

PENGARUH BILIRUBIN TERHADAP *T HELPER* PADA NEONATUS DAPAT MENINGKATKAN TERJADINYA RESIKO ALERGI

Andriani Liberti¹, Rusdi², Eny Yantri³

^{1,2,3}Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RS Dr.M.Djamil Padang
email : ririliberti@gmail.com¹, rusdimarhoeny@gmail.com², enyyantri@gmail.com³

Submitted: 17-01-2021, Reviewer: 20-01-2021, Accepted: 28-01-2021

ABSTRACT

The prevalence of allergic diseases globally increased in the last decade influenced by various factors.¹ One of the factors associated is hyperbilirubinemia at neonatal period, which can later develop into an allergic disease.² Bilirubin is a powerful antioxidant, which can be distributed into tissues. Bilirubin also has an immunomodulatory effect, it inhibit the response of Th1 cells and lowering interleukin-2 (IL-2) production. This decrease in IL-2 levels disrupted the balance of Th1-Th2 to Th2.³ At the time of the increase in bilirubin levels, there is an increase in the complement of prooxidant effects due to the breakdown of heme that can trigger the occurrence of inflammation of the respiratory tract in the future.⁴ In addition, in a study it was found that the effects of bilirubin that are not contracted can inhibit the growth of anaerobic bacteria in the gastrointestinal tract, thereby altering the composition of the intestinal microbiota and inhibiting the response of Th1 so that it can develop into an allergic disease.⁵ This rise a hypothesis that there is an influence of bilirubin on balance T helper that can increase the risk of occurrence of allergies in the future.

Keywords: *Bilirubin, neonates, T helper, immune system, allergy*

ABSTRAK

Prevalensi penyakit alergi secara global meningkat pada dekade akhir ini yang dipengaruhi oleh berbagai faktor.¹ Salah satu faktor yang dihubungkan yaitu hiperbilirubinemia pada saat neonatus, yang kemudian hari dapat berkembang menjadi penyakit alergi. ² Bilirubin merupakan antioksidan kuat, yang dapat didistribusikan kedalam jaringan. Bilirubin juga memiliki efek immunomodulator, yaitu dengan menghambat respon sel Th1 dan menurunkan produksi interleukin-2 (IL-2). Penurunan kadar IL-2 ini mengganggu keseimbangan Th1-Th2 menuju ke Th2.³ Pada saat terjadinya peningkatan kadar bilirubin, terjadi peningkatan komplemen efek prooksidan akibat pemecahan heme yang dapat memicu terjadinya inflamasi pada saluran pernafasan dikemudian hari.⁴ Selain itu, pada sebuah penelitian didapatkan bahwa efek bilirubin yang tidak terkonyugasi dapat menghambat pertumbuhan bakteri anaerob pada saluran cerna, sehingga mengubah komposisi mikrobiota usus dan menghambat respon Th1 sehingga dapat berkembang menjadi penyakit alergi .⁵ Hal ini memunculkan hipotesis bahwa terdapat pengaruh bilirubin terhadap keseimbangan T helper yang dapat meningkatkan terjadinya resiko terjadinya alergi dikemudian hari.

Kata kunci: *Bilirubin, neonatus, T helper, sistem imun, alergi*

PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit alergi meningkat dalam dekade terakhir baik

di negara maju maupun di negara berkembang. Peningkatan ini disebabkan karena faktor genetik dan

lingkungan. Faktor lingkungan yang mempengaruhi tersebut antara lain alergen, infeksi, dan gaya hidup. Selain itu faktor genetik juga berpengaruh yang dapat dibuktikan dengan riwayat penyakit alergi dalam keluarga. Seorang anak yang berasal dari keluarga dengan riwayat penyakit alergi akan berisiko mengalami penyakit alergi dua sampai tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak punya riwayat penyakit alergi di keluarganya.^{1,2}

