

Askariasis di Daerah Endemis Rendah Askariasis Tidak Meningkatkan Kejadian Tuberkulosis Aktif

Ratna Dewi Indi Astuti,¹ Herri S. Sastramihardja,² Sadeli Masria³

¹Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, ²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Unpad, ³Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Unpad

Abstrak

Askariasis di daerah endemis seperti Indonesia menyebabkan polarisasi respons Th2 yang dapat menekan respons Th1 yang penting dalam perlawanan terhadap tuberkulosis melalui penekanan ekspresi IL-12R β 2 oleh IL-4. Tujuan penelitian ini adalah mencari hubungan antara kejadian askariasis dan tuberkulosis aktif di daerah endemis rendah askariasis. Penelitian observasional analitik dilakukan pada 30 penderita dewasa tuberkulosis paru aktif baru dan 29 penderita tuberkulosis laten. Penelitian dilaksanakan di Kota Bandung selama periode April–Juni 2014. Pemeriksaan telur *Ascaris lumbricoides* dilakukan dengan teknik Kato-Katz *smear* dan pengukuran kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 dalam plasma menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan proporsi askariasis pada penderita tuberkulosis aktif secara signifikan lebih rendah (5 dari 30 subjek) dari proporsi askariasis pada penderita tuberkulosis laten (13 dari 29 subjek) dengan $p=0,019$. Penghitungan jumlah telur menunjukkan semua subjek askariasis menderita askariasis intensitas ringan. Kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 pada penderita tuberkulosis aktif dan laten dengan askariasis maupun tanpa askariasis tidak berbeda signifikan. Simpulan penelitian ini adalah askariasis intensitas ringan tidak menekan respons Th1 dan tidak meningkatkan kejadian tuberkulosis aktif di daerah endemis rendah askariasis.

Kata kunci: Askariasis, penekanan respons Th1, tuberkulosis aktif dan laten

Ascariasis in Low Endemic Area Does not Associate with the Increase Incidence of Active Tuberculosis

Abstract

Polarization toward Th2 response in ascaris investation suppresses Th1 responses which is important in defence against tuberculosis. Such suppression is hypothesized to suppress the expression of IL-12R β 2 by IL-4. The purpose of this study was to find out the relationship between ascaris investation and TB in low endemic area of ascariasis that is endemic for TB. We gathered samples from 30 adult active pulmonary TB patients and 29 adult latent TB patients as control. The study was performed in Bandung during April to June 2014. Ascaris investation was established with Kato-Katz smear technique and the detection of plasma level of the soluble receptor of IL-12R β 2 was conducted with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). We showed that the proportion of ascaris investation significantly higher in latent TB patients (13 from 29 subjects) compared to in active Tb patients (5 from 30 subjects) with p value 0.019. All subjects positive for ascaris investation had low intensity of investation in accordance with low endemicity. Also, the median level of IL-12R β 2 did not differ between active and latent TB patients with ascaris or without ascaris investation. We concluded that low intensity of ascaris investation does not associate with suppression of Th1 response, as assessed by IL-12R β 2 receptor level, hence does not associate with the increase incidence of active tuberculosis.

Key words: Active and latent adult tuberculosis, ascaris investation, suppression Th1 response

Korespondensi: Ratna Dewi Indi Astuti, dr. M.Kes. Email: dr_ratnadewi@yahoo.com

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara berkembang dengan angka kejadian kecacangan dan juga tuberkulosis yang cukup tinggi. Angka kejadian kecacangan di Indonesia telah mencapai 40–60% pada orang dewasa.¹ Penyebabnya kecacangan yang paling sering disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, sedangkan penyakitnya dinamakan askariasis.² Indonesia merupakan salah satu negara dengan angka kejadian tuberkulosis tertinggi ke-4 di dunia, sebanyak 0,7% pada tahun 2009–2010.³

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* akan direspons melalui respons imun seluler berupa sel Th1. Bilamana respons imun Th1 tidak dapat menangani infeksi tuberkulosis maka infeksi akan berkembang menjadi penyakit tuberkulosis.⁴

