

Infeksi Parasitik Cacing dan Dampak Positif pada Penyakit Metabolik, Diabetes Melitus Tipe 2: *Systematic Review*

Hendra Kurniawan^{1*}, Suriyani Tan²

¹Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jember, Jember 68121, Indonesia

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta 11440, Indonesia

*Alamat Korespondensi: Jl. Karimata No. 49 Sumbersari, Kabupaten Jember, Jawa Timur 68121, Kotak Pos 104 Telp. (0331) 336728 Faks. 337967
Email: hendrakurniawan@unmuhjember.ac.id

Abstrak

Tingginya prevalensi infeksi parasitik cacing masih menjadi masalah kesehatan global. Daerah dengan iklim tropis dan subtropis khususnya di area dengan sanitasi buruk menjadi tempat terdistribusinya infeksi ini. Tinjauan literatur ini akan membahas sisi lain infeksi parasit cacing dengan kaitannya dalam modifikasi respon imun yang mengarahkan pada kondisi anti-inflamasi. Inflamasi dalam paradigma umum yang selama ini kita ketahui hanya terbatas pada tanda-tanda seperti kemerahan, bengkak, panas, dan nyeri. Namun lebih lanjut, inflamasi ternyata juga dapat diartikan sebagai suatu kondisi dimana sitokin pro-inflamasi terakumulasi pada organ-organ metabolik yang lazim ditemui pada kondisi obesitas. Kondisi inilah yang nantinya dapat berujung pada resistensi insulin yang merupakan kunci penting untuk perkembangan menuju diabetes melitus tipe 2. Parasit cacing merupakan pemicu kuat sistem imun tipe 2 terutama dalam hal aktivasi sel T helper 2 (Th2) yang memproduksi sitokin anti-inflamasi. Kondisi anti-inflamasi terkait infeksi parasit cacing akhirnya dapat dimaknai sebagai efek protektif cacing terhadap gangguan-gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2. Tinjauan literatur lebih lanjut sangat diperlukan untuk dapat mengarahkan pada penelitian di area ini secara komprehensif, khususnya pemanfaatan parasit cacing dan/atau produk yang dihasilkan untuk pengembangan keilmuan yang juga dapat dimanfaatkan dalam bidang ilmu keperawatan.

Kata kunci: Anti-inflamasi; Cacing; Diabetes mellitus tipe 2; Parasit.

Abstract

The elevated prevalence of helminthic parasite infections remains a global public health issue. Tropical and subtropical regions, particularly in areas with inadequate sanitation, are where this infectious disease occurs. This literature review will explore the reverse aspect of helminth parasite infection and its relationship to immune response alteration resulting to anti-inflammatory states. So far, the understanding of inflammation has been restricted to symptoms such as redness, swelling, heat, and pain. Furthermore, inflammation may also be defined as a state in which pro-inflammatory cytokines concentrate in metabolic organs that are typically observed in obese people. This syndrome can cause insulin resistance, which is a major factor in the development of type 2 diabetes mellitus. Helminth parasites are potent activators of the type 2 immune system, particularly T helper 2 (Th2) cells, which generate anti-inflammatory cytokines. Finally, the anti-inflammatory state associated with helminthic parasite infections might be interpreted as worms' protection against metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus. Further literature review is urgently required to be able to direct research in this area in a comprehensive manner, particularly the use of helminth parasites and/or the products they create for scientific advancement that may also have applications in the field of nursing.

Keywords: Anti-inflammatory; Helminth; Parasite; Type 2 diabetes mellitus.

PENDAHULUAN

Parasit cacing adalah organisme multiseluler dan merupakan salah satu agen infeksi yang mempengaruhi hampir sepertiga populasi penduduk dunia. Daerah dengan iklim tropis dan subtropis khususnya di area dengan sanitasi buruk menjadi tempat terdistribusinya infeksi ini. Cacing yang ditransmisikan melalui tanah atau dikenal sebagai *soil-transmitted helminths* (STHs) merupakan spesies paling umum yang menginfeksi manusia, diikuti oleh schistosoma dan nematoda filarial (Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ and J., 2008). Cacing memiliki beragam daur hidup dan rute infeksi antara lain penetrasi secara langsung, masuk melalui gigitan nyamuk, atau tertelan bersama makanan yang terkontaminasi. Selain itu lokasi cacing dewasa didalam tubuh manusia juga bervariasi meliputi darah perifer, jaringan limfatik, saluran pencernaan, atau jaringan lainnya (de Ruiter *et al.*, 2017).

Data tahun 2010, diperkirakan 1,45 juta penduduk dunia terinfeksi setidaknya satu spesies dari STHs dan Asia menjadi beban tertinggi dan mayoritas infeksi ini (Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, 2014). Prevalensi kecacingan di Indonesia pun masih sangat tinggi dengan kisaran antara 2,5%-62%, terutama berkaitan dengan kondisi kemiskinan dan area dengan sanitasi buruk (Arrizky, 2021). Terlepas dari beban infeksi dan dugaan angka kesakitan terkait infeksi cacing yang tinggi disertai dengan kondisi malnutrisi, kemiskinan, pertumbuhan yang buruk, kurangnya pengetahuan, dan anemia pada anak dengan infeksi cacing kronik, sebagian besar infeksi cacing seringkali tanpa gejala klinis dan kematian akibat STHs jarang terjadi (Wiria *et al.*, 2015).

