

SCHISTOSOMIASIS, Hubungan Respon Imun dan Perubahan Patologi

Selfi Renita Rusjdi

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
email : drselfirenita_rusjdi@yahoo.co.id

Abstrak

Schistosomiasis merupakan suatu penyakit tropik yang disebabkan oleh cacing genus *Schistosoma*. Spesies yang dapat menginfeksi manusia antara lain *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma haematobium* dan *Schistosoma intercalatum*. Penyakit ini telah menyerang 200 juta orang penduduk di negara berkembang. Penularan pada manusia terjadi dengan cara serkaria menembus kulit sewaktu kontak dengan air yang mengandung serkaria.

Respon imun pada penderita schistosomiasis terhadap antigen cacing dan telurnya mempengaruhi perjalanan penyakit dan klinis yang ditimbulkan. Status imunitas menentukan perubahan patologi yang akan terjadi seperti pembentukan granuloma, gangguan terhadap organ atau bahkan melindungi penderita terhadap kejadian infeksi berat. Pada keadaan tertentu cacing schistosoma dapat bertahan selama bertahun – tahun meskipun hospes mempunyai respon imun yang kuat.

Gejala schistosomiasis akut dapat berupa demam, malaise, mialgia, batuk, sakit kepala dan nyeri abdomen yang dikenal dengan sindroma Katayama. Gejala akut ini sering muncul pada orang yang mengalami infeksi pertama kali. Pada keadaan kronik, schistosomiasis dapat menimbulkan kerusakan organ berupa fibrosis, striktur dan kalsifikasi.

Kata Kunci : schistosomiasis, sindroma Katayama, fibrosis, granuloma

Abstract

Schistosomiasis is a tropical disease which is caused by helminth of genus *Schistosoma*. Species of *Schistosoma* which can infect human are *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma intercalatum*. *Schistosoma* has infected 200 million people in developing countries. It is transmitted to human when the free living cercariae penetrate the skin in contaminated water.

Immune response to somatic and egg antigen determine natural history of disease and clinical symptom. Immunity is responsible for pathological changes which formed granuloma, organ disfunction and even able to protect the body from heavy infection. In certain case, schistosomiasis can persist for years in host with strong immunity.

Symptoms of acute schistosomiasis also called Katayama syndrome are fever, malaise, myalgia, cough, headache and abdominal pain. The acute symptoms frequently occur in first schistosomal infection. In chronic case, it can cause organ damage such fibrosis, stricture and calcification.

Key word: schistosimiasis, sindroma Katayama, fibrosis, granuloma

Pendahuluan

Schistosomiasis merupakan suatu penyakit pada manusia dan vertebrata yang disebabkan oleh cacing *Schistosoma*. *Schistosoma* merupakan trematoda yang sering menimbulkan penyakit infeksi kronik pada lebih 200 juta orang di negara berkembang. Terdapat lima spesies yang dapat menginfeksi manusia yaitu *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma haematobium* dan *Schistosoma intercalatum*. *S.mansoni*, *S.japonicum*, *S.Mekongi* dan *S.intercalatum* menimbulkan penyakit hepar kronik dan fibrosis intestinal. *S.haematobium* dapat mengakibatkan fibrosis, striktur, dan kalsifikasi traktus urinarius. *Schistosoma mansoni* dan *Schistosoma haematobium* telah menimbulkan kematian sebanyak 280.000 orang per tahun di Afrika.⁽¹⁻³⁾

Kelainan yang ditimbulkan oleh infeksi schistosoma ini sangat berhubungan dengan respon imun hospes terhadap antigen dari cacing dan telurnya. Respon imun hospes ini sendiri dipengaruhi oleh faktor genetik, derajat infeksi, status co-infeksi dan status sensitisasi in utero terhadap antigen schistosoma.⁽³⁾

