

PERAN SEL GRANULOSIT PADA PENYAKIT FILARIASIS

Muhsin,¹ Safarianti¹ dan Maryatun¹

¹*Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

E-mail: muhsin@unsyiah.ac.id

Abstrak. Infestasi cacing nematoda terutama Filariasis masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Filariasis adalah penyakit infeksi tropis kronis yang menyerang pembuluh dan kelenjar getah bening (limfe) terutama pada daerah ekstremitas. Peran imunitas tubuh manusia dalam mengurangi inflamasi, jumlah cacing dewasa dalam pembuluh limfe dan mikrofilaria dalam sirkulasi darah serta dalam mencegah kecacatan masih menyisakan tanda tanya besar dan memerlukan penelitian lebih lanjut. Kedua jenis respon imun baik bawaan maupun adaptif diyakini berperan penting dalam mengendalikan atau bahkan memperburuk penyakit. Inflamasi lokal dan sistemik yang melibatkan berbagai jenis sel terutama granulosit telah lama diketahui terjadi pada pasien Filariasis serta menjadi topik yang menarik untuk dibahas. Studi literatur ini memberikan gambaran tentang peran granulosit pada perkembangan penyakit Filariasis, baik pada fase akut maupun kronis. Review ini membahas berbagai studi yang meneliti fungsi netrofil, eosinofil dan basofil pada infeksi akibat spesies nematoda patogen bagi manusia seperti *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*, maupun nematoda patogen pada mencit seperti *Litomosoides sigmodontis* dan *Brugia pahangi*. Selain itu, sel mast serta beberapa protein yang dihasilkan oleh granulosit yang berperan dalam pertahanan tubuh manusia terhadap infestasi cacing filaria juga akan dibahas dalam studi literatur ini, sehingga akan memberikan gambaran yang utuh terhadap peran granulosit pada penyakit Filariasis. (JKS 2017; 1: 43-53)

Kata Kunci: Filariasis, Granulosit, Respon Imun

Abstract. Nematode infections, including that caused by filarial worms, are still a public health problem worldwide, especially in Indonesia. Lymphatic filariasis (LF) is a chronic neglected tropical disease that attacks lymph vessels and lymph nodes mainly in the extremities. Role of human immunity in reducing inflammation, number of adult worms in lymph vessels and microfilariae in the circulation as well as in preventing disability still leaves questions and requires further research. Both innate and adaptive immune responses are believed to play an important role in controlling or even worsening the disease. Local and systemic inflammations which involve various types of immune cells such as granulocytes have long been known to occur in filariasis patients and being an interesting topic to discuss. This review provides an overview of the role of granulocytes in the development of filariasis; both in acute and chronic phases. The review discusses studies that examined the function of neutrophils, eosinophils and basophils in filarial infection, both caused by human filarial worms *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* and *Brugia timori* and rodent filarial nematode like *Litomosoides sigmodontis* and *Brugia pahangi*. Moreover, mast cells and proteins produced by granulocytes that play important role in protection against filarial worm are also discussed, thereby providing a complete picture of role of granulocytes in filariasis. (JKS 2017; 1: 43-53)

Keywords: Filariasis, Granulocytes, Immune Response

Pendahuluan

Filariasis adalah penyakit tropis kronik terabaikan (*chronic neglected tropical disease*) yang disebabkan oleh cacing filaria yang bersifat parasitik (1). Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di daerah tropis, termasuk di Indonesia (2). Cacing filaria termasuk ke dalam golongan Nematoda dan ditularkan melalui perantara nyamuk. Penyakit ini menyebabkan infeksi kronis dan jangka panjang melalui penekanan kekebalan tubuh manusia (1).

Banyak literatur telah menyebutkan peran sistem imun dalam perkembangan penyakit filariasis, baik dalam fase akut maupun kronis (1,5,12). Sel-sel darah putih (leukosit) memainkan peran yang sangat signifikan pada imunitas tubuh terhadap cacing filaria terutama pada penghancuran cacing maupun dalam menyebabkan patologi (1,13). Salah satu jenis leukosit yang sangat penting dalam respon imun terhadap filariasis adalah sel-sel granulosit (13–15).

