

Peran Cacing Usus dalam Menekan Kejadian Atopi

Freggy S Joprang* Taniawati Supali**

*Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya

**Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Infeksi cacing usus merupakan jenis infeksi yang paling sering ditemukan pada anak di banyak negara di dunia, terutama di negara yang belum berkembang dimana hygiene dan sanitasi buruk. Lebih dari satu milyar orang didunia terinfeksi cacing usus. Spesies nematoda yang paling sering menginfeksi adalah *Ascaris Lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang. Kejadian alergi meningkat dinegara barat pada saat praktek hygiene pribadi dan sanitasi lebih baik. Hal itu menunjukkan adanya relasi negatif antara cacing usus dan penyakit atopi/alergi.

Di daerah dengan intensitas transmisi cacing usus rendah atau jarang (misalnya daerah urban dengan status sosio-ekonomi tinggi), reaktivitas alergi tinggi. Sebaliknya didaerah urban atau rural dengan pajanan terhadap infeksi tinggi, kejadian reaktivitas alergi rendah. Respons imun akibat infeksi cacing bergeser ke arah Th2 (IL-4, IL-5 dan IL-13) dan aktivasi Treg (IL-10 dan TGF- β) yang merupakan mediator anti radang. Atopi juga menginduksi respons imun/Th2. Infeksi cacing usus kronik akan meningkatkan kadar IL-10 yang akan menekan aktivasi Th2 dan mengurangi resiko atopi.

Kata Kunci : cacing usus, atopi, Thelper2 (Th2), Interleukin-10 (IL-10), Tregulatory (Treg)

The role of intestinal worm in suppressing atopy

Abstract

Intestinal helminth infections are the most prevalent infections in children in many countries worldwide, especially in poor-developing countries. In these countries the hygiene and sanitation practice are poor. More than one billion humans are infected with intestinal helminth worldwide. Among those nematodes, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworm are the most prevalent species. Allergy in western countries has rise eventhough good practices of personal hygiene and sanitation is important, showed that there is a negative relationship between intestinal helmiths and atopy/allergic diseases. In the areas where intensity of intestinal helmith transmission is low or infrequent (e.g among urban groups of high sosio-economic status), allergic reactivity is high. In the contrary, among urban or rural groups exposed to high and intense transmission/infection, allergic reactivity is low. The immune response from intestinal helminth infection skewing towards Th2 (IL-4, IL-5 dan IL-13) and Treg activation (IL-10 and TGF- β) which is an anti-inflammatory mediator. Atopy is also induced Th2 immune response. The chronic intestinal helminth infection will elevate the IL-10 titer which suppressed the Th2 activation and reduced atopy.

Keywords: Intestinal helmith, atopy, Thelper-2 (Th2), interleukin-10(IL-10), Tregulatory (Treg)

Pendahuluan

Sampai saat ini infeksi cacing usus masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia terutama di negara-negara berkembang yang terletak di daerah tropis. Menurut WHO tahun 2002 sebagian besar anak-anak yang hidup di negara berkembang dengan status sosial-ekonomi yang buruk terinfeksi cacing usus.¹ Transmisi cacing usus berkaitan erat dengan keadaan lingkungan dan hygiene individu yang buruk. Umumnya

anak-anak usia sekolah yang tinggal di lingkungan yang buruk dapat terinfeksi cacing usus secara tunggal maupun multipel. Gejala yang ditimbulkannya biasanya asimtomatik atau hanya ringan sehingga hal ini menyebabkan infeksi cacing ini bersifat kronis pada penduduk yang tinggal di daerah endemis.^{1,2} Prevalensi infeksi cacing usus terbanyak disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang (Tabel 1).³

