

Beberapa Aspek Immunologik dalam Penyakit Parasit

Aryatmo Tjokronegoro

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran UI.

PENDAHULUAN

Imunitas dapat dianggap sebagai hasil akhir suatu proses penjagaan tubuh terhadap benda asing yang masuk, baik itu suatu mikroorganisme, seperti bakteri maupun virus, ataupun jamur serta parasit-parasit yang termasuk golongan protozoa dan metazoa (1). Daya pertahanan tubuh adalah suatu mekanisme protektif yang merupakan gabungan antara barier anatomik dan kimiawi serta sel-sel fagosit dan antibodi, secara singkat, maka sistem imunitas bersifat nonspesifik dan spesifik, yang saling bekerjasama dalam menjaga keutuhan tubuh (2).

Pada Simposium Masalah Penyakit Parasit ini, makalah ini akan membahas tentang berbagai aspek immunologik, sebab walaupun parasit terdiri atas berbagai macam antigen asing atau dapat menghasilkan/melepaskan antigen tersebut dan berkontak dengan sistem immunologik tubuh, tetapi nyatanya seolah-olah daya imunitas tubuh itu tidak berfungsi sama sekali (3). Justru disini letak keunikan organisme multiseluler dibanding uniseluler, sebab parasit-parasit tersebut mempunyai suatu siklus kehidupan yang tertentu, senantiasa berubah dari satu fase ke fase yang lain, sehingga dapat menghindari serangan imunitas tubuh yang telah bangkit itu (4).

Interaksi antara parasit dan sistem imunitas tubuh amat kompleks, dilain pihak parasit dapat membangkitkan sistem immunologik tubuh yang justru akan menimbulkan berbagai kelainan akibat manifestasi respons immuno-patologik, tetapi dilain pihak pula parasit dapat menimbulkan respons immuno-toleransi, atau dapat pula terjadi suatu keadaan interaksi yang berimbang, antara parasit dengan hospesnya (5).

Mudah-mudahan makalah yang singkat tetapi padat ini dapat memberikan sedikit keterangan tentang berbagai aspek immunologik dalam penyakit parasit serta dapat dipakai sebagai bahan diskusi dalam membahas hal-hal yang masih gelap dalam bidang immuno-parasitologi, yang dewasa ini berkembang amat pesat.

Seluk-beluk sistem immunologik tubuh

Apabila suatu parasit akan masuk kedalam tubuh manusia, maka ia harus menembus berbagai macam sistem daya pertahanan tubuh yang non-spesifik. Daya pertahanan semacam itu sudah ada sejak manusia dilahirkan, karena ia berbentuk sebagai kulit, mukosa epitel, enzim-enzim pada cairan sekresi, sel-sel darah putih dan lain-lain (6). Keefektifannya dalam menjaga tubuh tidak perlu dibangkitkan terlebih dahulu, dan memang barier ini siap bekerja sebelum kemasukan parasit dari luar tubuh. Sistem pertahanan tubuh ini sedikit banyak berada dibawah pengaruh gen-gen, dan faktor keturunan atau ras amat menentukan; istilah "innate immunity" atau "natural immunity" sering dipergunakan dalam pembahasan daya kekebalan semacam ini (7).

Walaupun daya pertahanan tubuh yang non-spesifik ini cukup penting dan bermakna, namun berbagai pengalaman para ahli di klinik, terutama pada keadaan infeksi dengan berbagai macam mikroorganisme, telah membuktikan bahwa tanpa

adanya imunitas yang spesifik dan didapat ("acquired") agaknya masih belum terjamin kesehatan yang sempurna (8). Pada prinsipnya sistem imunitas spesifik dapat dibagi atas dua bagian, yaitu sistem imunitas humoral dan sistem imunitas seluler (9).

Sistem imunitas humoral dibawakan oleh sel limfosit-B yang pematangannya berada dibawah pengaruh "bursa of Fabricius" (pada burung) atau "Gut Associated Lymphoid Tissues" (GALT) pada mamalia. Apabila sel limfoid-B terstimulasi oleh suatu antigen asing, maka ia akan berdeferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensekresi antibodi (10). Sebaliknya, sistem imunitas seluler dibawakan oleh sel limfosit-T yang pematangannya berada dibawah pengaruh kelenjar timus ("thymus"). Dibawah mikroskop cahaya biasa, maka kedua macam sel limfosit ini tidak dapat dibedakan, namun dewasa ini telah dapat dibuktikan bahwa baik sel limfosit-T maupun sel limfosit-B mempunyai karakteristik, sifat dan fungsi yang berbeda. Bila berkontak dengan antigen asing, maka sel limfosit-T akan berdeferensiasi menjadi "specifically sensitized lymphocyte ceIP" (SSLC) yang secara spesifik akan menghasilkan suatu zat yang dinamakan limfokin ("lymphokines") (11).

Aktivitas antibodi, yang berfungsi menetralkan atau menggumpalkan antigen asing, dibawakan oleh suatu molekul protein yang dewasa ini dikenal dengan nama immunoglobulin (disingkat Ig). Strukturnya terdiri atas empat rantai polipeptida, dua rantai dengan untaian asam amino yang pendek, sedangkan dua rantai lainnya dengan untaian yang panjang, masing-masing dikenal dengan nama : rantai-L ("light") dan rantai-H ("heavy") (12).

