

Imunitas pada Infeksi Cacing Usus

Hanna Mutiara

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi cacing usus disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, dan *Trichuris trichiura*. Infeksi yang terjadi kronis dan seringkali asimtomatis ini diperkirakan mengenai 24% populasi dunia. Parasit cacing usus dapat memodulasi respon imun pejamu sehingga terbentuk keadaan yang mendukungnya bertahan hidup pada tubuh pejamu. Antigen parasit akan dikenali oleh epitel usus kemudian mengaktifkan pembentukan alarmin. Alarmin TSLP akan mengaktifkan DC dan mengaktifkan imunitas pejamu. Alarmin IL-25 dan IL-33 akan menginduksi *nuocyte* untuk melepaskan IL-13 yang akan berikatan dengan IL-13R. Hal ini akan menginduksi beberapa respon dalam tubuh. Respon tersebut seharusnya dapat mengurangi kemampuan parasit cacing dalam bertahan dalam tubuh pejamu. Akan tetapi, kenyataan bahwa penyakit ini seringkali terjadi secara kronis menimbulkan perhatian bahwa masih ada faktor lain yang mendukung perjalanan penyakit tersebut. Terbentuknya respon imun Th2 pada infeksi cacing usus ini akan menekan aktivasi respon imun Th1. Hal ini menyebabkan respon imun terhadap mikroorganisme intraseluler menjadi tidak efektif. Akan tetapi, terdapat fakta lain bahwa infeksi cacing usus ini dapat menurunkan prevalensi penyakit autoimun dan inflamasi. Oleh karena itu, respon imun pada infeksi cacing usus ini masih perlu diperhatikan mengingat dampaknya terhadap pola epidemiologi penyakit lain. Selain itu, terdapat pula kemungkinan parasit cacing atau produknya memiliki potensi terapeutik untuk mengendalikan atau mencegah penyakit imunitas lainnya.

Kata kunci: cacing usus, respon imun, Th2

Immunity in Intestinal Worm Infection

Abstract

Intestinal worm infection is a disease caused by *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, and *Trichuris trichiura*. This chronic infection is often asymptomatic and estimated about 24% of the world's population. Helminth parasites can modulate host's immune response to form a state that supports their survival. Parasite antigen is recognized by the intestinal epithelium, and then activates the formation of alarmin. Alarmin TSLP activates DC and activates host immunity. Alarmin IL-25 and IL-33 will induce *nuocyte* to release IL-13 binds to IL-13R. This will induce some response in the body. The host response should be able to reduce the ability of parasitic worms in the body. However, the fact, this disease often occurs chronically, so that raises a concern that there are other factors that favor the disease course. Formation of Th2 immune responses in the intestinal worm infections will suppress the activation of Th1 immune response. It will cause immunity to intracellular microorganisms become ineffective. However, there is another fact that intestinal worm infections can reduce prevalence of autoimmune and inflammatory diseases. Therefore, immunity to helminth infections still need to be considered in view of the impact on the pattern of epidemiology other diseases. In addition, there is also the possibility of parasitic worms or their therapeutic products have potentiality to control or prevent other immune diseases.

Keywords: immune respons, intestinal worm, Th2

Korespondensi: Hanna Mutiara., Jln. Prof Soemantri Brojonegoro No.1 Bandar Lampung, HP ,08164869769, e-mail hanna_dr@yahoo.com

Pendahuluan

Infeksi cacing usus merupakan salah satu dari *neglected tropical diseases*. Infeksi ini diperkirakan menjangkiti 24% dari populasi dunia dengan kelompok berisiko tinggi adalah kelompok usia prasekolah dan usia sekolah dasar. Infeksi ini dapat disebabkan oleh parasit cacing spesies *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, dan *Trichuris trichiura*.^{1,2}