Tabel 1. Prevalensi cacing usus pada manusia³

Disease	Estimated population infected (millions)	Geographic region
Major worldwide pathogens		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Common roundworm infection 807-1221	
<i>Trichuris trichiura</i>	Whipworm infection 604-795	
<i>Necator americanus</i> and <i>Ancylostoma duodenale</i>	Hookworm infection 576-740	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Threadworm infection 30-100	
<i>Enterobius vermicularis</i>	Pinworm infection 4-28% of children	
<i>Toxocara canis</i> and <i>Toxocara cati</i>	Visceral and ocular larva migrans 2-80% of children	
Pathogens of minor or local importance		
<i>Ancylostoma braziliense</i>	Cutaneous larva migrans	Coastal regions worldwide
<i>Uncinaria stenocephala</i>	Cutaneous larva migrans	Coastal regions worldwide
<i>Ancylostoma caninum</i>	Eosinophilia enteritis	Australia
<i>Ancylostoma ceylanicum</i>	Hookworm infection	Asia
<i>Baylisascaris procyonis</i>	Eosinophilic meningitis	North America
<i>Oesophagostomum bifurcum</i>	Nodular worm infection	West Africa
<i>Strongyloides fuelleborni</i>	Swollen belly syndrome	Papua New Guinea
<i>Ternidens diminutus</i>	False hookworm infection	Southern Africa

Table 1: Soil-transmitted helminth infections of human beings

Prevalensi penyakit alergi semakin meningkat di seluruh dunia. Prevalensi alergi ditemukan lebih tinggi di wilayah perkotaan dibandingkan daerah pedesaan, peningkatan resiko ini diperkirakan karena perubahan berbagai faktor lingkungan, di antaranya adalah perubahan pola infeksi cacing.⁴ Dari berbagai studi ditemukan bahwa terdapat hubungan antara infeksi cacing usus dan alergi, anak-anak yang tinggal di daerah endemik infeksi cacing usus, prevalensi alerginya rendah.^{4,5,6}

Infeksi Cacing Usus

Cacing usus merupakan parasit usus yang patogen pada manusia dan infeksi cacing ini terutama diderita oleh anak-anak usia sekolah. Transmisi infeksi cacing usus berkaitan dengan sanitasi lingkungan dan hygiene individu yang buruk. Infeksi cacing tambang terjadi melalui kontak dengan tanah yang terkontaminasi dengan tinja yang mengandung larva stadium infeksi (filariform). Larva filariform masuk melalui kulit dan masuk ke peredaran darah menuju jantung lalu ke paru-paru

menembus pembuluh darah, masuk ke bronkus, trakea, esofagus kemudian ke usus halus dan menjadi dewasa.

Sedangkan infeksi cacing *A. lumbricoides* terjadi dengan menelan telur bentuk infeksi. Kemudian telur menjadi larva di usus halus dan menembus dinding usus kemudian masuk pembuluh darah atau pembuluh limfe. Lalu dialirkan ke jantung, dan mengikuti aliran darah ke paru-paru. Di paru larva menembus dinding pembuluh

darah dan dinding alveolus lalu masuk ke rongga alveolus. Kemudian menuju bronkus, trakea dan faring lalu masuk ke esofagus dan menuju ke usus halus. Di usus halus larva menjadi dewasa. Infeksi cacing *T. trichuria* terjadi dengan menelan telur bentuk infeksi. Telur akan menetas di usus halus dan menjadi dewasa. Kemudian cacing dewasa menuju kolon terutama sekum. Cacing ini tidak memiliki siklus paru.^{3,7}

Tabel 3. Molekul-molekul yang disekresi oleh cacing tambang dalam host.³

Species	Molecule	Known or putative function	Therapeutic potential	Reference	
Hookworms	ASP2	Pathogenesis-related protein of unknown function but secreted on host entry by third-stage larvae Similar structure to chemokines; possible protease Antisera blocks third-stage larvae migration	Hookworm vaccine antigen	52-54	
	NIF	Binds CD11b/CD18 and blocks neutrophil migration	Treatment for cerebral ischaemia	55,56	
	NKBP	Binds natural killer cells and induces interferon- γ production	Potential adjuvant	57	
	Haemoglobinases	Cascade of mechanistically distinct proteases that digest haemoglobin in the worm's gut	Hookworm vaccine antigens	58-60	
	HPI	Pathogenesis-related protein that inhibits platelet activation and adhesion by blocking function of gpIb/IIa and gpIIb/IIIa	Potential hookworm vaccine candidate	61,62	
	AcAPs	Novel and potent anticoagulant that inhibit factor Xa, factor VIIa, and tissue factor VIIa/TF	Thrombosis and disseminated intravascular coagulation	63-65	
	Eotaxin-clearing protease	Secreted metalloprotease that digests eotaxin and prevents eosinophil recruitment	--	66	
	Haemolysin	Haemolytic protein that forms pores in erythrocyte membranes allowing haemoglobin to be released	Potential hookworm vaccine candidate	67	
	Ascaris	PI-3	Pepsin inhibitor that protects worms from digestion	--	68
		PC	Phosphorylcholine linked to secreted glycoconjugates suppress lymphocyte proliferation	--	69
Trichuris	TT47	Forms pores in caecal epithelial cells, allowing parasite to keep anterior end in synovial environment	--	70	
	ES products	Promote Th2/Treg response that dampens intestinal inflammation	Therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis	71,72	
	TsMIF	Inhibits migration of PBMCs by competing with host macrophage inhibitory factor	--	73	

