

LAPORAN PENELITIAN



Judul Penelitian:

**PERAN IMUNOGLOBULIN G4
SEBAGAI IMUNOREGULATOR
PADA FILARIASIS LIMFATIK**

Oleh:

dr. Ria Buana, M.Biomed

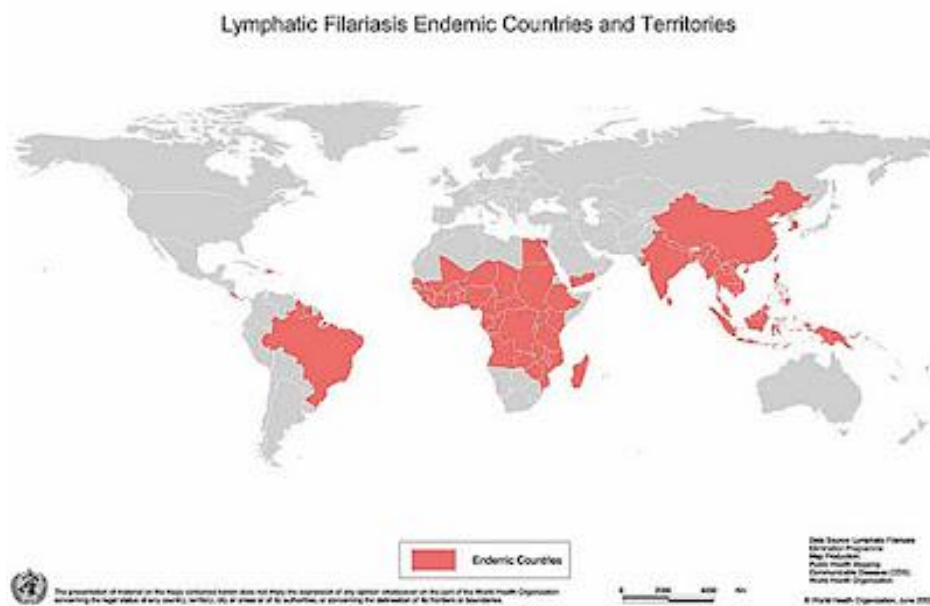
**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA**

2020

PERAN IMUNOGLOBULIN G4 SEBAGAI IMUNOREGULATOR PADA FILARIASIS LIMFATIK

Pendahuluan

Filariasis limfatik atau yang biasa dikenal sebagai penyakit kaki gajah adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit cacing filaria yang menginfeksi manusia melalui peran vektor nyamuk. Pada tahun 2013, terdapat sekitar 1.4 juta orang di 73 negara yang termasuk golongan rentan terinfeksi filariasis. Sekitar 65%nya berada di wilayah Asia Tenggara, 30% di wilayah Afrika, dan sisanya didaerah tropis lainnya. Limfatik filariasis mengenai lebih dari 25 juta kasus dengan manifestasi berupa infeksi filariasis yang mengenai organ genital pria dan terdapat lebih dari 15 juta kasus filaria dengan limfedema atau pembesaran dari kelenjar getah bening¹.



Gambar 1. Distribusi limfatik filariasis didunia¹.

Hingga sekarang, limfatik filariasis masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Kondisi ini ditandai dengan masih ditemukannya kasus penderita filariasis kronis dan akut. Laporan terbaru kasus filariasis yang terjadi di Indonesia terdapat di daerah Bekasi. Dimana Dinas Kesehatan Kota Bekasi hingga bulan November 2010 telah menemukan 49 orang penderita penyakit filariasis dan sebagian besar dalam kondisi cacat

permanen. Penyakit ini bersifat kronis dan bila tidak mendapatkan pengobatan dapat menimbulkan kecacatan menetap berupa pembesaran kaki, lengan, dan alat kelamin, baik pada perempuan maupun laki-laki ².

Penyebab ³

Limfatik filariasis disebabkan oleh infeksi cacing dari kelas Nematoda dari famili Filariodidea. Ada 3 spesies yang menyebabkan limfatik filariasis yaitu:

