



**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN TUBERKULOSIS
DENGAN DAN TANPA KO-INFEKSI *SOIL-TRANSMITTED
HELMINTHS* DI KECAMATAN PANTI, JEMBER**

SKRIPSI

Oleh

**Nisrina Salsabila Firmansyah
NIM 162010101080**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN TUBERKULOSIS
DENGAN DAN TANPA KO-INFEKSI *SOIL-TRANSMITTED*
HELMINTHS DI KECAMATAN PANTI, JEMBER**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Nisrina Salsabila Firmansyah
NIM 162010101080**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya dalam setiap urusan yang saya lakukan untuk menyelesaikan tugas akhir ini serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi tauladan bagi saya.
2. Orang tua saya, Ayahanda Sangsang Firmansyah, S.P. dan Ibunda Juliza Widiorini, S.P., yang selalu memberikan dukungan moral dan material serta doa yang tidak ada habisnya sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan saya hingga saat ini.
3. Adik-adik saya, Rifqi Aflah Naufal Firmansyah dan Rafif Dhia Najmi Firmansyah, yang selalu memberikan semangat agar saya bisa menyelesaikan tugas akhir ini.
4. Guru-guru saya dari masa taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang dengan sabar membimbing dan mendidik saya agar menjadi pribadi yang berguna dan lebih baik.
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan untuk saya belajar dan berkembang.

MOTO

Jika kamu berbuat baik (berarti) kamu berbuat baik untuk dirimu sendiri
(terjemahan Surat Al-Isra ayat 7)¹



¹ Departemen Agama Republik Indonesia. 2011. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Bandung: CV. Diponegoro

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama: Nisrina Salsabila Firmansyah

NIM: 162010101080

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* di Kecamatan Panti, Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 2 Januari 2019

Yang menyatakan,

Nisrina Salsabila Firmansyah

NIM 162010101080

SKRIPSI

**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN TUBERKULOSIS
DENGAN DAN TANPA KO-INFEKSI *SOIL-TRANSMITTED*
HELMINTHS DI KECAMATAN PANTI, JEMBER**



Oleh

Nisrina Salsabila Firmansyah

NIM 162010101080

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes.

Dosen Pembimbing Anggota: dr. Angga Mardro Raharjo, Sp.P.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* di Kecamatan Panti, Jember” karya Nisrina Salsabila Firmansyah telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 27 Januari 2020

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua

Anggota I

dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph.D.
NIP 760018009

dr. Rony Prasetyo, M.Kes.
NIP 19680927 200501 1 001

Anggota II

Anggota III

Dr.dr. Yunita Armiyanti, M.Kes.
NIP 19740604 200112 2 002

dr. Angga Mardro Raharjo, Sp.P.
NIP 19800305 200812 1 002

Mengesahkan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.
NIP 19730424 199903 1 002

RINGKASAN

Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-Infeksi *Soil-Transmitted Helminth* di Kecamatan Panti, Jember; Nisrina Salsabila Firmansyah, 162010101080; 2020; 106 Halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis menjadi masalah kesehatan dunia dengan jumlah 10,4 juta kasus insiden pada tahun 2016 dan masih menjadi 10 penyebab kematian tertinggi di dunia (World Health Organization, 2018). Kabupaten Jember menempati urutan kedua kabupaten dengan angka insidensi tuberkulosis tertinggi di Jawa Timur (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2018). Wilayah Kecamatan Panti, Kabupaten Jember pada tahun 2015 berada di urutan ke-9 dengan jumlah kasus terbanyak dari 31 kecamatan di Jember (Hikma *et al.*, 2016). Sistem imun tubuh dapat memengaruhi keberhasilan terapi TB dan sistem imun yang tertekan akan menghambat kesembuhan dari penyakit tuberkulosis. Salah satu hal yang dapat menekan sistem imun melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah adanya infeksi cacing atau *helminthiasis* pada pasien TB dan jenis cacing yang paling banyak menginfeksi adalah *soil-transmitted helminths*. Adanya lahan pertanian atau perkebunan merupakan salah satu faktor risiko dari infeksi STH. Kecamatan Panti memiliki luas daerah sebesar 9.396 Ha dan 3.524,9 Ha atau 37,51% di antaranya adalah lahan pertanian dan perkebunan (BPS Kabupaten Jember, 2019). Pada infeksi TB yang disertai infeksi cacing, terjadi tumpang tindih respon imun. Eosinofil merupakan salah satu hasil produksi respon imun terhadap cacing yakni Th2. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah eosinofil pada pasien tuberkulosis dengan dan tanpa ko-infeksi *soil-transmitted helminthes*.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *total sampling* dan terdapat 24 subjek penelitian yang bersedia terlibat serta memenuhi kriteria. Sampel darah subjek penelitian digunakan untuk pemeriksaan hitung jenis leukosit di Laboratorium Patologi Klinik FK UNEJ agar mendapatkan data jumlah eosinofil. Sampel feses dari subjek penelitian dilakukan pemeriksaan dengan metode sedimentasi dan flotasi di Laboratorium Parasitologi FK UNEJ untuk mengetahui ada tidaknya infeksi STH.

