

## RESPON Th2 PADA INFEKSI CACING USUS

Selfi Renita Rusjdi

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
E-mail : drselfirenita\_rusjdi@yahoo.co.id

### Abstrak

Penyakit kecacingan masih merupakan masalah kesehatan di beberapa negara berkembang termasuk Indonesia. Prevalensi penyakit kecacingan ini masih cukup tinggi terutama pada kelompok masyarakat dengan higienisitas dan sanitasi yang rendah.

Penyakit kecacingan ini disebabkan oleh organisme multi seluler yang mempunyai masa hidup panjang dan siklus hidup yang kompleks. Sepanjang siklus hidupnya, cacing usus mengalami perkembangan stadium yang dapat berpindah, melewati atau memasuki organ tertentu serta mampu memodulasi respon imun yang kuat dan khas pada hospes. Efek modulasi infeksi cacing terhadap sistem imun ini terjadi akibat perubahan keseimbangan T helper1/T helper2 (Th1/Th2) ke arah sel Th2 (*Th2 polarized*).

Pada infeksi akut cacing usus terjadi stimulasi respon imun hospes yang terpolarisasi ke arah sel Th2 yang dikenal dengan *Th2 response*. Polarisasi respon imun ke arah sel Th2 ini ditandai dengan peningkatan *Th2 specific cytokines* seperti interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-13 (IL-13) dan peningkatan imunoglobulin E (IgE). Pada infeksi cacing kronis terjadi *modified Th2 response* yang menekan produksi interleukin-5 (IL-5), mengaktivasi peranan sel Treg. Sel Treg ini menghasilkan interleukin-10 (IL-10) dan *Transforming Growth Factor* –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). IL-10 berperan dalam *class switching antibody response* dimana sel B yang sebelumnya memproduksi IgE menjadi memproduksi IgG4. TGF- $\beta$  berperan dalam menekan respon seluler baik sel Th1 maupun Th2.

*Kata kunci: Cacing usus, Th2 response, modified Th2 response*

### Abstract

Intestinal helminthiasis is still unsolved problem in developing countries including Indonesia. The prevalence is generally high particularly in bad hygiene and sanitation.

Intestinal helminthiasis are caused by human pathogenic intestinal helminth. This multicellular parasite has long and complex life cycle. Helminth has stadiums which can move, pass through or enter certain internal organ and also modulate immune response. Intestinal helminth modulates immune response by skewing toward Th2 (*Th2 polarized*).

The immune response of the host to acute intestinal helminthiasis is characterized by Th2 response with production of cytokines interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-13 (IL-13), as well as elevated immunoglobulin E (IgE). In chronic intestinal helminthiasis, modified Th2 response reduce production

Interleukin-5 (IL-5), activate Treg to produce high levels of IL-10 which switches B-cell responses from IgE to IgG4 and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), which mediates Th1 and Th2 hyporesponsiveness.

*Key words: Intestinal helminth, Th2 response, modified Th2 response*

## PENDAHULUAN

Penyakit kecacingan masih merupakan masalah kesehatan di beberapa negara berkembang termasuk Indonesia. Prevalensi penyakit kecacingan ini masih cukup tinggi terutama pada kelompok masyarakat dengan higienitas dan sanitasi yang rendah. Penyakit kecacingan ini disebabkan oleh cacing usus yang merupakan parasit usus patogen pada manusia. Infeksi primer biasanya terjadi pada masa anak – anak dan bisa menetap sampai dewasa melalui paparan infeksi berulang terhadap lingkungan yang terkontaminasi tinja. Kondisi sanitasi dan perilaku manusia sangat berperan penting dalam transmisi infeksi cacing terutama yang ditularkan melalui tanah (*Soil Transmitted - Helminth*). Contoh perilaku yang salah tersebut dapat berupa kebiasaan defekasi di sekitar rumah, kebiasaan makan tanpa cuci tangan, kebiasaan bermain atau kontak dengan tanah pertanian, perkebunan atau pertambangan tanpa sarung tangan dan alas kaki.<sup>(1-3)</sup>

Prevalensi terbanyak infeksi cacing usus disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*). Infeksi cacing usus dapat bersifat kronis pada penduduk yang tinggal di daerah endemis.<sup>(4)</sup>