Tinjauan kepustakaan ini memberikan gambaran tentang peran sel-sel granulosit pada patogenesis penyakit Filariasis Limfatik terutama pada fase akut dan kronis. Selain membahas berbagai studi pada spesies filarial yang menginfeksi manusia seperti *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*, studi literature ini juga memaparkan banyak penelitian tentang fungsi netrofil, eosinofil dan basofil pada model infeksi filariasis pada hewan coba seperti *Litomosoides sigmodontis* dan *Brugia pahangi*. Lebih lanjut, sel mast serta beberapa produk yang dihasilkan oleh sel-sel granulosit yang berperan dalam pertahanan tubuh manusia terhadap infestasi cacing filaria juga dibahas dalam tinjauan kepustakaan ini, sehingga memberikan gambaran yang utuh terhadap peran granulosit pada penyakit Filariasis.

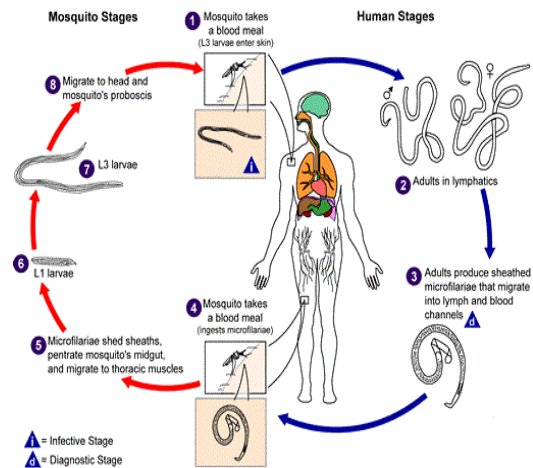
Definisi, epidemiologi dan patogenesis

Filariasis limfatik adalah infeksi menahun yang disebabkan oleh infestasi cacing filarial yang menyerang sistem limfatik terutama di daerah ekstremitas sehingga menyebabkan kecacatan yang permanen (1). Filariasis Limfatik disebut demikian karena cacing filaria dewasa berada pada sarang (*nest*) yang melebar (*lymphangiectasia*) di dalam pembuluh limfatik, paling sering di ekstremitas dan alat kelamin laki-laki (1). Meskipun filariasis adalah penyakit yang disebabkan oleh vektor (*vector borne disease*) paling umum kedua di dunia setelah malaria (3), penyakit ini masih termasuk kedalam penyakit tropis terabaikan di dunia (4). Hal ini dikarenakan meskipun penyakit ini dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan di seluruh dunia tetapi masih terbatasnya perhatian dari organisasi kesehatan dan program penelitian dari lembaga-lembaga terkait (4). Walaupun tidak ada kematian langsung disebabkan oleh penyakit ini, filariasis dapat menyebabkan morbiditas seumur hidup (3). Filariasis juga merupakan penyakit yang paling sering menyebabkan limfedema sekunder (5). Filariasis banyak ditemukan di daerah tropis terutama di Asia, Afrika dan Amerika Selatan dengan dua pertiga kasus ditemukan di India, Indonesia dan Nigeria (6,7). Tiga spesies nematoda filarial diketahui menyebabkan filariasis pada manusia: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*. *W. bancrofti* menyebabkan lebih dari 90% dari total infeksi filariasis. *B. malayi* terutama ditemukan di negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia dan Malaysia, sedangkan *B. timori* hanya terdapat di Indonesia timur dan Timor Leste (1,6).

Diperkirakan 1,3 miliar orang di 73 negara (65% di Asia Selatan dan Tenggara dan 30% di Afrika) tinggal di daerah endemik filariasis dengan total kasus lebih dari 120 juta jiwa (8).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa filariasis adalah penyebab terbesar kedua untuk kecacatan kronis di seluruh dunia setelah trauma akibat kecelakaan. Saat ini, lebih dari 15 juta orang yang kebanyakan wanita, hidup dengan limfedema dan 25 juta orang menderita pembengkakan urogenital, terutama hidrokel di skrotum (4).

