

TINJAUAN PUSTAKA



Judul:

**HUBUNGAN SCHISTOSOMIASIS
DENGAN ALERGI**

Oleh:

dr. Chrismerry Song, M.Biomed

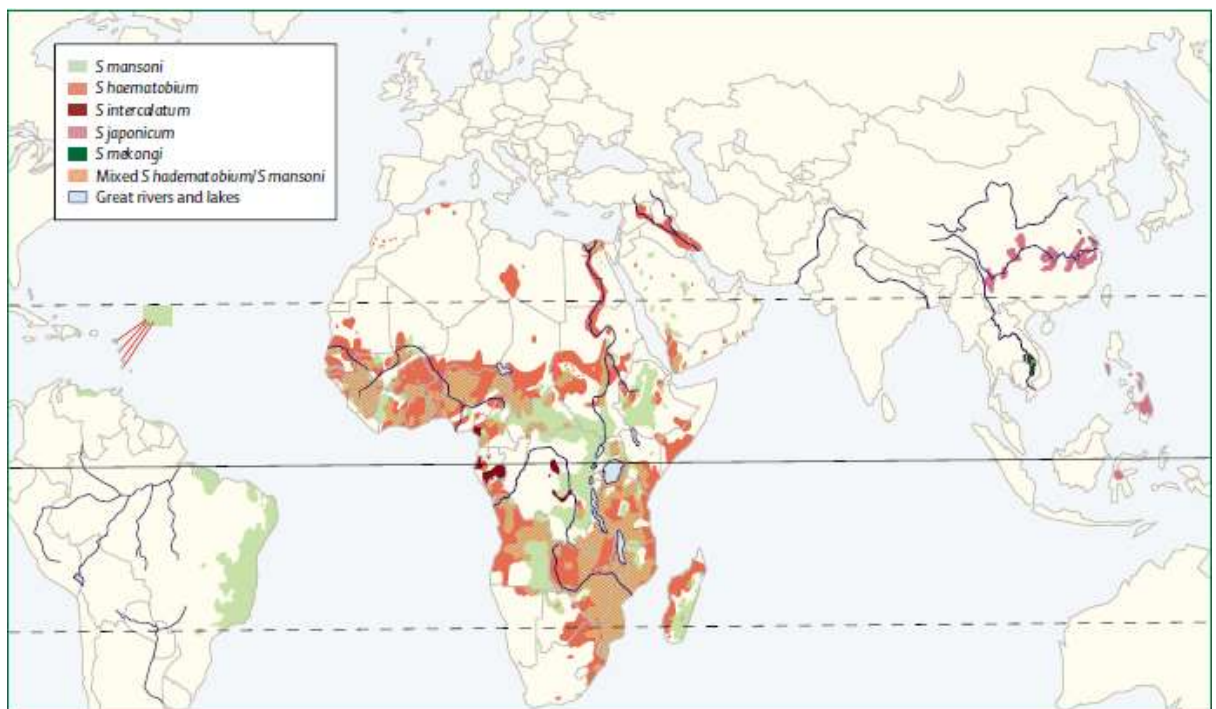
**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA**

2021

HUBUNGAN SCHISTOSOMIASIS DENGAN ALERGI

I. PENDAHULUAN

Schistosoma adalah helmin (cacing) yang termasuk dalam kelas trematoda, dan merupakan genus parasit yang umumnya dikenal sebagai trematoda darah. Cacing ini menyebabkan schistosomiasis atau bilharziasis pada manusia. Menurut WHO (2010), penyakit akibat parasit ini merupakan salah satu penyakit parasit yang menimbulkan morbiditas berat setelah malaria, dengan 207 juta orang yang terinfeksi (85 % tinggal di Afrika) dan sekitar 700 juta orang yang beresiko di 76 negara endemik. ⁽¹⁾ Saat ini, diketahui sekitar 20 juta penderita schistosomiasis memperlihatkan gejala klinis yang berat. Lebih dari 200.000 penderita meninggal tiap tahunnya karena penyakit ini di Afrika.¹ Pada daerah endemik, infeksi ini lebih sering ditemukan pada anak-anak usia 5-15 tahun. Di Indonesia, *Schistosoma* hanya ditemukan di daerah Sulawesi Tengah, yaitu di danau Lindu, Lembah Napu, dan Bada.²



