

Hubungan Peningkatan Interleukin-10 Akibat Infestasi Cacing Usus Nematoda terhadap Spektrum Morbus Hansen

Rika Lukas¹, Athuf Thaha¹, Rusmawardiana¹, R.M. Suryadi Tjekyan²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Unsri /RSMH Palembang
2. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Unsri

Abstrak

Morbus Hansen (MH) adalah infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, yang mengenai saraf perifer, kulit, dan organ lain kecuali susunan saraf pusat. Pertahanan terhadap *M. leprae* tergantung pada respon imun efektif *T helper* tipe 1 (Th1), di sisi lain, peningkatan Interleukin-10 (IL-10) yang dihasilkan oleh Th2 dikenal sebagai mediator penting dalam pertahanan *host* terhadap infestasi cacing usus. Tujuan penelitian ini untuk menginvestigasi hubungan peningkatan IL-10 akibat infestasi cacing usus nematoda dengan spektrum Morbus Hansen. Penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan potong lintang dilakukan dari Desember 2014 sampai Februari 2015 di Departemen Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan Rumah Sakit Kusta Dr Rivai Abdullah. Total 158 pasien MH dilakukan untuk pemeriksaan feses dan kadar IL-10 dengan menggunakan teknik *sandwich enzym immunoassay* kuantitatif. Hasil penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara durasi pengobatan dan MH spektrum dengan $p = 0,002$ ($p < 0,05$), infestasi cacing usus dan spektrum MH dengan $p = 0,000$ (*Odds Ratio* 52,8; interval kepercayaan 95%: 7018 - 398714), kadar IL-10 dan infestasi cacing usus dengan $p = 0,000000002$, kadar IL-10 dan spektrum MH dengan $p = 0,0005$. Peneliti melaporkan hubungan yang signifikan antara infestasi cacing usus dengan MH bentuk multibasiler ($p = 0,000$). Hasil penelitian kami menunjukkan infestasi cacing usus yang telah ada sebelumnya dapat memfasilitasi terjadinya infeksi *Mycobacterium leprae* atau perkembangan bentuk MH yang lebih berat. Penelitian ini menunjukkan infestasi cacing usus merupakan faktor risiko MH multibasiler.

Kata kunci: cacing usus, Morbus Hansen, multibasiler

Abstract

*Morbus Hansen (MH) is chronic infection caused by Mycobacterium leprae, affecting peripheral nerves, skin, and other organs except the central nervous system. Resistance to M. leprae is dependent upon an effective T helper type 1 (Th1) immune response, on the other hand, increased Interleukin-10 (IL-10) produced by Th2 known as an important mediator in the host defense against intestinal helminth infestation. To investigate the correlation of IL-10 elevation caused by nematode intestinal helminth infestation with Morbus Hansen spectrum. An observational analytic laboratory study with cross sectional design was conducted from December 2014 until February 2015 at Department of Dermatovenereology Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang and Leprosy Hospital Dr. Rivai Abdullah. A total of 158 MH patients were performed for stool examination and IL-10 level using sandwich enzyme immunoassay technique. The results showed a significant correlation between treatment duration and MH spectrum with $p = 0.002$ ($p < 0.05$), intestinal helminth infestation and MH spectrum with $p = 0,000$ (*Odds Ratio* 52,8; confidence interval 95%: 7,018 - 398,714), IL-10 level and intestinal helminth infestation with $p = 0,000000002$, IL-10 level and MH spectrum with $p = 0,0005$. We report a significant correlation between intestinal helminth infestation in the multibacillary form of MH ($p = 0.000$). Our results suggest a pre-existing infestation by intestinal helminth may facilitate the establishment of Mycobacterium leprae infection or its progression to more severe form of MH. The conclusion is intestinal helminth infestation is a risk factor for MH multibacillary.*

Keywords: intestinal helminth, Morbus Hansen, multibacillary

1. Pendahuluan

Morbus Hansen (MH) merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). *Mycobacterium leprae* merupakan basil tahan asam (BTA) yang bersifat obligat intraseluler yang menyerang saraf perifer, kulit, dan organ lain seperti mukosa saluran nafas bagian atas, hati, sumsum tulang, kecuali susunan saraf pusat.¹