Penelitian ini mendapatkan hasil berupa sebanyak tiga pasien TB (12,5%) dari 24 pasien di Kecamatan Panti yang menjadi subjek penelitian positif terinfeksi STH. Prevalensi kecacingan pada pasien TB di Kecamatan Panti tergolong rendah karena <20% sesuai klasifikasi yang diberikan Kemenkes (2012). Spesies cacing yang menginfeksi adalah *Ascaris lumbricoides* pada dua pasien TB (66,67%) dan infestasi campuran dari *Ascaris lumbricoides* dan *Hookworm* pada satu pasien TB (33,33%). Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya perbedaan jumlah eosinofil secara statistik ($p=0,759$) pada pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi STH di Kecamatan Panti, Jember. Sebagian besar

subjek penelitian pada kedua kelompok tersebut memiliki jumlah eosinofil yang normal. Tidak ada gambaran khas eosinofil pada kedua kelompok tersebut sehingga eosinofil tidak dapat menggambarkan keadaan respon imun pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi STH. Hal ini dapat dikarenakan adanya tumpang tindih respon imun karena *M.tuberculosis* dan STH, intensitas STH yang ringan ataupun infeksi STH yang diderita merupakan infeksi kronis.



PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* di Kecamatan Panti, Jember”. Skripsi ini diajukan sebagai tugas akhir guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dosen Pembimbing Utama, Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes., dan Dosen Pembimbing Anggota, dr. Angga Mardro Raharjo, Sp.P., yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga dalam penyusunan skripsi ini;
3. Kepala Puskesmas Panti yang telah memberikan ijin penelitian serta Penanggung Jawab Poli TB Puskesmas Panti yang telah bekerjasama dan membantu dalam penelitian ini;
4. Dosen Penguji I, dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph.D., dan Dosen Penguji II, dr. Rony Prasetyo, M.Kes., yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan untuk menyempurnakan skripsi ini;
5. Dosen Pembimbing Akademik, dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.Kes., yang telah memberikan bimbingan dan dukungan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Kedua orang tua saya, Ayahanda Sangsang Firmansyah, S.P. dan Ibunda Juliza Widiorini, S.P., yang tidak pernah lelah memberikan doa dan dukungan baik moral dan material serta bimbingan dan kasih sayang selama ini;

7. Adik-adik saya, Rifqi Aflah Naufal Firmansyah dan Rafif Dhia Najmi Firmansyah, yang selalu memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
8. Sahabat saya, Arjava Samartha, Mangtri Pramatha, Ito Diasta, Nadya, Ellen, Annisa Nurul, Mudji, Auraria, Annisa Nadhifa, Anang Atmoko, Alif Binangkit, Mush'ab dan Iin yang selalu menghibur dan memotivasi saya untuk tidak menyerah;
9. Teman tutor solid, Wira, Osa, Winas, Tyas, Affa, Ledy, Dika, Dinda, Indah, dan Windy yang selalu menghibur di tengah penatnya jadwal perkuliahan;
10. Teman-teman kelompok riset penyakit infeksi di bidang agromedis, Elvin, Alif Taryafi, Alfian, Widhi, Shofi dan Nita, yang menjadi teman seperjuangan dalam penelitian ini;
11. Ibu Liliek Susilowati, A.Md., selaku analis Laboratorium Parasitologi dan Ibu Sony Kristanti Ningrum, A.Md., selaku analis Laboratorium Patologi Klinik yang telah membantu dan memberikan arahan selama penelitian ini;
12. Keluarga besar BEM FK UNEJ yang sudah mengisi waktu saya di luar kegiatan akademik;
13. Teman-teman angkatan 2016 yang banyak memberikan semangat, dukungan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan;
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna. Segala kritik dan saran yang membangun akan penulis terima demi menyempurnakan skripsi ini. Akhirnya, penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua orang yang membaca.

Jember, Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusana Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Ilmiah	4
1.4.2 Manfaat Aplikatif	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tuberkulosis	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 Faktor Risikoidan Mekanisme Penularan.....	7
2.1.3 Patofisiologi.....	8
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	10
2.1.5 Klasifikasi.....	10
2.1.6 Diagnosis	11
2.1.7 Tatalaksana	12
2.2 Soil-Transmitted Helminths (STH)	14
2.2.1 <i>Ascaris lumbricoides</i>	15
2.2.2 <i>Necator americanus</i> dan <i>Ancylostoma duodenale</i>	21
2.2.3 <i>Trichuris trichiura</i>	27
2.3 Eosinofil	32
2.3.1 Definisi dan Perkembangan Eosinofil	32
2.3.2 Morfologi Eosinofil	33
2.3.3 Peran Eosinofil	34
2.4 Immunoparasitologi Soil-Transmitted Helminths	34
2.4.1 Respon Imun secara Umum.....	34
2.4.2 Respon Imun terhadap <i>Soil-Transmitted Helminths</i>	37
2.5 Pengaruh Ko-infeksi Soil-Transmitted Helminths pada Pasien Tuberkulosis	39