Gambar 1. Distribusi global Schistosomiasis (Gryseels, et al. 2006) ³

Kelainan atopi yang ditandai dengan peningkatan kadar imunoglobulin E (Ig E) merupakan mediator penting dari penyakit-penyakit alergi seperti asma, rinitis alergika, dan dermatitis atopi, dan merupakan kelainan multifaktorial yang timbul sebagai akibat dari adanya predisposisi genetik, paparan terhadap alergen, dan faktor lingkungan.⁴ Dalam 30 tahun terakhir, frekuensi dan keparahan kelainan atopi meningkat terus, terutama pada negara maju, yang terjadi pada hampir 15 – 30 % penduduknya. Prevalensi asma juga meningkat, dan diperkirakan prevalensinya meningkat kira-kira 1 % per tahun sejak tahun 1980, dan saat ini diperkirakan 200 – 300 juta orang yang menderita asma di dunia.⁵ Penyakit ini merupakan salah satu penyakit kronis tersering yang ditemukan pada negara maju, tetapi relatif jarang pada negara berkembang, terutama pada daerah pedesaan.⁶ Faktor yang diperkirakan menjadi penyebab peningkatan prevalensi tersebut antara lain perbaikan sanitasi, adanya vaksinasi, dan kurangnya paparan terhadap mikroorganisme pada masa kanak-kanak. Perbedaan prevalensi tersebut juga diduga karena adanya peran infeksi parasit yang mungkin dapat menekan atau menghambat timbulnya asma melalui bermacam mekanisme.

Sistem imun manusia telah berevolusi untuk meningkatkan respon pertahanan yang tepat terhadap patogen yang berbahaya dan mentolerir ataupun mengabaikan patogen yang tidak berbahaya. Keberadaan yang konstan dari infeksi helmin, mikroorganisme, protozoa dan resiko alergen dari makanan dan air, serta penyakit yang diperantarai vektor, masih dijumpai pada negara berkembang, tetapi hal ini telah dapat dikendalikan di negara maju dan negara barat sejak abad ke-20.⁷ Kontrasnya, negara barat sekarang menghadapi permasalahan yang sangat berbeda, berupa peningkatan kasus obesitas, penyakit kardiovaskuler, kelainan metabolik, penyakit hiperinflamasi. Tingkat infeksi yang terus menurun sejalan dengan perbaikan sistem pelayanan kesehatan, peningkatan kebersihan pribadi serta penurunan tingkat paparan terhadap mikroorganisme beserta produk-produknya karena proses urbanisasi akan menyebabkan kurangnya stimulasi pada sistem imun. Hal ini mengakibatkan perubahan program sistem imun dan ekspresi yang tidak terkontrol dari molekul-molekul pro inflamasi, kedua alasan inilah yang menjadi dasar peningkatan penyakit inflamasi di negara barat. Hubungan antara infeksi cacing (termasuk *Schistosoma*) dengan alergi telah banyak dipelajari secara mendetil. Mekanisme imun yang diinduksi oleh cacing tidak hanya

mengatur imunitas hospes terhadap cacing tersebut, tetapi juga menghasilkan suatu lingkungan yang menguntungkan bagi keberlangsungan hidup hospes-parasit yang sekaligus mengontrol perkembangan alergi. Dalam tulisan ini ingin dibahas hubungan antara schistosomiasis dengan alergi.

II. MORFOLOGI DAN DAUR HIDUP SCHISTOSOMA

Ada tiga spesies penting *Schistosoma* yang dapat menginfeksi manusia dengan masing-masing distribusi geografis, yaitu *Schistosoma mansoni* yang tersebar luas di Afrika, endemis di Brazil, Suriname, Venezuela, dan pulau Caribbean, dan merupakan satu-satunya spesies di negara barat; *Schistosoma japonicum* di Asia, terutama Cina dan Filipina, juga di Indonesia (Sulawesi Tengah); *Schistosoma haematobium* yang tersebar luas di benua Afrika dengan fokus kecil di India dan Timur Tengah.^{8,9} Cacing ini dapat tumbuh menjadi dewasa dalam tubuh manusia, hidupnya di pembuluh darah terutama dalam kapiler darah dan vena kecil dekat permukaan selaput lendir usus atau kandung kemih. Hanya ada satu macam hospes perantara tempat stadium cacing ini berkembang menjadi infeksi, yaitu keong air. Genus keong air yang berperan sebagai hospes perantara tersebut berbeda untuk tiap spesies *Schistosoma*.

Spesies	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>	<i>Schistosoma japonicum</i>
Hospes perantara	<i>Biomphalaria glabrata</i>	<i>Bulinus truncatus</i>	<i>Oncomelania hupensis lindoensis</i>
Penyakit	Schistosomiasis mansoni (intestinal)	Schistosomiasis kandung kemih	Schistosomiasis japonica (intestinal)
Tempat hidup	Pleksus vena mesenterika usus halus	Vena kandung kemih	Pleksus vena mesenterika usus halus

Tabel 1. Perbedaan *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*¹⁰

Schistosoma mempunyai tiga stadium dalam tubuh manusia, yaitu cacing dewasa, telur, dan serkaria. Cacing dewasa jantan berbentuk gemuk bundar, dengan *canalis gynaecophorus* di ventral badannya, tempat cacing betina, sehingga tampak seolah-olah cacing betina ada dalam pelukan cacing jantan. Badan cacing betina lebih halus dan panjang. Uterusnya mengandung 50 – 300 butir telur. Telur *Schistosoma* berisi mirasidium, mempunyai duri yang lokalisasinya tergantung spesies, dan diletakkan di pembuluh darah.⁹ Telur ini dapat menembus keluar dari pembuluh darah, bermigrasi ke jaringan dan akhirnya masuk ke lumen usus atau kandung kemih sehingga dapat ditemukan pada tinja atau urin. Bila telur diletakkan dalam air, maka telur dapat menetas, dan mirasidium keluar. Lalu mirasidium tersebut masuk ke dalam tubuh keong air, dan berkembang menjadi sporokista I dan sporokista II, yang akhirnya menghasilkan serkaria, yang merupakan bentuk infeksi *Schistosoma* untuk manusia.