Respon imun pada penderita schistosomiasis mempengaruhi perjalanan penyakit, antara lain menimbulkan perubahan patologi berupa pembentukan granuloma dan gangguan terhadap organ, mempunyai efek proteksi terhadap kejadian infeksi berat atau bahkan cacing schistosoma dapat bertahan selama bertahun – tahun meskipun hospes mempunyai respon imun yang kuat.⁽³⁾

Hubungan imunitas dan klinis penyakit

Cara infeksi pada manusia adalah dengan jalan serkaria menembus kulit pada waktu manusia masuk ke dalam air yang mengandung serkaria. Waktu yang diperlukan untuk menginfeksi adalah 5-10 menit. Setelah serkaria menembus kulit terjadi perubahan menjadi bentuk schistosomula yang kemudian masuk ke dalam kapiler darah, beredar mengikuti aliran darah masuk ke jantung kanan, lalu ke paru dan kembali ke jantung kiri; yang kemudian akan masuk ke sistem peredaran darah besar, cabang vena porta dan menjadi dewasa di hati (3-6 minggu). Setelah dewasa cacing ini kembali ke vena porta dan vena usus atau vena vesica urinaria dan kemudian cacing betina bertelur setelah berkopulasi. Telur dengan cangkang (kulit) yang keras dikeluarkan oleh cacing betina di dalam pembuluh darah. Telur tersebut kemudian menembus endotel, membran basemen vena, masuk ke jaringan seperti usus (*S.mansoni* dan *S.japonicum*) dan vesica urinaria (*S.haematobium*) dan akhirnya keluar bersama tinja / urin. Beberapa penelitian imunologis menemukan bahwa jumlah telur yang keluar bersama feses berhubungan dengan status imunologis hospes. Penderita schistosomiasis yang mempunyai sel CD4⁺ yang sedikit akan terjadi ekskresi telur yang sedikit pula. Hal ini menunjukkan bahwa schistosoma memanfaatkan respon imun hospes untuk memfasilitasi perkembangan dan transmisinya di dalam tubuh hospes. Peristiwa migrasi dan keluarnya telur dari lumen usus dan vesica urinaria akan sangat berkurang pada penderita imunodefisiensi.⁽⁴⁻⁶⁾

Kondisi Patologi Akibat Schistosomiasis

Keadaan patologis yang ditimbulkan oleh schistosomiasis sering berupa pembentukan granuloma dan gangguan terhadap organ tertentu. Hal ini sangat berhubungan erat dengan respon imun hospes. Respon imun hospes ini sendiri dipengaruhi oleh faktor genetik, intensitas infeksi, sensitisasi in utero terhadap antigen schistosoma dan status co-infeksi.⁽⁷⁻⁸⁾

a. Schistosomiasis akut

Penyakit schistosomiasis akut dapat ditandai dengan gejala demam (nokturna), malaise, mialgia, nyeri kepala, nyeri abdomen, batuk non produktif yang dapat terjadi sebelum ditemukannya telur di alam feces dan akan mencapai puncaknya pada minggu ke 6-8 setelah infeksi. Pada pemeriksaan penunjang dapat ditemukan eosinofilia dan infiltrat paru pada rontgen foto torak. Kumpulan gejala ini dikenal sebagai sindroma Katayama dan sering terjadi pada orang yang terinfeksi pertama kali atau pada keadaan reinfeksi berat serkaria. Gejala yang tidak khas sering menyebabkan klinisi mengalami kesalahan diagnosis terutama pada daerah non endemis. Klinis yang terjadi berhubungan dengan reaksi alergi terhadap migrasi larva dan antigen telur.^(1,3)