Keempat rantai polipeptida ini dihubungkan satu dengan lainnya oleh ikatan disulfide dan ikatan non-kovalen. Sebagian daripada susunan asam amino pada keempat rantai ini adalah variabel, sedangkan sebagian lagi konstan. Gabungan bagian yang variabel penting sekali karena menentukan spesifisitas daripada aktivitas antibodi terhadap suatu antigen asing penginduksinya, bagian ini dikenal dengan istilah Fab (antibody binding Fragment). Bagian konstan daripada dua rantai-H yang disebut Fc ("crystalizable F-fragment") mempunyai fungsi yang berlainan dan menentukan aktivitas biologik suatu kelas immunoglobulin. Berdasarkan bagian Fc inilah, maka molekul immunoglobulin dibagi atas lima kelas, yaitu : IgG, IgM, IgA (sebagai "secretory IgA"), IgD dan IgE (I3).

Apabila telah terjadi reaksi antara antigen dengan antibodinya, dan kelas immunoglobulinnya adalah IgG dan IgM, maka reaksi selanjutnya ialah pengaktifan sistem komplemen didalam sirkulasi darah. Sistem komplemen yang terdiri atas 11 komponen protein yang beredar secara terpisah dan inaktif, mulai dari komponen pertama (C1) hingga komponen terakhir (C9), akan diaktifkan secara bertingkat (14).

Hasil akhir daripada proses aktivasi ini ialah penghancuran membran sel, sehingga terjadi lisis daripada sel benda asing. Disamping ini, maka selama proses aktivasi berlangsung, maka terjadi pula pelepasan berbagai fragmen komplemen yang mempunyai efek biologik yang cukup penting. Komponen seperti C3a dan C5a mempunyai efek anafilatoksin yang dapat mempengaruhi sel-sel basofil dan mastosit hingga mengeluarkan zat-zat seperti histamin, oleh karena itu faktor komponen ini seringkali disebut "histamin releasing factor" (HRF) (15). Komponen yang sama ini pula dapat mempengaruhi sel-sel fagosit seperti sel leukosit dan sel makrofag secara kemotaktik

untuk mendekati benda asing. Lewat pengaruh zat histamin tadi, maka permeabilitas pembuluh darah akan meningkat sehingga sel-sel fagosit itu dapat dengan leluasa keluar pembuluh darah dan menyerang parasit yang kebetulan berada disekitar jaringan tubuh (16).

Pada imunitas seluler, setelah zat limfokin dilepas oleh SSLC, maka zat tersebut dengan cepat dapat beredar diseluruh tubuh dan mempengaruhi sel-sel fagosit, yaitu antara lain, merangsang sel limfosit untuk berkembang biak lebih banyak lagi, mengaktifkan sel-sel makrofag bertambah ganas dan dapat membunuh organisme intra-seluler, menghambat pergerakan sel makrofag sehingga terlokalisasi di daerah adanya parasit asing. Zat limfokin ini juga mengandung suatu toksin ("lymphocytotoxin") yang dapat menghancurkan secara langsung antigen asing. Disamping lewat zat mediator ini, maka sel limfosit-T yang telah tersensitisasi ini dapat menyerang sel target secara langsung pula. Jadi secara garis besar, hasil akhir imunitas seluler ialah hancurnya antigen asing, baik secara langsung oleh sel limfosit, maupun secara tidak langsung lewat zat limfokin (17).

Sel-sel makrofag yang diaktifkan itu akan memperlihatkan berbagai perubahan morfologi dan metabolik. Sel makrofag semacam itu kemudian dinamakan "activated macrophage" yang sanggup membunuh parasit intraseluler (18). Disamping ini, maka sel limfosit-T setelah mengalami proses transformasi akibat rangsangan suatu antigen asing, akan melepaskan zat lain yang disebut "specific macrophage arming factor" (SMAF), suatu zat yang fungsinya seolah-olah mempersenjatai sel makrofag sehingga sanggup membasmi sel target secara spesifik. Apabila dalam hal ini sel targetnya adalah parasit, maka sel makrofag tersebut akan menyerang benda asing parasit, dan lewat mekanisme kontak sel terhadap sel, sel makrofag itu melepaskan isi daripada kantong lisosomnya ("lysosome"), enzim-enzim proteolitik didalamnya akan mampu menghancurkan parasit tersebut (19).

Parasit dan respons imunitas tubuh

Parasit-parasit yang menyerang manusia dapat dibagi atas dua grup, yaitu organisme protozoa dan organisme metazoa, seperti Cestode, Trematode dan Nematode. Kedua golongan ini, selain berbeda dalam hal morfologinya, berbeda pula dalam hal tingkat dan derajat kelainan patologiknya, serta respons imunologik yang bangkit karenanya (20).

Infeksi dengan protozoa, biasanya bersifat intraseluler pada tahap-tahap penyesuaian jaringan ("tissue-invading") daripada organisme tersebut. Mereka dengan segera, ia bermultiplikasi didalam sel-sel dan jaringan hospes, sehingga penyakit yang timbul berkembang amat cepat. Sebaliknya, golongan metazoa terutama bersifat ekstraseluler, dan biasanya tidak bermultiplikasi didalam hospes definitif. Akibatnya maka penyakit yang timbul lebih bersifat kronis dan simptomnya lebih bersifat non-spesifik (21).

Respons imunitas humoral lebih terbangkit apabila parasit berada dalam bentuk atau tahap ekstraseluler dan/atau berada dalam sirkulasi darah (sistemik). Sebaliknya, bila parasit berada dalam bentuk intraseluler, maka respons imun yang bangkit adalah sistem imunitas seluler. Lain hal yang perlu diperhatikan, ialah bahwa parasit-parasit golongan metazoa lebih menyebabkan timbulnya reaksi hipersensitivitas tipe cepat, dan tanda-tanda eosinofilia yang jelas terlihat pada infeksi parasit jenis ini. Keadaan ini disebabkan karena peranan

imunitas humoral, yaitu mekanisme yang dibawakan oleh IgM (22).