Penyakit ini ditularkan oleh nyamuk dari genus *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* atau *Mansonia* (5). Di Afrika, filariasis sebagian besar ditularkan oleh nyamuk *Anopheles*, yang juga mentransmisikan malaria (9). Dalam tubuh nyamuk, mikrofilaria (larva stadium 1 atau L1) melepaskan selubung mereka, menembus ke dalam usus (*midgut*) nyamuk dan menyusupi otot-otot toraks nyamuk (10). Setelah 2 tahap perubahan stadium dalam tubuh nyamuk (L1 ke L2 dan L2 ke L3), larva stadium 3 (L3) infeksius dipindahkan ke tubuh manusia melalui gigitan nyamuk (10). Pada manusia, L3 menembus kulit dan menuju ke sistem limfatik. Dalam pembuluh dan kelenjar limfatik, L3 berubah menjadi larva stadium 4 (L4) dan menjadi dewasa setelah beberapa bulan (10). Cacing dewasa bisa hidup bertahun-tahun di pembuluh dan kelenjar limfatik dan menghasilkan mikrofilaria yang memiliki umur 3-36 bulan (10). Mikrofilaria bermigrasi ke sirkulasi hingga kemudian masuk ke dalam tubuh nyamuk ketika nyamuk menghisap darah manusia terinfeksi (1). Mikrofilaria dalam tubuh nyamuk kemudian berubah menjadi L2 dan L3 seperti yang telah disebutkan sebelumnya sehingga siklusnya terjadi terus menerus (1). Siklus hidup lengkap *W. bancrofti* ditunjukkan pada Gambar 1:



Gambar 1. Siklus hidup cacing *W. bancrofti*.

Gambar 1 menunjukkan daur hidup cacing *W. bancrofti* dalam tubuh penjamu antara (nyamuk), dimana bagian sebelah kanan menunjukkan perkembangan cacing dalam tubuh penjamu tetap (manusia). (Diadaptasi dari: http://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/biology_w_bancrofti.html).

Meskipun tidak ada kematian langsung disebabkan oleh filariasis yang telah diamati, penyakit tersebut memiliki dampak ekonomi, psikologis dan sosial yang besar (4). Kerugian ekonomi yang disebabkan oleh filariasis setiap tahunnya di India mencapai sekitar 1,5 miliar Dolar Amerika akibat kecacatan sementara dan permanen (11). Biaya-biaya tersebut akan lebih meningkat akibat penyakit ini bersifat kronis dan berlangsung sampai kematian pasien (4).

Peran Granulosit

Granulosit merupakan kelompok leukosit yang beredar dalam darah atau jaringan yang memiliki granul yang padat dalam sitoplasmanya (16). Granul-granul tersebut akan memberi gambaran yang spesifik ketika diwarnai dalam sedimen darah. Granulosit disebut juga dengan sel *polymorphonuclear* (PMN) karena intinya tidak beraturan (14,16). Granulosit mencakup netrofil, eosinofil

dan basophil yang kemudain berdiferensiasis menjadi sel mast dalam jaringan (16). Granulosit terlibat dalam respon imun terhadap infeksi filaria dan sangat penting bagi penghancuran pada fase awal ketika cacing masuk ke dalam tubuh manusia. Selain itu, sel-sel tersebut memainkan peran penting pada perkembangan patologi penyakit (1,13). Peran beberapa jenis granulosit yang diketahui penting selama proses infeksi filariasis akan dibahas di bawah ini. Selain itu sel mast yang memiliki karakteristik mirip dengan granulosit juga akan dibahas pada bagian berikut ini.

1. Netrofil

Netrofil adalah sel efektor dari sistem kekebalan tubuh bawaan yang berumur pendek serta penting dalam imunitas terhadap patogen ekstraseluler termasuk selama fase awal infeksi filariasis (14,16). Netrofil merupakan sel yang pertama sekali dikerahkan ke tempat infeksi selama fase peradangan akut (16). Kemampuan netrofil untuk bertindak sebagai efektor terhadap kuman patogen menggunakan beberapa mekanisme, yaitu: aktivitas fagositosis, pelepasan enzim litik yang ada dalam granula netrofil, dan dalam memproduksi zat anti-mikroba seperti *reactive oxygen intermediate* (ROI) dan *reactive oxygen species* (ROS) (16,17). Aktivasi neutrofil umumnya diperantarai oleh aktivitas bakteri dan menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi seperti *Interleukin 1 Beta* (IL-1 β), *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α) (17). Pelepasan sitokin pro-inflamasi serta aktivasi sel yang menetap di tempat infeksi seperti makrofag dan sel mast menyebabkan induksi peradangan akut dan perekrutan netrofil tambahan serta sel-sel lain seperti monosit dan limfosit ke tempat infeksi (16). Pada respon imun tipe 2 yang terjadi pada infeksi cacing termasuk cacing filaria, aktivasi netrofil

dan pelepasan sitokin pro-inflamasi juga ikut menyebabkan migrasi eosinofil dan basofil ke tempat infeksi (14,16).