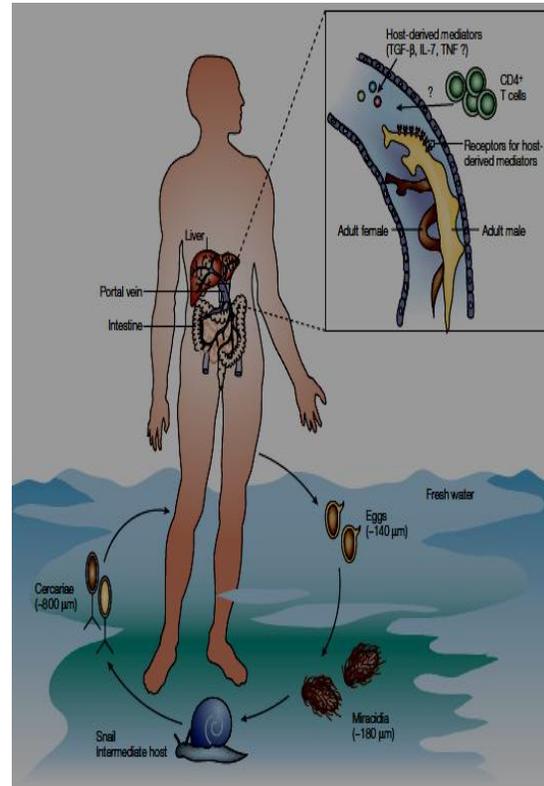
Serkaria mampu menembus kulit karena adanya bantuan enzim proteolitik. Reaksi kulit terhadap serkaria ini dapat berupa urtikaria dengan ruam makulopapula yang dikenal dengan istilah “swimmer itch”.⁽¹⁾

Pada saat serkaria menembus kulit, prostaglandin D2 (PGD2) yang disekresikan oleh permukaan tubuh serkaria akan menghambat migrasi sel Langerhans menuju limfonodus. Penghambatan ini akan menyebabkan keterlambatan respon imun spesifik hospes terhadap schistosoma. Keberadaan serkaria berada di dalam tubuh hospes kemudian berubah menjadi schistosomula dan akhirnya menjadi dewasa di hepar, tidak memicu respon imun yang berarti. Respon imun yang kuat akan terjadi pada cacing dewasa betina mulai berkopulasi dan menghasilkan telur.^(6,9)

Pada saat ini telur yang terdapat dalam aliran darah akan menyebabkan perlukaan pada vaskuler dan jaringan sekitarnya. Telur yang terjatoh di dalam jaringan menyebabkan terjadinya pseudo abses yang berlanjut dengan pembentukan pseudo tuberkel dan jaringan ikat. Secara seluler, sel mononuclear di perifer (Peripheral – blood mononuclear cells = PBMCs) akan memproduksi Tumor Necrosis Factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Ekspresi sitokin tersebut menunjukkan respon imun yang terpolarisasi ke arah Thelper1 (Th1). Seiring dengan perjalanan alamiah penyakit, antigen yang berasal dari telur yang dihasilkan oleh cacing betina dewasa akan menimbulkan respon imun yang terpolarisasi ke arah Thelper2 (Th2). Polarisasi respon ke arah Th2 ini akan menghasilkan IL-10

dan menekan produksi sitokin proinflamasi.^(5,10-12)

Secara molekuler, aktivasi sistem imun akibat antigen telur ini dapat terjadi akibat urutan proses sebagai berikut: komponen “glycosylated” pada permukaan telur mengaktifasi makrofag untuk menstimulasi respon Th2 yang sangat kuat terhadap *unrelated antigen*, komponen “phosphatidylserine” pada permukaan telur cacing mengaktifasi Toll Like Receptor2 (TLR2) sel dendrit untuk memicu proliferasi dan diferensiasi sel Th0 menjadi Treg, dan komponen glikoprotein pada telur cacing merangsang basofil untuk mengekspresikan IL-4 dan IL-13. Glikoprotein ini nantinya juga akan berikatan dengan reseptor mannan dari makrofag sehingga akan menginduksi pembentukan *Alternatively Activated Macrophage* untuk mencegah inflamasi yang berlebihan. Peredaman proses inflamasi ini dapat mencegah terjadinya kerusakan organ.⁽⁶⁾



Mekanisme infeksi cacing schistosoma (Pearce, 2002)

