

REVIEW ARTICLE

Respon imun hospes terhadap *Sarcoptes scabiei*Reggi First Trasia¹, Ika Puspa Sari²**ABSTRAK**

Skabies, penyakit kulit yang disebabkan oleh infestasi dan sensitisasi terhadap tungau *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* dan produknya, masih menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk Indonesia. World Health Organization (WHO) atau Organisasi Kesehatan Dunia pada tahun 2017 menyatakan bahwa skabies termasuk dalam *Neglected Tropical Disease* (NTD) yang memerlukan pengontrolan skala besar. *S. scabiei* spesifik terhadap hospes dan hal tersebut akibat perbedaan fisiologis tungau dan variabel hospes seperti diet, bau, respon imun, dan faktor-faktor fisik. Manifestasi klinis pada manusia berupa inflamasi kulit akan timbul lebih dari 4 minggu setelah terinfestasi. Lambatnya respon imun itu adalah efek dari kemampuan *S. scabiei* dalam memodulasi berbagai aspek respon imun dan inflamasi hospes. Telur, feses, ekskreta, saliva, dan tubuh *S. scabiei* yang mati juga menstimulasi respon imun. *S. scabiei* mendorong keluarnya *anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist* (IL-1ra) dari sel fibroblas manusia. IL-1ra menghambat sitokin proinflamasi IL-1 dengan mengikat reseptor IL-1 yang ada dalam sel limfosit T, sel limfosit B, natural killer cell, makrofag dan neutrofil. Berdasarkan patogenesis skabies, antigen tungau merangsang respon imun adaptif pada manusia agar muncul produksi imunoglobulin. Pengetahuan mengenai respon imun hospes terhadap *Sarcoptes scabiei* ini dapat dijadikan dasar untuk pengembangan metode serodiagnostik dalam rangka menegakkan diagnosis skabies, sehingga membantu eliminasi skabies di Indonesia.

Kata kunci: respon imun, hospes, skabies, *Sarcoptes scabiei*

¹ Program Magister Ilmu Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Indonesia

² Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Indonesia

Korespondensi:

Reggi First Trasia
Program Magister Ilmu Medik,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Indonesia
Email:
reggifirsttrasia@gmail.com

J Biomedika Kesehat 2020;3(4):183-192
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2020.v3.183-192

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Host immune responses to *Sarcoptes scabiei*

Scabies, a skin disease caused by infestation and sensitization to mites *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* and its products, are still a health problem in the world, including Indonesia. The World Health Organization (WHO) in 2017 stated that scabies is included in the Neglected Tropical Disease (NTD) which requires large-scale control. *S. scabiei* is host specific and the trait is due to differences in mite physiology and host variables such as odor, diet, physical factors, and immune responses. In humans, clinical symptoms of inflammation of the skin occur only 4-8 weeks after being infested. The slow immune response is the impact of the ability of mites to modulate various aspects of the host's immune and inflammatory response. Eggs, feces, excreta, saliva, and decomposed dead mite's body also stimulate an immune response. Scabies mites trigger the anti-inflammatory secretion of cytokine interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) from human fibroblast cells. IL-1ra inhibits IL-1 proinflammatory cytokines by binding to IL-1 receptors found in T lymphocytes, B lymphocytes, natural killer cells, macrophages and neutrophils. Based on the pathogenesis of scabies, mite antigens induce a humoral immune response in the host resulting in antibody production. Knowledge of the host immune response against *Sarcoptes scabiei* can be used as a basis for the development of serodiagnostic methods in order to establish the diagnosis of scabies, thus helping to eliminate scabies in Indonesia.

Keywords: immune responses, host, scabies, *Sarcoptes scabiei*

PENDAHULUAN

Skabies dikenal di masyarakat dengan nama kudis, gudig, budukan, jarban, dan gatal agogo.⁽¹⁾ Skabies dapat ditemukan hampir di seluruh negara. Prevalensi skabies di masing-masing negara bervariasi. WHO memperkirakan lebih dari 300 juta orang, atau sekitar 3% dari populasi dunia terinfeksi skabies. Infeksi skabies secara umum lebih banyak dijumpai di negara-negara berkembang dibandingkan negara maju.⁽²⁾ Di Indonesia, menurut data Depkes RI prevalensi skabies tahun 2018 yakni sebesar 6% dari total penduduk di Indonesia.⁽³⁾

S. scabiei memiliki sifat spesifik terhadap hospes dan hal tersebut akibat perbedaan fisiologis tungau dan variabel hospes seperti diet, bau, respon imun, dan faktor-faktor fisik.⁽⁴⁾ Manifestasi klinis pada manusia berupa peradangan kulit akan muncul lebih dari 4 minggu setelah terinfeksi. Lambatnya respon imun tersebut adalah dampak dari kemampuan *S. scabiei* dalam mengelabui berbagai aspek inflamasi hospes dan respon imun. Telur, feses, ekskreta, saliva, dan tubuh *S. scabiei* yang mati membusuk juga menstimulasi respon imun.⁽⁵⁾ Berdasarkan patogenesis skabies, antigen tungau menginduksi respon imun bawaan dan didapat pada manusia sehingga terjadi pembentukan imunoglobulin. Hal itu menunjukkan bahwa mendiagnosis skabies dengan pemeriksaan serum darah mungkin untuk dilakukan dengan dasar mengukur antibodi yang bereaksi terhadap antigen spesifik-skabies di sirkulasi tanpa adanya reaksi silang dengan jenis tungau lain, seperti tungau debu rumah.⁽⁴⁾

Diagnosis skabies menggunakan deteksi serologi berupa respon imun bawaan dan didapat telah dikembangkan di beberapa negara maju. Namun, hingga saat ini di Indonesia belum diterapkan pada manusia. Padahal penggunaan serodiagnostik untuk penegakan skabies akan menghasilkan diagnosis yang lebih berbasis bukti dibandingkan diagnosis klinis yang sensitivitasnya kurang dari 50%, terlebih lagi dalam rangka mendukung program WHO yaitu eliminasi skabies.⁽²⁾ Hal tersebut dapat terjadi karena minimnya pengetahuan mengenai respon imun hospes terhadap *S. scabiei*. Untuk itu, tujuan penulisan artikel ini adalah agar dapat meninjau respon imun hospes secara komprehensif berdasarkan literatur tahun 2016-2019.

