

Resistensi Anti Helminth pada Infeksi *Soil Transmitted Helminth*

Yudha Prasetyo Dharma

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit cacing merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia terutama infeksi cacing usus. Cacing usus umumnya termasuk golongan nematoda dan penularannya dengan perantara tanah (*Soil Transmitted Helminths*/STH), yaitu *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale*. Pada saat ini banyak sekali kejadian terulangnya infeksi meskipun telah dilakukan pemberian obat anti-helminth ataupun pencegahan lainnya. Hal ini terjadi karena resistensi anti-helminth pada cacing parasit. Mekanisme yang terjadi seperti mekanisme non reseptor yaitu gangguan pada enzim yang memetabolisme obat atau mekanisme transport yang memodulasi konsentrasi dari anti-helminth sehingga dapat mencapai reseptornya, sehingga terjadilah mekanisme reseptor, seperti peningkatan efluk, penurunan uptake obat, detoksifikasi enzim metabolisme dan inaktivasi anti-helminth dan penurunan aktivitas obat. Selain mekanisme resistensi secara biologis, rekurensi infeksi STH dapat terjadi akibat faktor predisposisi dan faktor lainnya. Sehingga dapat disimpulkan, reinfeksi STH terjadi karena resistensi anti-helminth dan faktor lainnya. [J Agromedi Unila 2015; 2(2):161-164]

Kata kunci: anti-helminth, *soil transmitted helminth*, resistensi

Anti-Helminth Resistance in Soil Transmitted Helminth Infection

Abstract

Worm disease is a health problem in Indonesia particularly intestinal worm infections. Intestinal worms generally belonged to nematodes and transmitted through soil (*Soil Transmitted Helminths*/STH), namely *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*. At this time a lot of events have made the recurrence of the infection despite the provision of anti-helminths or other prevention. This happens because the anti-helminth resistance in parasitic worms. The mechanism that occurs as non-receptor mechanism is interference with the enzymes that metabolize drugs or transport mechanisms that modulate the concentration of anti-helminth so as to achieve its receptor, and become involved in receptor mechanisms, such as increased efluk, decreased drug uptake, metabolism and detoxification enzyme inactivation of anti-helminths and a decrease in drug activity. In addition to the biological mechanisms of resistance, recurrence of STH infections can occur as a result of predisposing factors and other factors. so that it can be concluded, STH reinfection occurs because anti-helminth resistance and other factors. [J Agromedi Unila 2015; 2(2):161-164]

Keywords: anti-helminth, *soil transmitted helminth*, resistance

Korespondensi Yudha Prsetyo Dharma | Alamat Jl. Endro Suratmin No.500, Bandar Lampung | HP 082177846999
e-mail: y_dharma@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit infeksi cacing masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia, terutama infeksi cacing usus. Cacing usus umumnya termasuk golongan nematoda dan penularannya dengan perantara tanah (STH). Cacing STH yang sering menginfeksi yaitu *A.lumbricoides*, *T.trichiura*, *N.americanus* dan *A. duodenale*.¹

Prevalensi dari infeksi yang disebabkan STH secara global pada tahun 2010 sebanyak 5,631.4 juta orang, sedangkan jumlah infeksi STH di Asia Tenggara adalah sebanyak 610.5 juta orang, dan esitimasi prevalensi nasional indonesia sebanyak 20-50%.² Jumlah anak usia sekolah yang terinfeksi sebanyak 25%.³

Tingginya prevalensi kecacingan pada anak perlu diperhatikan karena dengan memberikan penatalaksanaan dan tindakan pencegahan akan berperan dalam meningkatkan kecerdasan bangsa.

Pada saat ini banyak sekali kejadian terulangnya infeksi meskipun telah dilakukan pemberian obat anti-helminth⁴. Beberapa studi mengemukakan bahwa pemberian obat yang telah diberikan menyebabkan pengembangan resistensi pada tubuh manusia maupun parasit dilihat dari rendahnya jumlah morbiditas.^{5,6,7} Resistensi pada obat anti-helminth akan meningkatkan kejadian infeksi STH yang berulang, karena itulah penting bagi kita untuk mengetahui mekanisme resistensi

obat anti-helminth yang dapat berguna bagi pengembangan farmakoterapi pada infeksi STH.