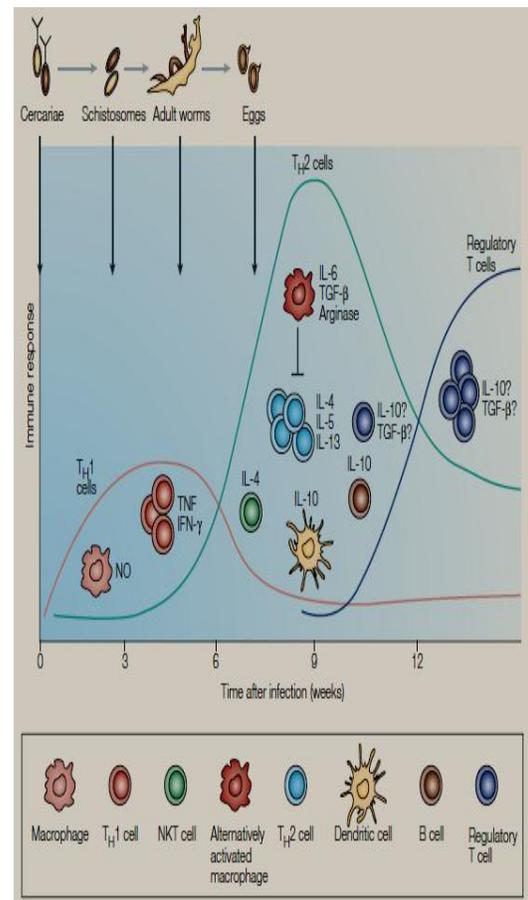
- b. Schistosomiasis kronis
Polarisasi respon Th2 (Th2 Polarized) yang terjadi pada tahap awal schistosomiasis sangat berpotensi untuk menimbulkan gejala klinis yang berat dan dapat menimbulkan kematian. Apabila respon Th2 polarized ini berkelanjutan akan terjadi fibrosis hati akibat IL-13 yang dihasilkan oleh Th2. Kemampuan fibrogenesis IL-13 ini merupakan dasar terapi untuk penyakit fibrotik hepar akibat schistosomiasis. Imunoterapi dengan cara menghambat IL-13 dan pemberian terapi sitokin berupa IFN- γ , IL-12, TNF) dan Nitric Oxide (NO) dapat mencegah terjadinya fibrosis.^(8,13)

Dari beberapa penelitian yang dilakukan terhadap penderita schistosomiasis didapatkan kesimpulan bahwa penderita dengan derajat infeksi yang sama (berdasarkan jumlah telur yang ditemukan dari pemeriksaan feses) bisa mempunyai klinis yang berbeda. Penderita yang mengalami respon Th2 polarized cenderung memperlihatkan klinis yang berat dan sering menimbulkan kematian sedangkan penderita respon Th1 polarized cenderung menimbulkan gejala yang lebih ringan. Penemuan ini kontradiktif dengan hasil penelitian lain yang mendapatkan bahwa pasien yang mengalami hepatomegali akibat schistosomiasis mengalami respon Th1 polarized dan peningkatan konsentrasi TNF reseptor1 (TNFR1) dan TNFR2 dalam plasma sedangkan penderita dengan respon Th2 mengalami gejala yang ringan dengan konsentrasi TNFR yang rendah dalam plasma.⁽¹⁴⁾

Kajian genetik mengenai fibrosis hepar akibat schistosomiasis telah dilakukan di Sudan yang merupakan daerah endemis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa individu yang mempunyai gen SM2 mempunyai tendensi untuk mengalami fibrosis hepar dan hipertensi portal. Gen SM2 ini mengakibatkan terjadinya mutasi pada IFN- γ reseptor1 (IFN- γ R1) sehingga kehilangan kemampuan untuk menghambat fibrogenesis.⁽¹⁵⁾