Askariasis kronik yang terdapat di daerah yang endemis seperti di Indonesia menyebabkan polarisasi respons Th2 yang merupakan respons imun terhadap cacing dan penekanan pada respons Th1.^{5–7} Respons imun Th2 dapat menekan respons Th1 melalui sitokin yang dihasilkan oleh sel Th2, yaitu IL-4 dengan menekan ekspresi IL-12R β 2 yang penting di dalam perkembangan Th1. Ikatan antara IL12 dan reseptor IL-12R β 2 akan meningkatkan produksi sitokin Th1, yaitu interferon gama (IFN- β) melalui proses aktivasi jalur STAT4. Penurunan produksi IL-12R β 2 oleh IL-4 akan menurunkan sensitivitas sel T terhadap IL-12 dan mengarahkan diferensiasi sel T naif menjadi sel Th2, bahkan dapat mengalihkan diferensiasi pada sel Th1 menjadi Th2.⁸ Interleukin-4 (IL-4) lebih dominan dalam mengarahkan diferensiasi sel T naif menjadi sel Th2 dan akan menekan perkembangan Th1 terhadap lingkungan yang akan mendukung diferensiasi Th1 dan Th2 seperti pada keadaan koinfeksi askariasis dengan tuberkulosis.⁹

Keadaan seperti ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwasanya askariasis akan mampu menekan respons imun tubuh terhadap bakteri *M. tuberculosis*, dengan demikian akan dapat meningkatkan risiko infeksi tuberkulosis kemudian akan berkembang menjadi penyakit tuberkulosis seperti halnya kejadian di Ethiopia. Askariasis ternyata dapat meninggikan risiko penyakit tuberkulosis (Tb) sebanyak 4 kali.^{10–12}

Penelitian sebelumnya tentang tuberkulosis dan juga askariasis telah banyak dilaksanakan di negara berkembang dengan keadaan sanitasi yang kurang baik dan memiliki endemisitas kecacangan dan tuberkulosis tinggi. Namun, saat ini banyak

negara yang berkembang memperbaiki keadaan sanitasinya terutama di kota-kota besar sehingga endemisitas kecacangan menurun dan menjadi daerah dengan endemisitas kecacangan rendah menurut *World Health Organization* (WHO).¹³ Berdasarkan keadaan tersebut peneliti ingin mengetahui hubungan askariasis dan tuberkulosis aktif di daerah endemisitas askariasis rendah.

Metode

Penelitian observasional analitik ini dilakukan di Klinik Penelitian Tuberkulosis (Tb) dan HIV Rumah Sakit (RS) Pendidikan Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan April–Juni 2014.

Pengambilan sampel penelitian dilaksanakan secara *consecutive sampling* setelah mendapat *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSHS dan FKUP Bandung. Sampel feses dan darah dikumpulkan dari 30 penderita dewasa tuberkulosis paru aktif baru dengan hasil pemeriksaan sputum BTA positif dan 30 penderita tuberkulosis laten dengan tes tuberkulin positif, namun menunjukkan hasil pemeriksaan X-ray dada yang normal. Pemeriksaan telur *Ascaris lumbricoides* di feses dilakukan dengan teknik Kato-Katz *smear*, sedangkan pengukuran kadar reseptor yang terlarut IL-12R β 2 dalam plasma menggunakan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) Kit IL-12R β 2 no SEB073Hu Uscn.

Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *statistical package for the social science* atau SPSS versi 15. Hubungan antara penyakit tuberkulosis dan askariasis diuji menggunakan uji *chi-square* dan dilanjutkan dengan analisis Phi Cramer. Perbandingan kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 antarkelompok diuji dengan memakai Mann Whitney karena distribusinya tidak normal. Semua analisis statistik dikatakan signifikan bila mempunyai nilai p kurang 0,05.

Hasil

Penelitian ini melibatkan pada 30 pasien dewasa Tb paru aktif dan 30 pasien dewasa Tb laten, namun setelah diperiksa kadar reseptor terlarut IL-12R β 2, hasil pemeriksaan itu menunjukkan seorang pasien kelompok tuberkulosis laten memiliki hasil yang sangat tinggi dan jauh dari rata-rata keseluruhan subjek sehingga pasien tersebut dieksklusi. Data karakteristik umum subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Usia rata-rata penderita Tb aktif lebih muda