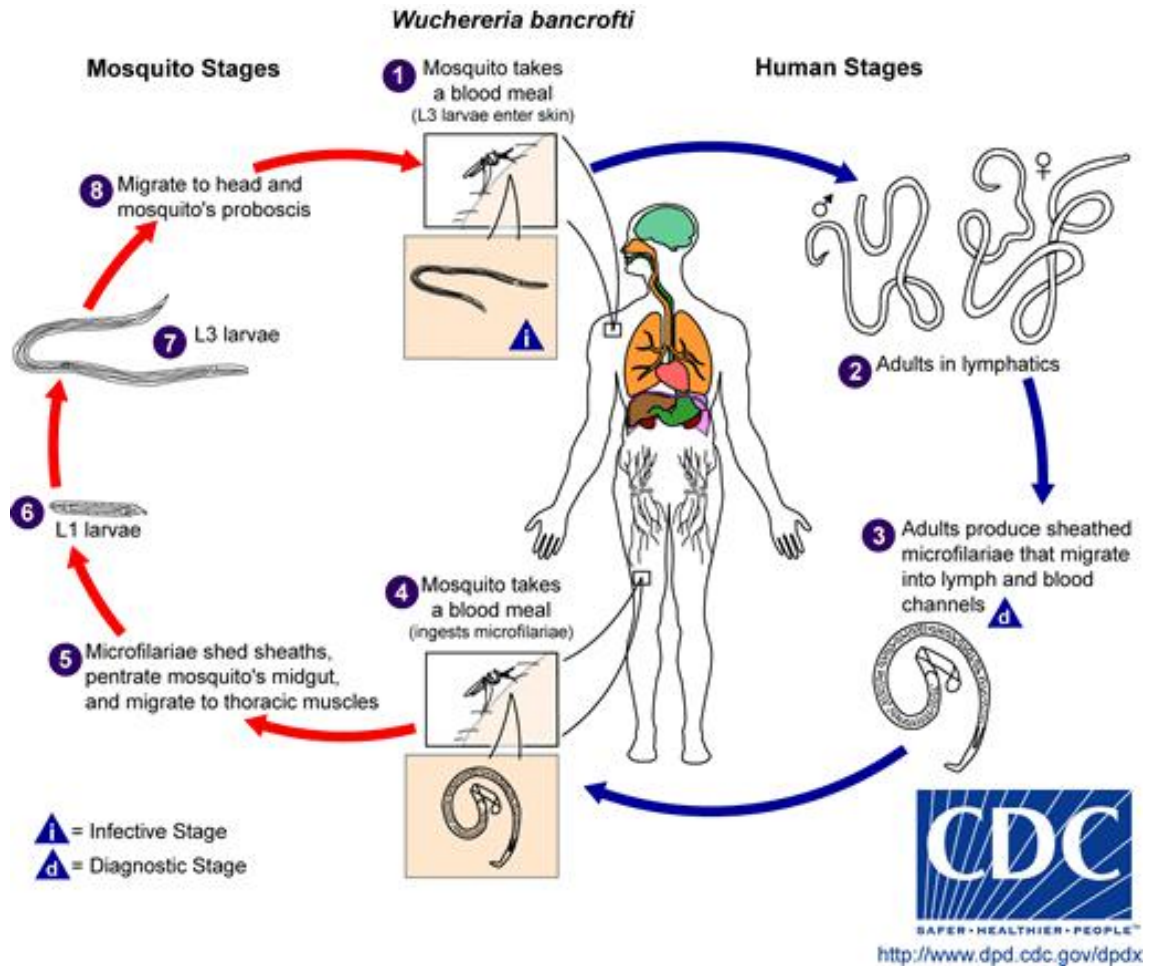
1. *Wuchereria bancrofti* yang menjadi penyebab terbanyak dari kasus filariasis.
2. *Brugia malayi* yang menjadi penyebab terbanyak kedua dari kasus filariasis.
3. *Brugia timori*.

Cacing dewasa dari parasit ini hidup di saluran dan kelenjar limfe, sedangkan cacing mudanya yang disebut sebagai mikrofilaria hidup didalam darah dan terdapat di aliran darah tepi pada waktu tertentu (periodisitas). Cacing dewasa yang hidup di saluran dan kelenjar limfe ini dapat mengganggu dan memanipulasi sistem kekebalan tubuh hospes, serta dapat hidup selama 6-8 tahun. Selama waktu hidupnya, cacing dewasa akan menghasilkan mikrofilaria yang akan dilepaskan ke peredaran darah.

Infeksi cacing filaria ini ditularkan dengan bantuan vektor nyamuk. Untuk *Wuchereria bancrofti* vektor di daerah perkotaan adalah nyamuk *Culex quinquefasciatus*, sedangkan di pedesaan vektornya adalah nyamuk *Anopheles* atau *Aedes*. Untuk infeksi *Brugia malayi* memerlukan vektor nyamuk *Anopheles barbirostris* dan *Mansonia*. Sedangkan untuk infeksi *Brugia timori* memerlukan vektor nyamuk *Anopheles barbirostris*.



Gambar 2. Vektor limfatik filariasis ⁴.



Gambar 3. Siklus hidup parasit filaria⁵.



Gambar 5. Mikrofilaria pada sediaan darah tepi ⁶.

Gejala Klinis

Gejala klinis disebabkan oleh cacing muda (mikrofilaria) dan cacing dewasa dari filaria. Cacing dewasa yang hidup disaluran dan kelenjar getah bening ini dapat menyebabkan limfadenitis, limfangitis retrograd bila pada stadium akut, disusul dengan obstruksi atau sumbatan saluran limfe yang bersifat menahun, hingga 10-15 tahun kemudian¹.

Berdasarkan patofisiologinya, stadium penyakit ini dibagi menjadi 3 ³:

1. Mikrofilaremia yang biasanya tanpa gejala.
2. Stadium akut: adanya peradangan saluran dan kelenjar limfe berupa limadenitis dan limfangitis retrograd, serta demam dan malaise. Pada pria bila mengenai kelenjar limfe genital dapat menyebabkan orkitis, epididimitis, atau funikulitis.
3. Stadium kronis: terjadi hidrokkel atau elefantiasis (filariasis bancrofti).



Gambar 5. Penderita elefantiasis pada limfatik filariasis ⁷.

Respons Imun Terhadap Infeksi Limfatik Filariasis

Respons imun terhadap limfatik filariasis bersifat kompleks dan merupakan gabungan dari beberapa elemen yang berpengaruh pada imunopatologis, toleransi dan kemungkinan penyakit dapat bertambah luas. Faktor-faktor lain selain respons imun dari hospes juga berperan dalam manifestasi infeksi baik yang bergejala klinis ataupun tidak bergejala. Dikarenakan parasit ini tidak bereplikasi didalam tubuh hospes, intensitas paparan terhadap larva infeksiif akan berpengaruh terhadap *infection load* dan akan berkembang menjadi manifestasi klinis. Baik parasitnya sendiri maupun produk yang dihasilkan parasit dan habitat cacing dewasa di saluran limfe ini akan merangsang respons imun dan berkembang menjadi penyakit. Adanya polimorfisme dari gen parasit dan hospes juga berpengaruh terhadap kerentanan hospes terhadap infeksi ⁸.