Parasit cacing ini merupakan master manipulasi respon imun pejamu sehingga penyakit infeksi cacing usus merupakan infeksi yang bersifat kronis dan pada umumnya

asimtomatis. Parasit cacing dapat menginduksi respon Th2 yang kuat, namun parasit ini dapat bertahan di dalam tubuh pejamu karena mampu melemahkan respon imun inflamasi dan menginduksi respon toleran terhadap antigen parasit.³

Infestasi parasit cacing tersebut dalam tubuh pejamu pun dapat mempengaruhi imunitas pejamu terhadap antigen lain. Infeksi cacing usus ini dapat mencegah penyakit alergi dan autoimun, namun dapat pula menyebabkan pejamu rentan terhadap infeksi mikroorganisme intraseluler, seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium sp*,

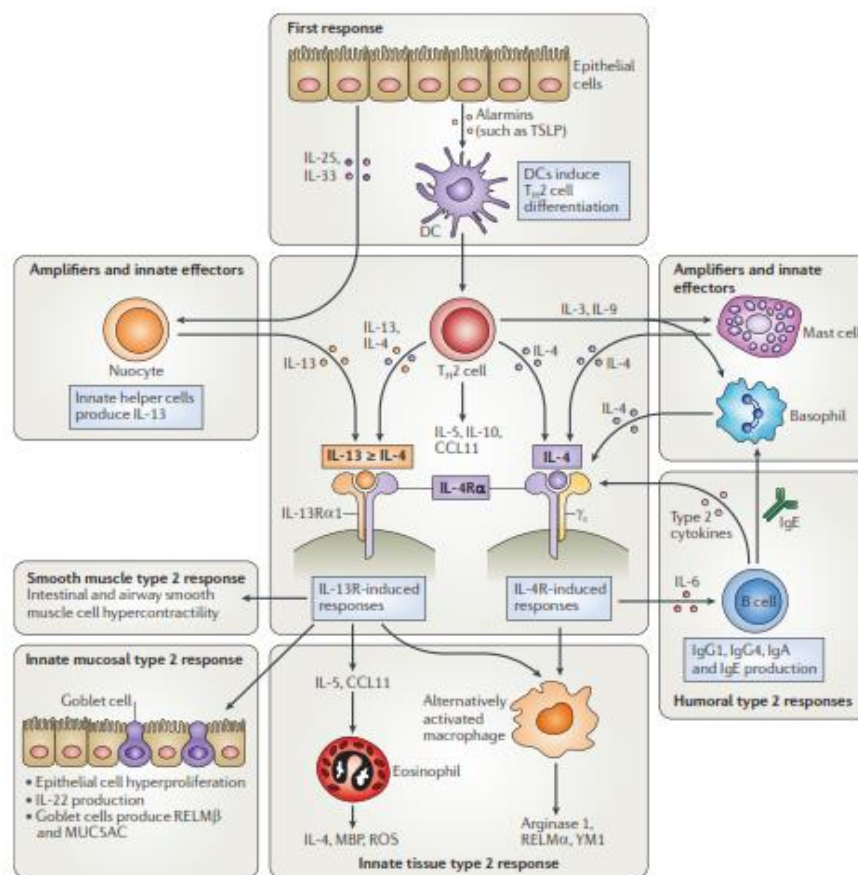
dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).^{4,5} Bagaimana respon imun pejamu mengalah atau menerima keberadaan parasit cacing dalam tubuhnya telah banyak dipelajari. Akan tetapi, masih terdapat banyak pertanyaan yang belum dapat dijawab atau dijelaskan secara ilmiah. Hal ini, serta bagaimana respon imun terhadap parasit cacing ini dapat mempengaruhi respon terhadap antigen lain merupakan hal yang menarik dan penting untuk dipahami.