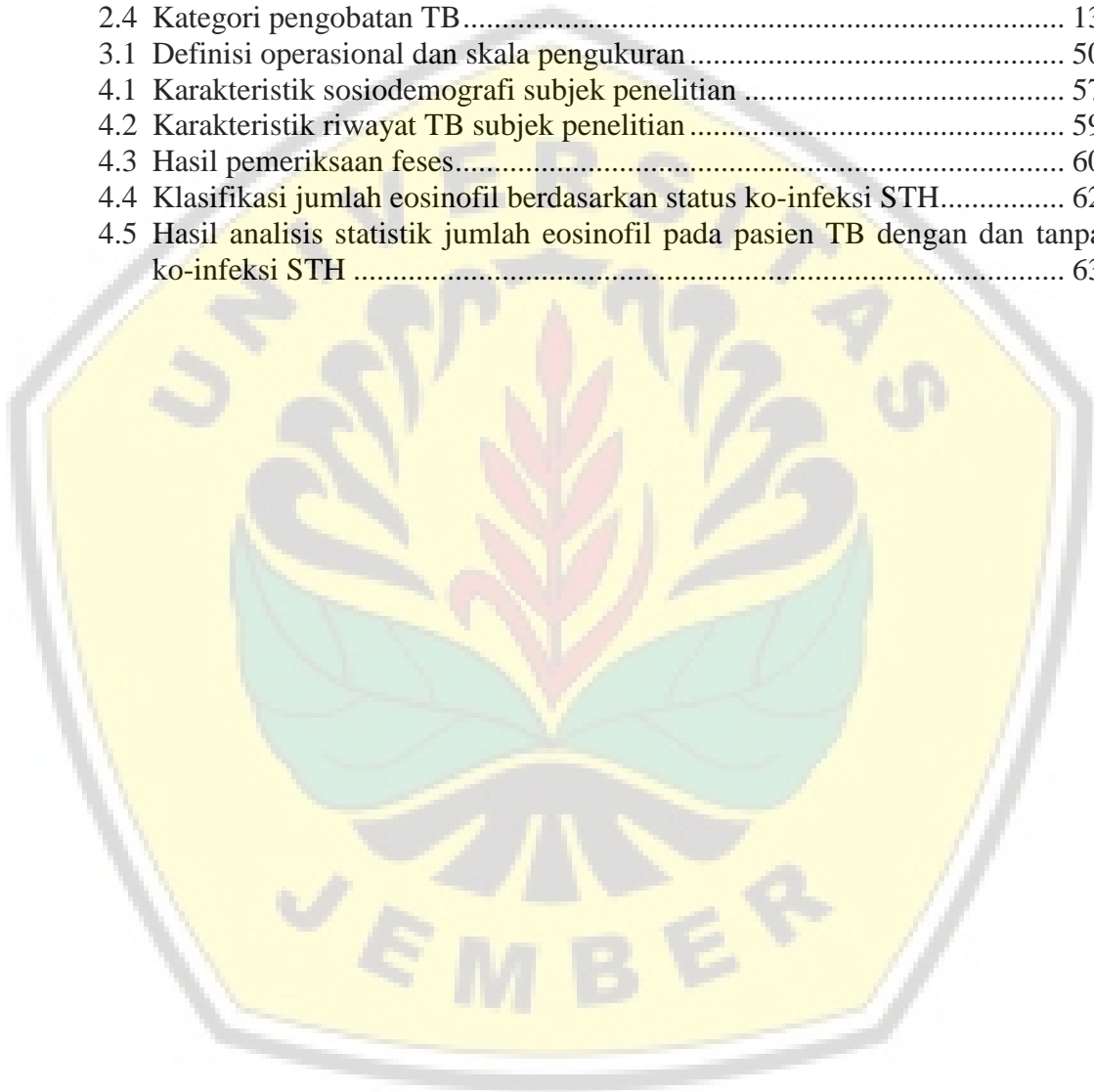
2.5.1	Respon Imun terhadap <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39
2.5.2	Respon Imun terhadap Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dengan Ko-infeksi <i>Soil-Transmitted Helminths</i>	42
2.6	Kerangka Konseptual	45
2.7	Hipotesis Penelitian	46
BAB 3.	METODE PENELITIAN	47
3.1	Jenis Penelitian	47
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	47
3.3	Jenis dan Sumber Data	47
3.3.1	Jenis Data.....	47
3.3.2	Sumber Data	47
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	48
3.4.1	Populasi	48
3.4.2	Sampel	48
3.4.3	Besar Sampel	48
3.4.4	Teknik Pengambilan Sampel	48
3.5	Variabel Penelitian	49
3.5.1	Variabel Terikat	49
3.5.2	Variabel Bebas	49
3.6	Definisi Operasional dan Skala Pengukuran	49
3.7	Instrumen Penelitian	50
3.7.1	Lembar Persetujuan	50
3.7.2	Alat dan Bahan Pemeriksaan Sedimentasi	51
3.7.3	Alat dan Bahan Pemeriksaan Flotasi	51
3.7.4	Alat dan Bahan Pemeriksaan Hapusan Darah Tepi.....	51
3.8	Prosedur Penelitian	51
3.8.1	Uji Kelayakan Etik	51
3.8.2	Pemeriksaan Feses	51
3.8.3	Pemeriksaan Darah Tepi.....	53
3.9	Analisis Data	55
3.10	Alur Penelitian	55
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1	Hasil Penelitian	56
4.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian	57
Gambar 4.2	Diagram karakteristik sosiodemografi subjek penelitian	58
Tabel 4.2	Karakteristik riwayat TB subjek penelitian	59
4.1.2	Hasil Pemeriksaan Feses	60
4.1.3	Hasil Pemeriksaan Hapusan Darah Tepi	61
4.1.4	Uji Beda Jumlah Eosinofil Terhadap Status Koinfeksi	62
4.2	Pembahasan	63
4.2.1	Karakteristik Subjek Penelitian	63
4.2.2	Prevalensi Kecacingan Pada Pasien Tuberkulosis di Kecamatan Panti	66
4.2.3	Perbedaan Jumlah Eosinofil antara Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi <i>Soil-Transmitted Helminths</i>	68
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	74

