



Penulis :

1. Dicky Andiarsa
2. Budi Hairani
3. Gusti Meliyanie
4. Deni Fakhrizal

Korespondensi:

Balai Litbang P2B2 Tanah
Bumbu Jl. Dharma Praja Desa
Gunung Tinggi, Kec. Batulicin
Kab. Tanah Bumbu Kalsel.
Email: andiarsa@gmail.com.

Kata Kunci :

infeksi cacing
Alergi
Sistem kekebalan

Diterima :

10 April 2012

Disetujui :

22 Mei 2012

Helminth infection, immunity and allergy

Abstract

Helminth infection and allergy are associated with elevated levels of IgE, tissue eosinophilia, mastocytosis, and CD4+ T cells that initiating by secreting the Th2 cytokines IL-4, IL-5, and IL-13. However, interaction between the factors was still unclear. This article try to review some articles that related with helminth infection, allergy, and immune system to figured out holistically to explain both diseases phenomenon.

Infeksi cacing, imunitas, dan alergi

Abstrak

Infeksi cacing dan alergi memiliki kesamaan dalam peningkatan kadar IgE pada serum, eosinofil dalam jaringan, mastositosis, dan sel CD4+ T yang menginisiasi dengan mensekresi Th2, IL-4, IL-5, dan IL-13. Walau demikian masih belum dapat dijelaskan dengan pasti hubungan keduanya. Artikel ini mereview beberapa artikel yang berkaitan dengan infeksi cacing, alergi dan sistem kekebalan tubuh untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif dalam menjelaskan fenomena kedua penyakit.

Pendahuluan

Infeksi cacing berhubungan dengan aktivitas tubuh yang menghasilkan beberapa substansi mediator penyebab hipersensitivitas tipe 1 seperti eosinofil, basofil dan sel mastosit.¹ Kemampuan tubuh dalam menanggapi sekresi antigen yang dikeluarkan oleh cacing bergantung kepada respon sistem kekebalan, lamanya infeksi dan berat ringannya suatu infeksi cacing. Seseorang bisa memiliki respon yang berbeda dengan orang lain terhadap infeksi satu jenis cacing yang sama. Proses interaksi antara sistem kekebalan dan infeksi cacing akan mengakibatkan gejala inflamasi dan alergi yang dipicu oleh aktivitas sitokin Th2 yang mendorong produksi IgE oleh sel limfosit B, kemudian mendorong pertumbuhan dan degranulasi dari sel mast.²

Alergi, menurut *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* adalah sebuah respon hipersensitivitas yang diinisiasi oleh paparan alergen atau antigen pada dosis yang masih dapat ditoleransi oleh individu normal.³ Alergi dapat ditimbulkan oleh atopi yaitu suatu keadaan yang memperlihatkan IgE yang sangat responsif, namun atopi sendiri belum tentu dapat menimbulkan gejala alergi.⁴

Banyaknya kasus pemeriksaan jenis alergi (*prick test*) yang reaksinya dapat diturunkan bahkan ditiadakan oleh adanya infeksi cacing yang mendasari penulisan artikel ini sehingga dapat diketahui dengan jelas keterkaitan di antara kedua jenis penyakit.

Infeksi Cacing (Sebuah Gambaran Etiologi)

Infeksi cacing yang seringkali menyebabkan reaksi hipersensitivitas adalah filariasis, dan infeksi cacing pencernaan. Kedua penyakit ini memberikan respon kekebalan yang bervariasi menurut siklus hidup dan cara parasit tersebut menginfeksi hospesnya.

a. Filariasis

Tiga spesies utama yang menyebabkan filariasis pada manusia adalah *Wuchereria bancrofti*, *Brugia timori*, dan *Brugia malayi*. Nematoda darah ini hidup sebagai parasit di sistem limfatik tubuh

manusia dan karenanya dapat menyebabkan penyakit limfatik filariasis.³ Ada pula cacing filaria pada binatang yang larvanya dapat menular pada manusia dan menimbulkan penyakit *tropical eosinophilia*.⁵