Isi

Infeksi cacing usus dan respon imun pejamu yang terbentuk merupakan hasil dari evolusi dinamis yang panjang antara pejamu dan parasit cacing. Parasit cacing berusaha mengelabui pejamu sehingga pejamu menghasilkan respon imun yang tidak efektif untuk mengeradikasi parasit tersebut. Hal ini kemudian menciptakan keadaan toleran,

sehingga parasit cacing dapat terus berkembang dalam tubuh pejamu.⁶

Bagaimana antigen parasit akan mengaktifkan sistem imun Th2 pada pejamu dideskripsikan pada gambar 1. Antigen parasit akan dikenali oleh epitel usus pada lokasi tertentu. Hal ini kemudian akan mengaktifasi pembentukan alarmin, yakni interleukin-25 (IL-25), IL-33, dan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). Alarmin TSLP akan mengaktifasi sel dendritik (DC) yang merupakan *antigen presenting cell* (APC). Sel dendritik memiliki peranan penting dalam mengawali respon imun alami (*innate*) maupun adaptif. Sel ini dapat mengekspresikan beberapa kelas *pattern recognition receptors* (PRR), seperti *toll-like receptors* (TLR), *C-type lectin receptors*, *nod-like receptors*, dan *RIG-I like receptor* yang dapat mengenali komponen patogen yang spesifik.



Gambar 1. Imunitas tipe 2 pada infeksi cacing usus¹⁰

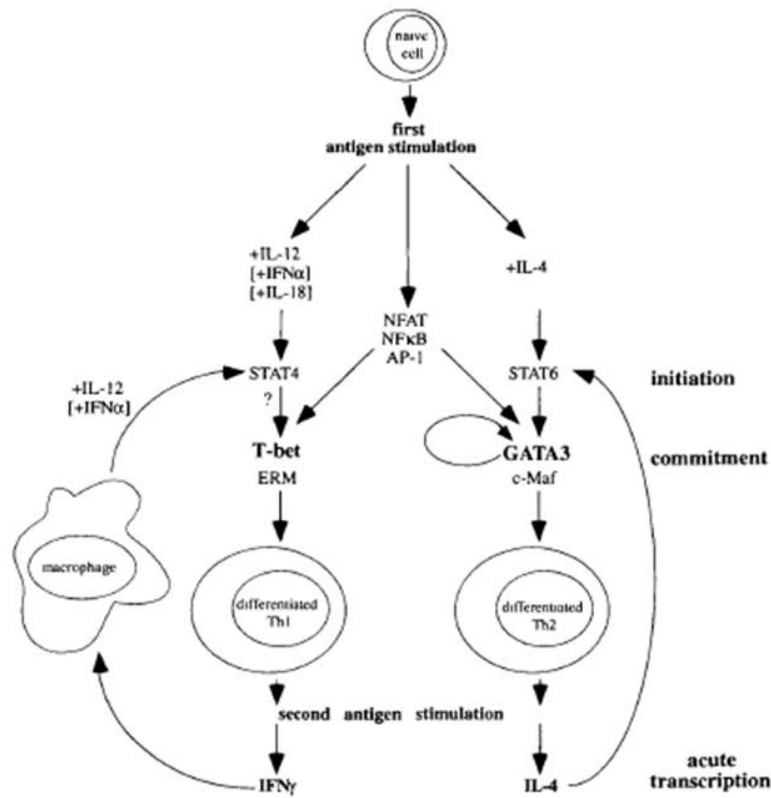
CCL11, CC-chemokine ligand 11; DC, dendritic cell; MBP, eosinophil granule major basic protein; MUC5AC, mucin 5AC; RELM, resistin-like molecule; ROS, reactive oxygen species; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

Komponen dari cacing yang dikenali akan berikatan dengan PRR yang sesuai, kemudian diterjemahkan oleh sel dendritik