Respon imun hospes terhadap *S. scabiei*

Istilah hospes, patogen mati adalah istilah dalam parasitologi. Parasit merupakan organisme yang berlindung dalam organisme dan mendapatkan keuntungan dari hospes. Golongan parasit berupa kutu/tungau menunjukkan peningkatan angka morbiditas bermakna, terutama di negara-negara berkembang. Parasit berinteraksi dengan hospes dalam berbagai cara seperti simbiosis.⁽⁶⁾ Banyak parasit mempunyai siklus hidup kompleks yang sebagian terjadi di dalam tubuh manusia. Kebanyakan infeksi parasit bersifat kronis karena lemahnya imunitas nonspesifik dan kemampuan parasit untuk bertahan terhadap imunitas spesifik. Vaksin terhadap parasit juga belum berkembang. Hal tersebut diduga karena diperlukan faktor humoral (IgG berperan penting) dan selular.⁽⁷⁾ *S.*

scabiei sudah lama hidup dalam tubuh manusia dan mamalia lain kemudian beradaptasi dan berevolusi dengan serangkaian mekanisme agar terhindar dari respon imun hospes, baik didapat maupun bawaan.⁽⁵⁾

Respon imun bawaan

Sel epidermis seperti sel langerhans dan keratinosit adalah sel pertama yang berhadapan dengan *S. scabiei* dan produknya. Respon peradangan didapat dan bawaan dari kulit mamalia menjadi pertahanan awal terhadap invasi, reproduksi tungau dan kelangsungan hidup di dalam kulit. Tungau memicu sel dendritik dan keratinosit melalui molekul yang ada di dalam feses, telur, saliva, ekskreta, dan sekreta lain seperti hormon dan enzim, serta pergerakan organ tubuh seperti kaki, *pedipalps* dan *chelicerae* selama tungau menggali terowongan.⁽⁵⁾ *S. scabiei* menghasilkan banyak liur saat menggali terowongan dan liur tersebut menjadi sumber zat yang dapat memodulasi peradangan atau respon imun hospes. Produk yang dihasilkan tungau akan melewati dermis, kemudian memicu sel-sel seperti sel endotel mikrovaskular, fibroblas, makrofag, sel langerhans, limfosit dan sel mast. Diduga sel langerhans akan memproses antigen *S. scabiei* dan membawanya ke jaringan limfe regional yang merupakan area respon imun adaptif dimulai melalui aktivasi sel limfosit B dan sel limfosit T.⁽⁶⁾

Di samping dapat melakukan *down-regulation* (respon perlindungan), tungau hidup dan ekstrak tungau juga mampu memicu *up-regulation* perilsitan sitokin proinflamasi oleh sel endotel, fibroblas, dan keratinosit. Untuk itu, respon imun manusia yang sebenarnya adalah keseimbangan antara kondisi yang menstimulasi dengan yang menghambat respon protektif. Kepadatan tungau dan durasi infestasi berkontribusi terhadap perubahan keseimbangan tersebut.⁽⁷⁾

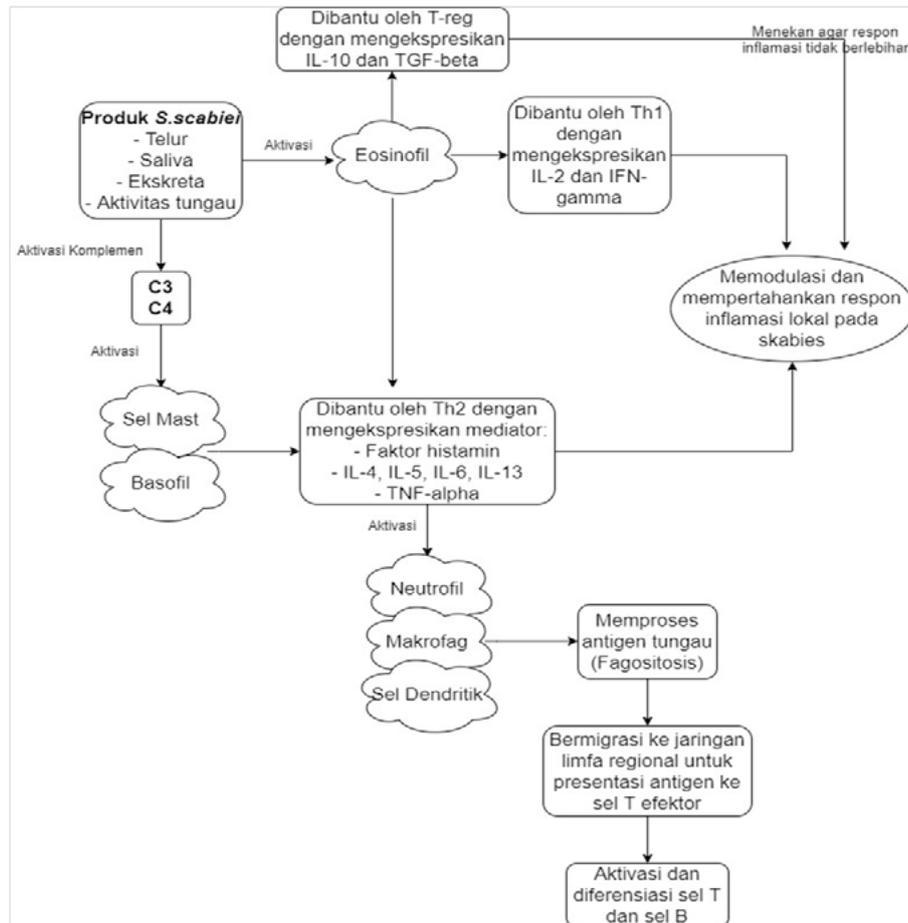
Sistem komplemen

Sistem komplemen adalah komponen kekebalan bawaan yang penting dan merupakan lini pertahanan pertama terhadap patogen yang menyerang. Terdiri dari hampir 40 plasma dan protein terkait membran dan bersama-sama jaringan kompleks ini merupakan salah satu dari mekanisme efektor utama dari sistem kekebalan