Manusia mendapatkan schistosomiasis dengan cara serkaria menembus kulit. Dengan adanya serkaria dalam air, maka populasi yang paling beresiko terkena schistosomiasis adalah mereka yang sering kontak dengan air, seperti anak-anak yang sering bermain di air atau petani.

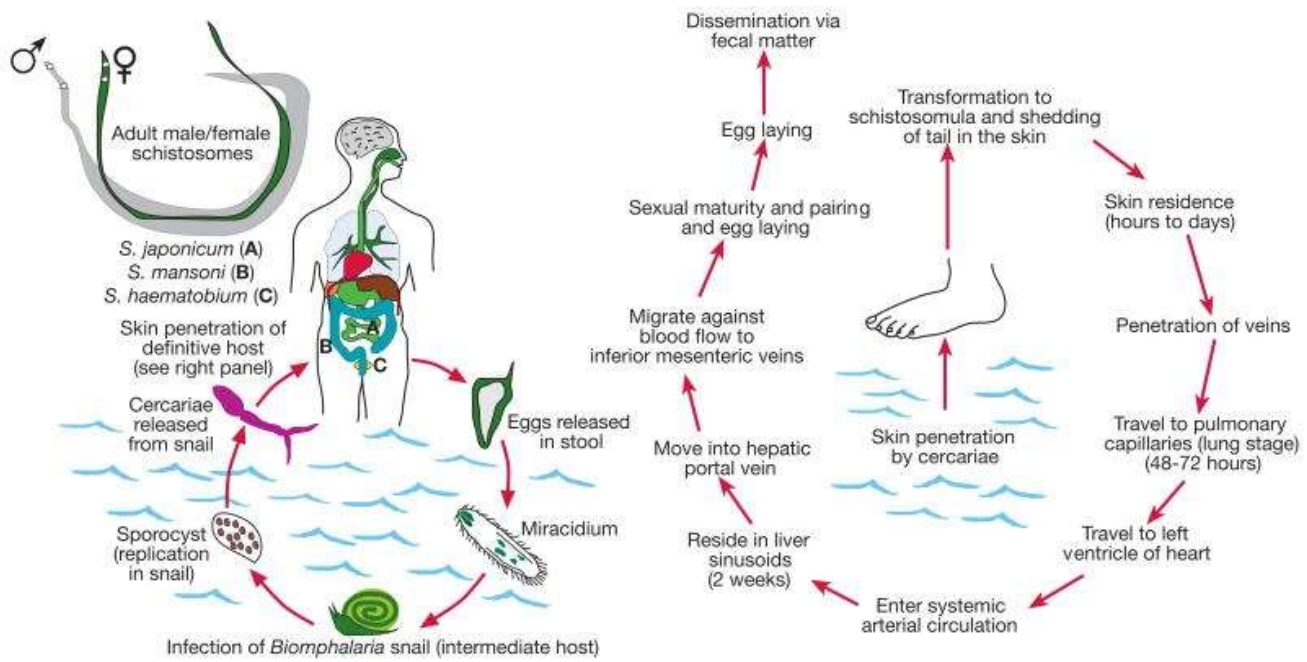
Setelah serkaria menembus kulit, serkaria kehilangan ekornya dan menjadi skistosomula, masuk ke dalam kapiler darah, mengikuti aliran darah menuju jantung bagian kanan, lalu ke paru-paru, masuk ke jantung bagian kiri, lalu aorta, masuk ke sistem peredaran darah besar, ke cabang-cabang vena portae, dan menjadi dewasa. Setelah dewasa, cacing ini kembali ke vena portae dan vena mesenterika usus halus atau vena kandung kemih, lalu cacing betina bertelur setelah kopulasi, kira-kira dalam waktu 4 – 6 minggu setelah infeksi. ⁹



Gambar 2. Keong air -- hospes perantara *Schistosoma* ¹⁰



Gambar 3. Cacing dewasa *Schistosoma* ¹⁰



Gambar 4. Daur hidup Schistosoma ¹¹

III. PATOGENESIS SCHISTOSOMIASIS

Patogenesis schistosomiasis berhubungan dengan siklus hidup parasit, yaitu disebabkan oleh stadium *Schistosoma* : serkaria, skistosomula, cacing dewasa, dan telur.^{9,13}

Perubahan pada skistosomiasis dapat dibagi dalam 3 stadium :

1. Masa tunas biologik (waktu antara serkaria menembus kulit sampai menjadi dewasa) Gejala kulit dan alergi

Perubahan kulit yang timbul berupa eritema dan papula yang disertai rasa gatal dan panas. Selanjutnya dapat terjadi reaksi alergi yang ditimbulkan karena adanya hasil metabolik skistosomula atau cacing dewasa, atau dari protein asing yang disebabkan cacing yang mati.