Isi

Infeksi STH terjadi pada lebih dari 1 juta orang, khususnya di negara berkembang. Infeksi terbanyak berada di Amerika Selatan, Republik Rakyat Cina, Afrika sub-Sahara dan Asia Tenggara. Cacing jenis *soil-transmitted*, yaitu cacing yang penularannya melalui media tanah. Iklim yang lembab dan lingkungan yang adekuat untuk tumbuh dan berkembangnya cacing parasit. Pengaruh terpenting dari infeksi STH adalah tingkat kemiskinan, kurangnya sanitasi dan higienitas yang inadeguat (contohnya seperti cuci tangan dan tidak memakai alas kaki).⁸

Orang yang terinfeksi STH dapat mengalami anemia, gangguan pertumbuhan dan gangguan perkembangan kognitif. Strategi yang dilakukan untuk mengontrol infeksi STH dengan pemberian kemoterapi preventif seperti obat anti-helminth. Anti-helminth sebagai kemoterapi preventif diberikan setiap 6 bulan 1 kali dan anti-helminth digunakan pula sebagai terapi infeksi STH. Strategi ini bertujuan untuk mengurangi kejadian infeksi STH, intensitas dan morbiditas. Penggunaan obat anti-helminth yang teratur dan sesuai memberikan efek yang positif. Penggunaan obat yang tidak sesuai akan menyebabkan resistensi pada spesies multipel nematoda. Hal ini akan menyebabkan rendahnya tingkat kesembuhan.⁴

Resistensi terjadi pada beberapa cacing STH terjadi karena pendeknya siklus hidup, tingginya *reproductive rate*, cepatnya evolusi sekuens nukleotida, dan pemberian obat anti-helminth yang akan menyebabkan tingginya keanekaragaman genetik pada cacing STH. Mekanisme resistensi yang terjadi dapat berupa drug efflux dan perubahan target.⁹

Penurunan efikasi obat terjadi akibat 2 mekanisme, yaitu mekanisme reseptor dan mekanisme non reseptor. Mekanisme non reseptor terjadi karena gangguan pada enzim yang memetabolisme obat atau mekanisme transport yang memodulasi konsentrasi dari anti-helminth sehingga dapat mencapai reseptornya, sehingga terjadilah mekanisme reseptor, seperti peningkatan efluk, penurunan uptake obat, peningkatan metabolisme dan

inaktivasi anti-helminth dan penurunan aktivitas obat.¹⁰

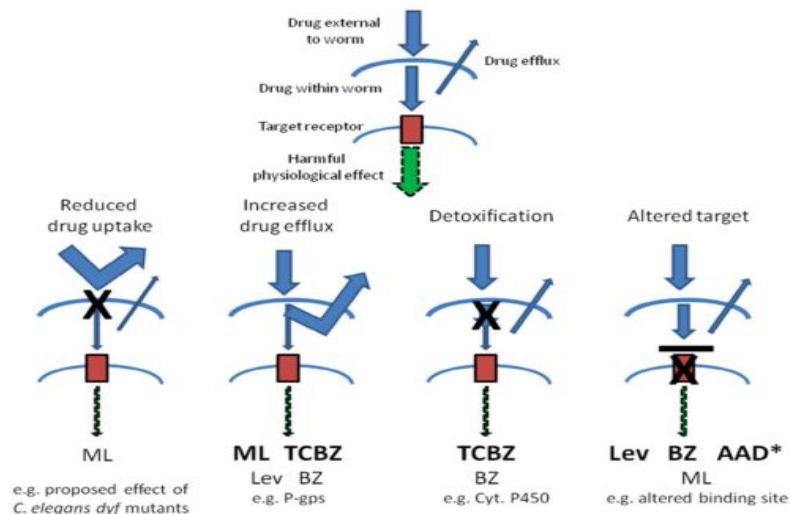
Target kerja obat anti-helminth adalah *macrocyclic lactones* (ML) yaitu kanal reseptor dari glutamate-klorida (GluClRs) yang di ekspresikan neuron dan sel otot nematoda. Anti-helminth secara ireversibel bekerja pada kanal ini, dengan cara menginhibisi aktivitas neuronal dan kontraksi otot, sehingga parasit akan paralisis dan mati. Reseptor *macrocyclic lactones* (ML) juga akan mengaktifkan kanal reseptor lainnya seperti *gama-aminobutyric acid* (GABA) dan *glycine* (Gly), namun aktivasi kanal ini membutuhkan lebih banyak konsentrasi obat.¹¹