tubuh bawaan. Protein komplemen telah didokumentasikan pada tubuh hospes dan juga pada respon imun terhadap patogen tungau. Studi yang menganalisis biopsi kulit dan serum sirkulasi pasien skabies menunjukkan adanya komponen komplemen C3 dan C4. Hal ini mengindikasikan adanya sumber komplemen lokal dan sistemik selama infeksi. Lengkapnya fragmen C3a dan C4a yang bekerja pada reseptor spesifik menyebabkan respon inflamasi lokal dan mengaktifkan sel mast untuk melepaskan mediator seperti faktor histamin dan nekrosis tumor alfa (TNF- α) yang berkontribusi terhadap respon inflamasi. Pengamatan komponen-komponen ini dalam biopsi kulit pasien skabies berkrusta menunjukkan komplemen yang diaktifkan sistem imun mungkin berpartisipasi di awal respons inflamasi pada skabies.⁽⁸⁾

Sel-sel imun bawaan

Berbagai sel efektor bawaan yang terdeteksi sebagai respons terhadap tungau *S. scabiei* adalah eosinofil, sel mast, basofil, neutrofil, sel dendritik (DC) dan makrofag. Eosinofil diproduksi dalam jumlah tinggi pada reaksi alergi dan infeksi cacing, dan eosinofilia jaringan sering ditemukan pada inflamasi bagian yang terkait dengan penyakit ini. Pemeriksaan histologis dari 25 biopsi kulit yang terinfeksi skabies telah menunjukkan adanya dermal eosinofil pada 22 pasien dengan 68% di antaranya menunjukkan banyak eosinofil dan 20% kasus menunjukkan beberapa eosinofil. Bagian biopsi kulit dari dua pasien telah menunjukkan besar jumlah eosinofil dalam dermis dan 58% dari pasien dilaporkan memiliki eosinofilia perifer. Eosinofil yang terdeteksi ini konsisten dengan ekspresi sel T helper yang tinggi (Th) 2 yang diwakili oleh sitokin interleukin (IL) 4, IL-5 dan IL-13. Eosinofil telah terbukti mengekspresikan sitokin spesifik Th2. IL-5 terlibat dalam penarikan, aktivasi dan pematangan eosinofil dan produksinya merupakan mekanisme otonom untuk mempromosikan rekrutmen dan kelangsungan hidup granulosit ini. Kehadiran eosinofil dan kemampuan mereka untuk mengekspresikan profil sitokin Th2 menunjukkan bahwa granulosit ini sendiri dapat memodulasi atau mempertahankan respon inflamasi lokal Th2 pada skabies. Eosinofil juga dapat mengatur respon inflamasi Th1. Eosinofil



Gambar 1. Respon imun bawaan hospes terhadap *S. scabiei*
Sumber: Olah data penulis

telah terbukti menghasilkan IL-12 dan interferon gamma (IFN- γ).⁽⁸⁾

Selanjutnya, ekspresi eosinofil yang distimulasi oleh IL-10 dan perubahan faktor pertumbuhan beta (TGF- β) dapat menekan respons inflamasi lokal dengan memodulasi aktivitas dan pengembangan sel T regulator (Treg). Disamping itu, sitokin IL-2 sangat penting dalam perkembangan dan kelangsungan hidup sel Treg dan ekspresi eosinofil dari IL-2 dapat menyebabkan perluasan limfosit T ini.⁽⁹⁾ Selain itu, produksi eosinofil yaitu IL-10 dan TGF- β dapat mengubah karakter lokal dari respon Th2/Th1 dengan mencegah diferensiasi Limfosit T naif, baik untuk fenotip Th1 atau Th2. Dengan memproduksi indoleamin 2, 3, iodioxygenase, eosinofil juga dapat mendorong ketidakseimbangan Th1/Th2. Eosinofil adalah pemain kunci dalam pertahanan melawan parasit tetapi juga berkontribusi terhadap disfungsi jaringan dan kerusakan pada penyakit alergi.⁽⁹⁾

Sel mast dan basofil memiliki morfologi dan kesamaan fungsional dan merupakan

komponen penting dalam mengekspresikan imunoglobulin (Ig) E yang dimediasi penyakit alergi dan respon imun terhadap infeksi parasit. Sel mast dan basofil telah terdeteksi pada lesi kulit pasien skabies.⁽¹⁰⁾ Setelah aktivasi, sel mast dan basofil dengan cepat menghasilkan TNF- α , IL-6, Th2 sitokin IL-4, IL-5 dan IL-13, yang merupakan molekul utama yang bertanggung jawab pada alergi peradangan tipe-Th2. Mekanisme untuk infiltrasi sel mast dan basofil ke dalam darah dan kulit masih harus diteliti untuk menjelaskan peran mereka dan pentingnya respon inflamasi dan alergi pada skabies.⁽¹⁰⁾ Makrofag, neutrofil, dan DC adalah sel efektor imun yang terlibat dalam fagositosis, presentasi antigen dan diferensiasi sel T. Sel-sel ini terkait dengan respons pro-inflamasi dan alergi, infeksi parasit dan mungkin respon humoral. IL-4, IL-13, TNF dan IFN- γ berperan dalam aktivasi makrofag alternatif dan sitokin ini telah dilaporkan berespon kebal terhadap skabies. Jumlah makrofag yang rendah mungkin disebabkan oleh produksi molekul modulasi imun yang disekresikan oleh tungau skabies. Diketahui

bahwa pada awal infestasi, tungau menghambat kemampuan makrofag bermigrasi ke tempat peradangan yang memungkinkan tungau untuk tumbuh dan berkembang.⁽¹¹⁾