ASP-2=Angiostatin-secreted protein 2; NIF=neutrophil inhibitory factor; NKBP=natural-killer-cell-binding protein; HPI=hookworm platelet inhibitor; AcAP=Ancylostoma carinatum anticoagulant peptides; PI-3=pepsin inhibitor 3; PC=phosphoryl choline; TT47=Trichuris trichura 47; ES products=secretory secretory products; TsMIF=Trichinella spiralis macrophage inhibitory factor; gpIb/IIa=glycoprotein Ib/IIa; gpIIb/IIIa=glycoprotein IIb/IIIa; PBMCs=peripheral blood mononuclear cells

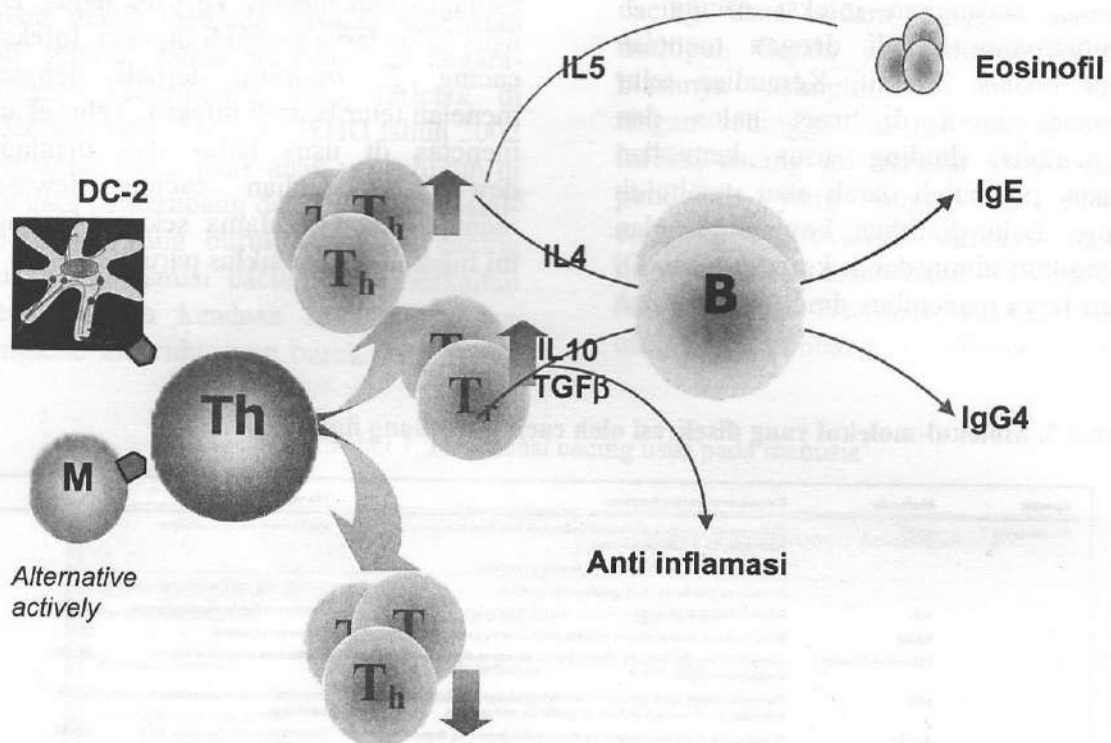
Cacing merupakan parasit multiselular dan memiliki masa hidup yang panjang dalam tubuh hospes serta dapat menginvasi organ-organ tertentu sehingga menginduksi respons imun yang kuat pada hospes. Untuk dapat bertahan hidup dalam tubuh hospes, cacing memiliki mekanisme pertahanan agar tidak dikenali oleh sistem imun hospes. Mekanisme ini dapat berupa cacing berada dalam lokasi yang relatif sulit dijangkau oleh sistem imun hospes, memiliki kemiripan molekular dengan hospes (*molecular mimicry*), *down-*

regulation respons imun hospes terhadap antigen cacing dengan mensekresi molekul-molekul yang dapat dilihat pada Tabel 3.³

Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing seperti tampak pada gambar 1. Infeksi cacing menstimuli *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian akan merangsang Th0 sehingga respons imun berkembang ke arah Th2 yang akan menghasilkan sitokin seperti IL-4 dan IL-5. IL-4 merangsang sel B memproduksi IgE. Sitokin IL-5 akan mengaktifasi maturasi

eosinofil dan merangsang perkembangan serta diferensiasi dari eosinofil. Pada infeksi cacing kronis akan mengaktivasi

Treg untuk menghasilkan IL-10 dan TGF- β yang bekerja sebagai anti inflamasi.⁸



Gambar 1. Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing.

Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing dapat juga melalui *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC), IgE akan menempel pada permukaan cacing, eosinofil kemudian menempel melalui reseptor Fc, sehingga eosinofil teraktivasi dan melepaskan granula enzim yang dapat merusak cacing.⁸

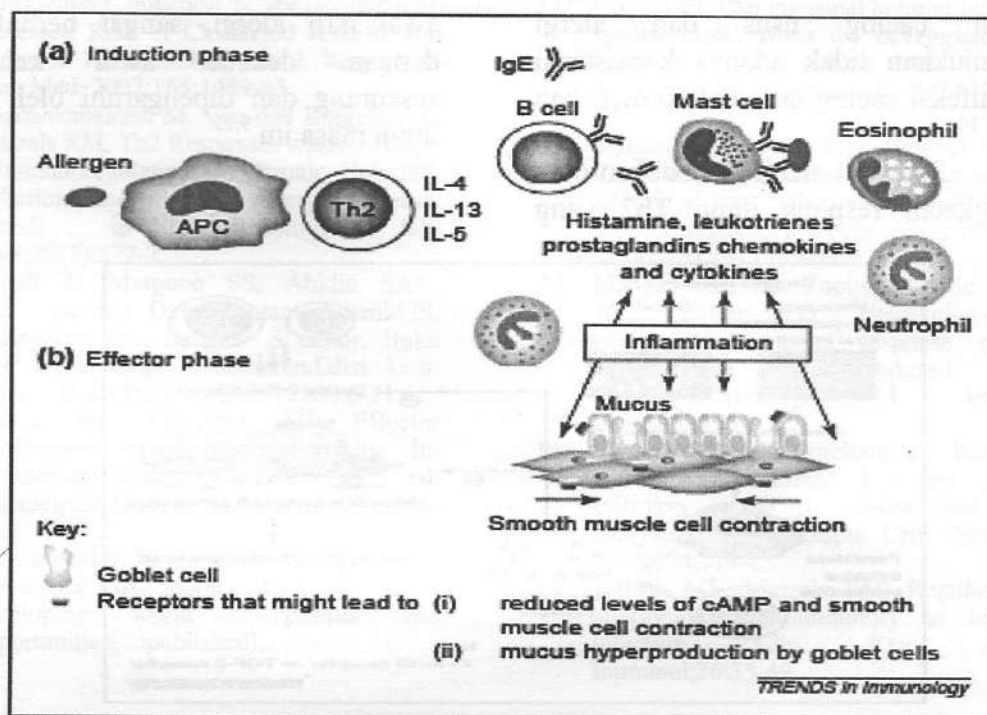
Atopi/Alergi

Atopi adalah suatu keadaan yang ditandai dengan peningkatan IgE total dan IgE spesifik terhadap alergen lingkungan, dan adanya respons hipersensitivitas yang dapat ditentukan dengan *skin prick test* (SPT) yang positif. Sedangkan alergi ditandai dengan adanya gejala klinis yang timbul terhadap alergen⁹