Respon *cell-mediated immunity* merupakan aspek penting pertahanan *host* terhadap infeksi *mycobacterium*. Interferon (IFN)- γ yang diproduksi sel *T helper 1* (Th1) dan *natural killer (NK) cells* mengaktivasi makrofag dan berperan penting dalam respon imun anti *M. leprae*. Sebaliknya, Interleukin (IL)-10 yang diproduksi sel *T helper 2* (Th2) menyebabkan supresi produksi mediator inflamasi. Infestasi cacing usus diketahui menyebabkan peningkatan respon imun *host* yaitu Th2 atau *regulatory T cell* (Treg) sehingga mengakibatkan terganggunya respon Th1 yang efektif terhadap *M. leprae*. Respon sitokin Th1 berkaitan dengan pertahanan terhadap *M. leprae*, atau setidaknya menjadi bentuk pausibasiler. Respon sitokin Th2 berkaitan dengan MH bentuk multibasiler.^{2,3}

Peningkatan IL-10 diketahui sebagai mediator penting dalam pertahanan *host* terhadap infestasi cacing usus. Pada tikus yang mengalami infestasi cacing usus, menunjukkan adanya respon imun Th2 disertai anergi dan penurunan Th1.⁴ Infestasi cacing usus pada manusia juga diketahui menimbulkan respon imun peningkatan Treg yang dapat mensupresi sitokin Th1.^{2,5,6} Respon imun Th2 ditandai dengan peningkatan sitokin IL-4 dan IL-10. Respon ini juga menyebabkan penurunan sitokin Th1 yang mengakibatkan peningkatan pertumbuhan *M. leprae* sehingga progresivitas spektrum MH cenderung ke arah multibasiler.^{2,7}

Penelitian ini ingin mengetahui kadar IL-10 dan hubungan peningkatan IL-10 akibat infestasi cacing usus nematoda terhadap spektrum MH.

2. Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan potong lintang. Sampel penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di Poliklinik IKKK Divisi Dermatologi Infeksi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan RSK Dr. Rivai Abdullah. Penelitian berlangsung dari Desember 2014 sampai Februari 2015. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien MH yang bersedia ikut penelitian dengan menandatangani persetujuan setelah penjelasan. Kriteria eksklusi antara lain riwayat konsumsi *albendazole* dan *mebendazole* dalam periode 6 bulan serta *pyrantel pamoate* dalam periode 4 bulan sebelum penelitian, hamil dan menyusui, riwayat menderita penyakit sistemik

berat seperti infeksi tuberkulosis atau *Human Immunodeficiency* (HIV), dan dermatitis atopik.

Total 158 pasien MH yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan sebagai subjek penelitian. Seluruh subjek penelitian dilakukan pemeriksaan cacing usus nematoda dari feses dengan metode langsung dan pemeriksaan kadar IL-10 dari darah menggunakan teknik *sandwich enzyme immunoassay* kuantitatif. Instrumen penelitian yang digunakan berupa *Human IL-10 Immunoassay R&D systems* (Cat. No: HS100B).

3. Hasil

Karakteristik sosiodemografi subjek penelitian memiliki usia antara 11 hingga 79 tahun, dengan rerata usia 40,88 tahun. Kelompok usia terbanyak adalah 30-39 tahun sejumlah 35 orang (22,2%). Jenis kelamin terbanyak yaitu laki-laki sejumlah 108 orang (68,4%) dibanding dengan perempuan sejumlah 50 orang (31,6%). Pada subjek penelitian pekerjaan terbanyak yaitu sebagai buruh sejumlah 64 orang (40,5%). Sebagian besar subjek penelitian memiliki IMT *healthyweight* sejumlah 102 orang (64,6%), durasi pengobatan terbanyak yaitu 0 bulan (belum diterapi) sejumlah 41 orang (25,9%), spektrum MH terbanyak adalah MH multibasiler sejumlah 121 orang (76,6%), dan infestasi cacing usus nematoda ditemukan positif pada MH sebanyak 73 orang (46,2%). Subjek penelitian memiliki kadar IL-10 0,12-18 pg/ml dengan rerata 2,1917.

Hasil analisis bivariat hubungan antara infestasi cacing usus nematoda terhadap spektrum MH, subjek penelitian dengan infestasi cacing usus nematoda ditemukan pada MH pausibasiler sejumlah 1 orang (1,4%) dan pada MH multibasiler sejumlah 72 orang (98,6%). Hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Nilai *Odd Ratio* (OR) didapatkan 52,8 berarti orang dengan infestasi cacing usus nematoda memiliki risiko 52,8 kali menderita MH multibasiler dengan *Confidence Interval* (CI) 95% = 7,018 - 398,714. Hasil statistik hubungan antara infestasi cacing usus nematoda terhadap spektrum MH disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hubungan infestasi cacing usus nematoda terhadap spektrum MH