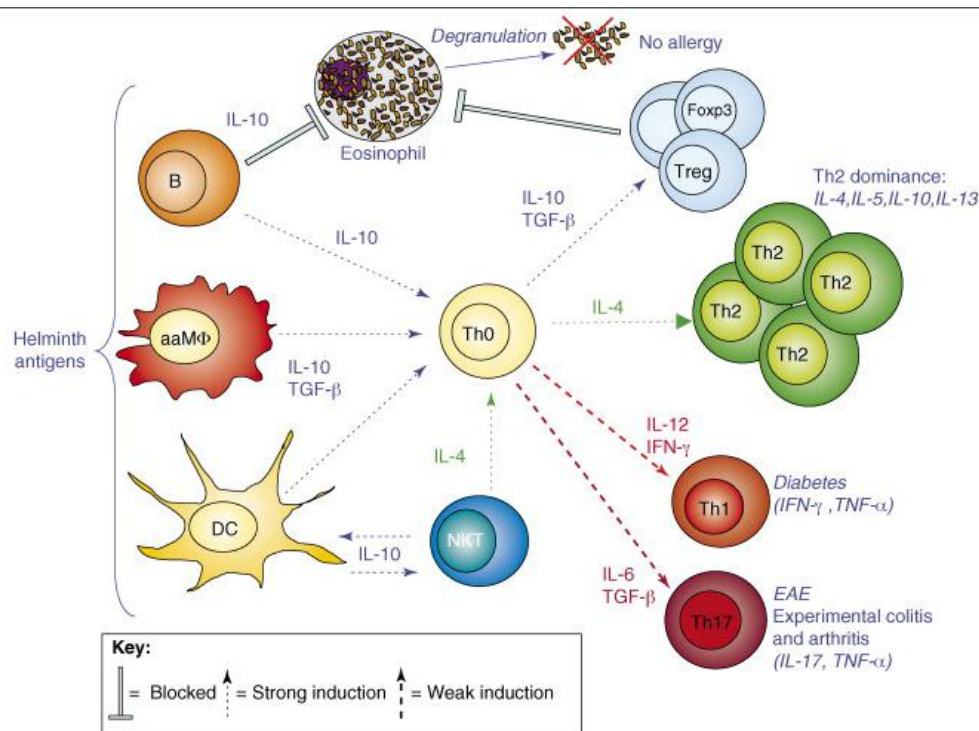
Cacing filaria merupakan organisme multiseluler yang kompleks dan melibatkan beberapa mekanisme untuk dapat menghindar dari sistem imun hospes untuk dapat tetap hidup didalam tubuh hospes bahkan hingga bertahun-tahun. Maka diduga parasit ini dapat melakukan suatu mekanisme *down regulation* terhadap sistem imun hospesnya. Pada manusia yang terinfeksi cacing filaria, respons imun didominasi oleh *downregulation* dari *antigen-specific proliferative response* dan diproduksi interferon- γ (IFN- γ) dan terjadi *upregulation* dari antibodi imunoglobulin G4 (IgG4) yang dikendalikan oleh interleukin-4 (IL-4) ⁹.

Beberapa penelitian telah melaporkan status imunologi dari pasien dengan mikrofilaremia yang mempunyai kelainan patologis kronis berhubungan dengan adanya keseimbangan antara Th1/Th2, *regulatory T cells* (Treg) dan respons imunoglobulin, selain itu faktor genetik baik genetik parasit maupun genetik hospes juga berperan dalam kemungkinan apakah individu yang terinfeksi filaria akan menjadi tidak bergejala (asimtomatik) atau berkembang menjadi infeksi kronis dengan manifestasi klinis berupa limfedema ¹⁰.

Manusia sebagai hospes cacing filaria, akan terpapar oleh antigen cacing dari berbagai stadium didalam tubuhnya seperti mikrofilaria, cacing dewasa, dan larva stadium 3 (L3). Hal ini menyebabkan kesulitan dalam mengetahui stadium apa yang dapat menginduksi respons

imun dan stadium apa yang dapat mengubah respons imun. Pada studi dengan menggunakan hewan coba menggambarkan bahwa infeksi filaria dapat menginduksi produksi IL-4 yang akan merangsang diferensiasi dari sel T menjadi Th1 ataupun Th2⁹.

Infeksi cacing mencetuskan respons Th2 dengan ditemukannya eosinofilia, mastositosis mukosa dan produksi dari IgE dalam darah. Induksi Th2 ini terjadi melalui sel T CD4⁺. Respons Th2 bermanfaat untuk meminimalisir efek dari parasit dengan cara merubah reaksi inflamasi yang berlebihan dan mencegah berkembangnya proses patologis yang dicetuskan oleh respons dari Th1. Dengan adanya keseimbangan dari respons Th1 dan Th2, maka akan tercipta suatu mekanisme homeostatik didalam tubuh hospes¹¹.



Gambar 6. Respons imun terhadap infeksi cacing¹².

Adanya individu terinfeksi yang tidak memberikan gejala (asimtomatik) namun terdapat cacing filaria didarahnya (mikrofilaremia) adalah suatu gambaran adanya usaha dari parasit yang berusaha untuk tetap hidup dengan cara menekan respons imun hospes sehingga parasit tersebut dapat bertahan hidup bahkan hingga bertahun-tahun¹³.

Paradigma yang menjadi kunci pemikiran adalah pasien dengan peningkatan kadar respons regulatori biasanya terdapat jumlah parasit filaria yang cukup banyak namun dengan gejala patologis yang rendah atau minimal. Individu yang mengalami infeksi paten yang asimtomatik dikarakterisasi dengan menurunnya kadar IL-2 dan respons IFN- γ dengan mengarah ke aktivasi Th2 (dengan memproduksi IL-4 dan IL-5) dan Treg (dengan memproduksi IL-10 dan *transforming growth factor* (TGF)- β). Sebaliknya, pasien dengan gejala patologi kronis lebih cenderung merangsang respons Th1 atau bahkan Th17 yang akan merangsang sekresi VEGF-C (*vascular endothelial growth factor* C) yang berkaitan dengan perkembangan terbentuknya limfedema pada filaria. Profil patologis pada infeksi filaria dapat terlihat dari respons imunoglobulin yang terbentuk. Sebagai contoh, kadar IgG4 yang meningkat terdapat pada individu asimtomatik mikrofilaremia. Sedangkan kadar IgE yang meningkat terdapat pada individu dengan kelainan patologis kronis. IgG4 merupakan imunoglobulin non komplemen yang berikatan secara lemah dengan efektor sel pada reseptor Fc dan berkompetisi dengan IgE untuk *antigen-binding sites*nya¹⁰. Induksi dari *non-cytolytic* dan *blocking* IgG4 diyakini sebagai suatu mekanisme utama yang digunakan parasit filaria untuk menghindari dari kerusakan yang dilakukan oleh sistem imun hospes¹³.