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran netrofil pada infeksi filariasis (18–20). Dalam penelitian-penelitian tersebut dijelaskan bahwa netrofil penting untuk perlindungan (terutama dalam membunuh cacing) serta pada perkembangan patologi penyakit (18–20). Netrofil terlibat dalam penghancuran cacing filaria setidaknya dengan dua cara yaitu secara langsung oleh aktivitas fagositosis dan secara tidak langsung dengan metode enkapsulasi dalam granulomata (14,19). Beberapa studi bahkan menunjukkan pentingnya netrofil dalam penghancuran cacing filaria pada stadium larva dan cacing dewasa dengan kedua cara tersebut yang terjadi selama fase kronis infeksi *Litomosoides sigmodontis* dan *Brugia pahangi*. *L. sigmodontis* dan *B. pahangi* adalah spesies nematoda pada binatang pengerat yang aspek parasitologi dan imunologinya mirip dengan infeksi nematoda patogen pada manusia sehingga digunakan sebagai model penelitian filariasis (18–21). Dalam sebuah penelitian, Porthouse dan koleganya menunjukkan bahwa netrofil ditemukan di tempat suntikan setelah 3 jam pasca inokulasi L3 *B. pahangi* ke dalam tubuh Gerbil (21). Penelitian ini melaporkan terjadinya pengurangan sekitar 80% dari total larva yang disuntikkan serta terdapat netrofil dalam jumlah besar di tempat peradangan tersebut (21). Mereka menyebutkan bahwa peningkatan aktivasi dan akumulasi netrofil ini disebabkan oleh peningkatan pelepasan *Wolbachia* (bakteri yang terdapat dalam tubuh cacing dan bersimbiosis dengannya) setelah atau sebelum kematian larva filaria (21).

Kemampuan netrofil dalam membunuh cacing dewasa secara *in vivo* sangat tergantung kepada sitokin *Interferon Gamma* (IFN γ). IFN γ menyebabkan peningkatan produksi TNF α yang

menyebabkan aktivasi netrofil (19,20). Aktivasi netrofil tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas kemotaksis dan fagositosis yang meningkatkan penghancuran cacing oleh netrofil. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan peningkatan jumlah cacing *L. sigmodontis* pada mencit kekurangan IFN γ (IFN γ knock out) dibanding mencit normal (*wild type*) pada hari ke 80 pasca infeksi (19,20). Selain itu, netrofil diperlukan untuk pembentukan granulomata yang juga menyebabkan penghancuran cacing filaria (18). Sebuah penelitian model infeksi filariasis menggunakan cacing *L. sigmodontis* pada mencit BALB/c menunjukkan bahwa terjadi pengurangan netrofil pada granulomata setelah penyuntikan *anti-granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) menyebabkan gangguan pembunuhan cacing pada mencit meskipun masih terdapat eosinofil dalam granulomata (18).

2. Eosinofil

Eosinofil adalah granulosit yang berkembang dalam sumsum tulang. Eosinofil berperan sebagai sel efektor, sel penyaji antigen (*antigen presenting cell*, APC) yang 'tidak profesional', berperan dalam meningkatkan respon imun humoral serta dalam menyebabkan patologi penyakit (22). Eosinofil terutama terlibat dalam mekanisme efektor pada infeksi cacing dan penyakit alergi (22). Peran eosinofil dalam respon imun tubuh terhadap parasit masih dalam perdebatan dan mungkin tergantung pada spesies cacing (23). Banyak penelitian menunjukkan bahwa eosinofil tidak memiliki peran pada imunitas tubuh terhadap cacing *Schistosoma mansoni* atau induksi patologi pada tubuh penjamu (24,25). Sebaliknya, penghilangan eosinofil pada infeksi *Strongyloides stercoralis* dan *Angiostrongylus cantonesis* menyebabkan peningkatan ketahanan hidup parasit (22). Studi *in*

vitro menunjukkan bahwa eosinofil mampu membunuh cacing *S. Mansoni* stadium-stadium awal serta nematoda lainnya seperti *Haemonchus contortus*, baik pada manusia maupun pada mencit (23).