Seperti telah diutarakan, maka kekebalan terhadap infeksi dengan parasit merupakan gabungan antara "innate immunity" dengan "naturally acquired immunity". Manifestasi imunitas dapat beroperasi lewat dua jalan, yaitu :

- 1. Sebagian mempengaruhi parasit secara langsung, misalnya (22, 23) :
 - a. Mencegah penetrasi parasit, sehingga infeksi dapat dicegah.
 - b. Menghambat perkembangan parasit, sehingga tetap dalam suatu tahap tertentu. Imunitas semacam ini harus terus menerus berfungsi, sebab telah dibuktikan pada parasit *Nippostrongylus brasiliensis*, bila imunitas menurun atau parasit dipindahkan ke hospes yang non-imun, maka siklus parasit yang tadinya berhenti akan berlanjut lagi.
 - c. Menghambat migrasi parasit pada jaringan, misalnya seperti yang terjadi pada parasit *Ascaris*, maka migrasi ke paru dapat ditekan secara lengkap.
 - d. Memperlambat migrasi, sehingga parasit diperlambat mencapai "Final site"-nya, seperti halnya parasit *Schistosoma* yang berlama-lama di daerah sirkulasi intrahepatik.
 - e. Mencegah parasit bermultiplikasi, sehingga penyebaran infeksi dapat ditekan.
 - f. Menghalangi terjadinya parasitemia, sehingga dengan demikian parasit tidak diedarkan ke seluruh tubuh lewat jalan sistemik.

Menimbulkan perubahan terhadap komponen struktural maupun fisiologik, seperti timbulnya antibodi terhadap enzim-enzim lipase dan protease pada glandula esofagus cacing tambang.

- 2. Sebagian mempengaruhi parasit secara tidak langsung, yaitu dengan jalan mengubah pengaruh parasit terhadap hospesnya, sehingga berakhir dengan penurunan morbiditas dan mortalitas (23).

Bila "acquired immunity" dapat timbul, maka ekspresinya tidaklah sampai kepada pengeluaran parasit secara total, oleh karena itu imunitas pada penyakit parasit seringkali "sterile immunity". Yang lebih menonjol peranan imunologik pada infeksi dengan parasit ini ialah bahwa ia lebih berfungsi untuk mengontrol jumlah parasit dalam batas-batas patogenik yang rendah, serta mencegah timbulnya hiperinfeksi dan/atau reinfeksi.

Adanya keseimbangan antara parasit dengan respons imun ini ternyata merupakan keadaan yang penting, dan hal inipun berlaku pada keadaan dimana kita harus memberikan terapi pada penyakit parasit. Sebab bila pengobatan dilakukan secara radikal, maka tubuh akan kehilangan rangsangan antigen asing yang dipresentasikan parasit bila masih "tertinggal" di dalam tubuh (5).

Seperti telah diutarakan, maka parasit mengandung berbagai macam antigen, baik somatik maupun metabolik, sebagian dapat dikategorikan sebagai "stage specific" dan bersifat sementara, sedangkan lainnya bersifat lebih permanen sehingga dapat menginduksi respons imun yang agak divergen. Respons imunitas ini akan lebih kompleks lagi dengan adanya kenyataan bahwa banyak parasit mempunyai keantigenan yang mirip, tidak saja dengan parasit lain, tetapi juga dengan antigen hospes itu sendiri. Dengan keantigenan yang kompleks ini, maka tidaklah mengherankan kalau respons imunitas humoral dan

seluler dapat bangkit karenanya. Oleh karena itu pula, infeksi oleh satu macam parasit dapat merupakan efek imuno-potensiasi terhadap organisme parasit lain (20).

Yang merupakan masalah bagi para Sarjana ialah adanya kenyataan bahwa walaupun respons imunitas hospes tersebut cukup kompeten, namun kenyataannya parasit dapat hidup, tidak saja sehari-hari tetapi juga sampai berbulan-bulan. Berdasarkan fakta-fakta ini, maka akhirnya dari berbagai penelitian yang dilakukan para ahli timbul dua kesimpulan, yaitu (1) mekanisme imunitas tubuh mungkin telah gagal melakukan fungsinya, dan (2) parasit mempunyai sifat-sifat atau mekanisme yang sanggup bertahan terhadap penolakan reaksi imunologik, baik oleh sistem humoral maupun oleh sistem seluler (4).

Bila semua kemungkinan digabung menjadi satu, maka keadaan-keadaan yang menyebabkan hal-hal tersebut di atas antara lain, ialah (4,20) :