Cacing	Spektrum MH		Total	Nilai <i>p</i>
	Pausibasiler	Multibasiler		
Negatif	36 (42,4%)	49 (57,6%)	85(100%)	
Positif	1 (1,4%)	72 (98,6%)	73 (100%)	0,000
Jumlah	37 (23,4%)	121 (76,6%)	158 (100%)	

Hubungan antara kadar IL-10 terhadap infestasi cacing usus nematoda, kadar IL-10 ditemukan lebih tinggi pada

MH dengan infestasi cacing usus nematoda. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,000000002$ ($p < 0,05$) dan $t = -6487$. Hal ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar IL-10 terhadap infestasi cacing usus nematoda. Hasil statistik hubungan antara kadar IL-10 terhadap infestasi cacing usus nematoda disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Hubungan kadar IL-10 terhadap infestasi cacing usus nematoda

Infestasi cacing	n	Kadar IL-10 mean ± sd	Nilai t	Nilai p
Cacing (-)	85	0,8408 ± 2,16331	-6,487	0,000000002
Cacing (+)	73	3,7647 ± 3,28776		

Hasil analisis bivariat hubungan antara kadar IL-10 terhadap spektrum MH, kadar IL-10 ditemukan lebih tinggi pada MH multibasiler dibanding MH pausibasiler. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,005$ dengan $t = -2,885$. Analisis bivariat juga dilakukan dengan menggunakan MedCalc untuk mendapatkan *cut off*, didapatkan nilai $p = 0,000$ dengan *Confidence Interval* (CI) 95% = 4,969 - 45,067 dan dengan menggunakan median IL-10 sebagai *cut off*, didapatkan nilai $p = 0,000$ dengan *Confidence Interval* (CI) = 5,368 - 63,612. Hal ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar IL-10 terhadap spektrum MH. Hasil statistik hubungan antara kadar IL-10 terhadap spektrum MH disajikan pada Tabel 3, 4, dan 5.

Tabel 3. Hubungan kadar IL-10 terhadap spektrum MH

Spektrum MH	n	Kadar IL-10 mean ± sd	Nilai t	Nilai p
Pausibasiler	37	0,9762 ± 2,88070	-2,885	0,005
Multibasiler	121	2,5634 ± 3,07814		

Tabel 4. Hubungan kadar IL-10 terhadap spektrum MH menggunakan MedCalc untuk mendapatkan *cut for*

Kategori IL-10	Spektrum MH		Nilai p
	Pausibasile	Multibasile	
Rendah (<0,7)	33	43	0,000
Tinggi (≥0,7)	4	78	

Tabel 5. Hubungan kadar IL-10 terhadap spektrum MH menggunakan median sebagai *cut for*

Kategori IL-10	Spektrum MH		Nilai p
	Pausibasiler	Multibasiler	
Rendah (<0,74)	34	46	0,000
Tinggi (≥0,74)	3	75	

Pada subjek penelitian MH multibasiler dengan infestasi cacing usus nematoda ditemukan MH dengan *A. lumbricoides* sejumlah 51 orang (98,1%), *T. trichiura* sejumlah 5 orang (100%), dan *A. duodenale* sejumlah 16 orang (100%). Pada analisis bivariat hubungan antara MH multibasiler terhadap jenis cacing. Hasil uji statistik didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hubungan kejadian MH multibasiler terhadap jenis cacing disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hubungan kejadian MH multibasiler terhadap jenis cacing

Jenis Cacing	Spektrum MH		Total	Nilai p
	Pausibasiler	Multibasiler		
Negatif	36 (42,4%)	49 (57,6%)	85(100%)	
<i>A. lumbricoides</i>	1 (1,9%)	51 (98,1%)	52 (100%)	0,000
<i>T. trichiura</i>	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	
<i>A. duodenale</i>	0 (0%)	16 (100%)	16 (100%)	
Jumlah	37 (23,4%)	121 (76,6%)	158 (100%)	

Analisis regresi logistik digunakan untuk menilai hubungan antara variabel dan kovariabel terhadap spektrum MH. Pada variabel dan kovariabel menunjukkan bahwa infestasi cacing usus nematoda terdapat hasil bermakna dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sedangkan kovariabel lain yaitu usia, jenis kelamin, durasi pengobatan, pekerjaan, IMT, dan kadar IL-10 menunjukkan hasil yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