Peran eosinofil pada infeksi filariasis masih belum jelas akibat hasil bertentangan ditemukan dalam beberapa penelitian. Beberapa studi menunjukkan bahwa *Interleukin-5* (IL-5) dan eosinofil penting pada eliminasi cacing dan perlindungan (*protective immunity*) terhadap infeksi cacing filaria pada mencit yang telah divaksinasi dan infeksi primer (26,27). Dalam studi ini, migrasi eosinofil ke jaringan subkutan meningkat pada mencit yang telah divaksinasi sebelum penyuntikan larva *L. sigmodontis* (26–28). Hal ini menyebabkan penurunan jumlah cacing pada mencit yang telah divaksinasi (26,27). Lebih lanjut, studi ini juga memaparkan peran eosinofil selama infeksi primer *L. sigmodontis* (26–28). Le Goff dan kawan-kawan menunjukkan bahwa peningkatan eosinofil dalam jaringan (eosinofilia) pada infeksi primer *L. sigmodontis* terjadi setelah 3 minggu pasca infeksi. Hasil ini menunjukkan bahwa eosinofil menjadi kurang penting pada minggu pertama infeksi primer, tidak seperti pada mencit yang telah divaksinasi. Dengan demikian dapat diambil kesimpulan bahwa eosinofil membantu dalam penghancuran cacing filaria pada infeksi primer fase kronis, tetapi tidak pada masa-masa awal setelah infeksi (26–28).

Berkebalikan dengan kesimpulan beberapa penelitian yang menyatakan peran perlindungan yang dilakukan oleh eosinofil selama infeksi filariasis seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, sebuah studi oleh Babayan dan koleganya menunjukkan bahwa eosinofilia akibat IL-5 mempercepat pertumbuhan cacing filaria pada stadium awal (larva). Penelitian ini menyatakan bahwa mencit

yang kekurangan eosinofil menunjukkan percepatan pertumbuhan dan perkembangan cacing (29).

Peran perlindungan terhadap infeksi filariasis dilakukan oleh eosinofil melalui penghancuran cacing filaria secara langsung dan tidak langsung dengan melepaskan beberapa protein atraktan, meskipun mekanisme pasti bagaimana eosinofil mampu membunuh cacing filaria masih belum diketahui (14,23). Sebuah mekanisme yang diusulkan baru-baru ini adalah bahwa eosinofil melepaskan protein bergranul yang dapat bertindak sebagai enzim penghancur protein (protease) seperti *eosinophil peroxidase* (EPO) dan *major basic protein* (MBP) (14,30). Dalam sebuah penelitian menggunakan model infeksi *L. sigmodontis*, jumlah cacing yang terdapat dalam mencit yang telah dihilangkan EPO dan MBP (*EPO/MPO knockout mice*) secara signifikan lebih banyak dibandingkan dengan jenis mencit biasa (*wild type mice*) (30).

Eosinofil membutuhkan stimulus yang sesuai untuk aktivasi dan infiltrasinya ke tempat infeksi, termasuk sitokin IL-5 dan kemokin eotaksin (22). Selain itu, IL-5 juga penting dalam perkembangan dan kelangsungan hidup eosinofil (22). IL-5 adalah sitokin utama yang diproduksi oleh sel *T helper 2* (Th2) sebagai respon terhadap infeksi cacing filaria (29).

3. Basofil

Basofil memiliki jumlah sel yang lebih sedikit dalam darah dibandingkan netrofil dan eosinofil (16). Sama seperti netrofil dan eosinofil, Basofil mempunyai granul yang berisi enzim dan protein toksik yang dilepaskan jika sel tersebut teraktivasi (16). Peran utama basofil adalah pada penyakit alergi. Walaupun demikian, sama seperti eosinofil, basofil juga seharusnya memainkan peran penting dalam perlindungan terhadap infestasi cacing,

yang ukurannya terlalu besar untuk difagositosis oleh netrofil maupun makrofag (16). Basofil merupakan populasi sel yang sulit untuk dipelajari karena jumlahnya yang sedikit serta masa hidupnya yang singkat (13,16).