- (a) penyerangan jaringan hospes oleh parasit terbatas, sehingga stimulasi pada sistem imunitas dapat dikatakan tidak ada. Keadaan ini seringkali ditemukan pada invasi dengan parasit-parasit cacing usus.
- (b) tidak terjangkaunya parasit oleh sistem imunitas tubuh, oleh karena selalu berada di dalam sel-sel hospes. Misalnya hal ini ditemukan pada parasit *Plasmodium* pada tahap eksoeritrositik,
- (c) parasit-parasit seringkali mempunyai mantel luar ("outer") yang merupakan suatu lapisan selaput yang identik dengan keantigenan jaringan hospes. Hal ini sering ditemukan pada cacing dewasa,
- (d) di sekitar parasit mungkin timbul pengkapsulan, misalnya yang lazim ditemukan pada parasit jaringan, seperti *Trichinella spiralis*,
- (e) Infeksi hospes oleh parasit berada dalam dosis di bawah ambang rangsang. Keadaan ini terjadi pada infeksi golongan metazoa dimana proses multiplikasi tidak sehebat golongan protozoa, sehingga jumlah antigen asing yang dapat menstimulasi sistem imunitas sedikit.
- (f) adanya kemampuan parasit dalam mengubah-ubah komposisi antigen selama menginfeksi hospes, misalnya seperti yang diperlihatkan oleh parasit *Schistosoma*,
- (g) timbulnya penglepasan komponen antigen baik solubel maupun partikulat dalam jumlah yang besar, sehingga justru menimbulkan respons imuno-toleransi. Hal ini dijumpai, misalnya pada parasit *Plasmodium*. Selain itu perlu diperhatikan apabila kita memberikan terapi, apakah obat yang diberikan itu justru tidak akan menyebabkan parasit melepaskan banyak antigen asing sehingga justru menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan ini,
- (h) timbul suatu antibodi yang justru dapat menjadi "blocking factor" terhadap serangan imunitas seluler, karena antibodi telah menyelubungi parasit. Sel limfosit-T tidak dapat mengenal parasit itu sebagai benda asing, dan keadaan ini dikenal dengan istilah : "humoral control over cellular immunity". Hal ini menyebabkan keuntungan bagi parasit tersebut, misalnya yang ditemukan pada telur parasit *Schistosoma*,
- (i) Kemampuan parasit untuk menghindari dari serangan res-

pons imunitas yang spesifik. Parasit seperti *Schistosoma* itu dapat hidup bertahun-tahun di dalam hospes terinfeksi,

- (j) kapasitas parasit untuk bereplikasi di dalam sel-sel fagosit, seperti sel makrofag walaupun telah tersensitisasi oleh limfokin menjadi "activated macrophage". Contoh parasit semacam ini ialah Toksoplasma, yang karena adanya fakta semacam itu, maka diduga parasit mempunyai cara pertahanan yang unik terhadap proses "intracellular killing".

Parasit dan proses imuno-patologi

Bila tubuh kemasukan parasit, baik itu golongan protozoa maupun metazoa, maka infeksi dengan parasit tersebut akan berlanjut menimbulkan penyakit dengan berbagai macam simtom. Keluhan-keluhan obyektif maupun kelainan klinik yang ditimbulkan tergantung dari pada lokalisasi parasit, selama dan sesudah perkembangan siklusnya (2). Setelah respons imun di dalam tubuh hospes dapat dibangkitkan, maka akan timbul reaksi antara komponen-komponen efektor imunitas dengan komponen-komponen antigen parasit dengan maksud hendak mengenyahkannya. Namun para ahli telah berhasil menemukan bukti-bukti, bahwa kelainan-kelainan yang ditimbulkan karena infeksi dengan parasit ini, seperti splenomegali, hepatomegali, glomerulonefritis, proses peradangan kronik, kerusakan jaringan yang lanjut serta berbagai reaksi hipersensitivitas, bukanlah ulah parasit itu sendiri melainkan akibat mekanisme imunologik tubuh (24,25).

Kerusakan jaringan akibat proses imunologik telah lama diketahui, dan Coombs dan Gell (26) telah mengklasifikasinya ke dalam empat tipe, yaitu :

1. Reaksi tipe I atau reaksi tipe anafilaktik
2. Reaksi tipe II atau reaksi tipe sitotoksik
3. Reaksi tipe III atau reaksi tipe kompleks-toksik
4. Reaksi tipe IV atau reaksi seluler.

Reaksi tipe I hingga III adalah reaksi yang dibawakan oleh imunitas humoral, sedangkan reaksi tipe IV oleh imunitas seluler.

Pembicara selanjutnya akan membahas keempat macam tipe reaksi imuno-patologik secara lebih mendalam :

Reaksi tipe I (reaksi anafilaktik)

Reaksi anafilaktik atau reaksi hipersensitivitas tipe cepat adalah suatu reaksi yang dibawakan oleh IgE. Parasit-parasit golongan Helminthes merupakan parasit yang ampuh dalam menginduksi pembentukan antibodi homositotropik ini. IgE mempunyai sifat-sifat yang unik, yaitu bagian Fc struktur imunoglobulinnya dapat melekat pada sel-sel basofil atau sel-sel mastosit, sehingga apabila bagian Fab berreaksi dengan antigen parasit, maka akan terjadi perubahan molekul IgE yang akan mempengaruhi membran sel basofil/mastosit tadi. Liwat sistem "cyclic Adenosinemonophosphate" (cAMP), maka di dalam sel tersebut akan timbul proses degranulasi sehingga isi granula, seperti histamin, "slow-reacting substance of anaphylactic" (SRS—A), "eosinophil-chemotactic facton anaphylactic" (ECF—A) akan dilepaskan (27).

Zat-zat mediator farmakologik aktif ini kemudian akan menyebabkan berbagai perubahan, seperti kontraksi otot polos, vasodilatasi pembuluh darah kapiler dan meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah. Tergantung daripada cara parasit berinvansi masuk ke dalam tubuh, maka gejala klinik yang ditimbulkan dapat bersifat sistemik atau lokal. Gejala

klinik yang mungkin ditemukan pada berbagai sistem organ adalah sebagai berikut :

- a) traktus respiratorius : obstruksi bronkial dan edema laryngeal,
- b) traktus gastrointestinalis : muntah, kramp, rasa sakit dan diare,
- c) traktus kardiovaskuler : hipotensi dan "shock",
- d) sistem kulit : gatal, eritema, edema dan erupsi makulopapular (27,28).