Subklas dari imunoglobulin G (IgG)

IgG merupakan imunoglobulin yang terdeteksi pada semua kategori penderita filariasis dan tingkat keparahan infeksi digambarkan dari profil subklas imunoglobulin pada penderita¹⁴.

Terdapat empat subklas dari IgG yang berbeda sifat biologisnya. IgG1 biasanya berespons terhadap infeksi mikroba yang dikendalikan oleh Th1 tapi tidak spesifik terhadap Th1. Karena kenyataannya, respons IgG1 lebih berhubungan dengan ekspresi IgE yang dikendalikan oleh Th2. Pada manusia, IgG1 dikendalikan oleh kedua T helper yaitu Th1 dan Th2¹³.

Pada beberapa penelitian *experimental models*, antigen yang dihasilkan oleh cacing dapat menginduksi IgG4 dan IgE baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Perbedaan ini menunjukkan bahwa sitokin yang dihasilkan pada respons imun ini tergantung dari antigen yang menginduksi. Sel B naif yang memproduksi IgG4 dan IgE terlihat dengan dihasilkannya sitokin IL-4 dan IL-13. Sedangkan bila sel B naif memproduksi IgG2 akan terlihat dengan

dihasilkannya IFN- γ dan IL-12. Pada mencit, interleukin-21 (IL-21) mempunyai peran penting dalam memproduksi IgG1 yang mirip dengan IgG4 dan IgE manusia. IL-10, TGF- β dan sitokin imunoregulator lainnya juga terlibat dalam produksi IgG4 pada manusia ¹³.

Tabel 1. Imunoglobulin dan hubungan stimulus dan respon terhadap sel T ¹³.

Imunoglobulin	Sitokin	Sel T yang berperan
IgG1	IFN γ , IL-12	Th1, Th2
IgG2	IFN γ , IL-12	Th2, Th1
IgG3		Th2, Th1
IgG4	IL-4,-10,-13,-21	Th2, regulatory T cells
IgE	IL-4,-13	Th2
IgA		
IgM		

Sifat imunoregulator dari imunoglobulin G4 (IgG4)

IgG merupakan imunoglobulin yang paling penting, molekul yang disekresikan relatif lama pada respons imun. Setelah sel B menuju ke tempat pematangan, antibodi (imunoglobulin) yang memiliki afinitas yang lebih tinggi kemudian dilepas ke sirkulasi untuk berikatan dengan antigen. Molekul IgG juga dihasilkan oleh sel B memori selama respons imun sekunder. Walaupun semua molekul IgG memiliki kesamaan secara keseluruhan, tetapi terdapat perbedaan pada beberapa titik yang membedakan subklas dari IgG. Perbedaan secara struktural ini akan berdampak pada perbedaan fungsional dari tiap subklas IgG ¹³. *Anti-microfilarial immunity* ditandai dengan antibodi terhadap sarung dari mikrofilaria (biasanya IgM dan IgG2) baik dari filaria *Brugia malayi/timori* dan *Wuchereria bancrofti*. Antibodi terhadap sarung mikrofilaria dapat mengenali bagian karbohidrat dari sarung mikrofilaria tersebut ¹⁵.

IgG1, IgG2 dan IgG3 mempunyai kemampuan untuk memperbaiki fungsi komplemen dan dapat juga mengaktifasi komplemen. Namun IgG4 tidak mempunyai afinitas terhadap komplemen sehingga tidak mempunyai kemampuan terlibat dalam mekanisme proteksi yang melibatkan fungsi komplemen ¹³.

Berbeda dengan IgG1 dan IgG3 yang dapat menginduksi *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC), IgG4 tidak dapat menginduksi ADCC setelah berikatan dengan molekul Fc γ RIII, CD16 yang terdapat di permukaan sel mast dan eosinofil. Sementara IgE merangsang sel untuk degranulasi, IgG4 tidak mempunyai efek atau menekan aktivasi komplemen oleh antibodi¹³.

Pada individu dengan antigen filarial yang tersembunyi atau individu dengan mikrofilaria namun tidak mempunyai gejala klinis, ternyata mempunyai kadar IgG2 dan IgG3 yang rendah namun kadar IgG4 meningkat. Kadar IgG2 dan IgG3 meningkat signifikan pada kasus kronik filariasis¹⁵.

Sel T regulator tipe 1 akan mensekresi IL-10 yang kemudian merangsang sel B untuk memproduksi IgG4. Oleh karena itu, tidak seperti imunoglobulin subtipe yang lain, IgG4 ditemukan pada kondisi dimana terjadinya peningkatan kadar IL-10. Kadar IgG4 tidak akan terpengaruh oleh IFN- γ atau Th1 selama IL-10 masih ada dimana IL-10 merupakan gambaran dari respon imun Th2¹⁶.

Van der Neut Kofschoten et al. (2007) menemukan sifat lain dari IgG4 yaitu dengan cara menyuntikkan *nude mice* dengan derivat darah dari antibodi rekombinan IgG4 terhadap *major birch-pollen antigen* (Betv1) dan antibodi yang sama direaksikan dengan alergen yang berasal dari kucing (Feld1), ternyata menunjukkan bahwa IgG4 adalah molekul dengan *double specificity*. Molekul ini dapat menukar *heavy chain* dengan *light chain* dari molekul lain. Perubahan ini terjadi pada lengan Fab dari IgG4 dan diduga berfungsi sebagai imunoregulator¹³.