Perkembangan penyakit alergi dapat dibagi dalam dua fase (Gambar 2) yaitu fase induksi dan fase efektor. Pada fase induksi alergen ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) kemudian akan merangsang respons imun selular berkembang ke arah Th2, yang akan menghasilkan sitokin antara lain IL-4, IL-5 dan IL-13. IL-5 mempengaruhi perkembangan dan diferensiasi eosinofil. IL-13 merangsang produksi mukus dari sel epitel. Sedangkan IL-4 akan merangsang sel B memproduksi IgE yang kemudian menempel pada sel mast. Bila terjadi paparan kedua dari alergen maka alergen akan ditangkap oleh IgE yang menempel pada sel mast yang kemudian akan memicu terjadinya degranulasi sel mast yang mengeluarkan mediator-mediator pro inflamasi seperti

histamin, leukotrien, kemokin prostaglandin dan sitokin. Pada fase efektor, mediator pro inflamasi ini akan

menyebabkan proses inflamasi pada saluran nafas dan menyebabkan kontraksi otot polos saluran nafas.^{6,10}



Gambar 2. Mekanisme perkembangan penyakit alergi pada saluran nafas, dimana dibagi dalam 2 fase yaitu a.) fase induksi dan b.) fase efektor.⁶

Peran infeksi cacing usus dalam menekan atopi

Penyakit alergi lebih banyak ditemukan di negara industri dan jarang muncul pada daerah tropis dengan endemis cacing usus. Hal ini dapat dihubungkan dengan adanya hipotesa higiene oleh Strachan, yang menyatakan bahwa anak-anak dengan status sosial-ekonomi yang tinggi dan higienenya baik, akan lebih mudah mendapatkan penyakit alergi. Dari berbagai studi awal ditemukan bahwa infeksi cacing memiliki efek proteksi terhadap alergi^{6,11,12}

Penelitian oleh Lynch *et al.*, di Venezuela, menunjukkan bahwa intensitas transmisi cacing STH/*Soil Transmitted Helminth* memegang peranan dalam menentukan dampak infeksi cacing terhadap reaksi alergi. Pada daerah dengan transmisi infeksi cacing

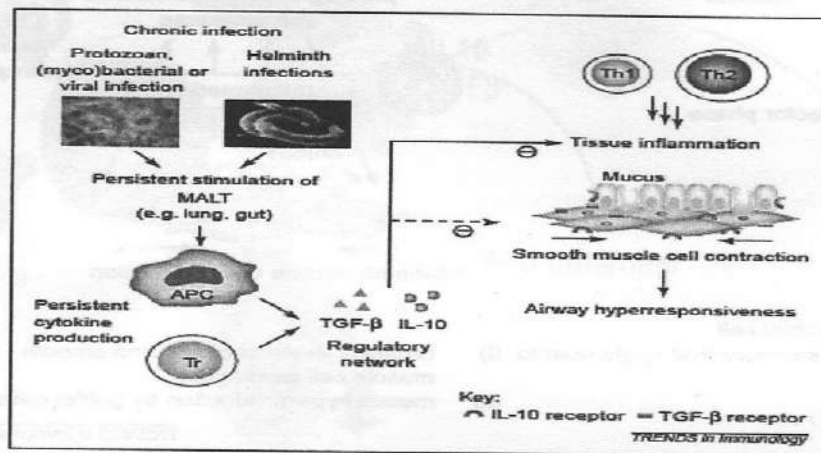
STH rendah (kelompok urban dengan status sosio-ekonomi yang tinggi) menunjukkan reaksi alergi yang tinggi, sedangkan pada kelompok urban atau rural dengan transmisi yang tinggi menunjukkan reaksi alergi yang rendah. Pengobatan pada anak-anak urban yang tinggal di lingkungan yang buruk dan endemis infeksi cacing STH dapat meningkatkan reaksi alergi.^{10,11,12}

Penelitian yang dilakukan di Ethiopia menggambarkan bahwa sensitisasi tungau debu rumah pada orang dengan risiko *wheezing* menunjukkan penurunan bermakna dengan meningkatnya intensitas infeksi cacing tambang tetapi angka sensitisasi tetap tinggi pada orang-orang dengan densitas cacing *Trichuris trichiura* yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa

infeksi cacing tambang yang memiliki stadium larva di paru-paru, dapat menekan reaksi alergi inflamasi di paru-paru.¹³ Meta analisis yang dilakukan oleh Leonardi-Bee *et al* mengenai hubungan infeksi cacing usus dan alergi menunjukkan tidak adanya konsistensi data infeksi cacing usus dalam menekan alergi.¹⁴