Berkebalikan dengan peran Basofil pada penyakit parasit lain, beberapa penelitian menunjukkan bahwa peran basofil tidak terlalu signifikan pada penyakit filariasis (13,14). Beberapa studi melaporkan bahwa Basofil melepaskan mediator histamin intraselular dan *Interleukin-4* (IL-4) akibat respon pengikatan dengan FcεR (reseptor permukaan sel) setelah terjadinya reaksi silang dengan *Immunoglobulin E* (IgE) terutama IgE spesifik filariasis (13,16). Beberapa penelitian lainnya pada model *L. sigmodontis* juga mendukung kesimpulan bahwa IL-4 diproduksi oleh Basofil pada infeksi *L. sigmodontis* menyebabkan peningkatan produksi IgE sehingga penghilangan basofil menyebabkan penurunan IgE total dan IgE spesifik, eosinofilia dan proliferasi Sel T CD4+ secara signifikan (13,31,32). Mekanisme respon basofil yang signifikan pada penyakit filariasis masih belum jelas karena penghilangan basofil tidak memiliki efek pada jumlah cacing *L. sigmodontis*. Peran Basofil mungkin hanya pada peningkatan respon Th2 saja (13,31,32).

Sel Mast

Meskipun sel mast tidak termasuk sel granulosit, menjadi penting untuk membahas sel mast karena sel tersebut memiliki karakteristik yang hampir sama dengan sel granulosit seperti basofil dan eosinofil. Sel mast juga memiliki mekanisme aksi dan fungsi yang hampir sama dengan kedua jenis granulosit tersebut (16). Sel mast merupakan sel hematopoietik bergranul yang multifungsi, berada di hampir semua jaringan dan biasanya ditemukan di

seluruh jaringan barrier seperti kulit dan mukosa serta di lokasi perivaskular dalam jaringan (16). Karena berada di tempat-tempat yang strategis serta kemampuannya dalam melepaskan mediator inflamasi secara cepat, sel mast berkontribusi sebagai pertahanan pertama terhadap patogen (16,33).

Selain itu, sel mast mengekspresikan beberapa reseptor permukaan sel seperti reseptor berafinitas tinggi (FcεRI) untuk IgE, FcγRIII untuk IgG, reseptor-reseptor komponen komplemen dan berbagai reseptor menyerupai Toll (*Toll-like receptors*, TLRs) (33). Hal ini menunjukkan kemampuan sel mast untuk merespon terhadap berbagai stimulus baik yang bersifat endogen maupun eksogen, seperti alergen, cedera jaringan, virus, jamur, parasit dan antigen bakteri (16,33). Reaksi silang dari IgE yang terikat FcεRI dengan antigen di permukaan sel baik bersifat *host* maupun *non host* menyebabkan aktivasi dan degranulasi sel mast yang mengakibatkan pelepasan protein-protein dalam granula serta sekresi mediator-mediator inflamasi, lipid, sitokin dan kemokin seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, bradikinin, Faktor-Faktor Pertumbuhan Endotel Vaskular (*vascular endothelial growth factors*, VEGFs) dan sitokin pro-inflamasi seperti TNFα dan IL-6, meskipun sekresi sitokin dapat terjadi tanpa proses degranulasi (16,33). Histamin dan leukotrien penting untuk permeabilitas pembuluh darah sementara leukotrien memiliki fungsi tambahan dalam perekrutan eosinofil ke tempat peradangan. Prostaglandin dan VEGFs ini menjadi penting nantinya untuk proses pertumbuhan dan perkembangan pembuluh darah (angiogenesis) (33,34).

Aktivasi sel mast dikaitkan dengan respon imun tipe 2 yang ditandai dengan adanya sel-sel Th2 dan sitokin, peningkatan kadar IgE dan eosinofil dalam darah atau jaringan (eosinofilia).

Imunitas tipe 2 ini terutama terjadi pada penyakit alergi dan infeksi cacing (35,36). Berbeda dengan penyakit alergi dimana sel mast hanya menimbulkan efek patologis untuk tubuh manusia, pada penyakit cacing, sel mast berperan penting baik dalam menimbulkan efek patologi maupun meningkatkan perlindungan imun terhadap cacing (35,36).