Infeksi cacing merupakan pencetus kuat terhadap polarisasi sel Th2 dengan mengamati protein-protein yang menjadi target dari respons Th2 termasuk IgE dan sel T naif yang mengekspresikan protein reseptor untuk antigen terkait dengan fenotip dari Th2¹¹.

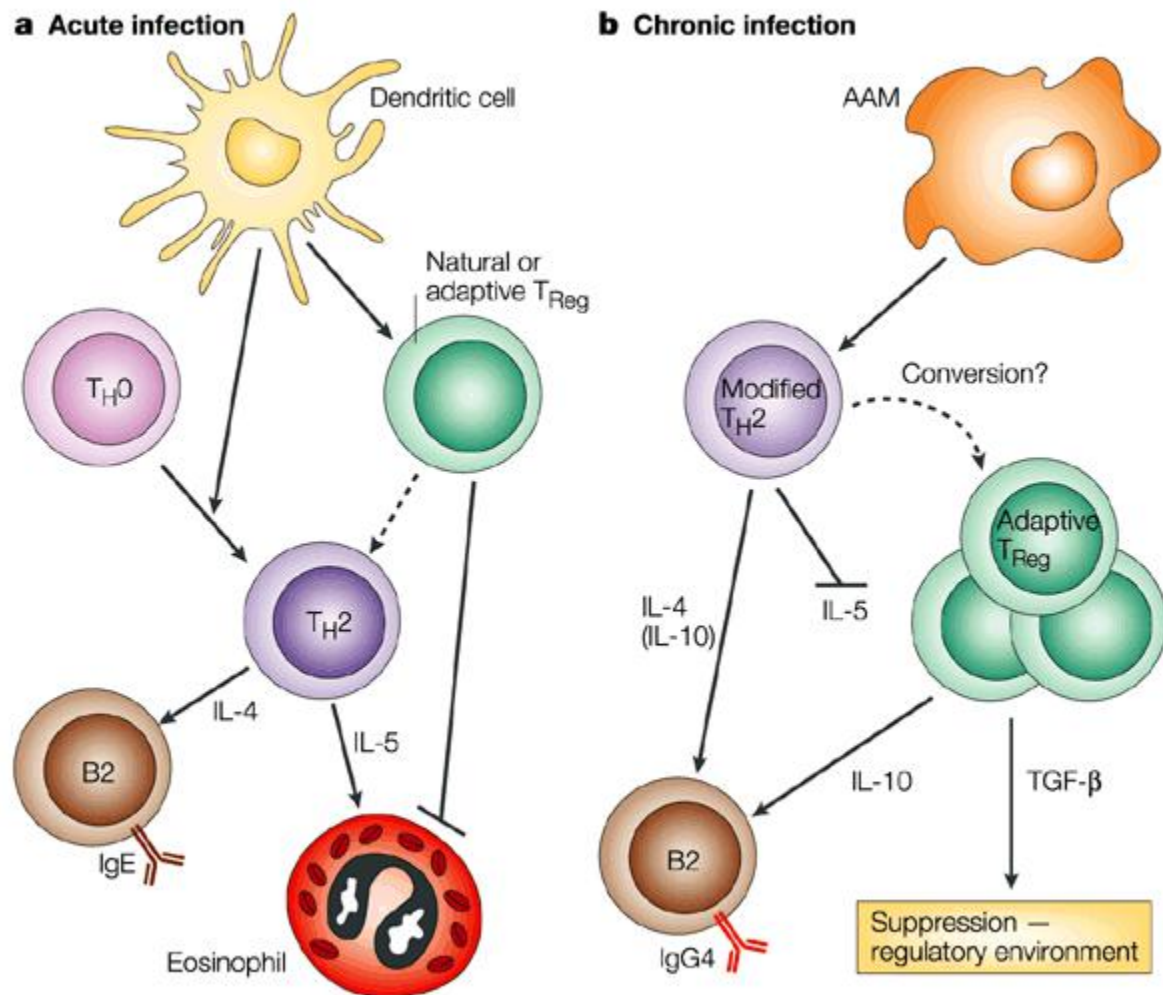
Infeksi filaria berhubungan erat dengan respons dari Th2 dengan disekresikannya IL-4 dan IL-5 dan kadar IgG4 dan IgE yang meningkat. Peningkatan kadar IgG4 menunjukkan pentingnya peran imunoglobulin ini didalam respon imun hospes terhadap infeksi filaria. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa mikrofilaria adalah pencetus utama IgG4¹³.

Pada penelitian yang dilakukan Kurniawan et al. pada tahun 1993 dengan membandingkan sekresi antibodi dari penduduk yang tinggal di daerah endemis limfatik filariasis yang disebabkan oleh *Brugia malayi* menunjukkan bahwa kadar antibodi terdeteksi di semua subkelas IgG dan juga IgM serta IgE. Pada individu dengan mikrofilaremia namun tidak bergejala (asimtomatik mikrofilaremia) memiliki kadar IgG4 paling banyak dibanding imunoglobulin lainnya. Sedangkan individu dengan penyakit filariasis kronis yang ditandai dengan adanya elefantiasis, memiliki kadar IgG1, IgG2 dan IgG3 yang tinggi, serta IgG4 yang lebih rendah dibandingkan dengan individu yang asimtomatik mikrofilaremia. Hal ini menunjukkan adanya peran IgG4 dalam menghambat berkembangnya elefantiasis¹³.