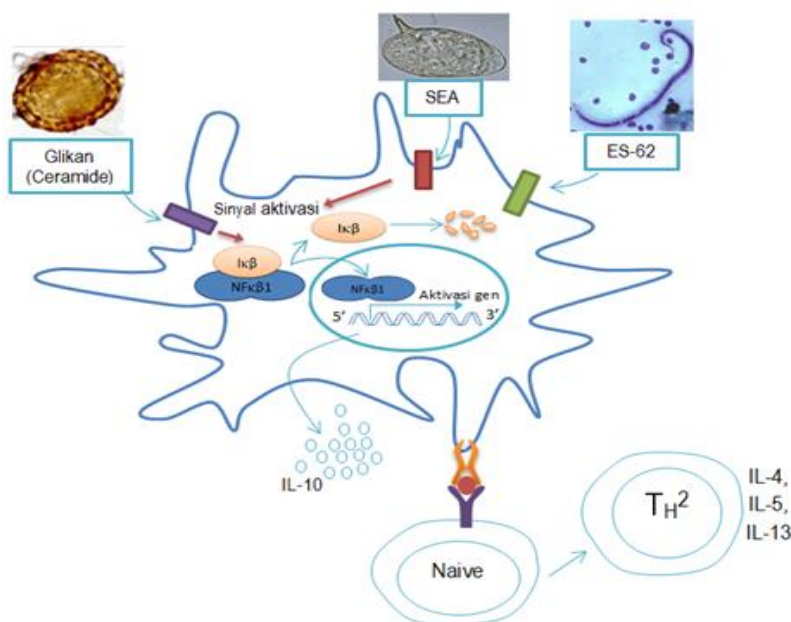
menjadi suatu stimulus untuk sel T. Stimulus tersebut merupakan kaskade sinyal yang diawali dengan aktivasi *mitogen activated*

protein kinase (MAPK) dan nuclear factor- κ B (NF κ B) dan menginduksi ekspresi gen yang terlibat dalam maturasi sel dendritik dan kemampuannya untuk mengarahkan respon sel T menuju respon imun Th2. Hal ini akan mengawali respon sel T yang produktif. Stimulus sel T yang diterima dari sel dendritik

mencakup peptida MHC II (sinyal 1), ekspresi atau tidak adanya polarisasi molekul kostimulator (sinyal 2) dan ekspresi atau tidak adanya polarisasi sitokin (sinyal 3). Hal tersebut dapat dideskripsikan pada gambar 2 dan 3 .



Gambar 2. Jalur sinyal dan faktor transkripsi dalam diferensiasi sel T⁷



Gambar 3. Induksi diferensiasi sel Th2 oleh sel dendritik yang diaktivasi antigen cacing⁸

Gambar 3 mendeskripsikan bahwa antigen dari parasit cacing, dalam hal ini digambarkan dengan antigen dari telur cacing, akan dikenali oleh PRR pada sel dendritik. Kemudian akan teraktivasi kaskade sinyal, salah satunya adalah sinyal untuk mengaktifkan NfκB1. NfκB1 merupakan faktor transkripsi yang terdapat pada sitoplasma dengan diikat oleh protein inhibitor-kappaB (IκB). Sinyal aktivasi akan menyebabkan IκB terfosforilasi dan didegradasi sehingga NF-κB dapat bertranslokasi ke inti sel yang kemudian berperan dalam transkripsi berbagai gen respon imun yang mendukung aktivasi respon imun Th2.^{7,9}

Alarmin IL-25 dan IL-33 akan menginduksi amplifikasi sel *helper innate* yang juga disebut dengan *nuocyte* atau *natural helper*. Sel ini kemudian akan melepaskan IL-13 yang kemudian akan mendukung aktivasi imunitas tipe 2. IL-3 akan berikatan dengan reseptor IL-13 (IL-13R) yang akan menginduksi respon pada beberapa tempat. Respon pertama adalah hiperkontraktilitas pada otot polos saluran pencernaan. Respon ke dua merupakan hiperproliferasi pada sel epitel usus. IL-13 akan meningkatkan *turnover* sel epitel usus sehingga menghasilkan *epithelial escalator* dan menginduksi diferensiasi sel goblet. Sel goblet akan memproduksi *musin-5AC* (MUC5AC) dan protein anti nematoda *resitin-like moleculeβ* (RELMβ). MUC5AC dan RELMβ akan menghambat kemampuan parasit cacing dalam mengambil nutrisi dari tubuh pejamu.

