

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Parasit cacing usus merupakan salah satu penyebab tersering dari infeksi kronis pada manusia. Perkiraan global baru-baru ini menunjukkan bahwa lebih dari sepertiga populasi dunia terinfeksi oleh satu, atau lebih jenis cacing usus, terutama oleh cacing yang ditularkan melalui tanah yang disebut juga dengan *intestinal geohelminth* atau *soil transmitted helminth*, seperti *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, dan *Trichuris trichiura* (Bethoni, 2006).

Infeksi *geohelminth* paling sering dan menetap pada anak-anak dan individu yang tinggal di area endemik, karena terpapar sepanjang waktu selama hidupnya, mulai segera setelah lahir sampai usia dewasa. Prevalensi tertinggi terdapat pada anak usia sekolah dasar karena sering bermain di tanah dan perkembangan imunitas selulernya belum berkembang sempurna seperti pada orang dewasa. Cacing ini dapat juga mengenai orang dewasa yang dipengaruhi oleh lingkungan sekitar dan pekerjaan, seperti orang yang bekerja di daerah kumuh dan terpapar langsung dengan tanah (Menkes RI, 2006; WHO b, 2015), seperti petani, petugas kebersihan/pertamanan, pemulung, pekerja tambang, dan pekerja perkebunan.

Infeksi *A. Lumbricoides* dan *T. Trichiura* didapat lebih cepat dengan intensitas tertinggi pada usia 5-15 tahun, sedangkan infeksi cacing tambang cenderung lebih terlambat, biasanya dimulai ketika anak pandai berjalan dengan puncak prevalensi pada umur yang lebih tua. Hal tersebut terjadi karena adanya perbedaan cara infeksi dari cacing tersebut.

Geohelminth dapat menyebabkan gangguan gizi dan anemia (Hotez *et al.*, 2008) terutama sekali pada anak-anak dengan asupan gizi yang sudah kurang. Gangguan gizi pada anak akan terlihat lebih jelas karena anak membutuhkan zat gizi yang lebih besar untuk pertumbuhan. Dibalik dampak negatif tersebut, cacing ternyata memberikan efek protektif pada beberapa penyakit seperti alergi, yang telah dibuktikan oleh banyak peneliti (Smits *et al.*, 2010; Hamid *et al.*, 2015; Stein *et al.*, 2016). Hal tersebut didukung oleh teori “old friends hypothesis” yang dikemukakan oleh Rook *et al.*, (2013) dan teori “hygiene hipotesis” (Okada *et al.*, 2010), yang menerangkan bahwa infeksi cacing kronis dapat memberikan manfaat pada penyakit alergi atau inflamasi.

Cacing jenis *Trichuris suis* yang hidup pada babi telah terbukti memberikan efek perlindungan terhadap penyakit autoimun seperti *inflammatory bowel diseases* (Summers *et al.*, 2003) dan *multiple sclerosis* (Correale *et al.*, 2008). Produk cacing *excretory-secretory* (ES)-62 dari cacing filaria *Acanthocheilonema viteae* juga telah dilaporkan memberikan efek perlindungan terhadap *rheumatoid arthritis* (Pineda *et al.*, 2014) dan atherosclerosis pada mencit model (Aprahamian *et al.*, 2015). Selain itu terdapat laporan bahwa

infeksi cacing *Schistosoma mansoni* berhubungan dengan rendahnya prevalensi diabetes dan sindroma metabolik pada mencit model.

Penelitian pada manusia telah dilaporkan oleh Chen *et al.*, (2013), bahwa prevalensi diabetes dan sindroma metabolik rendah pada lansia dengan riwayat infeksi cacing *Schistosoma mansoni* pada usia muda, ditandai rendahnya kadar kolesterol darah, glukosa darah dan semua komponen sindroma metabolik lainnya dibandingkan dengan lansia yang tidak punya riwayat schistosomiasis.

Pengaruh *geohelminth* terhadap kadar kolesterol darah telah diteliti oleh Jude *et al.*, pada anak Nigeria, bahwa anak yang terinfeksi *geohelminth* memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah dibandingkan anak yang tidak terinfeksi *geohelminth* pada kelompok umur yang sama (Jude *et al.*, 2011). Wiria *et al.*, (2013), pada penelitiannya di Flores Indonesia, juga mendapatkan bahwa individu yang terinfeksi *geohelminth* memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah dari pada individu yang tidak terinfeksi. Wiria juga melaporkan bahwa infeksi *geohelminth* dapat meningkatkan sensitifitas insulin. Adanya hasil penelitian tersebut membuka kajian baru dalam menghadapi masalah sindroma metabolik dan diabetes melitus yang kasusnya semakin meningkat di seluruh dunia.