Cacing filaria membutuhkan serangga sebagai vektor, misalnya nyamuk *Anopheles*, *Aedes*, *Mansonia*, *Culex* bisa juga *Simulium*, *Chrysops* atau *Culicoides*, tergantung spesiesnya.⁵ Manusia mendapat infeksi melalui gigitan vektor yang mengandung mikrofilaria infeksius. *Wuchereria bancrofti*, *Brugia timori*, dan *Brugia malayi* memiliki sifat nocturnal, yaitu mikrofilaria hanya ditemukan dalam darah perifer hospes pada malam hari saja. Hal ini mungkin berkaitan dengan perbedaan tekanan oksigen antara darah vena dan arteri pada waktu siang dan malam hari.⁵ Periode laten atau prepaten adalah waktu yang diperlukan antara seseorang mendapatkan sampai ditemukannya mikrofilaria dalam darahnya. Mikrofilaria yang dilahirkan masuk ke dalam darah perifer dengan menembus dinding saluran limfe ke dalam pembuluh darah kecil yang berdekatan atau melalui *ductus thoracicus*. Mikrofilaria ini tidak dapat hidup lebih lanjut kecuali jika dihisap oleh vektor. Jika mikrofilaria terhisap oleh vektor yang sesuai, beberapa jam kemudian menembus dinding usus tengah dan bergerak ke otot *thorax* untuk bermetamorfosis (*molt*) menjadi stadium infeksius (L1-L3) dalam waktu 1-3 minggu (tergantung spesiesnya).⁵ Jika vektor yang mengandung larva infeksius tersebut menggigit orang lain, larva L3 meninggalkan ujung *proboscis* vektor ke kulit dekat lubang gigitan, kemudian memasuki tubuh hospes melalui luka gigitan tersebut. L3 bermigrasi ke nodus limfe terdekat untuk berkembang menjadi cacing dewasa dan berkembang biak kembali dan seterusnya.

Cacing dewasa inilah yang dapat menyebabkan kelainan patologis pada kelenjar limfatik penderitanya melalui hasil metabolisme cacing yang dapat menyebabkan peradangan pada kelenjar maupun pembuluh limfe. Penumpukan cacing filaria dewasa baik yang hidup maupun yang sudah mati dalam pembuluh limfe juga mengakibatkan respon inflamasi lokal dan

penyumbatan pembuluh limfe. Keadaan tersebut akan menimbulkan perembesan cairan limfe pada sel dan jaringan sekitar. Filaria *Brugia* memberikan kerusakan kronis pada jaringan lokal yang berbeda dengan cacing Filaria jenis *Bancrofti*.³ Pembesaran organ yang disebabkan *Wuchereria bancrofti* biasanya terjadi pada seluruh lengan, kaki (*elephantiasis*), penis, skrotum dan payudara, sedangkan pada *Brugia malayi* dan *Brugia timori* biasanya terjadi pembesaran pada organ kaki di bawah lutut dan sangat jarang di bagian tubuh yang lain.³

Hipersensitivitas dapat pula terjadi pada penyakit filariasis, kejadian yang jarang ini dinamakan *tropical pulmonary eosinophilia (TPE)*.⁶ TPE pada filariasis ini ditandai dengan batuk, nafas berbunyi, sesak nafas, dan eosinofilia.⁷

b. Helminthiasis Pencernaan

Infeksi cacing saluran pencernaan merupakan parasit yang paling sering terjadi di negara berkembang termasuk di Indonesia. *Nematoda* merupakan spesies terbanyak yang hidup sebagai parasit terhadap hospes baik hewan maupun manusia. Beberapa survei di Indonesia menunjukkan prevalensi *Ascaris* lebih tinggi dari 70% yang ditemukan antara lain di beberapa desa di Sumatera (78%), Kalimantan (79%), Sulawesi (88%), Nusa Tenggara Barat (92%) dan Jawa Barat (90%) diikuti prevalensi *Trichuris* yang juga tinggi pada daerah yang sama.⁸

Kasus infeksi cacing memang lebih sering terjadi pada jenis *Soil Transmitted Helminthiasis* (STH) karena cacing jenis ini tidak membutuhkan hospes perantara untuk melanjutkan siklus hidupnya dan menginfeksi hospesnya. Namun demikian di negara berkembang kasus non STH juga masih banyak ditemukan misalnya *enterobiasis*, *taeniasis*, dan *hymenolephiasis*. Bahasan artikel ini akan dibatasi pada cacing jenis STH saja.