dibanding dengan usia rata-rata penderita Tb laten (Tabel 1). Penderita Tb aktif didominasi oleh laki-laki, sedangkan pada penderita Tb laten didominasi oleh perempuan. Bias jenis kelamin pada penderita tuberkulosis ini dapat disebabkan oleh hormon estrogen yang dapat meningkatkan sistem imun.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan sekitar 18 dari 59 (31%) subjek penelitian yang datang ke Klinik Penelitian Tb-HIV Rumah Sakit Pendidikan Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan April sampai Juni 2014 menderita askariasis. Jumlah penderita askariasis dan juga intensitasnya tertera pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Pada Tabel 2 ditunjukkan bahwa proporsi askariasis pada penderita tuberkulosis aktif lebih rendah bila dibanding dengan proporsi askariasis pada penderita tuberkulosis yang laten. Hasil analisis statistik menggunakan uji *chi-square* menunjukkan hubungan antara askariasis dan tuberkulosis paru aktif ($p=0,019$). Uji korelasi Phi-Cramer menghasilkan koefisien korelasi $-0,306$ yang berarti hubungan antara askariasis dan tuberkulosis paru aktif memiliki arah negatif dan bersifat lemah yang berarti peningkatan kejadian askariasis tidak diikuti oleh peningkatan kejadian tuberkulosis paru aktif dewasa. Perhitungan rasio Odds sebesar $0,249$ juga menunjukkan bahwa askariasis tersebut tidak mengakibatkan risiko untuk perkembangannya penyakit tuberkulosis.

Data Tabel 3 menggambarkan semua subjek penelitian yang menderita askariasis baik pada kelompok tuberkulosis paru yang aktif maupun pada kelompok tuberkulosis laten memiliki intensitas infeksi ringan. Kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 di dalam plasma subjek penelitian diukur dengan mempergunakan metode ELISA. Kadar reseptor rata-rata yang terlarut IL-12R β 2 di dalam plasma seluruh subjek penelitian $0,267$ ng/mL. Penyajian data median kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 disajikan pada Tabel 4. Subjek penderita askariasis pada kelompok tuberkulosis aktif memiliki median kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 ($0,134$ ng/mL) yang lebih tinggi daripada subjek yang tidak menderita askariasis sebesar $0,126$ ng/mL. Penderita askariasis pada kelompok tuberkulosis laten juga memiliki median kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 ($0,289$ ng/mL) yang lebih tinggi daripada orang tidak menderita askariasis pada kelompok tuberkulosis yang laten ($0,276$ ng/mL). Namun, perbedaan kadar reseptor yang terlarut IL-12R β 2 tersebut tidak bermakna berdasarkan statistik ($p>0,05$).

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian Kelompok Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten

Karakteristik	Kelompok	
	Tb Paru Aktif n = 30	Tb Laten n=29
Usia (tahun)		
Rata-rata (SD)	38,23	47,24
Rentang	19–60	26–60
Jenis kelamin		
Laki-laki	21	5
Perempuan	9	24

Pembahasan

Pada penelitian ini ternyata didapatkan 18 dari 59 subjek penelitian menderita askariasis atau sekitar 31%. Intensitas infeksi askariasis subjek penelitian ini secara keseluruhan rendah, hal ini menggambarkan Kota Bandung merupakan daerah endemis rendah askariasis.

Angka kejadian askariasis penelitian ini lebih rendah daripada angka kejadian kecacingan Indonesia, yaitu 40–60% pada orang dewasa menurut survei cacingan tahun 1986–1991 di beberapa provinsi di Indonesia.¹ Namun, kedua angka kejadian ini tidak dapat dibandingkan oleh karena subjek pada penelitian ini hanya terdiri atas orang-orang yang sudah terinfeksi tuberkulosis serta penderita tuberkulosis aktif dan juga penelitian ini dilakukan pada waktu yang berbeda dengan survei kecacingan tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan negatif lemah antara askariasis dan tuberkulosis. Hal ini menyatakan bahwa peningkatan kejadian askariasis tidaklah diikuti dengan peningkatan kejadian tuberkulosis paru yang aktif. Hasil ini berlawanan dengan penelitian yang dilakukan di Ethiopia yang menyatakan bahwa kecacingan telah meningkatkan risiko penyakit tuberkulosis sebanyak empat kali lipat.¹¹ Penelitian di Ethiopia ini diperkuat oleh penelitian yang menyatakan bahwa cacingan menyebabkan polarisasi sitokin. Th2 yang menekan produksi sitokin Th1 penting dalam hal perlawanan terhadap tuberkulosis sehingga akan dapat meningkatkan kerentanan terhadap tuberkulosis.⁵⁻⁷ Kejadian askariasis yang tidak meningkatkan kejadian tuberkulosis paru aktif pada penelitian ini dapat disebabkan