Peningkatan kadar bilirubin merupakan salah satu temuan tersering pada bayi baru lahir, umumnya merupakan transisi fisiologis yang lazim pada 60%-70% bayi aterm dan hampir semua bayi preterm. Pada kadar bilirubin >5 mg/dL, secara klinis tampak pewarnaan kuning pada kulit dan membran mukosa yang disebut ikterus. Pada sebagian besar kasus, kadar bilirubin yang menyebabkan ikterus tidak berbahaya dan tidak memerlukan terapi. Namun pada beberapa kasus hiperbilirubinemia memerlukan tatalaksana fototerapi bahkan tranfusi tukar.⁶

Bilirubin merupakan antioksidan kuat, yang dapat didistribusikan kedalam jaringan. Bilirubin juga memiliki efek immunomodulator, yaitu dengan menghambat respon sel *T helper* 1 (Th1) dan produksi interleukin-2 (IL-2). Penurunan kadar IL-2 ini mengganggu keseimbangan Th1-Th2 menuju ke Th2, yang meningkatkan resiko terjadinya alergi dikemudian hari.⁷

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan Imunitas Sel *T helper* pada Neonatus

Sekitar 1 dekade lalu, neonatus dikaitkan dengan imunodefisiensi. Konsep ini berkembang karena terbatasnya produksi dan proliferasi

interleukin 2 (IL-2) oleh Sel T pada neonatus. Namun adanya penemuan mengenai populasi *T helper* 1 (Th1) / *T helper* 2 (Th2), pada bayi tikus didapatkan bahwa perkembangan sel T pada bayi tidak mengalami defisiensi melainkan berpolarisasi ke jalur Th2. Namun dengan adanya agen yang dapat memicu proliferasi Th1 seperti DNA Vaksin, maka dapat memicu respon Th1 pada neonatus.^{8,9,10}

Pada saat neonatus jumlah Sel T naif lebih tinggi dibandingkan sel memori pada dewasa. Selama 3 bulan pertama, Sel T naif ditemukan sekitar 90%, namun jumlahnya berkurang seiring bertambahnya usia, sekitar 50% saat usia 12 sampai 18 tahun. Sebaliknya fenotip sel memori ditemukan hanya 10%, pada 3 bulan pertama dan meningkat hingga 30% pada usia 12-18 tahun. Meskipun respon Th1 dipengaruhi oleh adanya bias terhadap Th2, produksi sitokin yang rendah pada Sel T neonatus tidak dibatasi terhadap perkembangan sitokin yang dihasilkan oleh Th1.^{11,12,13}

Keseimbangan Sistem Imun

Teori dari regulasi imun yang berkaitan dengan homeostasis antara aktivitas *T helper* 1 (Th1) dan *T helper* 2 (Th2) awalnya berkembang sekitar tahun 1986 dari penelitian terhadap sel *T helper* tikus yang menghasilkan berbagai macam sitokin. Kemudian hipotesis ini diadaptasikan pada imunitas manusia, dimana Th1 dan Th2 ini menghasilkan jalur respon imun yang berbeda. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan mengaktifasi jalur inflamasi melalui aktivasi makrofag. Th 2 menghasilkan sitokin IL-4 dan IL-5 yang meregulasi terbentuknya antibodi melalui aktivasi Sel-B, mengaktifasi sel mast dan eosinofil. Th1-Th2 dapat saling menginhibisi. Sebagaimana halnya Th1, Th2 juga bergantung pada sitokin-

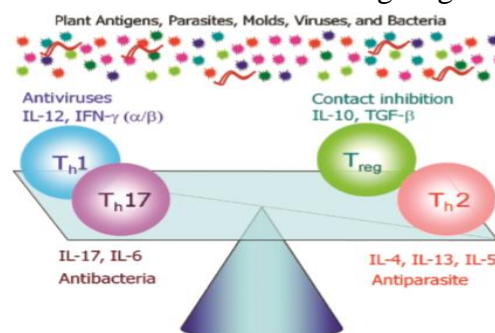
sitokin. Maturasinya diinisiasi oleh sitokin IL-6 dari APC dan IL-4 dari sel NK, sel mast dan eosinofil. Sel Th2 juga menghasilkan IL-4, maka secara bersamaan juga merangsang sel T naif berdiferensiasi menjadi sel Th2.¹⁴