Akibat pengaruh ECF—A, maka tidaklah mengherankan kalau pada penyakit parasit ini sering ditemukan eosinofilia, dan secara pemeriksaan histologik, tampak di sekitar parasit itu beratus-ratus sel-sel eosinofil. Pada penyakit infeksi oleh bakteri telah ada bukti yang memperlihatkan bahwa sel eosinofil sanggup memfagosit namun mekanisme "intracellular killing" agak lemah bila dibandingkan dengan sel neutrofil. Oleh karena itu peranan sel eosinofil sebagai sel fagosit yang ampuh masih dipertanyakan orang, namun ada dugaan lain tentang peranan eosinofil ini, yaitu berperanan pada proses pembangkitan respons agar lebih baik serta berperanan dalam memodulasi proses inflamasi. Seperti telah diutarakan, maka sel basofil akan melepaskan histamin, dan ini akan dinetralkan oleh zat-zat yang dilepaskan eosinofil ; di samping itu pula eosinofil akan melepaskan suatu zat yang mempunyai pengaruh terhadap sel makrofag. Keadaan ini menyebabkan interaksi antara sel eosinofil, sel makrofag dan antigen parasit, sehingga antigen-antigen asing lebih mudah dipresentasikan oleh sel makrofag ke sel-sel limfosit-T maupun sel limfosit-B (29, 30).

Reaksi tipe II (reaksi sitotoksik)

Kelainan ini ditimbulkan akibat adanya antibodi bebas, yang dibawakan oleh IgG dan/atau IgM, yang dapat bereaksi dengan antigen sel atau jaringan akibat adanya suatu reaksi silang, atau karena sel atau jaringan tubuh telah mengadsorpsi antigen-antigen tersebut. Hal ini banyak terjadi pada penyakit parasit, dimana antigen telah dilepaskan ke dalam sirkulasi dan diadsorpsi oleh sel atau jaringan tubuh di tempat lain. Reaksi imunologik yang terjadi akan lebih hebat apabila sistem komplemen telah diaktifkan, yang mengakibatkan terangsanya berbagai macam sel-sel fagosit. Suatu sel atau jaringan tubuh yang telah bereaksi dengan IgG antibodi, dapat menarik suatu sel limfosit yang "nonsensitized" untuk melakukan tugas penghancuran jaringan secara ekstnaseleuler nonfagositosis. Sel limfosit semacam ini dikenal dengan istilah "killer lymphocyte cell" atau disingkat menjadi "K cell" (31). Hancurnya sel-sel darah merah sehingga terjadi anemia pada infeksi dengan Plasmodium diperhebat akibat reaksi tipe II ini, dan juga penggunaan obat-obat yang dapat menghancurkan parasit sehingga antigen-antigennya tersebar di seluruh tubuh, dapat menyebabkan malapetaka akibat reaksi yang ditimbulkan oleh respons imunologik.

Reaksi tipe III (reaksi kompleks-toksik)

Apabila di dalam sirkulasi darah terdapat antigen bebas, maka manifestasi selain reaksi tipe II dapat pula terjadi, yaitu apa yang kita kenal sebagai reaksi kompleks-toksik. Pengertian kompleks dalam hal ini tidak lain adalah kompleks antigen dengan antibodinya yang dapat dibawakan oleh IgG maupun IgM. Kompleks imun ini beredar di dalam darah dalam bentuk kompleks yang larut, yaitu apabila perbandingan antara anti-

gen dengan antibodi berada dalam taraf "antigen excess", sedangkan kompleks berbentuk presipitat, bila perbandingan antigen dengan antibodinya berada dalam taraf "antibody excess". Reaksi tipe III terjadi apabila kompleks imun itu telah mengaktifkan sistem komplemen sehingga terjadilah reaksi radang.

Tergantung daripada lokasi peradangan itu, maka jenis "Arthus reaction" terjadi bila "insoluble complex" didespos di tempat-tempat tertentu, sedangkan jenis "serum sickness" bila terjadi reaksi umum disebabkan oleh "soluble complex" (32). Penyakit glomerulonefritis yang merupakan komplikasi akibat tubuh kemasukan parasit Plasmodium, merupakan contoh timbulnya reaksi kompleks-toksik di daerah ginjal. Setelah sistem komplemen diaktifkan dan komponen C3a dan C5a dilepaskan, maka terjadilah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah serta penarikan sel-sel fagosit ke daerah ginjal. Tujuan mekanisme ini ialah hendak menyingkahkan kompleks antigen-antibodi tersebut, namun seperti 'sebilah pisau yang dua sisinya tajam', maka komponen imun ini langsung menyerang jaringan ginjal itu sendiri sehingga menimbulkan reaksi peradangan pada daerah glomerulus. Kelainan yang lebih merata akibat adanya sirkulasi kompleks-imun di seluruh tubuh dapat menyebabkan gejala-gejala klinik seperti, demam, lemas, urtikaria, eritema pada kulit, nyeri-bengkak pada persendian, splenomegali, pembesaran kelenjar limfe, hematuria dan lain-lain (33).

Gejala penyakit semacam ini, selain pada malaria, maka ditemukan pula pada penyakit parasit seperti Schistosomiasis, Trypanosomiasis (24,25).