4. Pembahasan

Subjek penelitian terbanyak adalah kelompok usia 30-39 tahun sejumlah 35 orang (22,2%) diikuti kelompok usia 20-29 tahun sejumlah 34 orang (21,5%), kelompok usia 40-49 tahun sejumlah 31 orang (19,6%), kelompok usia 50-59 tahun sejumlah 24 orang (15,2%), kelompok usia 60-69 tahun sejumlah 17 orang (10,8%), kelompok usia 10-19 tahun sejumlah 10 orang (6,3%), sementara kelompok usia paling sedikit yaitu 70-79 tahun sejumlah 7 orang (4,4%). Rerata usia subjek penelitian ini 40,88 dengan standar deviasi 15,749. Usia subjek penelitian tertua 79 tahun dan termuda 11 tahun. Penelitian yang dilakukan Diniz dkk tahun 2011 dari 105 pasien MH ditemukan kelompok usia terbanyak yaitu 31-50 tahun, diikuti kelompok usia 18-30 tahun, dan paling sedikit kelompok usia >50 tahun.² Survei yang dilakukan di Maharashtra India menunjukkan rerata 3-5 kasus per 10000 dan 30% kasus baru MH merupakan anak.⁸

Sebagian besar subjek penelitian ini adalah laki-laki sebanyak 108 orang (68,4%), sedangkan perempuan 50 orang (31,6%). Penelitian epidemiologi di India yang

dilaporkan *National Institute of Epidemiology* menyatakan MH lebih banyak ditemukan pada laki-laki yaitu 58% dibandingkan perempuan yaitu 42%.⁹ Penelitian di Ethiopia dan Bangladesh menunjukkan perempuan seringkali terdiagnosis MH terlambat dibanding laki-laki. Faktor yang berkaitan dengan keterlambatan diagnosis MH yaitu pasien datang terlambat dan keterlambatan pelayanan kesehatan dalam membangun diagnosis. Alasan pasien datang terlambat ke pelayanan kesehatan tampak bervariasi, tetapi diduga stigma berperan penting dalam hal ini. Penelitian De Oliveira dkk tahun 2003 di Brazil menemukan pasien MH laki-laki dan perempuan dengan rasio 1:5.¹⁰ Penelitian Bakker dkk di Amsterdam tahun 2006 mengenai faktor risiko menderita MH menyatakan bahwa laki-laki memiliki risiko menderita MH sebesar 2,2 kali lebih tinggi dibanding dengan perempuan.¹¹

Pekerjaan subjek penelitian paling banyak yaitu buruh sejumlah 64 orang (40,5%), diikuti tidak bekerja 59 orang (37,3%), pegawai swasta 28 orang (17,7%), dan PNS 7 orang (4,4%). Sebagian besar subjek penelitian memiliki IMT *healthyweight* sejumlah 102 orang (64,6%), diikuti *underweight* 40 orang (25,3%), *heavily overweight* 9 orang (5,7%), *overweight* 7 orang (4,4%), dan tidak ada subjek penelitian yang obesitas. Penelitian Rao dan John di New Delhi menunjukkan IMT *underweight* pada pasien MH dibanding dengan subjek sehat dan seluruh subjek penelitian telah mendapat MDT.¹² Singh dkk menyatakan terdapat hubungan bermakna antara *adverse effect* MDT dengan *underweight*.¹³ Pada penelitian ini sebagian besar subjek penelitian memiliki IMT *healthyweight*, hal ini dapat terjadi karena paling banyak subjek penelitian belum diterapi.

Durasi pengobatan subjek penelitian sebagian besar adalah 0 bulan (belum diterapi) sejumlah 41 orang (25,9%). *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan regimen MDT dengan durasi 6 bulan untuk pasien MH pausibasiler dan 12 bulan untuk pasien MH multibasiler. Regimen ini efektif untuk mengeradikasi *M. leprae* pada pasien MH. Durasi pengobatan dapat dibutuhkan lebih lama pada beberapa pasien MH dengan indeks bakteri tinggi untuk mencegah relaps.¹⁴

Subjek penelitian dengan infestasi cacing usus nematoda yaitu MH pausibasiler sejumlah 1 orang (1,4%) dan MH multibasiler 72 orang (98,6%). Subjek penelitian tanpa infestasi cacing usus nematoda yaitu MH pausibasiler sejumlah 36 orang (42,4%) dan MH multibasiler 49 orang (57,6%). Penelitian Diniz dkk tahun 2001 dan 2011 di Brazil menyatakan frekuensi infestasi cacing usus secara bermakna lebih tinggi pada pasien MH multibasiler dibanding dengan MH pausibasiler. Penelitian Prost dkk menyatakan prevalensi infestasi cacing usus nematoda banyak ditemukan pada MH multibasiler.¹⁵