Sistem imun yang sehat adalah sistem imun yang seimbang diantara keduanya dan dinamis, sehingga terjadi eradikasi yang cepat terhadap bahaya yang masuk. Ketidakmampuan dalam merespon pada Th1 akan mengakibatkan infeksi kronik dan terjadinya kanker, sedangkan bila terjadi overreaktif respon dari Th2 dapat menyebabkan alergi, dan dapat juga berkembang menjadi penyakit autoimun. Ada banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan keseimbangan sistem imun seperti stress, nutrisi (defisiensi vitamin dan mineral), gangguan flora intestinal dan lain sebagainya. Ketika sistem imun sel Th1 aktif berlebihan, maka aktifitas Th2 akan ditekan, begitupula sebaliknya. Hal ini dapat menjadi masalah bila kedua komponen sistem imun ini terganggu keseimbangannya, sebagaimana halnya pada penyakit autoimun, ketidakseimbangan dapat merusak jaringan sehat, sehingga memperburuk gejala.¹⁵

Tabel 1. Dominasi T helper

Dominasi sel T helper 1	Dominasi sel T helper 2
Diabetes Type I	Lupus
Multiple sclerosis	Dermatitis Alergi
Hashimoto's	Scleroderma
Thyroiditis	Atopic Eczema
Grave's Disease	Sinusitis
Crohn's Disease	Inflammatory Bowel Disease
Psoriasis	Asma
Sjoren's Syndrome	Cancer
Celiac Disease	Ulcerative Colitis
Lichen Planus	Multiple chemical sensitivity
Rheumatoid Arthritis	
Chronic viral infections	

Selain kedua T helper tersebut, juga terdapat 2 jenis T helper tambahan lainnya yaitu Th17 dan Treg. Fungsi dari keempat T helper ini dapat saling berlawanan. Th1 menghasilkan sitokin IL-12, yang juga dapat menghambat Th2. Th2 menghasilkan sitokin IL-4 yang dapat menghambat Th1. Th1 menghasilkan IFN- γ , yang juga dapat menghambat Th17. Treg dapat menghambat perkembangan kedua sel Th1 dan Th2 secara kontak langsung.¹⁶



Gambar 1 Keseimbangan T helper

Peranan T helper pada Alergi

Alergen masuk kedalam tubuh dapat melalui saluran pernapasan, saluran pencernaan atau melalui kulit, kemudian bereaksi dengan sel *Antigen Presenting Cell* (APC) atau makrofag. Antigen dibawa ke dalam sel, difragmentasi, kemudian ditampilkan pada permukaan sel T alergen-spesifik, sebagian besar adalah sel Th2. Kemudian sel Th2 mengeluarkan sitokin IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13. IL-4, dan mungkin sitokin lain ikut membantu sel Th2 merekrut sel B, sel mast dan eosinofil, yang kemudian merangsang terbentuknya antibodi IgE, yang memainkan peran sentral dalam induksi gejala alergi.¹⁴

Antibodi IgE kemudian menempel pada permukaan basofil dan sel mast dengan cara berikatan dengan reseptor IgE permukaan. Selanjutnya alergen paparan berikatan dengan IgE dan menyebabkan aktivasi dari sel-sel

tersebut, sehingga sel melepaskan berbagai mediator histamin, leukotrien dan prostaglandin yang mempengaruhi manifestasi alergi.¹⁴

Bilirubin

Peningkatan kadar bilirubin merupakan salah satu temuan tersering pada bayi baru lahir, umumnya merupakan transisi fisiologis yang lazim pada 60%-70% bayi aterm dan hampir semua bayi preterm. Beberapa faktor risiko hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir antara lain inkompatibilitas golongan darah, prematuritas, infeksi, trauma, sefal hematoma, dan penyakit tertentu yang menyebabkan abnormalitas eritrosit atau defek biokimia eritrosit dan defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD).^{17,18}