5.1 Kesimpulan.....	74
5.2 Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	76
LAMPIRAN.....	86



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Gejala TB paru.....	10
2.2 Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis	11
2.3 Tahapan pengobatan TB	13
2.4 Kategori pengobatan TB.....	13
3.1 Definisi operasional dan skala pengukuran	50
4.1 Karakteristik sosiodemografi subjek penelitian	57
4.2 Karakteristik riwayat TB subjek penelitian	59
4.3 Hasil pemeriksaan feses.....	60
4.4 Klasifikasi jumlah eosinofil berdasarkan status ko-infeksi STH.....	62
4.5 Hasil analisis statistik jumlah eosinofil pada pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi STH	63



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Alur diagnosis TB.....	14
2.2 Telur <i>A.lumbricoides</i> secara skematis	17
2.3 Telur <i>A. lumbricoides</i> secara mikroskopik	18
2.4 Ujung anterior <i>A. lumbricoides</i> dengan 3 bibir	18
2.5 <i>A. lumbricoides</i> dewasa	18
2.6 Siklus hidup <i>A. lumbricoides</i>	19
2.7 Ujung anterior hookworm	23
2.8 Telur <i>Hookworm</i> pada perbesaran 40x	23
2.9 Morfologi larva hookworm secara mikroskopik	24
2.10 Siklus hidup cacing tambang	25
2.11 <i>T.trichiura</i> dewasa secara skematis.....	28
2.12 <i>T.trichiura</i> dewasa yang diambil ketika kolonoskopi	29
2.13 Telur <i>T.trichiura</i> secara mikroskopis	29
2.14 Siklus hidup <i>Trichuris trichiura</i>	30
2.15 Eosinofil dengan pewarnaan giemsa.....	33
2.16 Mekanisme eradikasi cacing oleh sel fagositik.....	38
2.17 Skema mekanisme repon imun terhadap cacing	39
2.18 Skema kerangka konseptual	45
3.1 Skema alur penelitian	55
4.1 Diagram alir proses <i>sampling</i>	56
4.2 Diagram karakteristik sosiodemografi subjek penelitian	58
4.3 Diagram karakteristik riwayat TB subjek penelitian	59
4.4 Diagram status ko-infeksi STH subjek penelitian	60
4.5 Hasil pemeriksaan feses dengan mikroskop cahaya perbesaran 40x	61

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
2.1 Kondisi Demografi Kecamatan Panti	86
2.2 Tabel Klasifikasi TB Berdasarkan Lokasi Anatomi.....	92
2.3 Tabel Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Riwayat Pengobatan Sebelumnya	93
2.4 Tabel Klasifikasi Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Uji Kepekaan Obat.....	94
2.5 Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Status HIV.....	95
3.6 Lembar Persetujuan Etik	96
3.7 Lembar Persetujuan Dinas Kesehatan	97
3.8 Lembar Bebas Plagiasi	98
3.9 Lembar Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan Calon Subjek Penelitian	99
3.10 Lembar Persetujuan Menjadi Subjek penelitian	102
3.11 Dokumentasi Proses Pengerjaan Sampel	103
4.12 Tabel Jumlah Sel Eosinofil dari Hitung Jenis Leukosit.....	104
4.13 Hasil Pengamatan Hitung Jenis Leukosit Pada Perbesaran 40x	105
4.14 Hasil Analisis Uji <i>Mann Whitney</i>	106

DAFTAR SINGKATAN

~L	= Mikroliter
~m	= Mikrometer
AAM	= <i>Alternatively Activated Macrophage</i>
ADCC	= <i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
AEC	= <i>Airway Epithelial Cell</i>
ACEI	= <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
AIDS	= <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ALRs	= <i>AIM-like Receptors</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cells</i>
ARV	= <i>Anti Retroviral</i>
BJ	= <i>Berat Jenis</i>
BTA	= <i>Batang Tahan Asam</i>
BPS	= <i>Badan Pusat Statistik</i>
CCL	= <i>CC Chemokine Ligand</i>
CD	= <i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	= <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cm	= <i>Sentimeter</i>
CNR	= <i>Case Notification Rate</i>
CTRs	= <i>C-Type Lectin Receptors</i>
CTLs	= <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
dL	= <i>Desiliter</i>
E	= <i>Etambutol</i>
ECP	= <i>Eosinophil Chemotactic Protein</i>
EDN	= <i>Eosinophil Derived Neurotoxin</i>
EDTA	= <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EPO	= <i>Eosinophil Peroksidase</i>
Fab	= <i>Fragment Antigen Binding</i>
Fc	= <i>Fragment Constant</i>
FcνRI	= <i>Fragment Constant Epsilon Reseptor 1</i>
FcνRII	= <i>Fragment Constant Epsilon Reseptor 2</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
g	= <i>Gram</i>
GM-CSF	= <i>Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
H	= <i>Isoniazid</i>
Ha	= <i>Hektar</i>
Hb	= <i>Hemoglobin</i>
HBC	= <i>High Burden Country</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IgG4	= <i>Imunoglobulin G4</i>
IgE	= <i>Imunoglobulin E</i>
IFN	= <i>Interferon</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
KDT	= <i>Kombinasi Dosis Tetap</i>