Penyakit cacing usus ini sering terjadi tanpa gejala sehingga sering dianggap sebagai penyakit yang tidak berbahaya. Pada kenyataannya, penyakit cacing usus ini mempunyai banyak dampak yang merugikan pada manusia terutama pada anak yang merupakan kelompok masyarakat yang mempunyai frekuensi terbanyak menderita kecacingan. Selain menimbulkan gangguan gizi dan gangguan pertumbuhan, cacing ini juga

dapat memodulasi respon imun yang kuat dan khas pada hospes. Efek modulasi infeksi cacing terhadap sistem imun ini terjadi akibat perubahan keseimbangan T helper1/T helper2 (Th1/Th2) ke arah sel Th2 (*Th2 polarized*).<sup>(5-7)</sup>

## Respon Imun Terhadap Infeksi Cacing Usus

Patogenitas infeksi cacing disebabkan oleh efek parasit secara langsung dan oleh interaksinya dengan sistem imun hospes. Cacing bisa juga menyebabkan penyakit ketika hospes sebelumnya terpapar terhadap bagian yang infeksi atau ketika hospes mengalami immunosupresi atau kekurangan nutrisi. Dalam banyak kasus, anak-anak lebih mudah terinfeksi cacing dibandingkan dengan dewasa.<sup>(8)</sup>

Pada infeksi cacing usus baik pada manusia maupun secara eksperimen memperlihatkan bahwa infeksi cacing usus akan condong menstimulasi respon imun hospes ke arah Th2. Pada saat terjadi infeksi cacing, *Antigen Presenting Cell* (APC) berupa sel dendrit akan mempresentasikan molekul antigen cacing bersama dengan molekul MHC kelas II pada sel T naive (Th<sub>0</sub>). Pada infeksi kronis, selain sel dendrit, terdapat sel lain yang berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* yaitu sel NeMac (*Nematode Elicite Macrophage*) atau sel AAM (*Alternatively Activated Macrophage*). Sel NeMac atau sel AAM ini disebut juga sebagai *type 2 macrophage*. Makrofag ini berukuran besar, multiva-kuolar dan berbeda secara genetik dengan makrofag primitif.<sup>(6)</sup>

Setelah terpapar dengan antigen cacing, sel NeMac akan melakukan berbagai aktifitas. Sel NeMac akan bekerja menghambat proliferasi sel T

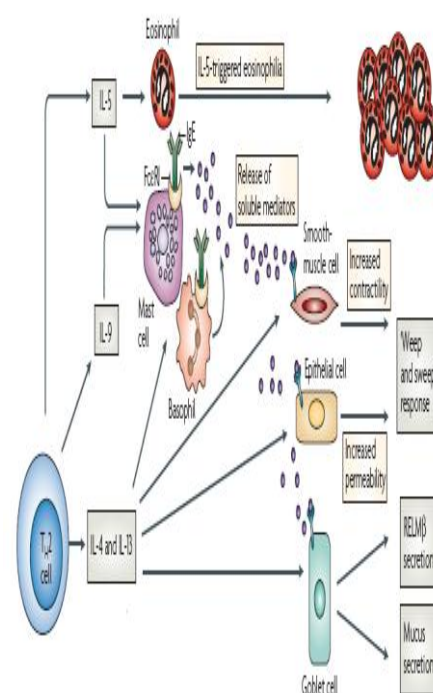
melalui *contact dependent mechanism*. Proses ini berbeda dengan mekanisme penghambatan proliferasi sel T yang dilakukan oleh NO, prostaglandin dan sitokin seperti IL-10 dan TGF- $\beta$ . Sel NeMac juga berperan dalam menginduksi terjadinya diferensiasi sel Th<sub>0</sub> menjadi Th2. Produk NeMac berupa protein YM1 yang dikenal sebagai *eosinophil activating factor* akan mengakibatkan infiltrasi lokal eosinofil.<sup>(6)</sup>

Proses pengenalan antigen oleh *Antigen Presenting Cell* kepada sistem imun spesifik ini terjadi pada mesenterik limfonodus atau pada limfonodus terdekat. Sel Th<sub>0</sub> yang telah teraktivasi akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2. Pada infeksi cacing respon ini terpolarisasi ke arah sel Th2 dan produknya terutama interleukin-4 (IL-4) akan menekan perkembangan sel Th1.<sup>(9-11)</sup>

Secara umum, respon imun sejak awal infeksi hingga terjadi proses eliminasi pada infeksi cacing dapat dibedakan atas respon imun non spesifik dan spesifik.