STH biasa juga disebut *geohelminth* terdiri atas *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, dan *hookworm*. Lingkungan yang sesuai akan membantu telur *Ascaris* yang dibuahi berkembang menjadi bentuk infeksi yang bila tertelan manusia, telur tersebut akan menetas di usus halus. Larva yang menetas akan bermigrasi menembus usus

halus masuk ke pembuluh darah vena porta menuju ke jantung, kemudian mengikuti aliran darah ke paru. Dalam *alveolus* paru, larva terus bergerak naik hingga *trachea* melalui *broncheolus* dan *bronchus*. Larva terus naik ke *pharink* dan menyebabkan respon batuk pada hospes dan larva kembali masuk ke esophagus dan tertelan menuju usus halus untuk kemudian tumbuh menjadi cacing dewasa. Keadaan saat larva berada di paru hingga dibatukkan ke esophagus menimbulkan reaksi hipersensitivitas pada hospes yang biasa di sebut *Loeffler syndrome*.⁸

Lingkaran hidup *Trichuris trichiura* sedikit lebih sederhana dibandingkan dengan *Ascaris lumbricoides*. Telur *Trichuris* yang tertelan bersama makanan atau minuman menetas sebagai larva di dalam usus halus. Larva kemudian menanamkan diri ke dalam columnar epithelium hingga menjadi dewasa setelah bermetamorfosis sebanyak 4 kali dan kemudian bergerak menuju usus besar dan mengakibatkan infeksi kronis karena cacing dewasa menancapkan sebagian besar tubuh bagian anterior ke dalam mukosa.³

Infeksi *hookworm* dimulai dengan penetrasi aktif larva filariform melalui kulit dengan bantuan enzim *larval hydrolytic*.³ Larva akan memasuki kapiler dan terbawa aliran darah menuju paru dan selanjutnya pola perjalanan larva menjadi dewasa hampir sama dengan *Ascaris lumbricoides* yang dengan tujuan terakhir usus halus.³ Cacing STH dewasa mengeluarkan telurnya di dalam saluran pencernaan dan terbawa keluar melalui feses dan seterusnya hingga menginfeksi hospes yang lain.

Ketiga jenis STH hidup sebagai parasit dengan mengambil sari makanan di dalam saluran pencernaan. Keberadaan parasit akan menyebabkan berbagai gangguan pada hospes, mulai dari sakit perut ringan, kehilangan darah dan hemoglobin pada infeksi *hookworm*, *peritonitis*,⁹ diare kronis pada kasus berat *trichuriasis*,¹⁰ bahkan serangan jantung kongestif pada infeksi berat *hookworm* dan *ascariasis*.¹¹

Sistem Kekebalan terhadap Infeksi Cacing

Secara umum tubuh manusia memiliki sistem pertahanan yang memungkinkan tubuh dapat

mempertahankan diri dari serangan suatu penyakit. Pada saat pertama kali agen penyakit seperti virus, bakteri, parasit termasuk juga cacing yang masuk dan menginfeksi tubuh, akan terlebih dahulu dikenali untuk memberikan kesempatan tubuh melakukan respon imun secara spesifik.¹²

Respon imun dibedakan menjadi 2, yaitu respon imun alamiah dan adaptif. Respon imun alamiah atau bawaan terjadi karena hal yang non spesifik, yaitu kulit dan selaput lendir sebagai pelindung, fagositosis dan sebagainya. Kekebalan alamiah ini juga ditentukan oleh faktor genetik misalnya bangsa Negro lebih resisten terhadap *Plasmodium vivax* dan cacing tambang dari pada bangsa kulit putih.⁵