Neutrofil adalah bagian penting dari sistem kekebalan bawaan. Mereka mendorong inisiasi peradangan dan terlibat sebagai mediator untuk terjadinya kerusakan jaringan dalam berbagai penyakit radang. Dalam penelitian terbaru, temuan histologis lesi kulit pada 44 kasus skabies bulosa menunjukkan neutrofil sebagai infiltrat sel inflamasi dominan. Dalam penelitian lain yang serupa, 25 biopsi kulit yang diperoleh dari pasien skabies menunjukkan adanya dermal neutrofil pada 52% kasus.⁽¹¹⁾ Sel-sel dendritik adalah salah satu sel kulit pertama yang menyajikan antigen, bermigrasi untuk membersihkan kelenjar getah bening dan memproses antigen untuk presentasi ke sel T efektor yang menghasilkan diferensiasi dan aktivasi sel T. Sel-sel ini bertanggung jawab pada infeksi, gangguan radang dan juga terlibat dalam memodulasi keseimbangan antara imunitas dan toleransi perifer. Analisis histologik tentang lesi scabietic pada manusia menunjukkan DC yang berasal dari mononuklear darah perifer sel (PBMC) telah terbukti mengeluarkan sitokin proinflamasi saat stimulasi dengan ekstrak tungau skabies. Keterlibatan DC, neutrofil dan makrofag ini dalam patogenesis skabies membutuhkan investigasi lebih lanjut mengenai fungsi, peran dan pentingnya mereka dalam kekebalan tubuh dan respon inflamasi pada infestasi tungau skabies.⁽¹²⁾

Respon imun didapat

Infeksi kronis dari parasit akan menimbulkan rangsangan antigen persisten yang meningkatkan kadar imunoglobulin dalam sirkulasi dan pembentukan kompleks imun. Antigen yang dilepas parasit diduga berfungsi sebagai mitogen poliklonal sel B yang T-independen.⁽¹²⁾ Penelitian sebelumnya melakukan penelitian IgE, IgA, IgM dan IgG spesifik terhadap antigen skabies pada 91 pasien. Dari studi tersebut didapatkan hasil bahwa semua pasien skabies memiliki campuran antibodi IgA (45%), IgM (73,6%), IgE (2,2%) dan IgG (27%) yang dapat mengenali produk *S. scabiei*.⁽¹³⁾

IgM

IgM adalah antibodi pertama yang muncul sebagai respons terhadap paparan antigen

dan karenanya secara tradisional dianggap sebagai garis pertama respon imun humoral. Dalam studi terbaru, analisis ELISA pada serum pasien menunjukkan antibodi IgM yang mengikat antigen skabies pada 74% kasus, meskipun terdapat reaktivitas silang yang tinggi antara antigen skabies dan tungau debu rumah ditunjukkan, sehingga agak mengacaukan interpretasi dari temuan ini. Namun, hasil ini menunjukkan bahwa IgM mungkin berguna dalam mendeteksi serum IgM untuk antigen skabies. IgM adalah antibodi kelas pertama yang akan diproduksi dan memungkinkan deteksi dini skabies. Namun, mengingat afinitasnya yang rendah untuk antigen dan reaktivitas silang antara tungau debu rumah dan skabies, penggunaan protein IgM untuk serodiagnosis skabies harus diselidiki lebih lanjut.⁽¹³⁾

IgA

IgA sekretori biasanya lebih banyak di daerah mukosa daripada dalam serum dan memainkan peran penting dalam fungsi kekebalan tubuh di selaput lendir. Terdapat penelitian yang mendapati peningkatan IgA tersirkulasi pada 64% pasien yang diteliti dengan skabies krustosa, namun tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada pasien dengan skabies pada orang bersih (skabies biasa). Ditunjukkan pula peningkatan ikatan IgA ke antigen tungau skabies rekombinan pada pasien skabies dibandingkan dengan kontrol.⁽¹⁴⁾

IgG

Penelitian sebelumnya membandingkan respon imun tubuh terhadap *S. scabiei* antara pasien dengan skabies Norwegian (krustosa) dan pasien dengan skabies pada orang bersih (*scabies of cultivated*).⁽¹⁵⁾ Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa terjadi peningkatan level antigen spesifik IgG dan IgE yang sangat ekstrem pada kedua kelompok. Alasan di balik peningkatan level serum dari IgG total khususnya pada pasien dengan skabies krustosa kemungkinan diakibatkan tingginya load antigenik oleh hiperinfestasi tungau.

Peningkatan level serum dari IgG total dilaporkan pada 56 dari 58 kasus dengan skabies krustosa. Infestasi tungau berdampak pada respon IgG tersirkulasi lebih kuat pada pasien dengan

skabies krustosa dibandingkan skabies biasa.⁽¹⁴⁾ Peningkatan ekspresi IgG disebabkan karena produksi IL-4 dan IL-13 pada pasien dengan skabies krustosa, dimana sitokin-sitokin tersebut akan menginduksi ekspresi IgG.⁽¹⁵⁾

IgE

IgE penting dalam pertahanan hospes terhadap suatu varietas parasit dan bersama dengan sel mast, basofil, dan eosinofil, merupakan unsur penting dalam alergi dan peradangan parasit. Pada manusia, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa skabies menghasilkan peningkatan produksi antibodi IgE yang bersirkulasi. Sebuah studi menunjukkan bahwa penyakit skabies berdampak pada peningkatan produksi antibodi IgE dengan hasil yang sangat divergen.⁽¹⁶⁾ Peningkatan level serum IgE total juga ditemukan pada pasien dengan skabies.⁽¹⁷⁾ IgE parasit diduga hanya merupakan bagian dari peningkatan masif IgE yang diinduksi IL-4 oleh sel Th2 dan aksesnya untuk memenuhi IgER pada permukaan sel mast untuk dijadikan refrakter terhadap rangsangan antigen parasit. Namun, respon antibodi yang terlihat berupa peningkatan IgE dan IgG spesifik skabies, tampaknya tidak efektif membersihkan parasit skabies, seperti yang ditunjukkan oleh tingginya tingkat reinfeksi meskipun kadar antibodi ini meningkat.