Reaksi alengik umum yang ditimbulkan setelah pemberian terapi pada berbagai penyakit parasit, dapat disebabkan oleh reaksi tipe III ini, yaitu karena setelah parasit dihancurkan oleh obat yang diberikan, maka berbagai macam antigen akan dilepaskan ke dalam sirkulasi dalam jumlah yang cukup banyak; akibatnya maka kompleks-imun akan timbul dan tidak sempat lagi dienyahkan oleh sistem imunitas seluler, seperti difagosit oleh sel-sel makrofag.

Reaksi tipe IV (reaksi tipe seluler)

Berbeda dengan reaksi tipe-tipe yang terdahulu, maka reaksi tipe IV ini dilatar belakangi oleh sistem imunitas seluler, yaitu sel-sel fagosit setelah dinangsang oleh zat limfokin, yang dilepaskan oleh sel limfosit-T. Reaksi ini tidak memerlukan adanya antibodi maupun sistem komplemen, dan reaksi yang terjadi agak lambat; oleh karena itu reaksi ini disebut sebagai reaksi hipersensitivitas tipe lambat, dan memang gejala kliniknya pun berjalan kronik. Pada penyakit Schistosomiasis misalnya, proses peradangan pada hati dapat menyebabkan hepatomegali. Keadaan semacam ini bukan hanya disebabkan oleh karena timbulnya reaksi tipe IV ini. Di sekitar telur itu banyak ditemukan sel-sel limfosit serta granuloma sel epiteloid. Proses berlangsung terus hingga terjadi jaringan fibrosis dan penyumbatan pembuluh darah vena sehingga timbul hipertensi portal (24,34).

Imunodiagnostik pada penyakit parasit

Dengan mempergunakan teknik yang lazim dipakai dalam bidang parasitologi serta pengetahuan tentang siklus suatu parasit telah difahami dengan baik, maka sebenarnya tidak ada kesulitan yang dapat dijumpai dalam menegakkan diagnosis penyakit parasit itu. Namun cara-cara menegakkan diag-

nosis secara metode yang konvensional, seringkali kita tidak dapat mendeteksi adanya parasit di dalam tubuh pada tahap yang paling dini. Secara mikroskopikpun tidak selamanya kita dapat menemukan parasit yang dimaksud, dan seringkali terlalu banyak membuang waktu untuk mencari ada-tidaknya parasit di dalam tubuh (35).

Dengan adanya fakta-fakta ini, maka para Sarjana telah berusaha mengembangkan pengetahuan imunologik dalam bidang parasitologi untuk kepentingan diagnostik. Bagaimanapun bentuk dan akibat respons imunitas yang terjadi, seperti yang diutarakan, maka ada sifat-sifat sistem imunologik yang hakiki, yaitu "specificity" dan "memory", artinya : respons imunologik yang timbul itu sifatnya spesifik dan hanya dapat bereaksi dengan antigen penginduksinya serta mempunyai 'daya ingat' terhadap antigen mana respons imun itu telah bangkit. Dua hal inilah yang dijadikan pegangan oleh para ahli imunologi dalam mempergunakan respons imunologik untuk mendiagnosis penyakit-parasit (15).

Secara garis besar, maka ada dua macam teknik yang dapat dikembangkan, yaitu (1) teknik manipulasi kulit dan (2) teknik manipulasi serum, atau lazimnya dikenal dengan istilah: test intradermal dan test serologik. Pada semua sistem ini, ada dua pandangan yang penting: (1) kita akan mendeteksi apakah respons imun, baik humoral ataupun seluler telah bangkit; bila telah bangkit atau seringkali disebut *reaksi positif*, maka berarti di dalam tubuh telah ada parasit yang dimaksud, sedangkan pandangan yang lain, (2) kita akan mendeteksi apakah ada antigen parasit di dalam tubuh; bila *reaksi positif*, maka hal ini menandakan bahwa di dalam tubuh telah ada parasit yang dimaksud (35,36).

Menegakkan diagnosis penyakit parasit secara imunologik, walaupun telah berhasil, namun seringkali kita dihadapkan dengan berbagai masalah, baik yang sifatnya umum maupun yang khusus. Masalah yang khusus ialah menyangkut sifat dan karakteristik parasit yang bersangkutan, terutama dalam menginduksi respons imun. Berbagai macam teknik imunologik juga banyak tersedia, seperti : test presipitasi, test hemaglutinasi, test fiksasi komplemen, test fluoresensi dan lain-lain, tetapi semuanya tidak terlepas dari masalah-masalah yang khusus untuk teknik tersebut, dan yang penting ialah : pemilihan teknik serologik yang tepat untuk dipergunakan dalam mendiagnosis penyakit parasit yang mana/apa (35).

Bila kita hendak membuktikan adanya respons imun terhadap suatu parasit, maka masalah umum yang perlu dihadapi, ialah: antigen mana dan apa yang akan kita pakai. Apakah antigen yang dipakai itulah yang menyebabkan timbulnya respons imun di dalam tubuh, apakah antigen yang dipergunakan betul-betul spesifik untuk parasit yang dimaksud dan bukan antigen yang menimbulkan reaksi silang, apakah antigen yang dipergunakan hanya berhubungan dengan imunitas seluler, sedangkan teknik yang dipergunakan ialah untuk mendeteksi ada-tidaknya antibodi didalam sirkulasi darah, dan lain-lain pertanyaan yang harus dihadapi. Sebaliknya bila kita hendak membuktikan ada tidaknya antigen, maka masalah umum yang perlu dihadapi ialah : antibodi yang mana yang harus dipergunakan untuk dapat mendeteksi antigen, dan bagaimana cara-cara mempurifikasi antibodi sehingga dapat dipergunakan dalam test serologik yang dimaksud. Cara yang kedua ini lebih sulit dilakukan daripada cara yang pertama, dan cara serologik lebih aman dilakukan daripada cara intradermal (20,35,36).