Bilirubin merupakan hasil pemecahan *heme* disebut bilirubin indirek yang merupakan bentuk akhir dari pemecahan katabolisme heme melalui proses reaksi oksidasi-reduksi. Langkah oksidasi pertama adalah biliverdin yang dibentuk dari heme, dengan bantuan enzim heme oksigenase yaitu enzim yang sebagian besar terdapat dalam sel hati, dan organ lain. Biliverdin yang larut dalam air kemudian akan direduksi menjadi bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase. Bilirubin bersifat lipofilik, dan terikat dengan hidrogen, serta pada pH normal bersifat tidak larut.^{19,20,21}

Pembentukan bilirubin yang terjadi di sistem retikuloendotelial, selanjutnya dilepaskan ke sirkulasi yang akan berikatan dengan albumin.¹⁷ Bilirubin yang terikat dengan albumin serum tersebut tidak larut dalam air, kemudian akan ditransportasikan ke sel hepar. Bilirubin yang terikat pada albumin bersifat nontoksik. Pada bayi kurang bulan, ikatan bilirubin akan lebih lemah, umumnya merupakan komplikasi dari hipoalbumin, hipoksia,

hipoglikemi, asidosis, hipotermi, dan septikemi. Hal tersebut akan mengakibatkan peningkatan jumlah bilirubin bebas dan berisiko untuk keadaan neurotoksisitas oleh bilirubin.²¹

Efek Bilirubin terhadap Sistem Imun

Penelitian Haga dkk mendapatkan bahwa bilirubin dapat menghambat respon sel Th1, dan akumulasi bilirubin tak terkonyugasi dapat menghambat produksi IL-2. Penurunan kadar IL-2 mengganggu keseimbangan Th1-Th2 ke arah Th2, sehingga meningkatkan risiko mengembangkan penyakit alergi.⁷ Penelitian Raimondi dkk menyebutkan bahwa hiperbilirubinemia dapat meningkatkan permeabilitas protein pada usus dan berhubungan dengan meningkatnya risiko terjadinya alergi terhadap protein susu sapi pada bayi baru lahir.²² Hal ini menunjukkan bahwa alergi bukanlah penyakit organ tunggal, tetapi merupakan konsekuensi dari respon sistemik umum. Penyakit alergi ini mungkin berlangsung dari waktu ke waktu dan dapat terjadi secara bersamaan. Patofisiologi kompleksitas hubungan antara hiperbilirubinemia dan alergi perlu diteliti lebih lanjut.²³

Mekanisme imunologi yang mendasari hiperbilirubinemia menjadi asma secara pasti tetap tidak diketahui. Meskipun bilirubin dianggap sebagai antioksidan, peran antioksidan pada bayi belum sepenuhnya jelas dan tingkat bilirubin tidak menyebabkan efek antioksidan yang bermakna pada bayi prematur. Penelitian lain menunjukkan keluarnya bilirubin dapat memberikan efek yang merugikan pada komponen surfaktan di paru-paru. Bilirubin tak terkonyugasi telah terbukti mengurangi aktivitas dari *Antibody Dependent Cytotoxic Cell* (ADCC) dan kapasitas ADCC berkurang secara invitro berkorelasi dengan kerentanan terhadap asma.³ Penelitian *systemic*

review oleh Das dkk terdapat peningkatan yang signifikan terjadinya rhinitis alergi pada bayi yang mengalami hiperbilirubinemia dan setelah dilakukan fototerapi²⁴