Pada infeksi nematoda, sel mast penting pada fase awal dan fase akhir dari infeksi (36). Selama fase awal infeksi, sel mast berperan signifikan dalam proses sekresi IL-4 dan IL-13 sebagai respon tubuh terhadap cacing seperti protease atau terhadap inang seperti anafilatoksin dan sitokin lain (IL-18, IL-33, TSL dan IL-3) (37). Baru-baru ini dilaporkan pada model filariasis bahwa aktivasi dan degranulasi sel mast krusial selama fase awal infeksi (38). Komponen bakteri endosimbion *Wolbachia*, baik yang berasal dari larva hidup atau mati, dilaporkan mampu meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada kulit mencit yang terinfeksi *L. sigmodontis* melalui stimulasi TLR2. Mekanisme ini melibatkan CCL17 (kemokin terkait sel limfosit T) karena dengan penghilangan CCL17 menyebabkan peningkatan aktivasi dan degranulasi sel mast sehingga menyebabkan peningkatan jumlah cacing pada mencit yang terinfeksi setelah 10 hari pasca infeksi. Respon yang melibatkan sel mast berbeda dengan reaksi alergi karena tidak berkaitan dengan IgE (38).

Kesimpulan

Filariasis, terutama yang berkaitan dengan sistem limfatik (Filariasis Limfatik), merupakan penyakit infeksi tropis menahun yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di banyak negara di dunia termasuk Indonesia. Karena penyakit ini menimbulkan

berbagai dampak sosial, psikologi dan ekonomi yang tinggi, menjadi penting untuk mengetahui patogenesis penyakit terutama aspek imunologi yang menyertai sehingga dapat mencegah infeksi sedini mungkin. Pemahaman terhadap sel imun yang terlibat, terutama kelompok sel granulosit merupakan salah satu faktor penting dalam memahami aspek imunologi penyakit, apalagi dengan kenyataan bahwa sel-sel granulosit sangat berperan pada fase awal penyakit ketika larva memasuki tubuh melalui perantara nyamuk serta ketika larva mencoba untuk bertahan (*establishment*) dalam tubuh manusia. Selain itu, dengan memahami peran sel granulosit pada penyakit filariasis, kita bisa berupaya untuk menemukan cara untuk meningkatkan fungsi sel granulosit dalam pertahanan pertama terhadap infeksi cacing filaria serta menemukan obat-obat baru yang lebih efektif dalam pengobatan penyakit filariasis.

Daftar Pustaka

1. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2012 Nov 14];376(9747):1175–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739055>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2015. Jakarta; 2016.
3. Upadhyayula SM, Mutheneni SR, Kadiri MR, Kumaraswamy S, Nelaturu SCB. Data base management system for lymphatic filariasis--a neglected tropical disease. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 May 29];7(7):e39970. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3390335&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. WHO. WHO Fact sheet No. 102 Lymphatic filariasis. Geneve; 2013.
5. Pfarr KM, Debrah AY, Specht S, Hoerauf A. Filariasis and lymphoedema. *Parasite Immunol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2012 Nov 14];31(11):664–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2784903&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. WHO. Weekly epidemiological record. Geneve; 2012.
7. Michael E, Bundy D a. Global mapping of lymphatic filariasis. *Parasitol Today* [Internet]. 1997 Dec;13(12):472–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275135>
8. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - First WHO report on neglected tropical diseases. Geneve; 2010.
9. Hopkins DR. Disease eradication. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 3 [cited 2013 Mar 8];368(1):54–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281976>
10. Nutman TB, Weller PF. Filarial and related infections. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1260–6.
11. Ramaiah KD, Das PK, Michael E, Guyatt H. The economic burden of lymphatic filariasis in India. *Parasitol Today* [Internet]. 2000 Jun;16(6):251–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827432>
12. Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for

- lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2008 Dec [cited 2012 Nov 14];21(6):673–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978537>
13. Specht S, Hoerauf A. Nematode: Filarial Nematodes. In: Lamb T, editor. *Immunity to Parasitic Infection*. Chichester: John Wiley & Son, Ltd; 2012. p. 201–30.
14. Makepeace BL, Martin C, Turner JD, Specht S. Granulocytes in helminth infection -- who is calling the shots? *Curr Med Chem* [Internet]. 2012 Jan;19(10):1567–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3394172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Muhsin M. Role of interleukin-6 during infection with the filarial nematode *Litomosoides sigmodontis*. University of Bonn, Germany; 2013.
16. Murphy KM. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012.
17. Mantovani A, Cassatella M a, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Aug [cited 2013 Mar 7];11(8):519–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785456>
18. Al-Qaoud KM, Pearlman E, Hartung T, Klukowski J, Fleischer B, Hoerauf a. A new mechanism for IL-5-dependent helminth control: neutrophil accumulation and neutrophil-mediated worm encapsulation in murine filariasis are abolished in the absence of IL-5. *Int Immunol* [Internet]. 2000 Jun;12(6):899–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837417>
19. Saeftel M, Volkmann L, Korten S, Brattig N, Al-Qaoud K, Fleischer B, et al. Lack of interferon-gamma confers impaired neutrophil granulocyte function and imparts prolonged survival of adult filarial worms in murine filariasis. *Microbes Infect* [Internet]. 2001 Mar;3(3):203–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358714>
20. Saeftel M, Arndt M, Specht S, Volkmann L, Hoerauf A. Synergism of Gamma Interferon and Interleukin-5 in the Control of Murine Filariasis. *Infect Immun*. 2003;71(12):6978–85.
21. Porthouse KH, Chirgwin SR, Coleman SU, Taylor HW, Klei TR. Inflammatory Responses to Migrating *Brugia pahangi* Third-Stage Larvae. *Infect Immun*. 2006;74(4):2366–72.
22. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Jan [cited 2013 Feb 28];13(1):9–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154224>
23. Meeusen EN, Balic a. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today* [Internet]. 2000 Mar;16(3):95–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689327>
24. Sher A, Coffman RL, Hieny S, Cheever AW. Ablation of Eosinophil and IgE Response with