KIE	= Komunikasi, Informasi dan Edukasi
kg	= Kilogram
kU	= Kilo Unit
L	= Liter
MBP	= <i>Major Basic Protein</i>
MDR	= <i>Multi Drug Resistant</i>
mg	= Miligram
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
mL	= Mililiter
mm	= milimeter
MR	= <i>Mono Resistant</i>
NaCl	= Natrium Klorida
NK	= <i>Natural Killer</i>
NLRs	= <i>NOD-like Receptors</i>
NSAID	= <i>Non Steroidal Anti Inflammation Drugs</i>
OAT	= Obat Anti Tuberkulosis
PDGF	= <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
pH	= <i>Power of Hydrogen</i>
PHBS	= Perilaku Hidup Bersih dan Sehat
PO₂	= Tekanan parsial oksigen
PR	= <i>Poli Resistant</i>
PRRs	= <i>Pattern Recognition Receptors</i>
R	= Rifampisin
RLRs	= <i>RIG-I-like Receptors</i>
RPJMN	= Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional
rpm	= Rotasi Per Menit
RR	= <i>Rifampicin Resistant</i>
SLE	= <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SPS	= Sewaktu-Pagi-Sewaktu
SSRI	= <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
STH	= <i>Soil-Transmitted Helminths</i>
TB	= Tuberkulosis
TCR	= <i>T Cell Receptor</i>
Th	= <i>T Helper</i>
TGF	= <i>Transforming Growth Factor</i>
TLRs	= <i>Toll-like Receptors</i>
TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Treg	= T Regulator
XDR	= <i>Extensive Drug Resistant</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>
Z	= Pirazinamid

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masuk ke dalam 10 penyebab kematian tertinggi di dunia dengan angka mortalitas di dunia diperkirakan sebanyak 1,3 juta pasien (World Health Organization, 2018). Indonesia merupakan negara kedua dengan insiden kasus TB tertinggi di dunia setelah India (Indah, 2018). Provinsi Jawa Timur pada tahun 2017 masuk ke dalam tiga besar provinsi di Indonesia dengan jumlah penemuan kasus tuberkulosis terbanyak dan Kabupaten Jember menyumbang angka yang cukup besar sehingga menempati urutan kedua sebagai kabupaten/kota dengan jumlah kasus baru tuberkulosis BTA positif tertinggi di Jawa Timur (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2018). Wilayah Kecamatan Panti, Kabupaten Jember pada tahun 2015 dalam periode sembilan bulan memiliki angka persebaran TB BTA positif sebanyak 65 pasien dan berada di urutan ke-9 dengan jumlah kasus terbanyak dari 31 kecamatan di Jember (Hikma *et al.*, 2016). Studi pendahuluan yang dilakukan peneliti di Puskesmas Panti menunjukkan adanya peningkatan kasus TB pada tahun 2018-2019. Pada tahun 2018, kasus TB yang tercatat di Puskesmas Kecamatan Panti sebanyak 91 pasien sedangkan pada tahun 2019 terhitung dari bulan Januari sampai September sudah ada 71 pasien TB yang melakukan pengobatan di Puskesmas Panti, angka yang lebih banyak dari jumlah pasien TB empat tahun sebelumnya.

Penyakit TB masih menjadi masalah utama yang perlu diselesaikan. Pemerintah menargetkan adanya penurunan prevalensi TB ke dalam sasaran program pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan dalam rencana aksi program yang ditetapkan dengan merujuk pada Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) 2015-2019 dan Rencana Strategis Kementerian Kesehatan (Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan, 2015). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) menyebutkan bahwa sejak tahun 2008-2017, angka keberhasilan pengobatan semua kasus tuberkulosis cenderung menurun. Keberhasilan terapi TB dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pendidikan, pengetahuan pasien, sikap pasien, riwayat minum obat dan

status gizi (Sianturi, 2014). Selain faktor-faktor tersebut, sistem imun tubuh juga berperan melawan antibodi yang masuk ke dalam tubuh.

Sistem imun yang tertekan dapat menghambat kesembuhan dari penyakit tuberkulosis. Salah satu yang dapat menekan sistem imun melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah adanya infeksi cacing atau *helminthiasis* pada pasien TB. Infeksi cacing yang paling umum di seluruh dunia adalah infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah atau *soil-transmitted helminths* (STH). Spesies utama yang menginfeksi manusia adalah cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*), dan cacing cambuk (*Trichuris trichura*) (CDC, 2013; Gashaw, 2018). Nurhalina dan Desyana (2018) menyebutkan bahwa adanya lahan pertanian atau perkebunan merupakan salah satu faktor risiko dari infeksi STH. Kecamatan Panti memiliki luas daerah sebesar 9.396 Ha dan 3.524,9 Ha atau 37,51% di antaranya adalah lahan pertanian dan perkebunan (BPS Kabupaten Jember, 2019). Kecamatan Panti memiliki jumlah rumah tangga usaha pertanian dengan pengguna lahan sebanyak 9.845 unit dan rumah tangga petani gurem sebanyak 8.850 unit berdasarkan sensus pertanian pada tahun 2013 (BPS Kabupaten Jember, 2015).

Ko-infeksi parasit terutama cacing usus turut berkontribusi dalam perkembangan penyakit TB. Infeksi cacing yang kronis akan menurunkan efektifitas proteksi dari vaksin BCG yang diberikan sebagai pencegahan terhadap penyakit TB (Gashaw, 2018). Infeksi cacing akan menurunkan imunitas tubuh pasien melawan bakteri *M. tuberculosis* sehingga akan menghambat proses kesembuhan dari penyakit TB (Inoue *et al.*, 2013). *Mycobacterium tuberculosis* sebagai mikroba intraseluler dikendalikan oleh respon inflamasi sel Th1, sedangkan cacing sebagai mikroba ekstraseluler dalam tubuh manusia akan menginduksi respon imun sel Th2. Produksi dari kedua sel T ini akan saling memengaruhi satu sama lain sehingga perlawanan terhadap *M. tuberculosis* juga akan terganggu (Alemu dan Mama, 2017; Gashaw, 2018). Eosinofil yang merupakan produksi dari respon imun terhadap cacing akan mengeluarkan sitokin dan kemokin yang menghambat respon Th1 (Motran *et al.*, 2018). Sebuah