Kadar kolesterol dan glukosa darah yang rendah pada infeksi *geohelminth* dapat diterangkan karena cacing mengambil zat gizi makanan dari hospes, akan tetapi adanya laporan bahwa kadar kolesterol dan glukosa darah yang rendah pada infeksi *geohelminth* berhubungan dengan kemampuan cacing memodulasi respon imun hospes (Van Riet *et al.*, 2007; Hewitson *et al.*, 2009; Matisz *et al.*, 2011), diperlukan kajian lebih lanjut.

Respons imun pada infeksi cacing akut akan mengaktifasi sel T naif menjadi sel T *Helper* 1 (Th1) dan T *Helper* 2 (Th2) dengan dominasi ke arah Th2 yang dikenal sebagai respon Th2 *polarized*, dengan produksi yang signifikan dari IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25, dan IL-31. Dari produksi sitokin tersebut akan terjadi aktivasi sel B, produksi antibodi, pengerahan dan diferensiasi eosinofil yang bertujuan mengekskpsi cacing dari lumen usus. Oleh karena itu, infeksi cacing sering dikaitkan dengan peningkatan IgE, eosinofil dan respon sel mast.

Eosinofil terkenal dengan kemampuannya melawan infeksi cacing dengan melepas granul enzim yang dapat merusak cacing (Anthony *et al.*, 2007). Tetapi cacing ternyata dapat memodulasi respon imun sehingga memungkinkan cacing tetap bertahan hidup pada hospes dalam jangka waktu lama dan berlangsung kronis (Borkow *et al.*, 2000; Mac Donald *et al.*, 2002; Maizels *et al.*, 2004; Moreau and Chauvin, 2010).

Pada infeksi kronis, cacing memicu diferensiasi makrofag dari *classically activated macrophages* (CAMs) menjadi *alternatively activated macrophag* (AAMs), peningkatan jumlah sel T regulator (Treg) yang ditandai dengan produksi sitokin anti inflamatori Interleukin-10 (IL-10), dan/atau *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) (Maizels, 2008; Figueiredo, 2010). IL-10 paling sering dibicarakan sebagai sitokin anti inflamatori dari pada sitokin yang lainnya.

IL-10 merupakan sitokin imunoregulator pleiotropik penting yang disekresikan oleh makrofag, limfosit Th1 dan Th2, T reg, sel dendrit, sel T sitotoksik (pada awal infeksi), limfosit B, monosit dan sel mast. IL-10 menghambat kapasitas monosit dan makrofag untuk mempresentasikan antigen ke

sel T melalui efek hambatan pada ekspresi *Major Histocompatibility Complex II* (MHC kelas 2), dan menghambat sintesis hampir semua sitokin proinflamatori seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interferon-gamma* (IFN- γ), IL-1, IL-3, dan IL-6 yang diproduksi oleh sel Th1 (Trifunovic *et al.*, 2015). Sehingga IL-10 dianggap sebagai salah satu sitokin kunci dalam menetralkan dampak respon inflamatori yang timbul pada beberapa penyakit.

Efek anti inflamatori IL-10 pada infeksi *geohelminth* diasumsikan dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga menurunkan kadar glukosa dan kadar kolesterol di dalam darah. Hal tersebut berdasarkan penelitian Lumeng *et al.*, (2007) pada mencit model bahwa *alternatively activated macrophage* mampu mempertahankan sensitivitas insulin pada jaringan lemak melalui produksi IL-10 yang menghambat efek TNF alfa memicu insulin resisten. Kemudian diperkuat oleh Hussaarts *et al.*, (2015), yang melaporkan bahwa infeksi cacing kronis dan antigen derivat cacing menurunkan resistensi insulin sistemik (23%), meningkatkan *uptake* glukosa perifer (25%) dan meningkatkan sensitivitas insulin pada mencit obes. Oleh karena itu perlu pembuktian lebih lanjut pada manusia.

Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa pada infeksi *geohelminth* terdapat kadar IL-10 yang tinggi bila dibandingkan dengan individu yang tidak terinfeksi *geohelminth* pada *whole blood* ataupun pada kultur (Turner *et al.*, 2003; Figueiredo *et al.*, 2010; Arinola *et al.*, 2015; Sanchez *et al.*, 2015), bahkan pada anak yang usia 13-18 bulan dari ibu yang terinfeksi *geohelminth* juga memiliki kadar IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak dari ibu yang tidak terinfeksi *geohelminth* (Mehta *et al.*, 2012). Meskipun demikian, ada

beberapa peneliti yang melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar IL-10 pada orang yang terinfeksi *geohelminth* dengan yang tidak terinfeksi *geohelminth* (Cooper, 2000). Hal tersebut disebabkan karena produksi IL-10 dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah varian alel gen (polimorfisme) (Trifunovic *et al.*, 2015).