Respon imun yang dimediasi sel

Sel T menginfiltrasi kulit manusia yang terinfeksi tungau skabies. Sel T adalah pemain utama di respon imun yang dimediasi sel dan kelompok diferensiasi (CD) 4+ sel T merupakan limfosit T paling lazim pada lesi inflamasi kulit yang disebabkan oleh skabies pada manusia. Ini sesuai dengan sel-sel inflamasi di lesi kulit pada pasien dengan dermatitis atopik di mana jumlah limfosit CD4 yang menginfiltrasi secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan sub tipe CD8+, dilaporkan dengan rasio CD4+/CD8+ mirip dengan level darah tepi.⁽⁸⁾

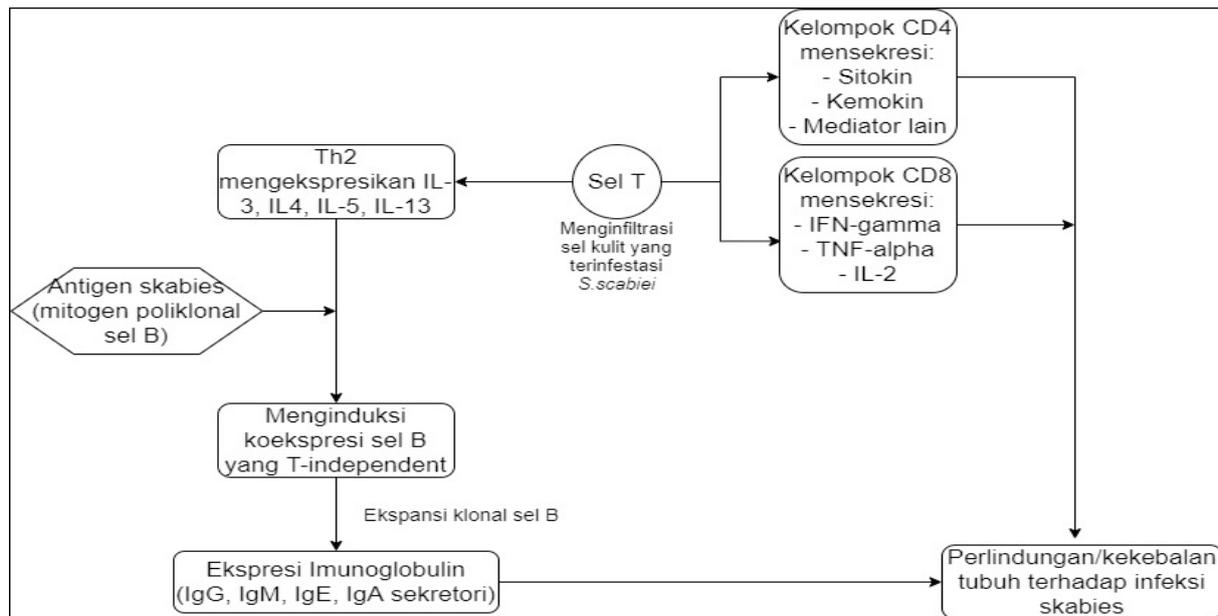
Sebaliknya, studi imunohistologi dan flowsitometri menggunakan biopsi dari lesi kulit pasien skabies menunjukkan peningkatan jumlah infiltrasi CD8+ sel T dibandingkan dengan sel CD4+. Jumlah limfosit T dan B dan subset sel T dalam darah pasien skabies telah dilaporkan dalam kisaran normal. Kehadiran jumlah sel T CD8+ di

kulit ini lebih banyak dibandingkan dalam darah menunjukkan gerakan selektif CD8+ T sel. Lebih lanjut dihipotesiskan bahwa CD8+ T limfosit ini mungkin menjadi penyebab apoptosis keratinosit, menyebabkan hiper-proliferasi epidermal. Ini juga telah diamati pada pasien psoriasis dengan kadar yang ditandai sel T CD8+ pada epidermis kulit dan dermis. Apoptosis keratinosit dapat mengeluarkan sitokin yang bisa memperburuk respons peradangan dengan menargetkan sel-sel kulit sehingga menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut. Karena itu, sel T sitotoksik pada kulit ini mungkin bertanggung jawab untuk respon inflamasi yang tidak seimbang dan dapat berkontribusi terhadap kegagalan sistem kekebalan kulit untuk menginduksi respon yang efektif sehingga menghasilkan pertumbuhan parasit yang tidak terkendali. Peran, kepentingan, dan fungsi yang tepat dari sel T CD8+ dalam patogenesis skabies masih perlu diselidiki.⁽⁹⁾ Selain itu, sel T CD4+ di kulit mungkin penting dalam respon imun terhadap perlindungan skabies karena telah terlihat bahwa pada pasien sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS) sering menjadi skabies berkrusta jika terinfeksi tungau.⁽⁵⁾