Imunisasi dan penyakit parasit

Niat dan penelitian para ahli dibidang imunisasi untuk mencegah dan membasmi penyakit parasit sudah lama dilakukan, namun hasil yang memuaskan belum juga dicapai, sebab makin dalam penelitian itu dilakukan maka makin banyak pula masalah yang dihadapi. Kalau imunisasi terhadap penyakit infeksi yang ditimbulkan oleh bakteri dan virus telah lama berhasil dilaksanakan, seperti pencegahan terhadap penyakit tetanus, difteria, poliomyelitis dan lain-lain, tetapi pada penyakit parasit belum ada yang berhasil, walaupun percobaan pada binatang telah dilakukan (37).

Kesulitan yang utama ialah sulitnya memperoleh antigen yang tepat, yang dapat menginduksi imunitas yang tepat pula, apakah itu imunitas humoral ataupun seluler serta harus yang memberikan proteksi. Dan ada yang beranggapan bahwa pada parasit tertentu harus dipergunakan "attenuated vaccine", bila antigen itu harus merangsang sel-sel limfosit secara cukup efektif (38).

Salah satu topik yang hangat dibahas para ahli ialah rencana untuk mencegah penyakit malaria secara imunisasi. Oleh karena siklus Plasmodium cukup kompleks, maka pemilihan antigen yang tepat dalam siklus perkembangan amat penting, apakah untuk memperoleh antigen spesifik kita ambil dari tahap sporozoid, tahap eritrositik ataukah tahap trofozoid? Dan adakah antigen yang umum yang bisa mencegah infeksi keempat penyakit malaria yang disebabkan *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*? Yang penting harus diperhatikan ialah bahwa bila kita mengambil antigen Plasmodium dari salah satu tahap, maka imunitas yang timbul tidak akan cocok untuk dapat mencegah parasit malaria yang baru masuk, sebab keantigenannya tidak cocok. Sebaliknya bila kita mempergunakan antigen dari sporozoid, maka imunitas yang timbul kurang bersifat protektif (37). Antigen yang menimbulkan kekebalan ialah yang berasal dari tahap eritrositik, dan dibuat secara dilemahkan dengan pemberian sinar ultra-violet, namun kesulitan yang utama ialah bagaimana cara membuat vaksin semacam itu secara besar-besaran dan dikuatirkan vaksin semacam itu pada suatu waktu dapat menjadi "ganas" kembali. Akhirnya kekuatiran tidak lenyap, bila imunisasi semacam ini dilakukan dan telah berhasil membangkitkan respons imunitas, apakah kita tidak malahan membuat reaksi tipe II atau tipe III, bahkan tipe IV lebih cepat terjadi (25).

PENUTUP

Dari uraian ini dapatlah dilihat bahwa respons imunitas yang ditimbulkan akibat rangsangan parasit-parasit, memperlihatkan respons yang sama bila tubuh kemasukan mikroorganisme ataupun virus, tetapi pada penyakit parasit ini segala sesuatu yang bertautan dengan interaksi antara hospes dengan parasit, lebih kompleks. Perkembangan imunologi pada bidang parasitologi ini memang agak lebih lambat dibanding dengan lainnya. Hal-hal yang menyebabkan keadaan seperti ini tergantung dari beberapa faktor, antara lain ialah (20,40) :

- a. Parasit, baik golongan protozoa maupun metazoa, mempunyai siklus kehidupan yang kompleks, serta mempunyai "host specificity".
- b. Berlainan dengan bakteri dan virus, maka parasit sulit dikultur secara *in vitro*, sehingga untuk memperoleh antigen dalam jumlah yang agak banyak untuk dianalisis, sulit diperoleh.

- c. Bila parasit mempunyai hospes manusia, maka tidak semuanya dapat dipelajari, misalnya siklusnya, karakteristik dan lain-lain, pada binatang percobaan.
- d. Oleh karena parasit mempunyai siklus kehidupan, yang berubah baik morfologi maupun sifat-sifatnya, maka tidak dapat diketahui dengan pasti terhadap tahap manakah imunitas itu bangkit.
- e. Keadaan perubahan morfologi itu berhubungan dengan keantigenan parasit yang berubah dari satu tahap ke lainnya dan sulit diketahui dengan segera yang mana membangkitkan imunitas humoral, dan yang mana membangkitkan imunitas seluler.
- f. Imunitas yang bangkit, terutama sistem humoral, yang dibawakan oleh molekul antibodi tidak selamanya bersifat protektif.

Pendek kata apabila datar masalah ini diuraikan terus, maka jelas bahwa kesulitan yang harus dihadapi oleh para Sarjana yang akan mengembangkan aspek imuno-parasitologi masih banyak. Yang penting ialah dua ilmu yang besar, yaitu parasitologi dan imunologi harus dikawinkan dan dikembangkan terus, bahkan dapat merupakan ilmu tersendiri yang mantap.

Mudah-mudahan uraian saya ini, dalam suatu Simposium Masalah Penyakit Parasit, dapat dipakai sebagai bahan pemikiran lebih lanjut dan dapat memberikan pandangan secara agak menyeluruh tentang penanan imunologi dalam penyakit parasit.