Gejala paru

Batuk dapat ditemukan, terkadang disertai pengeluaran dahak.

Gejala toksemia

Manifestasi akut atau toksik mulai timbul antara minggu ke-2 sampai ke-8 setelah infeksi, dan beratnya gejala tergantung banyaknya serkaria yang masuk. Pada stadium ini dapat timbul demam tinggi, lemah, malaise, dan lain-lain.

2. Stadium akut

Stadium ini dimulai sejak cacing betina bertelur. Telur yang diletakkan di dalam pembuluh darah dapat keluar dari pembuluh darah, masuk dalam jaringan sekitarnya dan akhirnya dapat mencapai lumen dengan cara menembus mukosa, biasanya menembus mukosa usus, namun tidak semua telur dapat keluar ke usus, dan ada yang terperangkap dalam jaringan, sehingga terbentuk lesi granulomatosa di sekitar telur yang terperangkap. Efek patologis dan gejala klinis tergantung pada jumlah telur yang dikeluarkan. Hepar dapat membesar karena peradangan.

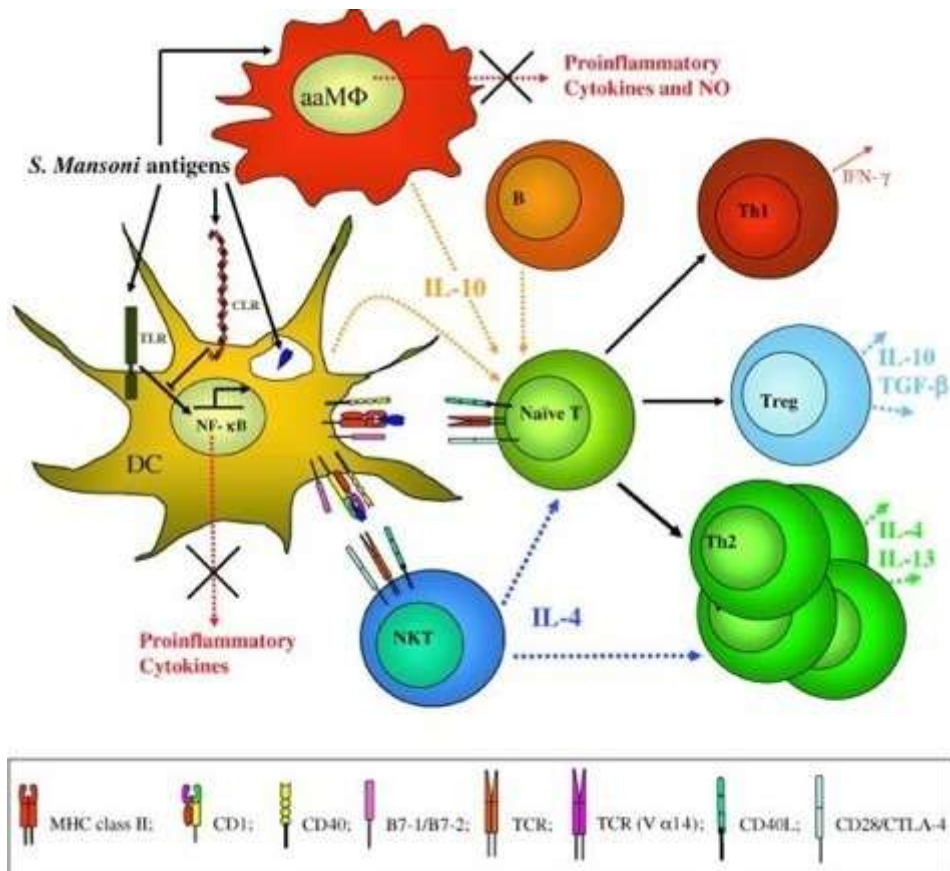
3. Stadium menahun

Pada stadium ini terjadi penyembuhan jaringan dengan pembentukan jaringan ikat atau fibrosis. Hepar yang semula membesar dapat mengecil karena fibrosis (sirosis). Sirosis yang terjadi adalah sirosis periportal, yang mengakibatkan

hipertensi portal karena bendungan dalam sel hati. Pada stadium sangat lanjut, dapat terjadi hematemesis yang disebabkan pecahnya varises esofagus.