penelitian di Uganda menemukan bahwa kondisi eosinofilia yang sangat berkaitan dengan infeksi cacing memiliki asosiasi yang kuat dengan risiko kejadian TB aktif (Elliott *et al.*, 2003; Babu dan Nutman, 2016). Berangkat dari permasalahan respon imun tersebut, peneliti tergugah untuk mencari tahu perbedaan jumlah eosinofil yang dapat digunakan sebagai prediktor untuk mengetahui respon imun tubuh pasien TB dengan ko-infeksi cacing usus.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang timbul berdasarkan latar belakang adalah apakah ada perbedaan jumlah eosinofil antara pasien tuberkulosis dengan ko-infeksi dan tanpa ko-infeksi *soil-transmitted helminths* di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah eosinofil antara pasien tuberkulosis dengan ko-infeksi dan tanpa ko-infeksi *soil-transmitted helminths* di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Untuk mengetahui karakteristik pasien TB di Kecamatan Panti.
- b. Untuk mengetahui prevalensi ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.
- c. Untuk mengetahui jumlah eosinofil pada pasien tuberkulosis dengan ko-infeksi *soil-transmitted helminths*.
- d. Untuk mengetahui respon imun pasien tuberkulosis dengan ko-infeksi *soil-transmitted helminths* melalui gambaran jumlah eosinofil pasien tersebut.

1.4 Manfaat Penelitian

Dalam penulisan karya ilmiah ini, ada beberapa manfaat yang ingin dicapai yakni sebagai berikut.

1.4.1 Manfaat Ilmiah

- a. Memberikan informasi mengenai profil jumlah eosinofil yang ditimbulkan oleh infestasi ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.
- b. Mengetahui prevalensi pasien ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.
- c. Menjadi sumber pustaka dan acuan informasi untuk penelitian selanjutnya terkait ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

- a. Dapat menjadi media *screening* ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.
- b. Dapat menjadi bahan acuan memberikan komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) kepada masyarakat, khususnya pada pasien tuberkulosis di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.
- c. Bagi petugas kesehatan setempat, dapat menjadi bahan pertimbangan dalam kelanjutan pemberian obat untuk mengatasi baik tuberkulosis maupun ko-infeksi *soil-transmitted helminths* pada pasien tuberkulosis tersebut serta dapat menjadi bahan pertimbangan dalam kebijakan prosedur pemeriksaan pada pasien TB.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi kronis yang menyerang hampir semua organ tubuh manusia dan paru-paru merupakan organ yang terbanyak diserang. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini merupakan bakteri batang tahan asam (BTA) (Bahar dan Amin, 2014). Tuberkulosis menyebar dengan media udara dari satu pasien ke orang lainnya. Penyebaran penyakit ini dapat terjadi melalui inhalasi droplet ketika pasien batuk, bersin ataupun meludah. *Mycobacterium tuberculosis* bersifat sangat aerobik, sehingga tidak mengherankan apabila paru-paru menjadi organ terbanyak yang terserang, terutama pada apeks paru karena memiliki PO₂ alveolus paling tinggi (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2004).

2.1.1 Epidemiologi

Tuberkulosis banyak ditemukan di daerah urban pada tempat tinggal atau lingkungan yang padat penduduk. Saat ini, tuberkulosis masih menjadi masalah utama kesehatan dunia walaupun pengobatan TB efektif sudah tersedia dengan lengkap. Sebanyak 95% angka kejadian TB dan 99% angka kematian terjadi di negara-negara berkembang. 75% kasus TB menyerang usia produktif yakni umur 20-50 tahun (Bahar dan Amin, 2014). Tuberkulosis menjadi 10 penyebab kematian tertinggi di dunia dengan angka mortalitas tuberkulosis secara global diperkirakan 1,3 juta pasien. Pada tahun 2017, terdapat 6,4 juta kasus baru di dunia yang dilaporkan ke WHO (World Health Organization, 2018). Kasus yang dilaporkan saat ini diperkirakan hanya dapat mewakili sekitar dua per tiga dari total perkiraan kasus dikarenakan deteksi kasus yang tidak memadai dan pemberitahuan kasus baru yang tidak jelas (Raviglione, 2015). Masalah meningkatnya beban TB global ini dikarenakan oleh beberapa sebab, yakni:

- a. Kemiskinan pada berbagai penduduk.
- b. Adanya perubahan demografik dengan meningkatnya penduduk dunia dan perubahan dari struktur usia manusia yang hidup.

- c. Perlindungan kesehatan yang tidak mencukupi pada penduduk di kelompok yang rentan terutama di negara-negara miskin.
- d. Tidak memadainya pendidikan kesehatan mengenai TB di antara para dokter.
- e. Terlantar dan kurangnya biaya untuk berobat, sarana diagnostik, dan pengawasan kasus TB sehingga deteksi kasus TB kurang terlaksana dengan baik dan benar.
- f. Adanya epidemi HIV/AIDS di seluruh dunia.