Tabel 2 Proporsi Kejadian Askariasis pada Penderita Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten

Tb Paru	Askariasis (+)	Askariasis (-)	P	Koefisien Korelasi	OR
	n	n			
Aktif (n=30)	5	25	0,019	-0,306	0,249
Laten (n=29)	13	16			
Jumlah	18	41			

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan uji *chi-square*; nilai p bermakna ($p < 0,05$);
 nilai koefisien korelasi dihitung berdasarkan uji Phi-Cramer;
 nilai OR dihitung berdasarkan tabel 2x2 dengan rumus $OR = AD/BC$

Tabel 3 Intensitas Infeksi Askariasis pada Kelompok Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten

Intensitas Infeksi Askariasis	Tb Paru Aktif n=5	Tb Paru Laten n=13
Ringan (1-4.999 telur/g tinja)	5	13
Sedang (5.000-49.999 telur/g tinja)	0	0
Berat (>50.000 telur/g tinja)	0	0

Tabel 4 Kadar Reseptor Terlarut IL-12R β 2

Tuberkulosis	Median (min-maks) (ng/mL)	
Aktif dengan askariasis (n=5)	0,134 (0,04-0,45)	0,597
Aktif tanpa askariasis (n=25)	0,126 (0,02-0,76)	
Laten dengan askariasis (n=13)	0,283 (0,09-0,68)	0,84
Laten tanpa askariasis (n=16)	0,276 (0,09-0,92)	
Aktif (n=30)	0,130 (0,02-0,76)	0,106
Laten (n=29)	0,279 (0,09-0,92)	

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan uji Mann-Whitney; nilai p bermakna ($p < 0,05$)

oleh rendahnya intensitas infeksi askariasis yang didapatkan pada keseluruhan subjek penderita askariasis. Intensitas infeksi berpengaruh pada respons imun, penekanan respons Th1 hanya terjadi pada intensitas infeksi askariasis sedang hingga berat.⁵ Pada penelitian ini juga tidak didapatkan penekanan respons Th1 oleh Th2 pada penderita askariasis, baik pada kelompok penderita Tb aktif maupun Tb laten.

Penekanan respons Th1 pada penelitian dinilai dengan mengukur kadar reseptor terlarut IL-12R β 2. Kadar reseptor terlarut berhubungan dengan kadar reseptor tersebut dari membran disebabkan oleh reseptor membran merupakan prekursor dari reseptor terlarut. Reseptor terlarut IL-12R β 2 merupakan hasil pembelahan reseptor membran IL-12R β 2 yang produksinya diinduksi oleh sitokin yang sama.¹⁵ Kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 yang lebih rendah itu menandakan penekanan pada respons Th1 oleh respons Th2 lebih tinggi. Penelitian yang sebelumnya mengenai respons imun penderita askariasis menyatakan bahwa pada penderita askariasis kronik terjadi polarisasi respons Th2 dan penekanan respons Th1.⁵⁻⁷ Penekanan respons Th1 oleh respons Th2 dilakukan melalui IL-4 yang menurunkan sintesis IL-12R β 2 yang menurunkan respons sel T naif terhadap IL-12.⁸ Hubungan yang negatif antara askariasis dan tuberkulosis pada penelitian ini dapat disebabkan oleh peningkatan respons Th2 terhadap tuberkulosis pada penderita Tb aktif dan peningkatan respons Th1 pada penderita Tb laten.