Parasit cacing merupakan organisme yang kompleks dan memiliki *multiphase* dalam siklus hidupnya dan berbeda dari setiap spesies, namun respon imun *host* terhadap infeksi cacing pada umumnya hampir sama. Misalnya, teraktifasinya Th2 dengan ditandai peningkatan yang signifikan dari IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, dan IL-13 dan menimbulkan respon kuat dari IgE, eosinofil, dan sel mast,¹³ sehingga penanda terbesar dari suatu infeksi cacing adalah terdeteksinya IgE serum yang tinggi dari individu yang terinfeksi.¹⁴

Cacing juga menginduksi secara kuat pengaturan respon imun, walaupun Th2 biasanya lebih dominan dari pada Th1 selama infeksi cacing. Infeksi pada *S. mansoni* juga memiliki respon kuat komponen Th1 yang diinduksi oleh cacing dewasa, yang berbeda dengan telurnya yang menginduksi respon Th2. Setidaknya percobaan pada mencit telah menunjukkan menjadi tergantung terhadap respon Th1 sebagai perlindungan.¹⁵

Induksi poliklonal IgE oleh cacing mungkin juga melindungi parasit dari pertahanan hostnya dengan cara menghambat pengikatan antigen dari cacing dengan IgE spesifik ke sel mast atau basofil. Hal ini juga menjelaskan mengapa cacing menginduksi produksi IgE non spesifik dalam jumlah yang besar di tempat pertama dia masuk ke tubuh host dan mengapa manusia dengan infeksi cacing sangat jarang mengalami reaksi anafilaktik jika dibandingkan dengan atopi. Akan tetapi, mengapa dan bagaimana cacing menginduksi produksi

poliklonal IgE non spesifik dalam jumlah besar ini masih belum diketahui.¹⁴

Keterkaitan Alergi dan Infeksi Cacing

Ada kemiripan jalur imunologis antara infeksi cacing dan atopi yang ditandai dengan tingginya eosinofil, IgE dalam serum dan basofil serta sel mast dalam jaringan yang memungkinkan terjadinya respon hipersensitivitas tipe cepat. Namun apakah infeksi cacing dapat mengakibatkan atopi atau sebaliknya masih perlu banyak penelitian yang dapat menjelaskan fenomena tersebut.

Pada tahap awal infeksi, proses infeksi cacing seringkali menampilkan gejala hipersensitivitas pada hospesnya, sindroma *loeffler* pada infeksi awal *ascariasis*, TPE pada *filariasis*, dan dermatitis lokal pada infeksi *hookworm*. Infeksi awal atau akut melibatkan sel-sel inflamasi misalnya eosinofil, basofil dan sel mast yang teraktifasi oleh kompleks antigen-IgE sehingga menimbulkan respon inflamasi dan sensitifitas jaringan lokal yang terkena meningkat. Sebaliknya, pada infeksi kronis cacing yang merupakan organisme multiseluler memicu tubuh hospes memproduksi IgE poliklonal dan tidak spesifik, sehingga kejenuhan IgE non spesifik pada serum mengakibatkan hambatan sterik pada reseptor sel mast (FcεRI).^{16,17} Hambatan ini menyebabkan tidak terkatifasinya sel mast untuk mengeluarkan granula histamin sehingga tidak terjadi hiperresponsiv pada hospes. Jalan lain bisa berupa *IgG blocking antibody*. Antibodi IgG dianggap mampu menghambat IgE untuk mengikat alergen dengan menetralkan molekul alergen sebelum alergen tersebut berinteraksi dengan IgE yang terikat pada reseptor sel mast dan basofil,¹⁸ atau menghambat sinyal sel mast dengan mereaksi-silangkan FcεRI dengan hambatan tyrosin imunoreseptor yang mengandung penghambat reseptor FcγRIIb.¹⁹⁻²¹