Indonesia masuk ke dalam negara dengan beban tinggi/*High Burden Country* (HBC) sesuai dengan definisi dari Badan Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) karena memiliki 3 indikator yakni TB, TB/HIV dan MDR-TB (World Health Organization, 2018). Indonesia menempati urutan kedua insiden kasus TB tertinggi di dunia setelah India. Situasi di Indonesia sendiri pada tahun 2017 terdapat 420.994 kasus baru dengan prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan (Indah, 2018). Provinsi Jawa Timur pada tahun 2017 menempati urutan kedua di Indonesia dalam jumlah penemuan pasien tuberkulosis dengan total jumlah penemuan semua kasus TB sebanyak 54.811 kasus (*Case Notification Rate/CNR* = 139/100.000 penduduk) (Hikma *et al.*, 2016; Dinas Kesehatan Jawa Timur, 2018). Kabupaten Jember menempati urutan kedua sebagai kabupaten/kota dengan jumlah kasus baru tuberkulosis BTA positif tertinggi di Jawa Timur sebanyak 2.295 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2018). Suatu penelitian deskriptif menyebutkan bahwa pada tahun 2014 ditemukan 2.055 orang pasien dengan BTA positif, 190 orang pasien TB Extra Paru dan 22 orang pasien MDR-TB di Kabupaten Jember (Hikma *et al.*, 2016). Peningkatan jumlah pasien terjadi pada tahun 2015 menjadi 2.121 orang pasien dengan BTA positif (Dinas Kesehatan Kabupaten Jember, 2016). Pengendalian penyakit TB masih menjadi masalah kesehatan sehingga penurunan prevalensi TB masuk ke dalam sasaran program pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan dalam Rencana Aksi Program yang ditetapkan pemerintah dengan merujuk pada Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional

(RPJMN) 2015-2019 dan Rencana Strategis Kementerian Kesehatan (Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan, 2015).

2.1.2 Faktor Risiko dan Mekanisme Penularan

Faktor risiko pada pasien TB dapat meliputi pendidikan, jenis kelamin, usia, pekerjaan, indeks kepemilikan, lingkungan, perilaku dan kebiasaan merokok. Faktor risiko yang paling dominan adalah tingkat pendidikan karena hal ini akan memengaruhi pengetahuan seseorang tentang TB yang nantinya berhubungan dengan pencarian pengobatan atau menjadi penyebab putus berobat. Semakin rendah tingkat pendidikan, semakin besar risiko seseorang untuk menderita TB. Indeks kepemilikan menunjukkan bahwa semakin rendah tingkat pendapatan seseorang maka semakin besar risiko untuk menderita TB karena berhubungan erat dengan kondisi rumah, kepadatan hunian, dan lingkungan perumahan. Merokok juga menjadi faktor risiko terjadinya TB (Nurjana, 2015).

Asap rokok mengandung lebih dari 4.500 bahan kimia yang memiliki berbagai efek racun, mutagenik dan karsinogenik. Kandungan tar dan nikotin dalam rokok terbukti bersifat immunosupresif dengan memengaruhi respon kekebalan tubuh bawaan dari pejamu dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Seseorang yang berhenti merokok dapat mengurangi Risiko TB sampai hampir dua per tiga kali (Wijaya, 2012).

Penularan TB terjadi karena bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara sekitar (Bahar dan Amin, 2014). *Droplet nuclei* ini berdiameter sekitar 1-5 mikron (Farhat *et al.*, 2013). Partikel ini dapat menetap selama 1-2 jam dalam udara bebas tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, keadaan ventilasi yang buruk dan tingkat kelembaban. Bakteri dapat bertahan dalam suasana lembab dan gelap selama sehari-hari sampai berbulan-bulan (Bahar dan Amin, 2014). Ada empat faktor yang menentukan probabilitas penularan *M. tuberculosis* yakni kerentanan (status kekebalan) pejamu, infeksi pada pasien TB yang berhubungan langsung dengan jumlah basil tuberkel yang dikeluarkannya ke udara, lingkungan yang memengaruhi konsentrasi dari *M. tuberculosis*, dan paparan yang dinilai dari

frekuensi dan durasi pajanan (Farhat *et al.*, 2013). Tempat masuknya bakteri *M. tuberculosis* sebenarnya tidak hanya melalui saluran pernafasan namun juga saluran pencernaan, plasenta, dan luka terbuka pada kulit (Price dan Standridge, 2006; Raviglione, 2015). Penyakit tuberkulosis dapat menyebar melalui getah bening dan pembuluh darah atau bisa disebut penyebaran secara limfohematogen dan dapat menyebabkan lesi pada berbagai organ lain (Price dan Standridge, 2006).

2.1.3 Patofisiologi

Sebagian besar basil yang terinhalasi akan terjebak di saluran pernafasan bagian atas dan dikeluarkan oleh sel mukosa bersilia, namun sebagian kecil (biasanya <10%) dapat mencapai alveoli (Raviglione, 2015). Basil tuberkel yang masuk ke dalam tubuh akan membangkitkan reaksi peradangan (Price dan Standridge, 2006). Respon imun non spesifik yakni makrofag alveolar akan bekerja dengan melakukan fagositosis terhadap bakteri TB yang masuk ke dalam tubuh. Sebagian orang yang terinfeksi akan menjadi sakit primer (infeksi primer) yang umumnya terlokalisir di paru dan limfonodi regional dalam *cavum thoracis*. Infeksi primer ini umumnya tidak menimbulkan keluhan pada pasien. Jika makrofag tidak mampu menghancurkan bakteri TB, maka bakteri tersebut akan bereplikasi dalam makrofag setiap 25-32 jam dan tumbuh selama 2-12 minggu hingga jumlahnya cukup untuk menginduksi respon imun yakni sekitar lebih dari 100 bakteri (Bahar dan Amin, 2014). Makrofag alveolar akan menghasilkan sitokin (TNF- α , *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Fibroblast Growth Factor*) yang menarik respon neutrofil dan sel fagositik lainnya (Torok *et al.*, 2017). Lokasi pertama koloni bakteri TB di jaringan paru disebut Fokus Primer atau Fokus Gohn (Bahar dan Amin, 2014).