Respon lainnya adalah pembentukan IL-5 dan *alternatively activated macrophage* (AAM). IL-5 dan *CC-chemokine ligand* (CCL11) akan mendukung pembentukan eosinofil yang diharapkan dapat mematikan parasit cacing. Hal ini dapat terjadi setelah eosinofil berikatan dengan IgE yang menempel pada permukaan tubuh parasit cacing kemudian eosinofil akan mengeluarkan granulanya yang dapat bersifat toksik.¹⁰

AAM memiliki karakteristik yang berbeda dengan makrofag klasik. AAM dapat menekan proliferasi sel lain apabila di kultur bersama. Pada tempat diproduksinya nitrat oksida, sel ini akan meng-*upregulasi* ekspresi arginase, RELMα, dan dua protein baru, yakni YM1 dan FIZZ1. YM1 telah diidentifikasi sebagai faktor kemotaktik eosinofil sehingga dapat menjelaskan mengapa seringkali terdapat

infiltrasi lokal eosinofil di sekitar AAM. Karakteristik lain dari AAM adalah melemahkan produksi nitrit oksida (NO) dan meningkatkan ekspresi reseptor transferin. Hal ini akan mendukung pertumbuhan bakteri intraseluler, diantaranya *Mycobacterium tuberculosis*.¹¹

Diferensiasi Th0 menjadi Th2 akan menghasilkan IL-4, IL-3, dan IL-9. IL-4 kemudian akan berikatan dengan reseptor IL-4 (IL-4R) sehingga menginduksi respons yang mendukung pembentukan AAM dan produksi IL-6 yang akan mendukung respon humoral melalui aktivasi sel B yang akan menghasilkan imunoglobulin-G1 (IgG1), IgG4, IgE dan IgA. IgG1 berperan dalam mengurangi tingkat kesuburan parasit cacing. Peningkatan IgE dalam sirkulasi darah sering ditemukan pada pejamu infeksi cacing usus.

IL-3 dan IL-9 akan menyebabkan amplifikasi pula efektor *innate*, diantaranya adalah sel mast yang juga memiliki granulo-granul untuk upaya eradikasi parasit cacing dari tubuh pejamu. Selain sel mast, akan terjadi pula aktivasi pada sel basofil. Protease sel mast akan mendegradasi *tight junction* pada lapisan sel epitel sehingga terdapat celah untuk perpindahan cairan ke dalam usus. Hal ini akan mendukung terjadinya proses '*weep and sweep*'. Penjelasan tersebut dapat dilihat pada gambar 1 di atas.

Terdapatnya MUC5AC, RELMβ, dan IgG1 seharusnya akan mengurangi kemampuan parasit cacing dalam bertahan dalam tubuh pejamu sehingga seharusnya akan menyebabkan ekspulsi parasit cacing tersebut. Akan tetapi, kenyataan bahwa penyakit ini seringkali terjadi secara kronis menimbulkan perhatian bahwa masih ada faktor lain yang mendukung perjalanan penyakit tersebut.

Infeksi parasit cacing ini juga mampu menginduksi populasi sel T yang supresif yang dikenal sebagai sel T regulator (Treg). Sel ini dapat mengendalikan morbiditas dan melemahkan resistensi pada reinfeksi melalui mekanisme regulator imun potennya. Beberapa jenis dari sel Treg telah diketahui diantaranya adalah Treg natural, Tr1, dan Th3. Sel tersebut mengekspresikan penanda, seperti Foxp3, CD25, CTLA-4, dan GITR, dan seringkali menyekresikan IL-10 dan/atau TGF-β. Treg memiliki peranan yang penting dalam mengatur respon imun dan menjaga homeostasis pada beberapa keadaan penyakit termasuk penyakit autoimun, inflamasi,

kanker, dan infeksi mikroba. Treg mengatur imunitas melalui mekanisme yang tergantung dan tidak tergantung sitokin. Sel Th3 membuat TGF- β , yang menghambat perkembangan sel Th1 dan Th2. Sel Tr1 dapat mengatur imunitas melalui mekanisme yang dipengaruhi oleh keberadaan IL-10 yang juga dapat menghambat respon Th1 dan Th2.¹²