Sitokin, kemokin, dan mediator lain yang dikeluarkan oleh CD4+ (Th1, Th2, Th17 dan Treg) dan sel T CD8 + bersama dengan sel-sel efektor lainnya mengatur kekebalan tubuh dan respons radang terhadap tungau skabies atau produknya. Sel-sel ini dan molekul yang disekresikannya telah dikaitkan dengan respons imun spesifik dan telah terlibat dalam berbagai peradangan kulit dan penyakit menular.⁽⁶⁾

Infestasi tungau skabies menyebabkan respon kekebalan Th1/Th2 menurun. Respon imun hospes untuk pasien skabies biasa adalah respon perlindungan yang dimediasi sel Th1. Respon kekebalan didominasi oleh CD4+ dan sel T CD8+ yang mensekresi sitokin IFN- γ , TNF- α dan IL-2. Penelitian telah menunjukkan respons proliferasi IFN- γ dan TNF- α pada sel mononuklear terhadap antigen tungau, serta keberadaan sitokin ini dalam serum pasien skabies.⁽⁷⁾

Sel-sel Th2 mensekresi IL-4, IL-5 dan IL-13, dan menengahi imunitas humoral dengan meningkatkan produksi antibodi untuk melawan parasit ekstraseluler. Sel Th2 juga mendominasi sel efektor dalam patogenesis hipersensitivitas yang dimediasi IgE pada asma dan penyakit



Gambar 2. Respon imun didapat hospes terhadap *S. scabiei*
 Sumber: Olah data penulis

peradangan alergi lainnya. Sel mononuklear yang diisolasi dari pasien skabies didapatkan peningkatan kadar sitokin Th2 IL-4, IL-5 dan IL-13, dan penurunan sekresi sitokin Th1 IFN- γ pada stimulasi dengan antigen tungau skabies. IL-4 dan IL-13 memainkan peran penting dalam sel B dan menginduksi koekspreasi IgE dan IgG4, dan dengan demikian kehadiran sitokin ini pada pasien skabies sejalan dengan level IgG4 dan IgE yang diamati sangat tinggi.⁽⁸⁾

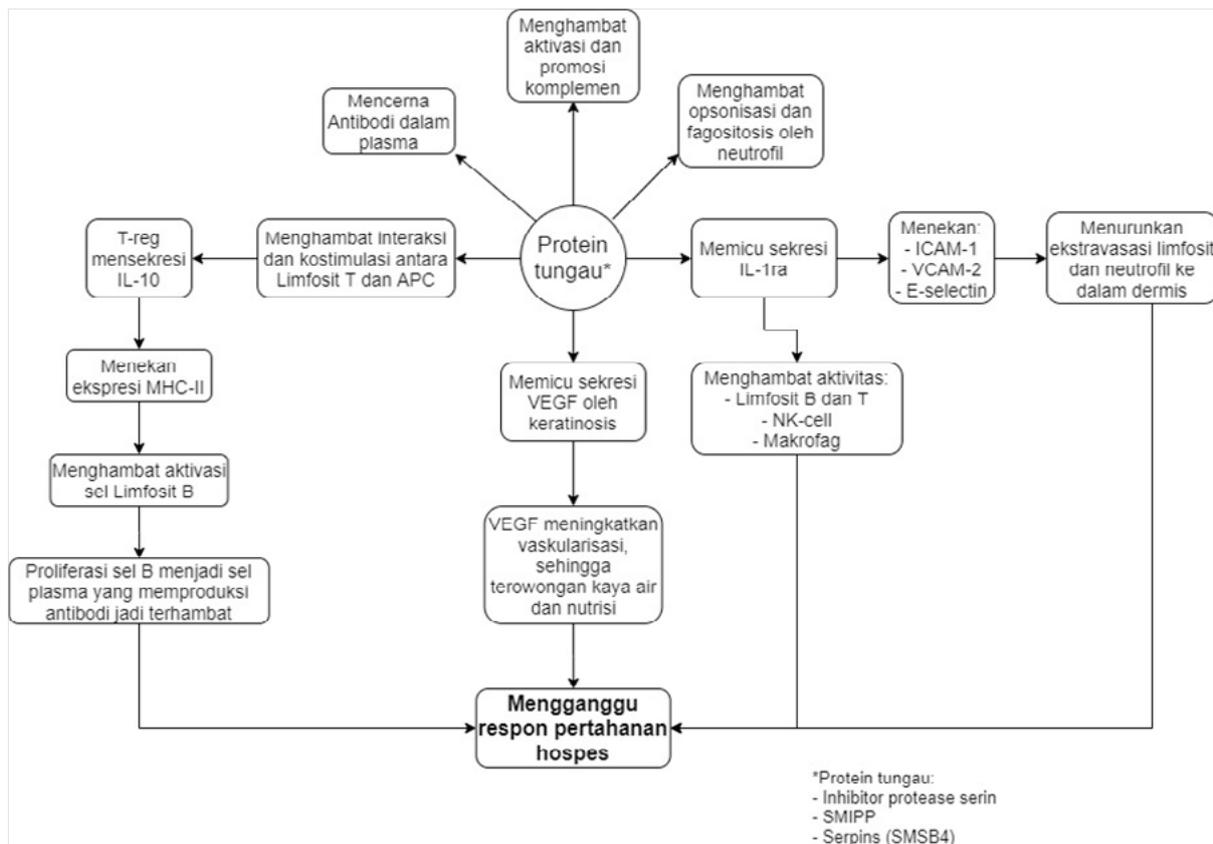
IL-17 adalah sitokin proinflamasi yang kuat, umumnya disekresi oleh sel Th17 dan oleh tipe sel lain seperti sel T CD8⁺. Generasi sel Th17 dan sekresi IL-17 dipromosikan melalui pensinyalan sitokin, khususnya oleh IL-6, TGF- β , IL-23 dan IL-1 β atau IL-18. Penelitian telah menunjukkan peningkatan ekspresi TGF- β , IL-23 dan IL-1 β di respon imun terhadap tungau skabies, menunjukkan bahwa ada sinyal kekebalan yang tersedia di lingkungan kulit lokal yang dapat mendorong produksi sel T untuk mensekresi IL-17. Sekresi IL-17 semakin memperburuk respon inflamasi yang sedang berlangsung dengan menginduksi ekspresi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dalam sel epitel serta keratinosit dan fibroblas. Sel Th17 dan sitokin IL-17 memainkan peran penting dalam inflamasi patologi yang terkait dengan penyakit kulit, seperti psoriasis dan dermatitis atopik, serta parasit Infeksi Leishmania mayor dan *Schistosoma japonicum*.⁽⁹⁾