- Anti-IL-5 or anti-IL-4 Antibodies Fails to Affct Immunity Against *Schistosoma mansoni* In the Mouse. *J Immunol.* 1990;143(11):3911–6.
25. Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, Ramalingam T, Pesnicak L, Domachowske JB, et al. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2013 May 21];108(7):2420–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1895572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Martin C, Al-Qaoud KM, Ungeheuer MN, Paehle K, Vuong PN, Bain O, et al. IL-5 is essential for vaccine-induced protection and for resolution of primary infection in murine filariasis. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2000 Nov;189(2):67–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11138639>
27. Le Goff L, Loke P, Ali HF, Taylor DW, Allen JE. Interleukin-5 is essential for vaccine-mediated immunity but not innate resistance to a filarial parasite. *Infect Immun* [Internet]. 2000 May;68(5):2513–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=97453&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Martin C, Le Goff L, Ungeheuer MN, Vuong PN, Bain O. Drastic reduction of a filarial infection in eosinophilic interleukin-5 transgenic mice. *Infect Immun* [Internet]. 2000 Jun;68(6):3651–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=97655&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Babayan SA, Read AF, Lawrence R a, Bain O, Allen JE. Filarial parasites develop faster and reproduce earlier in response to host immune effectors that determine filarial life expectancy. *PLoS Biol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Nov 13];8(10):e1000525. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2957396&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Specht S, Saeftel M, Arndt M, Endl E, Dubben B, Lee N a, et al. Lack of eosinophil peroxidase or major basic protein impairs defense against murine filarial infection. *Infect Immun* [Internet]. 2006 Sep [cited 2012 Nov 13];74(9):5236–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1594830&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Hübner MP, Larson D, Torrero MN, Mueller E, Shi Y, Killoran KE, et al. Anti-FcεR1 antibody injections activate basophils and mast cells and delay Type 1 diabetes onset in NOD mice. *Clin Immunol* [Internet]. 2011 Nov;141(2):205–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Torrero MN, Hübner MP, Larson D, Karasuyama H, Mitre E. Basophils amplify type 2 immune responses, but do not serve a protective role, during chronic infection of mice with the filarial nematode *Litomosoides sigmodontis*. *J Immunol* [Internet].

- 2010 Dec 15 [cited 2013 Mar 27];185(12):7426–34. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057084>
33. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2013 Feb 28];4(10):787–99. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459670>
 34. Kunder CA, St John AL, Abraham SN. Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 17 [cited 2013 Feb 28];118(20):5383–93. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3217344&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 35. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Apr 5 [cited 2013 Apr 10];(April):1–14. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558889>
 36. Pennock JL, Grencis RK. The mast cell and gut nematodes: damage and defence. *Chem Immunol Allergy* [Internet]. 2006 Jan;90:128–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210907>
 37. Hepworth MR, Daniłowicz-luebert E, Rausch S, Metz M, Klotz C. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *PNAS*. 2012;109(17):6644–9.
 38. Specht S, Frank JK, Alferink J, Dubben B, Layland LE, Denece G, et al. CCL17 controls mast cells for the defense against filarial larval entry. *J Immunol* [Internet]. 2011 Apr 15 [cited 2012 Nov 13];186(8):4845–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398605>