Walaupun kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 pada kedua kelompok ini tidak berbeda secara signifikan, namun pada penelitian ini terdapat kecenderungan bahwa kadar reseptor terlarut IL-12R β 2 pada penderita Tb aktif lebih rendah dibanding dengan kelompok penderita Tb laten. Hal ini menggambarkan bahwa respons Th2 yang menekan respons Th1 pada penderita Tb aktif lebih tinggi daripada penderita Tb laten. Pada penelitian sebelumnya diperlihatkan bahwa terdapat hubungan antara respons Th2 terhadap tuberkulosis pada penderita Tb aktif. Respons Th2 pada penderita tuberkulosis aktif ini diinduksi oleh *M. tuberculosis* melalui produksi IL1 β oleh makrofag yang terinfeksi bakteri *M. tuberculosis* virulen yang mengandung antigen lipoprotein 38.000 MW.¹⁶ Respons Th2 terhadap tuberkulosis (Tb) ini memberikan efek proteksi terhadap cacingan melalui IL-4, IL-5, dan IL-13 yang merupakan sitokin Th2 yang memicu

peningkatan IgE, aktivasi eosinofil, serta aktivasi sel goblet usus yang menyebabkan penghancuran larva dan pengeluaran cacing dari lumen usus.¹⁷ Penelitian lain juga menyatakan bahwa terdapat hubungan yang terbalik antara respons imun Th2 dan intensitas infeksi askariasis pada penderita askariasis di atas usia 11 tahun di daerah endemik.

Semakin tinggi respons imun Th2 maka akan semakin rendah pula intensitas infeksi.¹⁸ Hal ini juga tergambar pada penelitian ini bahwa terdapat kecenderungan orang tanpa askariasis mempunyai respons Th2 lebih tinggi. Penelitian membuktikan bahwa askariasis intensitas yang ringan tidak meningkatkan tuberkulosis aktif di daerah endemis rendah askariasis.

Simpulan

Sebagai simpulan penelitian ini adalah askariasis intensitas ringan tidak menekan respons Th1 dan juga tidak meningkatkan kejadian tuberkulosis aktif di daerah endemis rendah askariasis.

Daftar Pustaka

1. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Lampiran Keputusan Menteri Kesehatan No 424 tentang Pedoman Pengendalian Cacingan. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2006.
2. CDC. [homepage on the internet]. Parasites-soil transmitted helminths (STHs) [diunduh 4 Mei 2013]. Tersedia dari: <http://www.cdc.gov/parasites/sth/>.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
4. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:213–32.
5. Ortiz MR, Schreiber F, Benitez S, Brocano N, Chico ME, Vaca M, dkk. Effect of chronic Ascariasis and Trichiuriasis on cytokine production and gene expression in human blood: a cross-sectional study. *PloS Negl Trop Dis.* 2011;5(6):e1157.
6. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, dkk. Human infections with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis.* 2000;182:1207–13.
7. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming

- on human T cells responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2001;123:219–25.
8. Amsen D, Spilianakis CG, Flavell RA. How are Th1 and Th2 effector cells made?. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:153–60.
 9. Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby RA, penyunting. *The cytokines. Kuby immunology.* Edisi ke-6. USA: W.H. Freeman & Company; 2006.
 10. Mendez-Samperio P. Immunological mechanisms by which concomitant helminth infections predispose to the development of human tuberculosis. *Korean J Parasitol.* 2012 Des;50(4):281–6.
 11. Elias D, Mengistu G, Akuffo H, Britton S. Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis?. *Trop Med Internat Health.* 2006;11(4):551–8.
 12. Resende TCol, Hirsch CS, Toossi Z, Dietze R, Ribeiro-Rodrigues R. Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-Mycobacterium tuberculosis immunity and clinical response to tuberculosis therapy. *Clin Experim Immunol.* 2007;147:45–52.
 13. Montresor A, Crompton DWT, Bundy DAP, Hall A, Savioli L. Guidelines for evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level. WHO/CTD/SIP/98.1. Geneva: World Health Organization; 1998.
 14. Neyrolles O, Murci LQ. Sexual inequity in tuberculosis. *PloSMed.* 2009;6(12):e1000199.
 15. Presky DH, Yang H, Minetti LJ, Chua AO, Nabavi N, Wu CY, dkk. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two β -type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:14002–7.
 16. Dwivedi VP, Bhattacharya D, Chatterjee S, Prasad DVR, Chattopadhyay D, Kaer LV, dkk. Mycobacterium tuberculosis directs T helper 2 cell differentiation by inducing interleukin-1_β production in dendritic cells. *J Biol Chem.* 2012;287:33656–63.
 17. Murphy K, penyunting. *Janeway's immunobiology.* Edisi ke-8. New York: Garland Science; 2012.
 18. Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, Cormont F, Van Snick J, Else KJ, dkk. Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in human intestinal helminth infection. *J Infect Dis.* 2003;188:1768–75.