SIMPULAN

Hiperbilirubinemia dihubungkan dengan kerentanan terjadinya asma, rhinitis alergi dan alergi saluran cerna pada masa anak. Mekanisme pengaruh bilirubin memicu terjadinya penyakit alergi perlu diteliti lebih lanjut.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada dr.Rusdi Sp.A (K) dan dr.Eny Yantri Sp.A(K) yang telah memberikan bimbingan dan masukan terhadap review ini. Semoga amalan beliau mendapat balasan dari sisi Allah SWT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mallol J, Crane J, Mutius E V, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, The ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three : A Global Synthesis. *Allergy Immunol (Madr)*. 2013. 41(2):73-85.
2. Gloria F, Bottini E. Is there a role of early neonatal events in susceptibility to allergy. *Int J Biomed Sci* 2010; 6: 8-12.
3. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012.23: 623-628.
4. Nag N, Halder S, Chaudhuri R, Adhikary S, Mazumder S. Role of bilirubin as antioxidant in neonatal jaundice and effect of ethanolic extract of sweet lime peel on experimentally induced jaundice in rat. *Indian J Biochem Biophys* 2009.46: 73-78.
5. Binder HJ, Filburn B, Floch M. Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am J Clin Nutr* 2005.28: 119-125.
6. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Hiperbilirubinemia. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, editor. *Neonatology; Management procedures, On-call problems, diseases and drugs*. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill Co; 2004.247-50.
7. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetferman RK. Intracellular Accumulation of Unconjugated Bilirubin Inhibits Phytohemagglutinin Induced Proliferation and Interleukin-2 Production of Human Lymphocytes. *Dig Dis Sci*. 1996.41:1468-74.
8. Garcia, A. M., Fadel, S. A., Cao, S. & Sarzotti, M. T cell Immunity in neonates. *Immunol. Res.* 2000. 22, 177-190.
9. Siegrist, C. A. Vaccination in the neonatal period and early infancy. *Int. Rev. Immunol.* 2000.19, 195-219
10. Adkins, B. Development of neonatal TH1/TH2 function. *Int. Rev. Immunol.* 2000. 19, 157-171.
11. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 973-980.
12. Marchant A and Goldman M. T cell-mediated responses in human newborns: ready to learn? *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 10-18.
13. Adkins B, Bu Y, and Guevara P. The generation of Th memory in neonates versus adults: Prolonged primary

- Th2 effector function in murine neonates. *J Immunol.*2001. 166: 918-925.
- 14.Kidd P, Th1/Th2 balance : The Hypothesis, its limitation, and implication for health and Diseases. Vol 8, Number 3. 2003. 223-46.
 - 15.Trentini D, T helper Dominan: Autoimmune Patients, Have You Heard of Th1 and Th2 Dominance. 2015
 - 16.Yamamoto Y, Negoro T, Wakagi A, Hoshi A, Banham AH, Roncador G, et al. Participation of th17 and treg cells in pediatric bronchial asthma. *Journal of health sciences.* 2010. 56: 589-97.
 - 17.Mansjoer. Kapita Selektta Kedokteran jilid 2, Edisi 3. Jakarta:Media Aesculapius FK UI;2007:504-5.
 - 18.Health Technology Assesment. Tata laksana ikterus neonatorum. HTA Indonesia[internet]. Jakarta:Unit pengkajian teknologi kesehatan direktorat jenderal pelayanan medik departemen kesehatan RI; 2004. Available from: URL: www.idai.or.id/saripediatri/fulltext.asp?q=521
 - 19.American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyerbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of Gestation. *Pediatr.* 2004. 114:297-306.
 - 20.Sukadi, A. Hiperbilirubinemia.. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting. Buku ajar neonatologi. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. 2008. 147-69
 - 21.Cloherly JP, Martin CR. Neonatal hyperbilirubinemia.Dalam: Cloherly JP, Eichenwald EC, Stark AR, penyunting. Manual of Neonatal Care. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincolt Williams & Wilkins. 2004. 185-221
 - 22.Raimondi F. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation. *J Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. 294:906-13.
 - 23.Chang CW et al. Neonatal Jaundice and Risk of Childhood Allergic Diseases : A Population Based Cohort Study. 2015.
 - 24.Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015. 26(1):2-11.