Perkembangan Respon Imun pada Schistosomiasis

Perkembangan respon imun pada schistosomiasis akut dapat dibagi atas 3 fase, yaitu: fase pertama (3-5 minggu setelah infeksi) yang menginduksi respon Th1, fase kedua (5-6 minggu setelah infeksi) yang menginduksi respon Th2 seiring dengan penurunan respon Th1 dan fase ketiga (kronis) yang menginduksi respon Th2 yang kuat. Fase kronis ini terjadi ketika infeksi masih berlangsung dan cacing terus menerus bertelur serta granuloma yang terbentuk pada tempat perletakan telur cenderung lebih kecil daripada fase akut.⁽³⁾



Induksi respon sel Th1, Th2 dan Treg oleh Schistosoma. (Dunne, 2005)

Pembentukan Granuloma pada Schistosomiasis

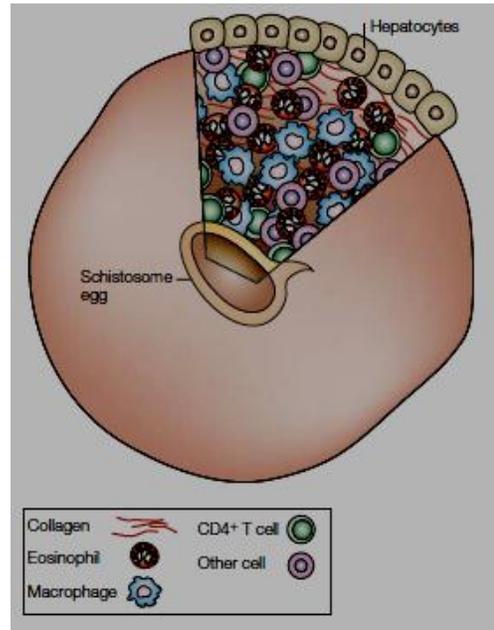
Kondisi patologis yang ditimbulkan akibat schistosomiasis kronis terjadi akibat akumulasi telur yang terperangkap dalam jaringan. Pada infeksi *S.mansoni* dan *S.japonicum*, hepar merupakan organ utama yang diserang. Telur yang terbawa bersama aliran darah ini akan terperangkap di hepar. Hal ini disebabkan oleh ukuran kapiler sinusoid yang sangat kecil.^(7,16)

Pada infeksi *S.haematobium* terjadi kerusakan vesika urinaria akibat perjalanan telur cacing pada dinding organ tersebut. Respon sel T CD4+ yang diinduksi oleh antigen telur ini mengakibatkan terjadinya pembentukan granuloma. Granuloma terbentuk dari serat kolagen dan kelompok sel (makrofag, eosinofil dan sel TCD4+) yang mengelilingi telur. Apabila telur schistosoma ini mati, maka granuloma akan sembuh secara spontan dengan meninggalkan lesi fibrotik. Keadaan ini akan menimbulkan kongesti dan gangguan perfusi. Apabila keadaan ini berkelanjutan dapat terjadi asites dan pembentukan neovaskularisasi di hepar (*portal – systemic venous shunts*). *Portal – systemic venous shunts* yang terbentuk bersifat rapuh sehingga mudah terjadi ruptur, perdarahan hebat dan menimbulkan kematian.⁽³⁾

Kelainan serius lain yang dapat ditimbulkan oleh *S.haematobium* adalah keganasan vesica urinaria dan alat genital. Keganasan pada alat genital terjadi apabila telur schistosoma bermigrasi hingga ke servik pada wanita atau testis pada pria.^(17,18)

Hasil penelitian ternyata juga menemukan bahwa pembentukan granuloma mempunyai efek protektif terhadap kerusakan hepar. Mekanisme

protektif ini terbentuk karena adanya kerjasama antara granuloma dengan antibodi spesifik dalam mencegah kontak hepatotoksin yang disekresikan oleh telur dengan hepatosit.⁽¹⁹⁾



Granuloma pada Schistosomiasis.(Pearce, 2002)

Peranan IL-13, IL-4, IFN- γ dan IL-12 dalam aktivasi makrofag dan pembentukan jaringan fibrotik

Pada keadaan schistosomiasis akut, terjadi respon imun Th1 yang ditandai dengan ekspresi IL-12, IFN- γ dan TNF. Sitokin yang diekspresikan oleh respon Th1 ini akan mengaktivasi makrofag untuk mengekspresikan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang dapat mengubah L-arginine menjadi L-hydroxy-arginine. L-hydroxy-arginine merupakan senyawa intermediet yang segera akan berubah menjadi Nitric oxide dan citruline.⁽²⁰⁾

Pada keadaan schistosomiasis kronis, terjadi respon imun Th2 yang ditandai dengan ekspresi IL-4 dan IL-13.