Mekanisme yang digunakan parasit filaria dalam menekan respons imun hospes dapat berbeda dan beragam. Walaupun adanya induksi IgG4 merupakan salah satu mekanisme yang penting dalam proses regulasi imun, tetapi mekanisme secara pastinya masih belum diketahui. Seperti telah diketahui bahwa mikrofilaria dapat merangsang dihasilkannya dua sitokin yang bersifat sebagai imunoregulator yaitu TGF- β dan IL-10, begitu juga dengan merangsang CD4+, CD25+, dan FOXP3+ *regulatory T cells*. Sel T regulator dan IL-10 akan merangsang sel B untuk menghasilkan IgG4, atau bahkan mikrofilaria dapat merangsang produksi IgG4 secara langsung. Pada penelitian yang dilakukan Meiler pada tahun 2008 menggambarkan bahwa dengan ditemukannya CD4+ CD25+ FOXP3+ di sirkulasi darah yang akan mensekresikan IL-10, maka sel T regulator dari individu yang sehat akan mampu merangsang pembentukan IgG4, sementara ini terjadi supresi terhadap produksi IgE pada *purified B-cell cultures*¹³.

Natural regulatory T cells yaitu CD4+, CD25+, FOXP3+ dan IL-10 akan menghasilkan *type 1 regulatory T cells* (Tr1) yang akan mengubah respons imun tubuh hospes dengan meningkatkan produksi *non-cytolytic antibodies* yaitu IgG4. IgG4 memiliki kemampuan untuk menghambat mekanisme efektor yang diperantarai oleh IgE dan IgG. Regulasi humoral ini merupakan peran yang penting dalam pencegahan terbentuknya patologi jaringan pada filariasis seperti limfedema dan atau *tropical pulmonary eosinophilia*¹³. *Type 1 regulatory T cells* (Tr1) ini berfungsi menekan respon dari Th1 dan mempertahankan respons dari Th2 yang akan menghambat terjadinya proses patologis berlanjut. Tr1 menghasilkan sitokin IL-10 dan TGF- β . Pada infeksi cacing dengan kadar IL-

10 atau TGF- β yang tinggi, berhubungan dengan kondisi patologis yang minimal namun dengan jumlah parasit yang cukup banyak. Supresi sistem imun dikendalikan oleh IL-10, TGF- β atau CTLA-4, dan dimediasi oleh sel T regulator ¹⁶.

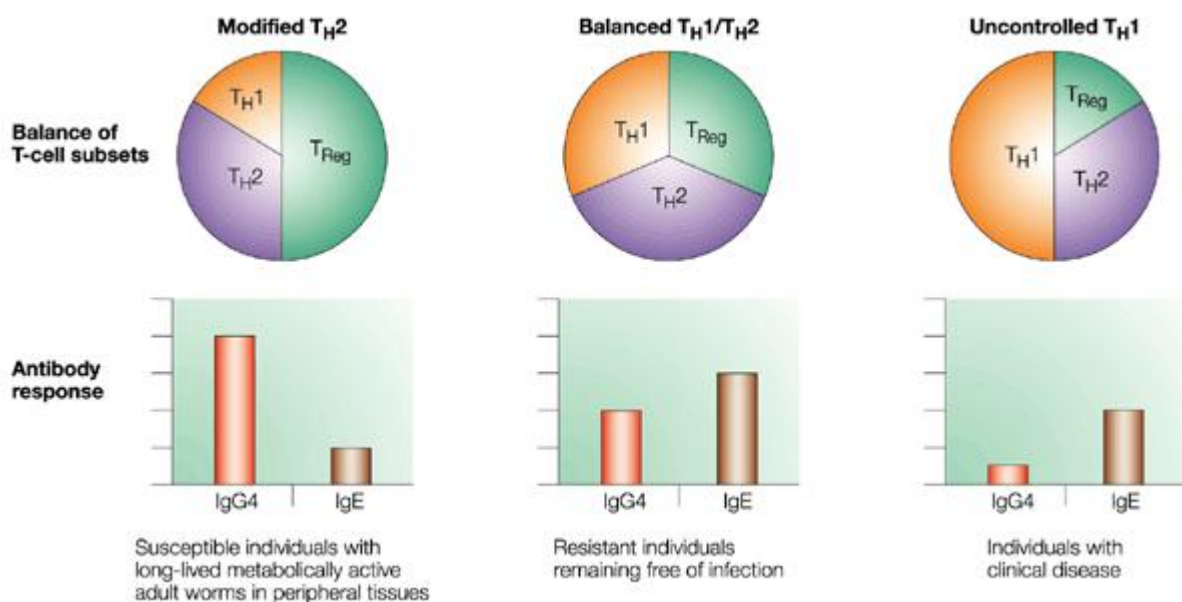


Gambar 7. Mekanisme regulasi yang terjadi pada infeksi cacing ¹¹.

Rasio kadar IgG4/IgE merupakan kriteria utama dalam imunoregulasi atau imunopatologi. Mikrofilaria akan merangsang terbentuknya T regulator melalui peran *Toll-like receptor*. Kemudian T regulator akan memproduksi IL-10 dan IL-10 akan merangsang sel B untuk menghasilkan IgG4 yang bersifat *non-cytolytic* ¹³.

Terpaparnya individu terhadap parasit filaria dapat menghasilkan *outcome* yang berbeda berdasarkan imun respons yang terbentuk. Kelompok individu yang peka terhadap infeksi filaria akan mempunyai respons imun yang disebut *modified T helper 2-cell responses*.