IV. RESPON IMUN PADA SCHISTOSOMIASIS

Umumnya, respon imun terhadap parasit ditandai dengan polarisasi respon Th2 dengan peningkatan produksi interleukin (IL-4, IL-5, IL-13, IL-10).¹³ Pada schistosomiasis, respon imun pada fase akut adalah tipe Th1, yang mekanismenya belum diketahui dengan jelas. Respon Th1 ini ditujukan terhadap cacing dewasa, namun respon ini akan berubah menjadi respon Th2 setelah telur diproduksi. Adanya antigen *Schistosoma* akan menyebabkan perubahan sistem imun alami hospes termasuk modifikasi sel dendritik, makrofag, serta sekresi sitokin. Antigen *Schistosoma* dapat menginduksi sekresi sitokin regulator, yaitu IL-10, yang menyebabkan peningkatan populasi sel Th2 dan T regulator. IL-10 adalah sitokin anti-inflamatori yang dihasilkan oleh berbagai sel seperti makrofag/ monosit, sel T CD4+, sel T CD8+, dan sel T CD4+CD25+, dan mampu menghambat proliferasi selular dan sintesis sitokin oleh sel Th1 dan Th2.¹³ Sel dendritik dan makrofag sangat penting dalam mengarahkan respon imun ke jalur aktivasi atau toleransi, karena itu, tidak heran jika cacing mengembangkan “strategi” untuk mempengaruhi reseptor pada sel-sel tersebut. *Toll-like receptors* (TLR) dan *C-type Lectin receptors* (CLR), yang diekspresikan pada sel dendritik dan makrofag, merupakan target parasit yang utama untuk menghindari dari sistem imun. Lebih spesifik lagi, molekul glikolipid yang diekspresikan dan disekresikan oleh *Schistosoma*, terikat pada CLR dan menghambat jalur TLR pro-inflamatori. Beberapa studi menunjukkan bahwa produk *Schistosoma* memicu produksi IL-10 oleh sel dendritik dan memiliki efek anti-inflamatori langsung dengan mengatur maturasi sel dendritik yang diinduksi ligan TLR. *Schistosoma* juga menginduksi *alternatively activated macrophage* (AAM), yang mensekresi sejumlah kecil mediator inflamasi dan menghambat proliferasi sel T. Pengaruh produk helmin dalam sistem imun alami tidak hanya terbatas pada sel dendritik. *Schistosoma* kaya akan molekul glikolipid yang ada pada integumennya, dan akan dipresentasikan oleh kepada APC (Antigen Presenting Cells). Satu respon yang paling jelas terhadap *Schistosoma* adalah dominansi Th2 pada populasi sel T. Dominansi tersebut terjadi karena pelepasan sejumlah besar IL-4, IL-5, dan IL-13 yang disekresi dari *pool* sel T, yang akan memaksa terjadinya polarisasi sel T. Parasit juga mampu mengontrol efek dari respon Th2 yang kuat, dengan memicu sekresi IL-10 dan TGF oleh sel T regulator.