Antibodi IgG4 berkaitan dengan infeksi cacing yang tidak menimbulkan gejala telah dilaporkan memblok IgE yang memediasi respon alergi terhadap antigen parasit.²² Isotipe IgG4 juga diproduksi selama imunoterapi dengan alergen dan keberhasilan imunoterapi ditandai dengan produksi IgG4 walaupun pada saat yang sama pasien juga

memproduksi IgE spesifik terhadap alergen.²³ Dengan kata lain infeksi cacing mampu mereduksi efek atopi pada hospes dan dengan mekanisme tersebut cacing dapat hidup lama dan berkembang biak dengan aman dalam tubuh hospes tanpa menimbulkan gejala pada hospes sekaligus tanpa membahayakan cacing itu sendiri.²⁴

Beberapa penelitian menyebutkan terdapat hubungan positif antara infeksi cacing dan atopi alergi misal dari penelitian di Jerman Timur,²⁵ dan China,²⁶ namun beberapa lainnya menyatakan tidak memiliki hubungan yang signifikan,¹² diantaranya penelitian di Ethiopia,²⁷⁻²⁸ dan di beberapa wilayah di Tanzania.²⁹

Kesimpulan

Prinsip dasar sistem kekebalan tubuh adalah bagaimana tubuh merespon masuknya antigen, mengenali antigen dan menghancurkannya. Efek samping yang ditimbulkan bisa bervariasi tergantung agen penyakit dan macam antibodi yang menghadapinya. Hipersensitivitas bisa merupakan efek perubahan kimia tubuh dalam menghadapi infeksi parasit. Namun demikian parasit juga mampu menurunkan reaksi hipersensitivitas dengan beberapa mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya.

Beberapa variabel menunjukkan hubungan yang bervariasi, dari beberapa literatur menyebutkan bahwa infeksi cacing dapat tidak atau berhubungan baik negatif maupun positif dengan gangguan atopi atau alergi. Hal ini menjadi sandaran bahwa masih diperlukan banyak penelitian yang mengeksplorasi tentang imunologi infeksi cacing ini sehingga dapat diperoleh gambaran jelas mengenai penyakit yang ditimbulkannya, bagaimana jalannya suatu penyakit sampai pada suatu tindakan tata laksana yang tepat dalam menangani infeksi cacing atau atopi alergi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Balai Litbang P2B2 Tanah Bumbu, Lukman Waris, M.Kes. Dr. Suprpto Maat, dr. Juli Soemarsono, Sp.PK. yang telah memberikan bimbingan teknis

tentang penelitian helminth imunologi. Prof. Dr. Setiawan Koesdarto, drh., M.Sc., dan drg nurhayati M.Sc., Sc.D. yang telah membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Guyton AC. Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran; 1996.
2. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cell in the development of adaptive immune responses. *Nat.Immunol.* 2005. 6:135-42.
3. Wahyuni S. Helminth infections, allergic disorders and immune responses (studies in Indonesia). Makasar; 2006.
4. Abidin DS. Penatalaksanaan Penyakit Alergi. Edisi kedua. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
5. Natadisastra D, Agoes R. Parasitologi kedokteran ditinjau dari organ tubuh yang diserang. 1st ed. Jakarta: EGC; 2009.
6. Neva FA, Kaplan AP, Pacheco G, Gray L, Danaraj TJ. Tropical eosinophilia. A human model of parasitic immunopathology, with observation on serum IgE levels before and after treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975. 55:422-9.
7. Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J.Immunol.* 1992. 148:2731-7.
8. Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. Parasitologi kedokteran. Edisi keempat. Jakarta: FKUI; 2008.
9. Gahukamble DB, Gahukamble L. Granulomatous peritonitis due to *Ascaris lumbricoides*. *Ann.Trop.Paediatr.* 1987. 7:142-4.
10. Gilman RH, Davis C, Fitzgerald F. Heavy *Trichuris* infection and amoebic dysentery in Orang Asli children. A comparison of the two diseases. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 1976. 70:313-6.