### 1. *Non Specific Inflammatory Process*

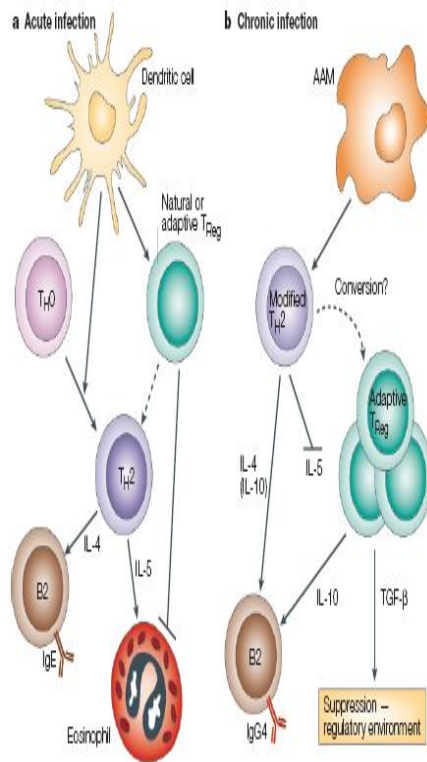
Proses inflamasi non spesifik ini terjadi pada masa awal infeksi cacing, di mana sel Th2 akan mengeluarkan sitokin pro inflamasi (IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13) dan dibantu oleh *Tumor Necrosis Factor* dan beberapa sitokin lain yang dihasilkan oleh Th1 sehingga terjadi reaksi fisiologis untuk mengekspulsi (mengeluarkan) cacing dari lumen usus. Reaksi fisiologis tersebut dapat berupa produksi mukus oleh sel goblet, hiperkontraksi otot polos pada usus dan peningkatan aliran cairan usus.<sup>(6)</sup>



**Gambar 1.** *Non Specific Inflammatory Process.* (Sumber: Anthony, 2007)

### 2. *Specific T- Dependent Process*

Pada saat sel Th<sub>0</sub> diperkenalkan dengan antigen cacing oleh *Antigen Presenting Cell*, sel Th<sub>0</sub> akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2. Proses proliferasi dan ekspresi sitokin oleh sel – sel imunokompeten ini sangat tergantung pada kondisi infeksi (infeksi akut atau infeksi kronik).<sup>(6)</sup>

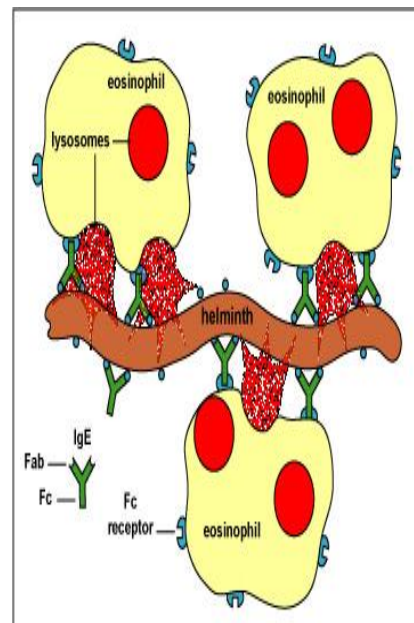


**Gambar 2.** Respon Imun Spesifik Pada Infeksi Cacing. (Sumber: Maizels, 2003)

### Infeksi Akut

Pada infeksi akut, terjadi proliferasi dan diferensiasi sel  $T_H0$  menjadi  $T_H1$  dan  $T_H2$  dengan dominasi ke arah  $T_H2$ . Sel  $T_H1$  yang terbentuk akan mengekspresikan  $IFN-\gamma$  yang dapat menekan aktifitas sel B untuk menghasilkan IgE. Sel  $T_H2$  akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. IL-9 dan IL-13 berperan dalam *Non Specific Inflammatory Process*. IL-4 dan IL-5 berperan dalam *Non Specific Inflammatory Process* dan *Specific T- Dependent Process*. IL-4 yang dihasilkan oleh sel  $T_H2$  berperan membantu sel B untuk memproduksi IgE. Dalam waktu yang bersamaan IL-5 memicu terjadinya eosinofilia. Eosinofil dan IgE pada infeksi cacing ini berperan dalam proses interaksi yang disebut *antibody dependent cell mediated cytotoxicity / cytolytic* dimana sitolisis baru terjadi bila dibantu oleh

antibodi. Dalam hal ini antibodi berfungsi melapisi antigen sasaran (opsonisasi) sehingga sel eosinofil dapat melekat pada sel atau antigen sasaran. Opsonisasi ini terjadi karena fragmen Fab dari IgE dapat mengenal epitop cacing sedangkan fragmen Fc dari IgE akan berikatan dengan Fc reseptor pada eosinofil sehingga akan terjadi aktivasi eosinofil. Eosinofil yang teraktivasi selanjutnya akan mengalami degra-nulasi (pengeluaran enzim protease lisosom) yang dapat menghancurkan sel sasaran dan menimbulkan respon inflamasi untuk merekrut sel – sel fagosit.<sup>(12)</sup>