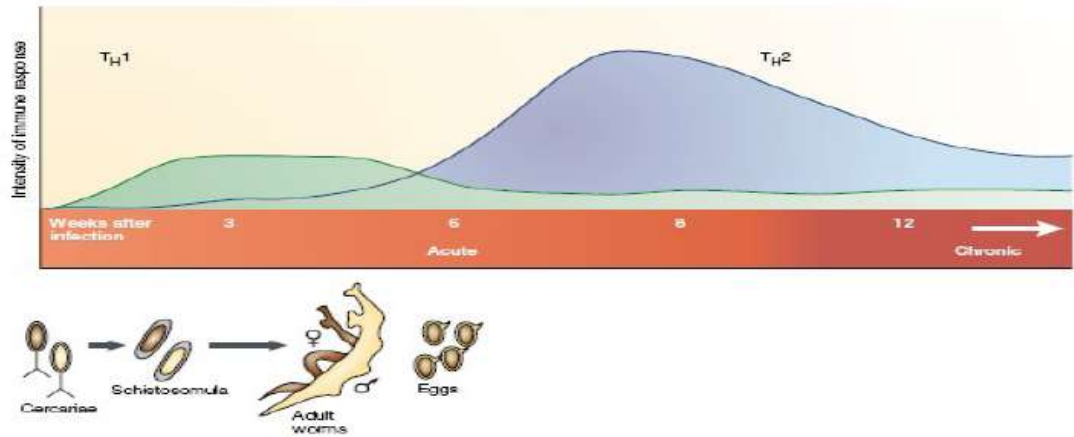


Gambar 5. Modulasi respon imun oleh *Schistosoma mansoni* ¹⁴

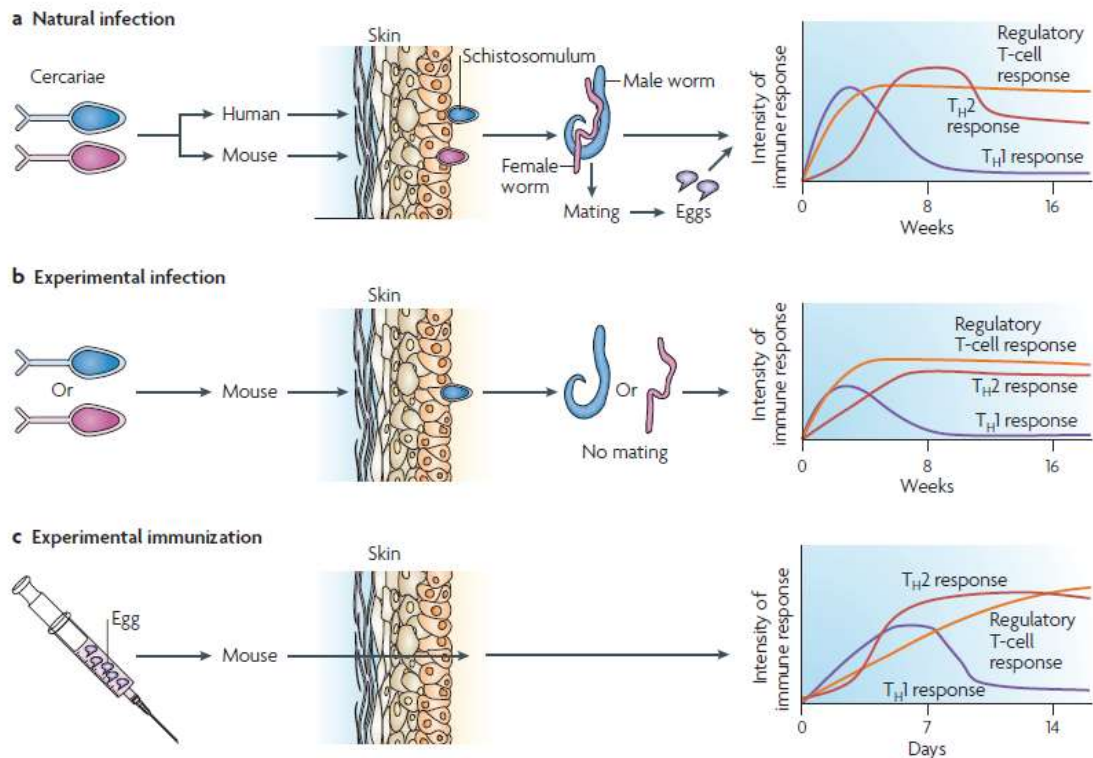
Seiring dengan perjalanan penyakit, cacing dewasa betina akan melepaskan telurnya, dan telur-telur ini akan terbawa oleh aliran darah menuju hati. Namun karena sinusoid hati terlalu kecil, maka telur akan menyumbat sehingga menimbulkan respon imun, dan terbentuk lesi granulomatososa di sekitar telur. Pada schistosomiasis, terbentuknya inflamasi granulomatososa di sekitar telur diperantarai oleh sel T CD4+ yang spesifik terhadap antigen telur.

Seperti yang telah disebutkan, pada schistosomiasis, perubahan respon imun dari tipe Th1 ke Th2 terjadi setelah cacing betina bertelur. Dari studi diketahui bahwa pada telur *Schistosoma*, ada antigen yang mengandung lacto-N-fucopentaose III (LNFPIII), yang merupakan gula polilaktosamin, yang ternyata berperan sebagai ajuvan Th2.¹⁵ Studi-studi telah memperlihatkan bahwa LNFPIII merupakan komponen karbohidrat dominan dari SEA (*Schistosoma*-egg antigen) sehingga mengaktifasi sel

B untuk memproduksi IL-10, dan LNFPIII ini merupakan *potent inducer* respon Th2 dan berperan sebagai adjuvan untuk menginduksi produksi antibodi.^{13, 15, 16}