Kadar IL-10 pada subjek penelitian dengan infestasi cacing usus nematoda lebih tinggi dibanding tanpa infestasi cacing usus nematoda. Hal ini serupa dengan penelitian Diniz dkk tahun 2011. Pada penelitian tersebut ditemukan kadar IL-10 yang lebih tinggi pada pasien MH dengan infestasi cacing usus dibanding tanpa infestasi cacing usus.²

Kadar IL-10 pada subjek penelitian dengan MH multibasiler lebih tinggi dibanding MH pausibasiler. Diniz dkk tahun 2011 menemukan kadar IL-10 lebih tinggi pada pasien MH multibasiler dan MH pausibasiler dengan infestasi cacing usus dibanding MH multibasiler dan MH pausibasiler tanpa infestasi cacing usus.²

Pada penelitian ini menunjukkan infestasi cacing usus nematoda meningkatkan IL-10 yang dihasilkan Th2. Kesimpulan penelitian ini adalah pasien MH dengan infestasi cacing usus nematoda memiliki kadar IL-10 lebih tinggi dibanding tanpa infestasi cacing usus nematoda. Pasien MH dengan infestasi cacing usus nematoda memiliki probabilitas menderita MH multibasiler sebesar 99,9% sehingga infestasi cacing usus nematoda merupakan faktor risiko kejadian MH multibasiler.

5. Kesimpulan

Pada penelitian ini menunjukkan kadar IL-10 pada penelitian ini: 0,12 pg/ml sampai 18 pg/ml. Pasien MH dengan infestasi cacing usus nematoda memiliki kadar IL-10 lebih tinggi dibanding tanpa infestasi cacing usus nematoda. Pasien MH dengan infestasi cacing usus nematoda memiliki probabilitas menderita MH multibasiler sebesar 99,9%. Terdapat hubungan bermakna antara infestasi cacing usus nematoda terhadap spektrum MH. Infestasi cacing usus nematoda merupakan faktor risiko kejadian MH multibasiler

Daftar Acuan

1. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2253-63.
2. Diniz LM, Magalhaes EFL, Pereira FEL, Dietze, Ribeiro-Rodrigues R. Presence of intestinal helminths decreases T helper type 1 responses in tuberculoid leprosy patients and may increase the risk for multi-bacillary leprosy. Clin Exp Immunol 2010; 161:142-50
3. Stewart GR, Boussinesq, Coulson T, Elson L, Nutman T, Bradley JE. Onchocerciasis modulates the immune response to mycobacterial antigens. Clin Exp Immunol 1999;117:517-23

4. Borkow G, Leng Q, Weisman Z, Stein M, Galai N, Kalinkovich A et al. Chronic immune activation associated with intestinal helminth infections results in impaired signal transduction and anergy. *J Clin Invest* 2000; 106:1053-60
5. Jackson JA, Friberg IM, Little S, Bradley JE. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies?. *Immunol* 2008; 126:18-27
6. McKee AS, Pearce EJ. CD25⁺CD4⁺ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol* 2004;173:1224-31
7. Diniz LM, Zandonade E, Dietze R, Pereira FEL, Ribeiro-Rodrigues R. Short report: do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy?. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(6):852-4
8. Rodrigues LC, Lockwood D. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(6):464-70
9. National Institute of Epidemiology. WHO international multi-centric study on uniform MDT regimen for all types of leprosy patients. Chennai: Indian Council of Medical Research; 2005
10. De Oliveira CR, De Alencar MDJF, Neto SADS, Lehman LF, Schreuder PAM. Impairments and Hansen's disease control in Rondonia state, Amazon region of Brazil. *Lepr Rev* 2003; 74: 337-48
11. Bakker MJ, Hatta M, Kwenang A, Mosseveld PV, Faber WR, Klatser PR et al. Risk factors for developing leprosy-a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev* 2006; 77:48-61
12. Rao PSS, John AS. Nutritional status of leprosy patients in India. *Indian J Lepr* 2012; 84: 17-22.
13. Singh H, Nel Bithika, Dey V, Tiwari, Dulhani. Adverse effects of Multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006 - 2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh state (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev* 2011; 82: 17-24
14. Rodrigues LC, Lockwood D. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(6):464-70
15. Prost A, Nebout M, Rougemont. Lepromatous leprosy and onchocerciasis. *BMJ* 1979;589-90