Prevalensi tinggi dari infeksi cacing kronis dan sering bersifat asimtomatik menunjukkan adanya evolusi/perkembangan dan adaptasi antara cacing dengan inangnya, dalam hal ini manusia. Interaksi imunologi antara cacing dan inang berkaitan dengan perbaikan jaringan dimana cacing mempolarisasikan sistem imun inang menuju respon imun tipe 2 yang kuat, serta pembentukan jaringan regulasi yang membantu pengendalian respon imun demi kelangsungan hidup cacing parasit dalam jangka panjang sembari membatasi inflamasi yang bersifat patologis (Maizels RM, McSorley HJ, 2014).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada studi ini adalah pendekatan *systematic review* yang bertujuan untuk mengidentifikasi infeksi parasitik cacing dan dampak positif pada penyakit metabolik, diabetes melitus tipe 2. Metode pencarian artikel dilaksanakan dengan mengikuti *framework*, kata kunci, dan *search engine*.

Pencarian literatur dilakukan pada Maret-April 2023 menggunakan *database* Scopus, Science direct, dan NCBI Pubmed. Pencarian artikel atau jurnal menggunakan *keyword and, or, and not* dengan kata kunci sebagai berikut *parasitic infection AND helminth AND metabolic disease OR type 2 diabetes mellitus*.

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel pada studi ini adalah menggunakan *PEOS framework*. *Population/problem* pada studi ini adalah penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2. Variabel *Exposure* berupa infeksi parasitik cacing. *Outcome* artikel berupa adanya artikel yang memuat hasil analisis mengenai

infeksi parasitik cacing dan dampak positif pada penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2. *Study design* pada aritikel yang di *review* berjenis kuantitatif.

HASIL

Artikel didapatkan melalui pencarian publikasi dalam *database* Scopus, Science direct, dan NCBI PubMed sejumlah total 19 artikel yang relevan dengan judul, abstrak dan kata kunci. Pada tahap *screening* ditemukan sebanyak 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan memenuhi syarat untuk dilakukan *review* artikel.

PEMBAHASAN

Respon T Helper 2 Terkait Infeksi Cacing

Parasit cacing merupakan pemicu kuat sistem imun tipe 2 terutama dalam hal aktivasi sel T helper 2 (Th2) yang memproduksi sitokin anti-inflamasi antara lain interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-10, dan IL-13; eosinophil, basophil, sel mast, serta produksi IgE (Allen JE, 2011). Lebih lanjut, keberadaan *alternatively activated macrophages* (AAMs) yang diinduksi oleh teraktivasinya IL-4 dan/atau IL-13 merupakan karakteristik atau penanda respon polarisasi Th2 (Jenkins SJ, 2010). Respon protektif Th2 pada tubuh inang dapat berupa pengendalian jumlah parasit cacing di dalam tubuh melalui pemusnahan secara langsung atau proses ekspulsi, selain itu respon protektif Th2 dapat juga berupa perbaikan jaringan yang rusak yang disebabkan oleh pergerakan atau migrasi parasit cacing di dalam tubuh (Allen JE, 2014). Respon imun seluler yang hiporesponsif pada infeksi parasit cacing terjadi karena keterlibatan sel T regulator (Treg), sitokin IL-10 dan *transforming growth factor* (TGF)- β (Turner JD, Jackson JA, Faulkner H, 2008). Sel T regulator diketahui dapat menekan sel efektor antiparasit yang nantinya dapat memberikan proteksi pada inang berupa pembatasan kerusakan jaringan dan organ yang disebabkan oleh parasit cacing (Taylor MD, LeGoff L, Harris A, Malone E, Allen JE, 2005).

Peranan Inflamasi pada Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan dimana terjadi penurunan respon/sensitifitas hormon insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh pada sel target atau organ metabolik seperti hati, otot, dan jaringan lemak. Kondisi ini dapat berujung pada hiperglikemia yang merupakan penanda diabetes melitus tipe 2 (de Luca C, 2008). Obesitas yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara *intake* atau pemasukan dan penggunaan energi dapat meningkatkan penumpukan jaringan lemak yang tentunya tidak baik untuk kesehatan. Kondisi obesitas ini sangat terkait dengan penyakit metabolik seperti diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskuler, penyakit pada saluran pernapasan, degenerasi sistem saraf, dan beberapa jenis kanker. Selama ini paradigma inflamasi hanya terbatas pada inflamasi klasik yang terdiri dari tanda-tanda seperti kemerahan, bengkak, panas, dan nyeri. Namun lebih lanjut, inflamasi ternyata juga dapat diartikan sebagai suatu kondisi dimana sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL-1 β , CCL2, dan TNF- α) terdapat pada organ-organ metabolik, yang kemudian disebut sebagai inflamasi tingkat rendah dan kronik dengan karakteristik berupa akumulasi sel-sel inflamasi di organ-organ metabolik. Kondisi inflamasi inilah yang diinduksi oleh obesitas

dan nantinya dapat berujung pada diabetes melitus tipe 2 (Gregor and Hotamisligil, 2011).