Gambar 6. Perkembangan respon imun terhadap infeksi oleh *Schistosoma*¹⁵

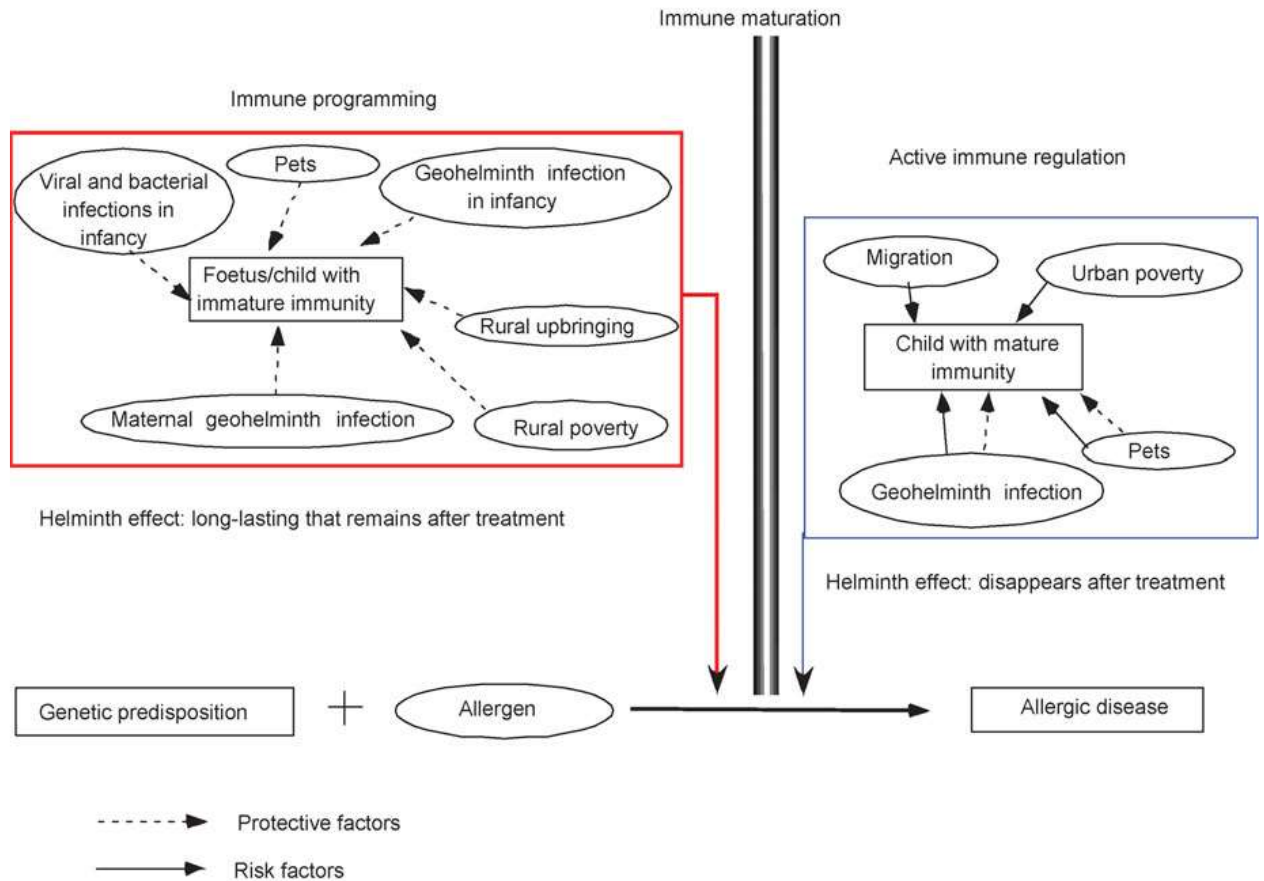


Gambar 7. Perubahan respon sel T pada infeksi Schistosomiasis pada percobaan mencit⁵

V. RESPON IMUN PADA ASMA DENGAN SCHISTOSOMIASIS

Hygiene hypothesis yang dikemukakan oleh D.P. Strachan (1989) menyatakan bahwa ada hubungan negatif antara kemunculan alergi dan jumlah saudara kandung dalam keluarga. Menurut hipotesis ini, kelainan atopi disebabkan kurangnya paparan terhadap mikroorganisme pada masa kanak-kanak.¹⁷ Sekarang, konsep ini lebih diterima sehubungan dengan adanya peningkatan insidens kelainan atopi pada negara maju dibandingkan dengan negara berkembang. Hal ini mungkin berkaitan dengan adanya perbaikan sanitasi, vaksinasi, dan pelayanan kesehatan yang lebih baik pada negara maju, sehingga paparan terhadap parasit juga berkurang drastis.

Beberapa studi yang telah dilakukan memperlihatkan adanya peran cacing dalam proteksi terhadap timbulnya alergi, seperti yang dilakukan oleh van den Biggelaar dan kawan-kawan. Pada studi-studi tersebut didapatkan bahwa Schistosomiasis tidak hanya menekan respon tes kulit (salah satu tes alergi), namun juga mempengaruhi tingkat keparahan asma. Pada individu dengan atopi, alergi ditandai dengan profil Th2 yang hampir serupa dengan infeksi helmin. Pada penderita dari daerah endemis helmin, insidens alerginya lebih rendah dibanding penderita dari daerah non-endemis. Penelitian yang dilakukan pada pasien asma, menunjukkan bahwa pasien dengan schistosomiasis memiliki sensitivitas yang lebih rendah terhadap tes kulit dibanding pasien tanpa schistosomiasis ketika dirangsang dengan antigen tungau debu rumah. Hal ini memperlihatkan adanya kemungkinan proteksi oleh infeksi helmin terhadap perkembangan inflamasi alergik, yang ditentukan oleh waktu paparan pertama kali terhadap infeksi helmin dengan maturasi sistem imun. Waktu paparan pertama kali terhadap infeksi helmin sangat menentukan efek regulatori, dan yang dianggap berguna untuk efek protektif adalah paparan yang terjadi pada usia 1 - 5 tahun dan paparan yang terjadi setelah usia tersebut mempunyai efek yang lemah atau tidak berguna sama sekali. Hal ini juga harus didukung oleh interaksi antara gen dengan lingkungan. Efek protektif dari infeksi helmin yang tergantung pada waktu paparan terhadap alergi serta interaksi dengan lingkungan terlihat pada gambar 4 .