Kedua sitokin ini bekerja sama dalam mengaktifasi makrofag untuk mengekspresikan arginase. Arginase ini akan mengubah L-arginase menjadi L-ornithine dan selanjutnya akan berubah menjadi proline dengan bantuan ornithine aminotransferase. Proline merupakan asam amino esensial yang berperan penting dalam pembentukan jaringan kolagen dan proses fibrotik.⁽³⁾

Pengaruh schistosomiasis terhadap penyakit lain

Sebagaimana diketahui, pada schistosomiasis akut yang terus berlanjut (<12 minggu) terjadi respon yang terpolarisasi ke Th2 yang ditandai dengan ekspresi IL-4. Sesuai dengan sifatnya yang saling menekan satu sama lain, ekspresi sitokin Th2 ini akan menekan aktifitas Th1. Fenomena ini dapat menjelaskan penekanan ekspresi sitokin Th1 pada penderita infeksi cacing pasca imunisasi tetanus toksoid dan BCG.⁽²¹⁾

Penelitian terhadap hewan coba yang terinfeksi schistosoma mendapatkan bahwa tikus yang mengalami schistosomiasis menjadi rentan terhadap penyakit parasit seperti malaria dan *Toxoplasma gondii*, infeksi virus, infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*.⁽²²⁾

Percobaan yang dilakukan secara in vitro memperlihatkan bahwa sel T yang diisolasi dari penderita schistosomiasis memperlihatkan respon imun yang terpolarisasi ke arah Th2. Kondisi ini ternyata membantu replikasi virus HIV. Hasil ini membuktikan bahwa infeksi cacing schistosoma mempengaruhi prevalensi HIV dan AIDS di Afrika.⁽²²⁾

Seiring dengan perjalanan penyakit, pada schistosomiasis kronis (>12 minggu), respon imun hospes membentuk sel efektor berupa Tregulator

(Treg). Sel Treg ini mengekspresikan IL-10 dan TGF- β yang menimbulkan *cellular hyporensponsive* secara umum. Fenomena ini mengindikasikan bahwa infeksi schistosoma dapat meningkatkan kerentanan hospes terhadap penyakit infeksi virus dan bakteri.⁽²³⁾

Interaksi schistosoma dengan sistem imun hospes

Interaksi antara schistosoma dengan sistem imun hospes sebenarnya sudah terjadi mulai saat serkaria menembus kulit. Prostaglandin D2 (PGD2) yang disekresikan oleh permukaan tubuh serkaria akan menghambat migrasi sel Langerhans menuju limfonodus. Penghambatan ini akan menyebabkan keterlambatan respon imun spesifik hospes terhadap schistosoma. Walaupun demikian sel efektor dari sistem imun hospes juga mulai berperan. Peristiwa ini terlihat dari fluktuatif respon Th1/Th2 pada masa awal infeksi akibat stimulasi antigen serkaria, skistosomula dan somatik cacing dewasa. Aktifitas perlawanan yang kuat dari imunitas hospes bekerja pada saat betina dewasa menghasilkan telur. Antigen telur inilah yang bertindak sebagai imunogen yang kuat untuk menstimulasi respon imun hospes. Dalam menghadapi serangan dari imunitas hospes, schistosoma mempunyai beberapa mekanisme untuk menghindar. Mekanisme tersebut dapat berupa molecular mimicry, kemampuan untuk menekan imunitas hospes, kemampuan untuk meliputi tubuhnya dengan substansi yang mirip protein hospes dan kemampuan untuk merusak antibodi hospes.^(3,6)