Mekanisme resistensi ivermectin terjadi karena munculnya mutasi dari GluClRs yaitu substitusi dari GluClRs dengan asam amino dari gen cacing yang bermutasi sehingga menyebabkan reduksi ikatan ivermectin pada membrane sel cacing. Mutasi yang terjadi juga dapat mengenai reseptor lainnya seperti GABA dan Gly. Mutasi akan menyebabkan cacing akan kehilangan sensitivitas pada ivermectin.¹²

Resistensi juga dilaporkan terjadi pada benzimidazole (BZ). Obat BZ memiliki target molekuler yaitu -tubulin yang berfungsi sebagai proses sub-sel. Parasit yang bermutasi memiliki *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang menyebabkan substitusi asam amino dari *phenylalanine* menjadi *tyrosine* pada -tubulin. Sehingga akan membuat banyak keanekaragaman pada parasit yang resisten dan tingginya kompleksitas cacing.

Levamisole dan pirantel memiliki target pada reseptor nikotik asetilkolin (nAChRs). Reseptor nAChRs terdiri dari 5 subunit yang membentuk kanal ion transmembran. Otot somatik pada cacing terdiri dari reseptor nAChRs yang terdiri dari beberapa subunit. Kontraksi otot akan terjadi jika ion Ca dan masuk ke dalam sel dan mengaktifkan kanal kalsium dan menginduksi pelepasan Ca via reseptor ryanodine pada retikulum sarkoplasma. Apabila terjadi mutasi pada nAChRs, maka *signaling pathway* dari anti-helminth akan terganggu. Mutasi terjadi karena adanya insersi atau delesi.¹³

Pada *multidrug resistance* (MDR) transporter ABC mengalami evolusi yang dikenal dengan P-glycoprotein (P-gp atau MDR1 ABCB) memiliki beberapa gen homolog seperti gen ABCB, ABCC, dan transporter. Efek



Gambar 1. Mekanisme Resistensi Anti-helminth¹¹

dari transporter ini adalah aktivitas komplementer dan overlapping pada pompa ion dan terdapat pada MDR pada kanker. Menariknya, transporter homolog juga ditemukan pada beberapa pathogen seperti protozoa, fungi, bakteri dan serangga dan menyebabkan peningkatan ekspresi gen transporter MDR. Nematoda memiliki gen yang homolog seperti ABCB, ABCC dan transporter. P-gp pada nematoda akan menyebabkan penurunan efikasi obat, dengan cara merusak target dari obat.¹⁴

Transporter P-gp terdapat pada permukaan apical dari enterosit, hepatosit, lumen intestinal dan empedu. Pada penurunan P-gp maka akan terjadi akumulasi dari obat di darah karena untuk bekerja obat perlu diikat oleh P-gp. Penurunan fungsi P-gp terjadi karena tingginya ABCB1 SNPs.¹⁵

Kemampuan obat untuk memodulasi ekspresi gen transporter, dipengaruhi berbagai faktor dan signaling pathway yang berfungsi dalam regulasi ekspresi gen MDR, paparan obat, dan kemampuan obat untuk berinteraksi dengan transporter MDR menyebabkan overekspresi protein. Perubahan aktivitas ekspresi gen akan berdampak pada metabolisme, toksisitas dan interaksi obat dengan xenobiotic atau substansi endogen dan berdampak pula pada efikasi obat.¹⁶

Selain mekanisme resistensi secara biologis, rekurensi infeksi STH dapat terjadi akibat faktor predisposisi dan faktor lainnya. Faktor predisposisi tersebut adalah intensitas

terkenanya infeksi, usia dan jenis kelamin. Faktor lainnya adalah nutrisi, promosi kesehatan, kegiatan mencuci tangan dengan sabun, edukasi, tipe lantai, sanitasi dan musim.⁸