Infeksi cacing usus telah dijelaskan akan menstimulus terbentuknya respon imun Th2 yang kuat. Pembentukan respon imun Th2 ini akan menekan aktivasi respon imun Th1 melalui jalur yang dideskripsikan pada gambar 1 di atas. Hal ini akan berhubungan dengan penurunan respon tubuh pada keadaan infeksi mikroorganisme yang memerlukan respon imun Th1. Respon imun Th1 diperlukan pada infeksi mikroorganisme intraseluler, seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium sp*, dan *Human immunodeficiency virus*.

Hal tersebut mendukung beberapa penelitian yang memaparkan bahwa infeksi cacing dapat menurunkan kemampuan pejamu dalam menimbulkan respon imun yang efektif terhadap HIV dan tuberkulosis.^{5,7,13} Terdapat pula pertimbangan bahwa salah satu kemungkinan penyebab cepatnya perkembangan AIDS pada negara berkembang disebabkan karena adanya koinfeksi cacing. Koinfeksi cacing juga dapat mengurangi kemanjuran vaksin. Imunogenisitas yang rendah dari vaksin tersebut karena pada penderita infeksi cacing usus terdapat peningkatan produksi TGF- β .

Akan tetapi, terdapat fakta lain bahwa pada negara maju yang telah terjadi penurunan angka kejadian infeksi cacing usus, terjadi peningkatan prevalensi penyakit autoimun dan inflamasi, seperti *inflammatory bowel disease* dan *multiple sclerosis*.¹⁴ Oleh karena itu, infeksi cacing usus perlu diperhatikan mengingat dampaknya terhadap pola epidemiologi penyakit lain yang dapat berkonsekuensi pada tingkat kesehatan yang rendah. Selain memperhatikan pengaruh negatifnya tersebut, perlu juga dipelajari peranan parasit cacing atau produknya yang kemungkinan memiliki potensi terapeutik untuk mengendalikan atau mencegah penyakit imunitas lainnya.

Ringkasan

Infeksi cacing usus yang disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, dan *Trichuris trichiura* diperkirakan mengenai 24% populasi dunia. Parasit cacing ini merupakan master manipulasi respon imun pejamu sehinggainfeksi seringkali kronis dan asimtomatis.

Antigen parasit akan dikenali oleh epitel usus pada lokasi tertentu yang kemudian akan mengaktifkan pembentukan alarmin, IL-25, IL-33, dan TSLP. TSLP akan mengaktifkan DC mengaktifkan kaskade sinyal untuk mengaktifkan imunitas pejamu, salah satunya adalah aktivasi Nf κ B1 yang berperan pada transkripsi gen respon imun yang mendukung aktivasi respon imun Th2. IL-25 dan IL-33 akan menginduksi *nuocyte* untuk melepaskan IL-13. IL-3 akan berikatan dengan IL-13R yang kemudian akan menginduksi respon berupa hiperkontraktilitas pada otot polos saluran pencernaan, hiperproliferasisel epitel usus, diferensiasi sel goblet, pembentukan IL-5, serta AAM. IL-5 dan CCL11 akan mendukung pembentukan eosinofil yang dapat mengeluarkan granulanya yang toksik bagi parasit cacing.