Gambar 8. Hipotesis tentang efek dari infeksi helmin terhadap alergi ¹⁸

Dari beberapa penelitian mengenai mekanisme di balik proteksi terhadap alergi, terlihat pula bahwa interleukin-10 (IL-10) tampaknya berperan penting dalam memodulasi respon inflamasi Th2 yang terlibat dalam patologi alergi. Biggellar, dan kawan-kawan juga memperlihatkan bahwa pada anak-anak yang tinggal di daerah endemik *Schistosoma* (di Afrika), terlihat kadar IL-10 yang tinggi, penurunan sensitivitas respon tes kulit, sehingga disimpulkan bahwa IL-10 akan menurunkan respon hipersensitifitas tipe cepat pada individu atopi, dengan menekan produksi IL-4 dan IL-5.

Penghambatan respon tes kulit dan penurunan tingkat keparahan asma pada daerah endemik mungkin dapat dijelaskan sebagai berikut :

1. adanya kompetisi antara Ig E poliklonal yang diinduksi *Schistosoma* dengan Ig E spesifik alergen dalam berikatan dengan reseptor yang ada pada sel mast

2. penghambatan sintesis Ig E spesifik alergen dengan peningkatan kadar Ig E poliklonal
3. peningkatan produksi sitokin regulatori (seperti IL-10) selama infeksi helmin menyebabkan penekanan respon imun terhadap antigen yang tidak terkait

VI. PENUTUP

Negara maju memiliki pola penyakit yang cenderung berbeda dengan negara berkembang, dan mungkin ada peranan dari infeksi helmin di samping faktor lainnya dalam perbedaan pola ini. Infeksi helmin, termasuk schistosomiasis memiliki prevalensi yang tinggi, dan memperlihatkan hubungan negatif dengan prevalensi alergi. Tampaknya *Schistosoma* memiliki efek proteksi terhadap penyakit alergi, dan hal ini mungkin disebabkan peran dari sitokin regulator, IL-10. Mungkin dibutuhkan studi lebih lanjut mengenai mekanisme bagaimana pasien atopi yang tinggal di daerah endemis *Schistosoma* (atau helmin) tidak memberikan respon terhadap tes kulit dan memiliki gejala asma yang ringan, sehingga hal ini dapat dipakai untuk pengembangan perspektif baru mengenai pencegahan dan terapi untuk alergi.

DAFTAR PUSTAKA

1. <http://emedicine.medscape.com/article/228392-overview#a0104> (8 april 2011)
2. Ditjen PP&PL Kementrian Kesehatan RI, 2010
3. http://2010.igem.org/Team:Imperial_College_London/Schistosoma (9 April 2011)
4. Cardoso LS, Oliveira SC, Pacífico LGG, Góes AM, Oliveira RR, Fonseca CT, et al. *Schistosoma mansoni* antigen-driven interleukin-10 production in infected asthmatic individuals. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 (suppl. I):339-42
5. Fallon PG, Mangan NE. Suppression of Th2-type allergic reaction by helminth infection. Nature Publishing Group. 2007;7:220-30
6. Bee JL, 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
7. Smits HH, Everts B, Hartgers FC, Yazdanbakhs M. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes. Curr Allergy Asthma Rep. 2010;10:3-12
8. <http://www.merckmanuals.com/professional/sec14/ch183/ch183h.html> (9 April 2011)
9. Hadidjaja P. Trematoda darah. Dalam: Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. Parasitologi Kedokteran. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008. 61-70
10. <http://www.weichtiere.at/english/gastropoda/parasites/schistosoma.html> (9 April 2011)
11. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> (9 April 2011)
12. <http://emedicine.medscape.com/article/228392-overview#a0104> (13 April 2011)
13. Araújo MI, Hoppe BS, Medeiros A, Carvalho EM. *Schistosoma mansoni* Infection Modulates the Immune Response against Allergic and Auto-immune Diseases. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99 (Suppl I):27-32
14. Zaccane P, Fehervari Z, Phillips JM, Dunne DW, Cooke A. Parasitic worms and inflammatory diseases. Parasite Immunology. 2006;28:515-23
15. Immunity in parasitic diseases, DR. Taniawati Supali
<http://repository.ui.ac.id/contents/koleksi/11/5abd15ce446b9c98d1ca51ca97e9a589054cec14.pdf> (9 April 2011)
16. Okano M, Satoskar AR, Nishizaki K, Harn DA. Lacto-N-fucopentaose III Found on *Schistosoma mansoni* Egg Antigens Functions as Adjuvant for Proteins by Inducing Th2-Type Response. J Immunol. 2001;167:442-50
17. Osada Y, Kanazawa T. Parasitic Helminths: New Weapons against Immunological Disorders. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2009;2010:1-5

18. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections : a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *British medical bulletin*. 2006; 79 and 80: 203-18