Gen IL-10 berlokasi pada kromosom 1 pada 1q21-32 memiliki berbagai varian genetik yang berhubungan dengan variasi produksi IL-10 (Jin *et al.*, 2012). Terdapat banyak varian genetik dari gen IL-10, tapi yang paling banyak diteliti adalah tiga *single nucleotida polymorphisme* (SNPs), yaitu -1082 Guanin (G)>Adenin (A)(rs1800896), -819 Cytosin(C)>Timin (T) (rs1800871) dan -592 C>A (rs1800872), karena terletak pada regio promotor berhubungan dengan transkripsi. Suatu penelitian pada relawan sehat melaporkan bahwa alel A dari A-1082G berhubungan dengan rendahnya produksi IL-10 pada kultur *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC) yang distimulus dengan *concavalin A*. (Turner, *et al.*, 1997). Sedangkan alel G berhubungan dengan peningkatan kadar IL-10 plasma. SNP pada -1082 sering diteliti berhubungan dengan kerentanan dan efek protektif terhadap penyakit tertentu.

Sampai saat ini peran polimorfisme gen IL-10 pada berbagai penyakit masih menjadi perdebatan dan bagaimana ia mempengaruhi produksi sitokin masih kontroversi. Penelitian polimorfisme IL-10 pada infeksi *geohelminth* telah dilakukan oleh Figueiredo *et al.*, (2013), terhadap anak umur 4 sampai 11 tahun di daerah pinggiran kota salvador Brazil, yang melaporkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara Alel G rs3024496 dengan rendahnya produksi IL-10 pada infeksi

geohelminth. Disamping itu juga terdapat hubungan negatif yang bermakna antara Alel C dari marker rs3024498 IL-10 dengan infeksi *geohelminth* khususnya infeksi *T. trichiura* (*current infection* dan *chronic infection*), dan koinfeksi *T. trichiura* dan *A. lumbricoides*. Sehingga rs3024498 diperkirakan memiliki efek protektif terhadap *T. Trichiura*.

Sampai saat ini belum ada laporan tentang pengaruh polimorfisme IL 10 pada individu dewasa yang terinfeksi *geohelminth* terhadap produksi IL-10. Telah diketahui bahwa anak-anak perkembangan imunitasnya belum sempurna seperti dewasa, dan telah diketahui pula bahwa usia berhubungan dengan kadar sitokin tertentu. Meenagh (2017) juga telah melaporkan bahwa terdapat pengaruh distribusi etnik terhadap SNP pada sitokin IL-10 dan beberapa sitokin lainnya. Untuk itu perlu dilakukan penelitian yang mengkaji polimorfisme gen IL-10 pada infeksi *geohelminth* dan pengaruhnya terhadap produksi IL-10, dan mengkaji peran IL-10 dan eosinofil terhadap kadar glukosa dan kolesterol darah pada infeksi *geohelminth*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah gambaran polimorfisme gen IL10 rs1800896, rs1800871, rs1800872, rs3024498, rs3024496 pada infeksi *geohelminth* dan kontrol ?
2. Apakah terdapat perbedaan jumlah eosinofil, kadar IL-10, kadar kolesterol dan kadar glukosa darah pada infeksi *geohelminth* dan kontrol?

3. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen IL-10 dengan kadar IL-10 pada infeksi *geohelminth* ?
4. Apakah terdapat korelasi eosinofil, intensitas infeksi, kadar IL-10 dengan kadar kolesterol dan glukosa darah pada infeksi *geohelminth* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis polimorfisme gen IL-10 pada infeksi *geohelminth*, dan melihat hubungan *eosinofil*, intensitas infeksi, dan kadar IL-10, dengan kadar kolesterol dan kadar glukosa darah pada infeksi *geohelminth*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis gambaran polimorfisme gen IL10 rs1800896, rs1800871, rs1800872, rs3024498, rs3024496 pada infeksi *geohelminth* dan kontrol.
2. Menganalisis perbedaan jumlah eosinofil, kadar IL-10, kadar kolesterol dan kadar glukosa darah pada infeksi *geohelminth* dan kontrol.
3. Menganalisis hubungan polimorfisme gen IL-10 dengan kadar IL-10 pada infeksi *geohelminth*.
4. Menganalisis korelasi eosinofil, intensitas infeksi, kadar IL-10 dengan kadar kolesterol dan glukosa darah pada infeksi *geohelminth*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai manfaat untuk:

1. Bagi ilmu Pengetahuan:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khazanah ilmu pengetahuan tentang peran polimorfisme gen IL-10 pada infeksi *geohelminth*, dan peran IL-10 dan *eosinofil* pada infeksi *geohelminth* dalam hubungannya dengan kadar glukosa dan kolesterol darah.

2. Bagi Praktisi kesehatan

Dapat menjadi ide baru bagi praktisi kesehatan dalam penanganan masalah sindroma metabolik dan diabetes melitus.

3. Bagi Masyarakat

Dengan terbuktinya bahwa Infeksi *geohelminth* berpengaruh terhadap kadar kolesterol dan glukosa darah, diharapkan nantinya dapat menjadi salah satu upaya pencegahan kasus sindroma metabolik dan diabetes melitus di tengah masyarakat.