**Gambar 3.** Antibody Dependent Cell mediated - Cytotoxic pada Infeksi Cacing (Sumber: Zang, 2006)

Dari beberapa penelitian terakhir diketahui bahwa IgE yang terbentuk pada infeksi cacing selain berperan dalam respon perlawanan terhadap antigen cacing juga berperan terhadap proteksi atopi. Hal ini disebabkan karena infeksi cacing akan memodulasi respon imun untuk menghasilkan kadar IgE yang tinggi

(IgE poliklonal) yang akan menempel pada FcεRI sel mast sehingga penempelan IgE spesifik alergen pada sel mast terhambat dan tidak terjadi degranulasi sel mast. Proses tersebut mencegah terjadinya atopi.<sup>(6,13-14)</sup>

### Infeksi Kronis

Pada infeksi kronis terjadi *Modified Th2 response*. Pada *Modified Th2 Response* sel dendrit dan sel AAM (*Alternatively Activated Macrophage*) bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell*. Berbeda dengan infeksi akut, pada infeksi kronik terdapat keterlibatan sel Treg. Sel Treg ini menghasilkan IL-10 dan *Transforming Growth Factor* –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). IL-10 berperan dalam *class switching antibody response* dimana sel B yang sebelumnya memproduksi IgE menjadi memproduksi IgG4. Antibodi IgG4 ini akan menghambat degranulasi sel efektor sehingga atopi tidak terjadi. TGF- $\beta$  berperan dalam menekan respon seluler baik sel Th1 maupun Th2.<sup>(6,13-15)</sup>

### KEPUSTAKAAN

1. Ulukanligil M, Seyrek A, Asian G, Ozbilgeh, Atay S, 2001. Environmental pollution with Soil Transmitted Helminths in Saliurfa, Turkey. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Jenairo 2001; 96(7): 903-909.
2. Dewayani RB. Albendazole pada Soil Transmitted Helminth. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. E-USU Repository. Universitas Sumatera Utara. 2004
3. Elmi. Status Gizi dan Infestasi Cacing Usus pada Anak Sekolah Dasar. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. E-USU Repository. Universitas Sumatera Utara. 2004.
4. Cooper JP. Intestinal Worm and Human Allergy. Parasite Immunology 2004; 16: 1-2.
5. Yazdanbakhsh M, Kremsner GP, Ree VR. IgE, Eosinophil and Mast Cell in Helminth Infection. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21 (4): 213.
6. Maizels RM, Yazdanbakhsh. Immune Regulation by Helminth Parasites. Cellular and Molecular Mechanism. Nature Review 2003; 3: 733-44.
7. Wilson MS, Maizels RM. Regulation of Allergy and Autoimmunity in Helminth Infection. Clin Rev. Allergy Immunol 2006; 26: 35-49.
8. Mulcahy G, O'Neil, Donnelly S, Dalton JP. Helminth at Mucosal Barriers – Interaction with the Immune System. Advanced Drug Delivery Reviews. 2004; 56: 853-868.
9. Wills M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. Nature Review Immunology 2001;1 (69): 75.

10. Abbas KA. Function and Disorders The Immune System. In Basic Immunology, Second Edition, Elsevier Inc. 2004
11. Anthony MR, Rutitzky IL, Urban FJ, Stadecker JM, Gause CW. Protective Immune Mechanisms in Helminth Infection. *Nature Review Immunology* 2007; 7: 975-987.
12. Sher A, Scott PA. Mechanism of Acquired Immunity against parasites. Blackwell Scientific Publication Inc 1993; 35-44.
13. Yazdanbakhsh M, Biggelaar A, Maizels RM. Th2 Responses without Atopy: Immunoregulation in Chronic Helminth Infection and Reduced Allergic Disease. *Trends in Immunology* 2001; 22: 372-377.
14. Yazdanbakhsh M. Allergy, Parasites and the Hygiene Hypothesis. *Science Compass* 2002; 296: 490-4.
15. Wang JL, Cao Y, Shi NH. Helminth Infection and Intestinal Inflammation. *World Journal Gastroenterology* 2008; 14(33): 5125-132.