KEPUSTAKAAN

1. Ross GA, Vickers D, Olds RG, Shah MS, McManus PD. Katayama Syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 218–24.
2. Natadisastra D, Kodyat S. Penyakit oleh Trematoda Darah. *Parasitologi Kedokteran Ditinjau dari Organ Tubuh yang Diserang*. Cetakan I. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2009: 171-87.
3. Pearce EJ, MacDonald SM. The Immunobiology of Schistosomiasis. *Nature Review Immunology* 2002; 2: 499-511.
4. Karanja DM, Colley DG, Nahlen BL, Ouma JH, Secor WE. Studies on schistosomiasis in western Kenya. Evidence for immune-facilitated excretion of schistosome eggs from patients with *Schistosoma mansoni* and human immunodeficiency virus co-infection. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 1997; 56 : 515-21.
5. Gandahusada S, Iahude DH, Pribadi W. Trematoda Darah. *Parasitologi Kedokteran*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008: 61-70.
6. Dunne DW, Coke A. A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. *Nature Review Immunologi* 2005; 5: 420-26.
7. Dunne DW and Pearce. Immunology of hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a human perspective. *Microbes Infec* 1999; 1: 553-60.
8. Cheever AW, Hoffmann KF & Wynn TA, 2000. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and man. *Immunology Today* 2000; 21: 465-6.
9. Jenkins JS, Hewitson PJ, Jenkins RG, Mountford PA. Modulation of the host's immune response by schistosome larvae. *Parasite Immunol.* 2005 ; 27(10-11): 385–93.
10. Rabello A. Acute human Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst. Oswaldo Cruz* 1995; 90: 277-80.
11. Montenegro S. Cytokine production in acute versus chronic Schistosomiasis mansoni: the cross regulatory role of interferon- γ and interleukin-10 in the response of peripheral blood mononuclear cells and splenocytes to parasite antigens. *Journal Infectious Disease* 1999; 179: 1502-14.
12. de Jesus AR. Clinical and immunologic evaluation of 31 opatients with acute schistosomiasis mansoni. *Journal Infectious Disease* 2002; 185: 98-105.
13. Hesse M. Differential regulation of Nitric Oxide synthase-2 and arginase-1 by type1/type2 cytokines *in vivo*: granulomatous is shaped by the pattern of L-

- arginine metabolism. *Journal Immunology* 2001;167: 6533-44.
14. Mwatha, J. K. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN- γ , but low levels of IL-5 are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *J. Immunol* 1998; 160.
 15. Dessein, A. J. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon- γ receptor gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65:709-21.
 16. Davies, S. J. & McKerrow, J. H. In *Biology of Parasitism* (eds Tschudi, C. & Pearce, E. J.) 2001; 273-90.
 17. Feldmeier H, Leutscher P, Poggensee G, Harms G. Male genital schistosomiasis and haemospermia. *Trop. Med. Int. Health* 1999; 4; 791-93.
 18. Poggensee G, Krantz I, Kiwelu I, Diedrich T, Feldmeier H. Presence of *Schistosoma mansoni* eggs in the cervix uteri of women in Mwanza District, Tanzania. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 2001; 95: 299-300.
 19. Amiri, P. Tumour-necrosis factor- α restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 1992; 356, 604-7.
 20. Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, Ramalingam TR, Thompson R, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunology and Cell Biology* (2007) 85, 148-54.
 21. Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM. & Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific TH1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J. Infect. Dis* 1996; 173, 269-72.
 22. Marshall, A. J. et al. *Toxoplasma gondii* and *Schistosoma mansoni* synergize to promote hepatocyte dysfunction associated with high levels of plasma TNF- α and early death in C57BL/6 mice. *J. Immunol* 1999; 163: 2089-97.
 23. Maizels RM, Yazdanbakhsh. Immune Regulation by Helminth Parasites. *Cellular and Molecular Mechanism. Nature Review* 2003; 3: 733-44.