Kelompok ini mempunyai respons imun Th2 yang aktif dengan respons terhadap Th1 yang rendah, akan mengekspresikan IL-10 yang merupakan afinitas kuat sebagai T regulator (Treg). Profil antibodi Th2 didominasi dengan IgG4 dan IgE yang cukup rendah. Kelompok individu ini biasanya tidak mempunyai gejala klinis (*clinically silent infection*) dan dapat merupakan sumber dari penularan filariasis. Di sisi yang berlawanan, infeksi filaria pada beberapa individu dapat berkembang menjadi penyakit akibat respons inflamasi dari tubuh yang berlebihan sehingga menyebabkan gejala patologis seperti elefantiasis. Respons inflamasi yang tidak terkontrol ini umumnya akibat dari respons Th1 (*type-1 immune response*) yang ditandai dengan kadar IgE yang lebih tinggi dibandingkan IgG4. Th1 menyebabkan terjadinya reaksi radang di kelenjar atau saluran limfe tempat hidup parasit filaria sehingga terjadi sumbatan drainase limfatik dan dapat berkembang menjadi elefantiasis. Pada kelompok ini, aktifitas imunoregulator dari Treg tidak bekerja dengan baik. Kelompok lainnya, dianggap sebagai kelompok yang kebal terhadap infeksi filaria, dimana terjadi keseimbangan respons imun antara Th1 dan Th2. Kondisi ini penting untuk membunuh parasit yang menginfeksi ¹¹.



Gambar 8. Profil respons imun pada penderita filariasis ¹¹.

Pada kelompok individu yang hiporesponsif ditemukan kadar IgG4 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar imunoglobulin sub tipe yang lain (IgE, IgG1, IgG2, IgG3) dan berlawanan dengan kondisi pada kelompok yang hiperresponsif, dimana kadar IgE pada

kelompok ini ditemukan lebih tinggi dibandingkan kadar IgG4. IL-4 berperan sebagai regulator induksi IgG4 dan IgE ¹⁶.

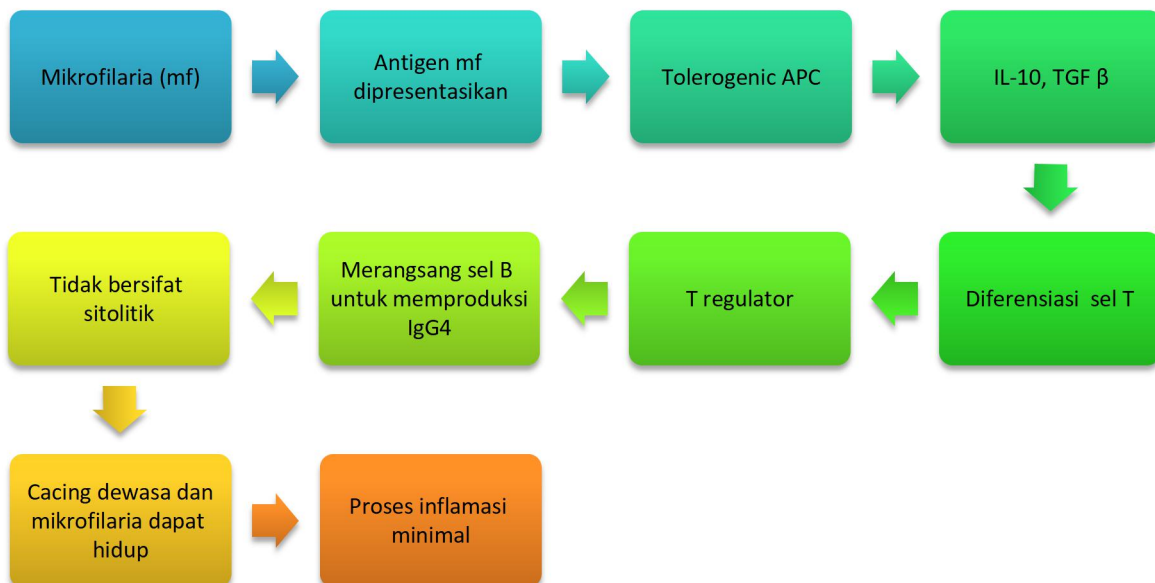
Bila imunoregulator menghilang, maka *antigen presenting cells* (APC) akan mengaktifasi efektor sel T sehingga merangsang sel B untuk memproduksi antibodi yang bersifat sitolitik (IgG1, IgG2, IgG3 dan IgE). Lalu antibodi-antibodi ini melalui mekanisme efektor lain, misalnya dengan cara mengaktifasi komplemen dan ADCC akan menyebabkan kematian parasit filaria dan mengakibatkan keluarnya antigen dari bakteri endosimbiosis dalam tubuh cacing filaria yaitu *Wolbachia* dan akan merangsang terbentuknya respons imun terhadap bakteri tersebut yang berhubungan dengan terbentuknya kelainan patologis jaringan limfe ¹³.

Karena IgG4 tidak dapat berikatan dengan komplemen dan juga mencegah antibodi lain untuk mengaktifasi komplemen, maka proses patologis dan kerusakan yang terjadi karena proses inflamasi tidak terjadi lebih lanjut ¹⁶.