Ringkasan

Strategi pemberantasan STH adalah dengan pemberian obat anti-helminth, namun kejadian infeksi STH dapat terulang. Hal ini terjadi akibat resistensi pada cacing STH. Mekanisme resistensi anti-helminth terjadi lewat mekanisme non-reseptor dan mekanisme reseptor. Gangguan pada enzim yang memetabolisme obat atau mekanisme transport yang memodulasi konsentrasi dari anti-helminth sehingga dapat mencapai reseptornya, sehingga terjadilah mekanisme reseptor, seperti peningkatan efluk, penurunan uptake obat, detoksifikasi enzim metabolisme dan inaktivasi anti-helminth dan penurunan aktivitas obat, merupakan mekanisme resistensi anti-helminth terhadap STH. Selain akibat resistensi anti-helminth, reinfeksi dapat terjadi akibat faktor lainnya yaitu nutrisi, promosi kesehatan, kegiatan mencuci tangan dengan sabun, edukasi, tipe lantai, sanitasi dan musim.

Simpulan

Penurunan efikasi obat terjadi akibat 2 mekanisme, yaitu mekanisme reseptor dan mekanisme non reseptor. Selain secara biologi-molekuler, kejadian rekurensi infeksi

STH juga dapat terjadi akibat faktor predisposisi dan faktor lainnya.

Daftar Pustaka

- Ridley JW. Parasitology for medical and clinical laboratory professionals. New York: Delmar Cengage; 2012.
- Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*. 2014;7(1):37
- World Health Organization. Soil-transmitted helminthiasis school age children - national coverage [internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [disitasi tanggal 15 Juni 2015]. Tersedia dari: http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sth/sth.html
- Schwenkenbecher JM, Kaplan RM, Prichard RK. Molecular and biological diagnostic tests for monitoring benzimidazole resistance in human soil-transmitted helminths. *Research Gate*. 2013; 88(6):1052–61.
- FlohrC, Tuyen LN, Lewis S, Minh TT, Campbell J, BrittonVJ, et al. Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: two randomized controlled trials. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; (76):732–6.
- Albonico M, Bickle Q, Ramsan M, Montresor A, Savioli LTM. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bull World Heal Organ*. 2003; (81):343–52.
- Bennet A, Guyyat H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole. *Parasitol Today*. 2000; (16):71–4.
- King CH, Zhou X, Jia T, Melville S. Soil-Transmitted helminth reinfection after drug treatment : a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(5):e1621.
- Schwenkenbecher J, Bas G. Mass treatment of parasitic disease : implications for the development and spread of anthelmintic resistance. *Antimicrobial Resistance*. 2010; 6:1-6.
- Lespine A, Ménez C, Bourguinat C, Prichard RK. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2012; 2:58-75.
- Kotze AC, Hunt PW, Skuce P, Samson-himmelstjerna G Von, Martin RJ, Sager H, et al. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2014; 4(3):164–84.
- Lynagh T, Lynch JW. A Glycine residue essential for high ivermectine sensitivity in cys-loop ion channel receptor. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2010; 40:1477–81.
- Fauvin A, Charvet C, Issouf M, Cortet J, Cabaret J, Neveu C. CDNA-AFLP analysis in levamisole-resistant *Haemonchus contortus* reveals alternative splicing in a nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Mol Biochem Parasitol*. 2010; 170.(2):105-7
- Jin MS, Oldham ML, Zhang Q, Chen J. Crystal structure of the multidrug transporter P-glycoprotein from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2012; 490(7421):566–9.
- Kiki-Mvouaka S, Menez C, Borin C, Lyazrhi F, Foucaud-Vignault M, Dupuy J, et al. Role of p-glycoprotein in the disposition of macrocyclic lactones: a comparison between ivermectin, eprinomectin, eprinomectin, and moxidectin in mice. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38:573–80.
- Pajic M, Iyer JK, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Jonkers J, et al. Moderate increase in Mdr1a/1b expression causes in vivo resistance to doxorubicin in a mouse model for hereditary breast cancer. *Pal Cancer Res*. 2009; 69:6396–4.