TGF- β dan IL-10 yang dikeluarkan oleh

Treg menekan respon inflamasi patologis. Treg dapat berperan dalam kontrol atau perkembangan skabies. Pada skabies berkrusta, telah ditunjukkan bahwa sekresi IL-10 pada sel mononuklear dan lesi kulit secara signifikan berkurang dibandingkan dengan kontrol. Sejalan dengan ini, penelitian sebelumnya melaporkan korelasi negatif antara sekresi IL-10 dan tingkat keparahan lesi pada skabies biasa. Telah didalilkan bahwa aktivitas sekresi Treg dan IL-10 dalam kasus skabies biasa mungkin berkontribusi terhadap penghambatan inflamasi dan kekebalan tubuh.⁽¹⁵⁾

Reaksi terhadap parasit terjadi pada masa inkubasi 4–6 minggu setelah infestasi primer dari *S. scabiei*. Dengan menggunakan PBMC (*peripheral blood mononuclear cell*), ekstrak skabies dapat menginduksi ekspresi IL-10 dan mempengaruhi aktivitas Treg. Timbulnya manifestasi klinis yang lambat mungkin sebagian disebabkan oleh kemampuan IL-10 yang dapat menghambat sintesis sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ dan IL-2. Ini menunjukkan bahwa penurunan ekspresi IL-10 dapat menyebabkan ekspansi sel T dan IL-17 yang mensekresi Treg/Th17 respon imun yang disfungsi. Hipotesis seperti itu didukung oleh studi imunologi terbaru tentang mukokutan leishmaniosis, dimana penghalangan IL-10R mengakibatkan peningkatan respons IL-17, sehingga terjadi lesi kulit yang lebih parah.⁽¹⁰⁾

Singkatnya, pemahaman kita saat ini menunjukkan respons imun terhadap skabies



Gambar 3. Mekanisme *S. scabiei* menghindari sistem imun
 Sumber: Olah data penulis

sangat kompleks, dengan perbedaan profil antara manifestasi klinis yang berbeda. Skabies berkrusta menunjukkan gambaran peningkatan infiltrasi sel CD8+, peningkatan produksi IgE, peningkatan sekresi sitokin Th2 IL4, IL-5 dan IL-13, penurunan produksi IL-10 dan peningkatan produksi dari Th17 sitokin IL-17 dan IL-23 menunjukkan bahwa campuran respon alergi Th2 dan IL-17 yang tidak protektif berkontribusi dalam patogenesis penyakit. Namun, yang mendasari mekanisme respon yang meningkat ini pada skabies berkrusta belum diketahui.⁽¹¹⁾

Mekanisme *S. scabiei* menghindari sistem imun

Dalam sistem pencernaan tungau terdapat inhibitor protease serin yang mampu mengikat sistem komplemen di dalam plasma dan menghambat ketiga jalur sistem komplemen hospes, yakni jalur alternatif, klasik, dan lektin. Pengaktifan komplemen pada manusia dapat melindungi tungau dari kematian akibat komplemen karena tungau skabies mampu menelan plasma. Penghambat komplemen mampu memudahkan *Streptococcus* grup A menginfeksi lesi skabies dan menjadi penyebab pioderma.⁽⁵⁾

Lebih lanjut, adanya bukti keberadaan protein *scabies mite inactivated protease paralogues* (SMIPP) dan *scabies miteserpins* (SMS) yang menghambat aktivasi dan promosi komplemen pada pertumbuhan bakteri in vitro, mungkin melindungi tungau dari komplemen yang memediasi kerusakan. Produksi molekul penghambat tersebut mungkin salah satu cara untuk menghindari pertahanan hospes dan juga dengan mempromosikan pertumbuhan bakteri mungkin menyebabkan gangguan yang berkontribusi dalam patogenesis penyakit. Mekanisme ini masih perlu dibuktikan secara in vitro.⁽⁸⁾

Monokultur fibroblas dermis dan keratin epidermis yang merupakan model kulit manusia mengeluarkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) lebih banyak sebagai respon terhadap tungau skabies hidup dan produknya. VEGF meningkatkan jumlah plasma dan vaskularisasi di epidermis sekitar mulut tungau, sehingga terowongan yang awalnya kering menjadi kaya air dan nutrisi. Hal itu dibuktikan oleh pencernaan imunoglobulin oleh tungau di dalam plasma.⁽⁶⁾

Tungau skabies merangsang pengeluaran *anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor*

antagonist (IL-1ra) dari keratinosit dan sel fibroblas pada model kulit manusia. IL-1ra menghambat interleukin proinflamasi IL-1 dengan mengikat reseptornya yang ada pada beberapa sel, termasuk *natural killer cell*, sel limfosit T, makrofag, sel limfosit B, dan neutrofil. Ekstrak *S. scabiei* mengandung protein yang menghambat ekspresi molekul adhesi vaskular dan interselular yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *E-selectin* dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) oleh kultur sel endotel mikrovaskular kulit manusia. Penekanan itu akan menghambat atau mencegah ekstrasvasasi neutrofil, limfosit, dan sel imun lain ke dalam dermis, kemudian mengganggu respon perlindungan inang.⁽¹⁸⁾