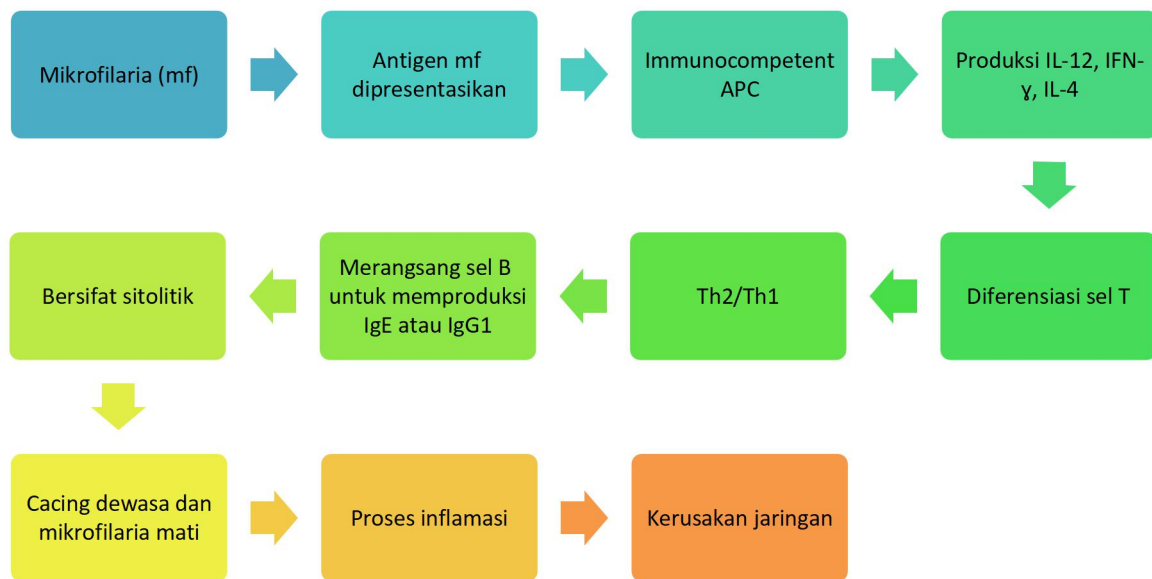
Penutup

Limfatik filariasis masih merupakan salah satu masalah kesehatan yang cukup menarik perhatian. Penyakit ini disebabkan oleh cacing filaria yang dapat meregulasi sistem imun tubuh hospes sehingga cacing tersebut dapat bertahan hidup di saluran atau kelenjar getah bening bahkan hingga bertahun-tahun. Infeksi cacing akan merangsang respons imun dari Th2. Upaya regulasi dari cacing filaria ini dengan cara merangsang diferensiasi sel T menjadi T regulator yang akan memproduksi IL-10 dan TGF- β , kemudian IL-10 akan merangsang sel B untuk memproduksi IgG4 yang bersifat non sitolitik. IgG4 tidak dapat berikatan dengan komplemen sehingga komplemen tidak aktif dan tidak dapat melakukan mekanisme eliminasi cacing. Selain itu IgG4 juga mencegah antibodi lain untuk mengaktifasi komplemen, sehingga cacing filaria dapat bertahan hidup dan reaksi inflamasi yang disebabkan menjadi minimal. Oleh karena itu, IgG4 dianggap mempunyai peranan sebagai imunoregulator yang diperantarai oleh IL-10 dari T regulator.

Proses infeksi filaria yang tidak menyebabkan gejala patologis



Proses infeksi filaria dengan gejala patologis



Daftar Pustaka

1. Lymphatic filariasis. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/>. (13 September 2013).
2. Kasus filariasis di Indonesia. Available at <http://www.jurnalmedika.com/edisi-tahun-2012/edisi-no-02-vol-xxxvii-2012/416-artikel-penyegar/841-rekam-jejak-filariasis-di-indonesia>. (13 September 2013).
3. Sutanto I ed. Buku ajar parasitologi kedokteran, 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2008.
4. Filariasis vector. Available at http://www.who.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/en/. (15 September 2013).
5. Filaria life cycle. Available at http://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/biology_w_bancrofti.html. (15 September 2013).
6. *Wuchereria bancrofti* microfilaria. Available at <http://www.bc.edu/schools/cas/biology/research/infect/filariasis.html> (15 September 2013).
7. Elefantiasis. Available at <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7659222.stm>. (15 September 2013).
8. King C. Human immune responses to lymphatic filariasis in Papua New Guinea. PNG Med J 2000 Sep-Dec;43(3-4):203-212.
9. Lawrence R, Devaney E. Lymphatic filariasis: parallels between the immunology of infection in humans and mice. Parasite Immunology, 2001; 23: 353±36.
10. Arndts K, Deininger S, Specht S, Klarmann U, Mand S, et al. Elevated adaptive immune responses are associated with latent infections of *Wuchereria bancrofti*. PLoS Negl Trop Dis. 2012. 6(4): e1611. doi:10.1371/journal.pntd.0001611.
11. Maizels R, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanism. Nature reviews immunology. 2003; 3: 733-744.
12. Zaccane P, Burton O, Cooke A. Interplay of parasite-driven immune response and autoimmunity. Trends in parasitology. 2008; 24:35-42.
13. Adjobimey T, Hoerauf A. Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. Annals of Tropical Medicine & Parasitology. 2010; Vol. 104, No. 6, 455–464.

14. Joseph S, Verma S, Sahoo M, Sharma A, et al. IgG subclass responses to proinflammatory fraction of *Brugia malayi* in human filariasis. Indian J Med Res 135, May 2012, pp 650-655.
15. Mohanty M, Satapathy K, Sahoo P, Ravindran B. Human bancroftian-a role for antibodies to parasite carbohydrates. Clin Exp Immunol. 2001; 124: 54-61.
16. Satoguina J, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T Regulatory-1 Cells Induce IgG4 Production by B Cells: Role of IL-10. Jimmunol. 2005; 174:4718-4726.

Abstrak

Limfatik filariasis penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit cacing filaria yang menginfeksi manusia melalui peran vektor nyamuk dan masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Penyakit ini bisa tidak bergejala, gejala akut atau gejala kronis. Infeksi filaria ini mencetus respons imun dari Th2. Cacing filaria mampu memodulasi sistem imun hospes sehingga parasit ini dapat bertahan hidup hingga bertahun-tahun. Pasien dengan peningkatan kadar respons regulatori biasanya terdapat jumlah parasit filaria yang cukup banyak namun dengan gejala patologis yang rendah atau minimal. Respons imun didominasi oleh *downregulation* dari *antigen-specific proliferative response* dan diproduksinya interferon- γ (IFN- γ) dan terjadi *upregulation* dari antibodi imunoglobulin G4 (IgG4) yang dikendalikan oleh interleukin-4 (IL-4). Oleh karena itu IgG4 dianggap mempunyai sifat sebagai imunoregulator pada limfatik filariasis.

Kata kunci: limfatik filariasis, imunoregulator, IL-4, T regulator, IgG4, IgE.