KEPUSTAKAAN

1. Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Wood WB Jr. Microbiology. A Harper International Edition. New York: Harper & Row, 1970.
2. Frenkel JK, Cladwell SA. Specific immunity and non-specific resistance to infection : Listeria, protozoa, and viruses in mice and hamsters. *J Infect Dis.* 1975; 131: 201.
3. Ogilvie BM, Wilson RJM. Evasion of the immune response by parasites. *Br Med Bull* 1976; 32 : 177.
4. Cohen S. Survival of parasites in the immunized host. In : Cohen S, Sadun EH, eds. Oxford: 1976. Immunology of parasitic infections. Blackwell Scientific Publications.
5. Bryceson ADM. The immune response to parasitic infection. *Tropical Doctor* 1974; 4 : 99.
6. Weir DM. Immunology for undergraduates. London: E & S Livingstone, 1970.
7. Weissman IL, Hood LE, Wood KB : Essential concepts in immunology. London: The Banyamin/Cummings Publishing Co, 1978.
8. Amman AJ, Wara DW. Evaluation of infants and children with recurrent infection. In : Gluck L et al, ed. Current Problems in Pediatrics, Vol. 5 New York: Year Book Medical Publisher, 1975.
9. Claman HN. The new cellular immunology. *Bioscience* 1973; 23 : 576.
10. Cooper MD, Lawton AR III. The Development of the immune system. *Scien Amer* 1974; 231 : 58.
11. Steinmetz PR, Balko C. Lymphocyte mediators and cellular hypersensitivity. *New Engl J Med* 1973; 288 : 143.
12. Putnam FW. Structure of human immunoglobulins : Myeloma proteins as analogues of antibody. *Prog Allergy* 1974; 14 : 1.
13. Wang AC. The structure of immunoglobulins. In : Fudenberg HH et al, eds. Basic and Clinical Immunology. Maruzen Asian Edition, Tokyo, 1976.
14. Gewurz H. The immunologic role of complement. In : Good RA, Fisher DW, eds. Immunobiology. Connecticut: Sinauer Associates, 1971.
15. Roitt IM. Essential Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1974.
16. Cohen S. Immune effector mechanisms. In : Cohen S, Sadun EH, eds. Immunology of Parasitic Infections. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976.
17. World Health Organization : Cell-mediated immunity and resistance to infection. *Wld Hlth Org Tech Rep Ser No.* 519, 1971.
18. David JR. Macrophage activation by lymphocyte mediators. *Fed Proc* 1975; 34 : 1730.
19. Evans R, Grant CK, Steele K, Alexander P. Thymus-derived lymphocyte produce and immunologically specific arming factor. *J Exp Med* 1978; 136 : 1318.
20. Cypess RH. Mechanisms of immunity to parasitic diseases. In Belanti JA, ed. Immunology II. Philadelphia: WB Saunders 1978.
21. Taylor AER. The pathology of parasitic diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1966.
22. Zvaifler NJ. Immediate hypersensitivity (type I) reactions. In Cohen S, Sadun EH, eds. Immunology of parasitic infections Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976.
23. Maue J, Behin R. Cell-mediated and humoral immunity to protozoan infection. *Transplant Rev* 1974; 19 : 121.
24. Smithers SR, Terry RJ. The immunology of schistosomiasis. *Adv Parasitol* 1975; 13 : 399.
25. Voller A. Immunopathology of malaria. *Bull Wld Hlth Orgn* 1974; 50 : 177.
26. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease. In : Gell PGH, Coombs RRA, eds. Clinical Aspects of Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978.
27. Johansson SGO, Foucard T. IgE in immunity and disease. In Middleton E Jr et al, eds. Allergy: principles and practice New York: CV Mosby, 1978.
28. Warren SL. A new look at type I immediate hypersensitivity immune reactions. *Ann Allergy*; 1976; 32 : 337.
29. Mahmoud AAF, Warren KS, Peters PA. A role for the eosinophil in acquired resistance to *Schistosoma mansoni* infection as determined by antieosinophil serum. *J Exp Med* 1975; 142 : 805.
30. Honsinger RW, Jr. Silverstein D, Van Arsdell PP Jr. The eosinophil and allergy : Why ? *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49 : 142.
31. Coombs RRA. Immunopathology due to type II reactions. In Cohen S, Sadun EH eds. : Immunology of parasitic infections. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1976.
32. World Health Organization : The role of immune complexes in disease. *Wld Hlth Orgn. Tech Re Ser No.* 606, 1977.
33. Houba V. Immunopathology of nephropathies associated with malaria. *Bull Wld Hlth Orgn* 1975; 52 : 199.
34. Warren KS. Immunopathology due to cell-mediated (type IV) reactions. In : Cohen S, Sadun EH, eds. Immunology of parasitic infections. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1976.
35. Kagan IG, Norman L. Serodiagnosis of parasitic diseases. In Rose NR, Friedman H, eds. Manual of clinical microbiology. Washington DS: American Society for Microbiology, 1976.
36. Sadun EH. Application of immunodiagnostic tests. In : Cohen S, Sadun EH, eds. Immunology of parasitic infections, Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1976.
37. Corradetti A. Prospects for vaccination against malaria In man. *Bull Wld Hlth Orgn* 1974; 50 : 287.
38. Nussenzweig RS, Chen D. The antibody to sporozoites of simian and human malaria parasites : its stage and species specificity and strain cross-reactivity. *Bull Wld Hlth Orgn* 1974; 50 : 293.
39. World Health Organization : Immunology of malazia. *Wld Hlth Orgn Tech Rep Ser No.* 396, 1968.
40. Ogilvie BM, Jones VE. Immunity in the parasitic relationship between helminths and hosts. *Progr Allergy* 1973; 17 : 93.