Tungau skabies dapat mencegah interaksi ko-stimulasi antara sel penyaji antigen (*antigen presenting cell*) dan limfosit T, sementara produknya mendorong sel limfosit T-reg untuk menghasilkan IL-10. Interleukin itu bertindak sebagai antiinflamasi dengan menghambat ekspresi *major histocompatibility complex II* (MHC-II) di permukaan APC dan pengeluaran sitokin proinflamasi lain. Kemudian interaksi reseptor limfosit T dan kompleks MHC-II antigen yang esensial untuk aktivasi dan perkembangan sel limfosit B menjadi sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin menjadi terhambat atau berkurang.⁽¹⁹⁾

Ekskreta dan sekreta *S. scabiei* dapat menghambat aktivitas IL-8 di predileksi lesi skabies setelah dua hari. IL-8 merupakan kemokin, yakni kemoatraktan untuk pergerakan neutrofil ke lokasi patogen. Monokultur fibroblas dermis, keratinosit epidermis, sel dendritik dan sel endotel mikrovaskular kulit yang terpajan produk tungau skabies menekan kadar IL-8 dalam medium dibandingkan dengan kontrol. *S. scabiei* juga menghasilkan molekul pengikat IL-8 yang mampu menekan kadar IL-8 lokal sehingga menghambat kemotaksis neutrofil.⁽²⁰⁾

KESIMPULAN

Respon imun yang berperan dalam patogenesis skabies antara lain respon imun bawaan dan respon imun didapat. Respon imun bawaan terdiri dari sistem komplemen (C3 dan C4) dan sel-sel efektor imun bawaan (makrofag, neutrofil, dendritik, eosinofil, basofil). Sedangkan respon imun didapat terdiri dari sistem imun

humoral (IgG, IgM, IgA, IgE) dan yang dimediasi oleh sel (sel limfosit T dan B). Disamping itu, tungau skabies dapat menghindari respon imun hospes melalui berbagai mekanisme. Dari tinjauan ini, diharapkan akan lebih dipahami mengenai patogenesis infeksi skabies. Di samping itu, pengetahuan mengenai respon imun terhadap tungau akan menunjang pengembangan diagnosis berbasis serologi.

REFERENSI

1. RP Handoko. Skabies. In: Djuanda A, Hamzah A, Aisah S, editors. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008
2. World Health Organization. Report of the tenth meeting of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for neglected tropical disease. Geneva: World Health Organization; 2017
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar Indonesia: Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
4. Sungkar S. Skabies, Etiologi, Patogenesis, Pengobatan, Pemberantasan, dan Pencegahan. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
5. Morgan MS, Arlian LG, Markey MP. *Sarcoptes scabiei* mites modulate gene expression in human skin equivalents. PLoS One. 2013;8(8):e71143. doi: 10.1371/journal.pone.0071143
6. Los Angeles County Department of Public Health Acute Communicable Disease Control Program. Scabies prevention and control guidelines acute and sub-acute care facilities. Los Angeles County, California: Los Angeles County Department of Public Health Acute Communicable Disease Control; 2016
7. Rengganis I. Konsep Dasar Immunologi. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010
8. Bhat SA, Mounsey KE, Liu X, et al. Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans. Parasit Vectors. 2017;10(1):385. doi: 10.1186/s13071-017-2320-4
9. Arlian LG, Morgan MS. Serum antibody to *Sarcoptes scabiei* and house dust mite prior to and during infestation with *S. scabiei*. Vet Parasitol. 2000;90(4):315-26. doi: 10.1016/s0304-4017(00)00251-x
10. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. J Infect. 2005;50(5):375-81. doi: 10.1016/j.jinf.2004.08.033
11. Walton SF, Pizzutto S, Slender A, et al. Increased allergic immune response to *Sarcoptes scabiei* antigens in crusted versus ordinary scabies. Clin Vaccine Immunol. 2010;17(9):1428-38. doi: 10.1128/0195-10
12. Arlian LG, Morgan MS, Estes SA, et al. Circulating IgE in patients with ordinary and crusted scabies. J Med Entomol. 2004;41(1):74-7. doi: 10.1603/0022-2585-41.1.74
13. Collins AM, Jackson KJ. A Temporal Model of Human IgE and IgG Antibody Function.

- Front Immunol. 2013;4:235. doi: 10.3389/fimmu.2013.00235
14. Morsy TA, Kenawi MZ, Zohdy HA, et al. Serum immunoglobulin and complement values in scabietic patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 1993;23(1):221-9
 15. Abd El-Aal AA, Hassan MA, Gawdat HI, et al. Immunomodulatory impression of anti and pro-inflammatory cytokines in relation to humoral immunity in human scabies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):188-94. doi: 10.1177/0394632015627464
 16. Naz S, Rizvi DA, Javaid A, et al. Validation of PCR Assay for Identification of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. *Iran J Parasitol.* 2013;8(3):437-40
 17. Wong SS, Poon RW, Chau S, et al. Development of Conventional and Real-Time Quantitative PCR Assays for Diagnosis and Monitoring of Scabies. *J Clin Microbiol.* 2015;53(7):2095-102. doi: 10.1128/JCM.00073-15
 18. Bae M, Kim JY, Jung J, et al. Diagnostic value of the molecular detection of *Sarcoptes scabiei* from a skin scraping in patients with suspected scabies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(4):e0008229. doi: 10.1371/journal.pntd.0008229
 19. Delaunay P, Hérissé AL, Hasseine L, et al. Scabies polymerase chain reaction with standardized dry swab sampling: an easy tool for cluster diagnosis of human scabies. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):197-201. doi: 10.1111/bjd.18017
 20. Angelone-Alasaad S, Min AM, Pasquetti M, et al. Erratum: Universal conventional and real-time PCR diagnosis tools for *Sarcoptes scabiei*. *Parasit Vectors.* 2015;8:622. doi: 10.1186/s13071-015-1238-y. Erratum for: *Parasit Vectors.* 2015;8(1):587