11. Crosby WH. The deadly hookworm. Why did the Puerto Ricans die? Arch.Intern.Med. 1987. 147:577-8.
12. Andiarsa D. Hubungan antara infeksi cacing dan atopi alergi pada anak SDN Kampung Baru, Kec. Kusan Hilir, Kab. Tanah Bumbu [tesis]. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2011.
13. MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of Parasitic Helminth Infections. Infection and immunity, February 2002, vol. 70, No. 2 p. 427-33.
14. Erb KJ. Helminth, Allergic Disorder and IgE-Mediated Immune Responses: Where do We Stand?. Eur J Immunol, 2007, 37:1170-3.
15. Wynn TA, Reynolds A, James S, Cheever AW, Caspar P, Hieny S, Jancovic D, et al. IL-12 Enhances Vaccine-Induced Immunity to Schistosomes by augmenting Both Humoral and Cell-Mediated Immune Responses Against the Parasite. J Immunol. 1996. 157:4068-78.
16. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. J.Allergy.Clin.Immunol. 1993. 92:404-11.
17. Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, Milligan P, Van Der SM, Ceesay SM, et al. Atopy, intestinal helminth infection and total IgE serum in rural and urban adult Gambian communities. Clin.Exp.Allergy. 2001. 31:1672-8.
18. Flicker S, Valenta R. Renaissance of The Blocking Antibody Concept in the Type I Allergy. Int.Arch.Allergy Immunol. 2003. 132:13-24.
19. Daeron M, Malbec O, Latour S, Espinosa E, Pina P, Fridman WH. Regulation of Tyrosine-containing Activation Motif-Dependent Cell Signaling by Fc Gamma RII. Immunol.Lett. 1995. 44:119-23.
20. Strait RT, Morris SC, Finkelman FD. IgG-Blocking Antibodies Inhibit IgE-Mediated Anaphylaxis in vivo Through Both Antigen Interception and Fc gamma RIIb Cross-Linking. J.Clin.Invest. 2006. 116:833-41.
21. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast Cells in the Development of Adaptive Immune Responses. Nat.Immunol. 2005. 6:135-42.
22. Hussain R, Poindexter RW, Otteses EA. Control of Allergic Reactivity in Human Filariasis. Predominant Localization of Blocking Antibody to the IgG4 Subclass. J.Immunol. 1992.148:2731-7.
23. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, et al. Immunological changes During Specific Immunotherapy of Grass Pollen Allergy: Reduced Lymphoproliferative Responses to Allergen and Shift from Th2 to Th1 in T-cell Clones Specific for Phi p 1, a Major Grass Pollen allergen. Clin.Ecp.Allergy. 1997. 27:1007-15.
24. Maizels RM, Selkirk ME. Immunobiology of Nematode Antigen. The Biology of Parasitism. New York: Alan R. Liss, Inc.; 1988. P.285-308.
25. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-Specific IgE and Allergic Sensitization in a Cohort of School Children in The Former East Germany. J.Allergy Clin.Immunol. 1998. 102:414-20.
26. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Ascaris lumbricoides infection in Associated with Increased Risk of Childhood asthma and Atopy in Rural China. Am.J.Respir.CritCare Med. 2002. 165:1489-93.
27. Davey G, Venn A, Belete H, Berhane Y, Britton J. Wheeze, Allergic Sensitization and Geohelminth Infection in Butajira, Ethiopia. Clin.Exp.Allergy. 2005. 35:301-7.
28. Selassie FG, Stevens RH, Cullinan P, Pritchard D, Jones M, Harris J, et al. Total and Specific IgE (House dust mites and intestinal helminth) in Astmatic and Control from Gondar, Ethiopia. Clin.Exp.Allergy. 2000. 30:356-8.
29. Carswell F, Merrett J, Merrett TG, Meakins RH, Harland PS. IgE, Parasites and asthma in Tanzanian Children. Clin.Allergy. 1977. 7:445-53.