Diferensiasi Th0 menjadi Th2 akan menghasilkan IL-4, IL-3, dan IL-9. IL-4 akan berikatan IL-4R yang kemudian mendukung pembentukan AAM dan produksi IL-6. IL-6 berperan pada respon humoral sehingga terbentuk IgG1, IgG4, IgE, dan IgA. IL-3 dan IL-9 akan menyebabkan amplifikasi sel mast yang berperan pada perpindahan cairan ke dalam lumen usus. Terdapatnya MUC5AC, RELM β , dan IgG1 seharusnya akan mengurangi kemampuan parasit cacing dalam bertahan dalam tubuh pejamu. Akan tetapi, kenyataan bahwa penyakit ini seringkali terjadi secara kronis menimbulkan perhatian bahwa masih ada faktor lain yang mendukung perjalanan penyakit tersebut.

Terbentuknya respon imun Th2 ini akan menekan aktivasi respon imun Th1 sehingga dapat menurunkan respon tubuh pada keadaan infeksi mikroorganisme yang memerlukan respon imun Th1. Hal ini menjadi dasar pertimbangan bahwa salah satu

kemungkinan penyebab cepatnya perkembangan AIDS pada negara berkembang adalah karena adanya koinfeksi cacing usus.

Akan tetapi, terdapat fakta lain penurunan angka kejadian infeksi cacing usus berkaitan dengan peningkatan prevalensi penyakit autoimun dan inflamasi. Oleh karena itu, infeksi cacing usus perlu diperhatikan mengingat dampaknya terhadap pola epidemiologi penyakit lain. Selain itu, perlu pula dipelajari peranan parasit cacing atau produknya yang kemungkinan memiliki potensi terapeutik untuk mengendalikan atau mencegah penyakit imunitas lainnya.

Simpulan

Infeksi cacing usus dapat mempengaruhi respon imun pejamu sehingga terbentuk keadaan yang toleran terhadap keberadaan parasit cacing tersebut. Akan tetapi, respon imun yang muncul dapat mempengaruhi respon imun terhadap infeksi mikroorganisme lain, terutama mikroorganisme intraseluler. Hal lain yang masih perlu dipelajari adalah kaitan antara respon imun Th2 tersebut dengan penyakit autoimun dan inflamasi. Selain itu, perlu pula dipelajari peranan parasit cacing atau produknya yang kemungkinan memiliki potensi terapeutik untuk mengendalikan atau mencegah penyakit imunitas lainnya.

Daftar Pustaka

1. WHO. Soil transmitted helminth infections [Internet]. 2015 (disitasi tanggal 15 Oktober 2015). Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>.
2. WHO. Departement of control of neglected tropical diseases. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases - Third WHO report on neglected tropical diseases. WHO; 2015.
3. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ, Silva NB, Amorim LD, et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infect Immun*. 2010; 78(7):3160-7.
4. Mccorley HJ, Maizels RM, Mccorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25(4).
5. Méndez-Samperio P. Immunological mechanisms by which concomitant helminth infections predispose to the development of human tuberculosis. *Korean J Parasitol*. 2012; 50(4):281-6.
6. Ludwig-Portugall I, Layland LE. Tlrs, Treg, and B cells, an interplay of regulation during helminth infection. *Front Immunol*. 2012; 3:1-7.
7. Rao A, Avni O. Molecular aspects of T-cell differentiation. *Br Med Bull*. 2000; 56(4):969-84.
8. Mutiara H. Analisis profil ekspresi gen Tumor Necrosis Factor Superfamily, Member 13B (TNFSF13B) dan Nuclear Factor-kB1(NFkB1) pada penderita askariasis di Sekolah Dasar Negeri Kecamatan Jatinangor [Tesis]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2014.
9. Moynagh PN. The NF-B pathway. *J Cell Sci*. 2005; 118(20):4589-92.
10. Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat Publ Gr*. 2011; 11(6):375-88.
11. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(9):733-44.
12. D'Elia R, Behnke JM, Bradley JE, Else KJ. Regulatory T cells: a role in the control of helminth-driven intestinal pathology and worm survival. *J Immunol*. 2009; 82(4):2340-8.
13. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ, Silva NB, Amorim LD, et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infect Immun*. 2010; 78(7):3160-7.
14. Acevedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: Possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol*. 2011; 33(6):309-21.