Penyakit alergi disebabkan oleh peningkatan respons imun Th2 yang

berlebihan, dan pada infeksi cacing kronis, respons imun yang berlebihan ini dapat ditekan sehingga berpengaruh pada berkurangnya kerentanan terhadap alergi.⁶ Penyakit atopi sendiri, sebagai awal dari alergi, sangat berhubungan dengan dekade awal kehidupan seseorang dan dipengaruhi oleh sistem imun masa itu.^{9,15}



Gambar 3. Mekanisme respons imun pada infeksi kronik parasit dalam menekan penyakit alergi pada saluran nafas.⁶

Mekanisme infeksi cacing kronis dalam menekan penyakit alergi pada saluran nafas (Gambar 3) menunjukkan bahwa infeksi cacing kronis akan menstimuli mukosa saluran pencernaan dan paru-paru secara terus menerus. Kemudian akan merangsang *antigen presenting cell* (APC) untuk mengaktivasi sel Treg yang akan menghasilkan IL-10 dan TGF- β yang merupakan sitokin anti inflamasi. Tingginya kadar IL-10 akan meredakan proses inflamasi jaringan dan kontraksi otot polos yang merupakan akibat dari respons Th2 yang berlebihan. Pada akhirnya akan meredakan reaksi hipersensitivitas pada saluran nafas.⁶

Penutup

Cacing usus merupakan parasit usus yang patogen pada manusia. Infeksi cacing usus terutama diderita oleh anak-anak usia sekolah. Cacing usus dapat bertahan dalam tubuh host dalam waktu

yang lama sehingga hal ini menimbulkan respons imun dari hospes.

Infeksi cacing usus kronis dapat menekan kejadian atopi. Pada infeksi cacing kronis akan diproduksi sitokin anti-inflamasi (IL-10/TGF β) yang akan menekan kejadian atopi.

Daftar Pustaka

1. WHO. Malaria, Filariasis, and Other Parasitic Disease. Kyoto, Japan.16-20 September 2002:1-9.
2. Fleming F M, Brooker S, Geiger S M, Caldas I R, Oliveira R C, Hotez P J et al. Synergistic associations between hookworm and other helminth spesies in a rural community in Brazil. *Trop. Med. and Int. Health.* January 2006;11(1):56-64.
3. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger S M, Loukas A, Diemert D *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 367: 1521-32.
4. Cooper P J, MBBS, PhD, Chico M E , MD, Rodrigues L C, PhD, Ordonez M, BSc, Strachan D, MD, Griffin G E, FRCP, Nutman T B, MD. Reduced Risk of Atopy

- among School-age Children Infected with Geohelminth Parasites in a Rural Area of Tropics. *J Allergy and Clin Immunology* May 2003;995-1000.
5. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang Binyan, Fang Zhian, Xu Xiping. *Ascaris lumbricoides* Infection Is Associated with Increased Risk of Childhood Asthma and Atopy in Rural China. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002;165:1489-93.
 6. Yazdankabakhsh M, Van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 Responses without Atopy : Immunoregulation in Chronic Helminth Infections and Reduced Allergic Disease. *Trends in immunology* July 2001;22(7):372-7.
 7. Supali T, Margono SS, Abidin SAN. Nematoda usus. Dalam: Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S editor. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran*. Edisi ke-4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI 2008;6-31.
 8. Abbas AK, Lichtman AH. Effector mechanisms of humoral immunity. In: *Cellular and molecular immunology* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005.p.318-44.
 9. Yazdankabakhsh M, Supali T, Rodrigues L C. Prevalence of atopic disorders in a developing world : pitfalls and opportunities(unpublished).
 10. Vandenas Y. Clinical overview: the changing pattern of clinical aspects of allergic diseases. Isolauri E, Walker WA, (eds). *Allergic Diseases and Environment*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program 2004;53:1-25.
 11. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin.Exp.Immunol* 2002;128:398-404.
 12. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* Nov 7 2005;202(9):1199-212.
 13. Mangan NE, van Rooijen N, Mc Kenzie ANJ, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2006;176:138-47.
 14. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
 15. Wilson MS, Maizels RM. Regulatory of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clin. Rev. Allergy Immunol*;26:35-49.