Mekanisme diabetes melitus tipe 2 pada kondisi obesitas terjadi karena hambatan sinyal insulin melalui inhibisi fosforilasi serine pada *insulin reseptor substrate* (IRS)-1 oleh sitokin pro-inflamasi TNF- α (Gregor and Hotamisligil, 2011). Kerusakan pensinyalan insulin inilah yang menyebabkan resistensi insulin. Sebuah studi melaporkan adanya sitokin pro-inflamasi IL-1 β di pulau Langerhans pada orang dengan diabetes mellitus. Kondisi inflamasi inilah yang merupakan kunci penting untuk perkembangan menuju diabetes melitus tipe 2 dimana sel beta pankreas gagal mengkompensasi keadaan resistensi insulin (Ramlo-Halsted BA, 1999).

Cacing dan Diabetes Melitus Tipe 2

Seperti yang telah dijelaskan diatas bahwa parasit cacing merupakan pemicu kuat sistem imun tipe 2 terutama dalam hal aktivasi sel T helper 2 (Th2) yang memproduksi sitokin anti-inflamasi dan dapat mengarahkan sistem kekebalan kearah kondisi anti-inflamasi. Hal tersebut memperlihatkan adanya hubungan dengan rendahnya prevalensi kondisi-kondisi imunopatologis seperti alergi, penyakit autoimun dan metabolik yang notabene disebabkan oleh kondisi inflamasi karena akumulasi sitokin pro-inflamasi pada organ-organ metabolik dan dapat berujung pada kondisi resistensi insulin. Kondisi anti-inflamasi terkait infeksi parasit cacing akhirnya dapat dimaknai sebagai efek protektif cacing terhadap gangguan-gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (de Ruiter *et al.*, 2017).

SIMPULAN DAN PERSPEKTIF MASA DEPAN

Studi eksperimental dan epidemiologi yang telah banyak dilakukan memperlihatkan bahwa infeksi parasit cacing pada inang manusia memiliki dampak yang menguntungkan karena kemampuan parasit cacing yang dapat mengarahkan sistem kekebalan kearah kondisi anti-inflamasi dan memberikan efek protektif terhadap gangguan-gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2. Telaah pustaka lebih lanjut sangat diperlukan untuk dapat mengarahkan pada penelitian di area ini secara komprehensif, khususnya pemanfaatan parasit cacing dan/atau produk yang dihasilkannya untuk pengembangan keilmuan yang juga dapat dimanfaatkan dalam bidang ilmu keperawatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen JE, M. R. (2011) 'Diversity and dialogue in immunity to helminths', *Nat Rev Immunol*, 11:375–388.
- Allen JE, S. TE (2014) 'Host protective roles of type 2 immunity: parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin', *Semin Immunol*, 26:329–340.
- Arrizky, M. H. I. A. (2021) 'Faktor Risiko Kejadian Infeksi Cacingan', *Jurnal Medika Hutama*, 02 No 04.
- Gregor, M. F. and Hotamisligil, G. S. (2011) 'Inflammatory Mechanisms in Obesity', *Annual Review of Immunology*, 29(1), pp. 415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, J. and J. (2008)

- ‘Helminth infections: the great neglected tropical diseases’, *Clin Investig.*, 118:1311–1.
- Jenkins SJ, A. J. (2010) ‘Similarity and diversity in macrophage activation by nematodes, trematodes, and cestodes’, *J Biomed Biotechnol*, 2010:26260.
- de Luca C, O. J. (2008) ‘Inflammation and insulin resistance’, *FEBS Lett*, 582:97–105.
- Maizels RM, McSorley HJ, S. D. (2014) ‘Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later?’, *Clin Exp Immunol*, 177, pp. 38–46. doi: 10.1111/cei.12353.
- Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, B. S. (2014) ‘Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010’, *Parasit Vectors*, 7:37.
- Ramlo-Halsted BA, E. S. (1999) ‘The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice’, *Prim Care*, 26:771–789.
- de Ruiter, K. *et al.* (2017) ‘Helminths, hygiene hypothesis and type 2 diabetes’, *Parasite Immunology*, 39(5), pp. 1–11. doi: 10.1111/pim.12404.
- Taylor MD, LeGoff L, Harris A, Malone E, Allen JE, M. R. (2005) ‘Removal of regulatory T cell activity reverses hyporesponsiveness and leads to filarial parasite clearance in vivo’, *J Immunol*, 174:4924–4.
- Turner JD, Jackson JA, Faulkner H, *et al* (2008) ‘Intensity of intestinal infection with multiple worm species is related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness’, *J Infect Dis*, 197:1204–1.
- Wiria, A. E. *et al.* (2015) ‘Infection with soil-transmitted helminths is associated with increased insulin sensitivity’, *PLoS ONE*, 10(6), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0127746.