengan inkubasi 18 – 48 jam pada 37°C, adanya koloni hitam dengan gram positif batang dilanjutkan dengan uji urease dan dilakukan juga sub kultur ke agar darah untuk identifikasi uji lainnya seperti pirazinamidase dan cysteinase. Dari agar kultur murni juga dilakukan uji toksigenitas, pemilihan uji toksigenitas dapat dipilih salah satu dari beberapa metode tergantung dari mudahnya kesediaan bahan yang didapat. *Biotyping* umumnya dilakukan untuk investigasi secara epidemiologi lebih lanjut..

Kesimpulan

Corynebacterium ulcerans adalah bakteri yang dapat menginfeksi hewan ternak dan hewan peliharaan berupa mastitis, otitis dan ulceration pada kulit. Bakteri ini dapat menyebabkan penyakit sejenis difteri (*Diphtheria-like Disease*) pada manusia sehingga perlu mendapatkan perhatian serius. Bakteri ini juga mempunyai kemampuan memproduksi toxin yang mirip dengan toxin yang dihasilkan oleh *Corynebacterium diphtheriae* penyebab difteri pada manusia. Karena kemiripan dari toksigenitas yang ditimbulkannya maka perlu intervensi pencegahan yakni dengan program imunisasi DPT yang terus ditingkatkan, dan berkelanjutan.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kawan-kawan Laboratorium Bakteriologi Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan yang telah membantu selama proses pencarian literatur penulisan.

Daftar pustaka

1. Tejpratap S. P. Tiwari, Anne Golaz et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:395–401
2. KS Wagner, JM.White, NS Crowcroft, S Demartini, et al. Diphtheria in the United Kingdom, 1986–2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol. Infect.* (2010), 138, 1519–1530.
3. Alexandre Alves de Souza de, Oliveira Dias, Louisy Sanchez Santos, Priscila Soares Sabbadini et.al *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saúde Pública* 2011;45(6)
4. Vetrichevvel TP, Pise GA, Agrawal KK, Thappa DM. Cutaneous diphtheria masquerading as a sexually transmitted disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:187.
5. de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, Kelly C, Mann G, Nazareth B, Irish C, et.al. Imported Cutaneous Diphtheria, United Kingdom. *EID.* 2004;10(3):511-513.
6. Marie-Frédérique L, Xavier M, Anne , Patrick A. D.

Grimont, Jean-Jacques Benet, Antoine. *Corynebacterium ulcerans* in an Immunocompromised Patient Diphtheria and Her Dog, journal of clinical microbiology, feb. 2005, p. 999–1001

7. Guilfoile PG. Deadly diseases and epidemics: diphtheria. New York: Chelsea House Publishers;2009.
8. Mokrousov I. *Corynebacterium diphtheriae*: Genome diversity, population structure and genotyping perspectives. Infection, Genetic and Evolution. 2009;9:1-15.
9. Tortorella D, Sesardic D, Dawes CS and London E. Immunochemical Analysis of the Structure of Diphtheria Toxin Shows All Three Domains Undergo Structural Change at Low pH. JBC. 1995;270(46):27439-27445.
10. M.A.M. Corti G.V. Bloemberg, S. Borelli, H. Kutzner, G. Eich L. Hoelzle, S. Lautenschlager. Rare human skin infection with *Corynebacterium ulcerans*: transmission by a domestic cat, Des 2011. Infection (2012) 40:575–578.
11. Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, and Popovic T. Current Approaches to the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. JID. 2000;181(Suppl 1):S138–45.
12. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. Commun Dis Public Health. 1999; 2: 250-7.
13. AL Mattos, JLM Sampaio¹, CS Santos², FP Pimenta, et al. First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 103(4): 396-400, June 2008