Bakteri TB akan menyebar ke kelenjar limfe regional melalui saluran limfe setelah terbentuk fokus primer. Inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) dapat terjadi akibat penyebaran ini (Bahar dan Amin, 2014). Fokus primer, limfadenitis dan limfangitis yang tergabung disebut dengan Kompleks Primer atau Kompleks Gohn (Price dan Standridge,

2006; Torok *et al.*, 2017). Masa inkubasi TB merupakan waktu yang diperlukan sejak masuknya bakteri TB sampai membentuk kompleks primer. Masa inkubasi TB ini terjadi dalam waktu 4-8 minggu (Bahar dan Amin, 2014).

Pada saat terbentuk kompleks primer, infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi dan imunitas seluler tubuh juga sudah terbentuk. Pada individu dengan sistem imunitas yang baik, proliferasi bakteri akan terhenti (Bahar dan Amin, 2014). Tubuh memberikan respon imun perusakan jaringan yang merupakan hasil dari hipersensitivitas tipe lambat selain respon pengaktifan makrofag. Respon ini bermaksud untuk menghancurkan makrofag yang mengandung basil yang aktif membelah namun respon ini juga menyebabkan nekrosis kaseosa pada jaringan yang terlibat. Bakteri *M. tuberculosis* masih dapat bertahan hidup namun pertumbuhannya terhambat di lingkungan nekrotik ini karena kadar oksigen dan derajat keasaman (pH) yang rendah (Raviglione, 2015). Fokus Gohn di jaringan paru umumnya mengalami resolusi secara sempurna menjadi fibrosis atau kalsifikasi setelah mengalami nekrosis kaseosa dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis serta enkapsulasi namun penyembuhannya umumnya tidak sesempurna Fokus Gohn di jaringan paru dan bakteri TB dapat tetap hidup dan menetap selama bertahun-tahun dalam kelenjar ini (Bahar dan Amin, 2014).

Bakteri yang bersifat dorman pada TB primer akan muncul kembali sebagai infeksi endogen atau disebut TB sekunder bertahun-tahun kemudian. Kejadian reinfeksi ini dapat mencapai 90%. TB sekunder dapat terjadi karena imunitas tubuh menurun seperti pada penyakit Diabetes Melitus, malnutrisi, kanker, gagal ginjal, kebiasaan mengonsumsi alkohol, serta karena adanya keadaan immunosupresif lain seperti HIV/AIDS (Bahar dan Amin, 2014). TB sekunder biasanya berlokasi di regio atas paru (bagian *apical-posterior* lobus superior atau inferior) yang kadar oksigennya jauh lebih tinggi dibandingkan regio lain. Tingkat kerusakan parenkim paru sangat bervariasi, mulai dari infiltrat kecil hingga membentuk kavitas luas berisi cairan nekrotik yang dapat menyebar secara bronkogenik membentuk lesi satelit pada paru (Raviglione, 2015).

Penyebaran limfogen dan hematogen dapat terjadi sebelum terbentuknya imunitas seluler selama masa inkubasi. Bakteri TB yang menyebar secara limfogen akan menuju kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer (Bahar dan Amin, 2014). Penyebaran hematogen merupakan suatu fenomena akut yang biasanya menyebabkan TB milier (Price dan Standridge, 2006). Bakteri TB akan masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh hingga mencapai organ-organ lain yang umumnya memiliki vaskularisasi yang baik (Bahar dan Amin, 2014).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Bahar dan Amin (2014) menjelaskan bahwa manifestasi klinis pada pasien TB dapat dibagi menjadi gejala umum (sistemik) dan gejala khusus (keluhan pada pernafasan). Manifestasi klinis yang muncul pada pasien tuberkulosis tersebut disajikan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Gejala TB paru

Gejala Umum	Gejala Khusus
Demam subfebris yang hilang timbul.	Sesak nafas yang timbul karena infiltrasinya sudah mencapai setengah bagian paru-paru.
Maleise berupa anoreksia, tidak nafsu makan, sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan keringat malam. Terjadi penurunan berat badan.	Batuk yang semula merupakan batuk kering lalu berubah menjadi batuk produktif karena timbul peradangan. Pada keadaan lebih lanjut dapat terjadi hemoptisis karena pecahnya pembuluh darah kecil.

Sumber: Bahar dan Amin (2014)

2.1.5 Klasifikasi

Pasien TB dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis, lokasi anatomi dari penyakit, riwayat pengobatan sebelumnya, hasil pemeriksaan uji kepekaan obat, dan status HIV (Uyainah *et al.*, 2014). Klasifikasi pasien TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis dapat

dibagi menjadi dua yakni bakteriologis positif (+) dan negatif (-) seperti yang disajikan seperti dalam Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis

Bakteriologis +	Bakteriologis -
Pasien TB paru BTA positif	Pasien TB paru BTA negatif dengan hasil pemeriksaan foto toraks mendukung TB.
Pasien TB paru hasil biakan <i>M.tuberculosis</i> positif	Pasien TB ekstraparu yang terdiagnosis secara klinis maupun laboratoris dan histopatologis tanpa konfirmasi bakteriologis.
Pasien TB paru hasil tes cepat <i>M.tuberculosis</i> positif	TB anak yang terdiagnosis dengan sistem skoring.
Pasien TB ekstraparu terkonfirmasi secara bakteriologis, baik dengan BTA, biakan maupun tes cepat dari contoh uji jaringan yang terkena. TB anak yang terdiagnosis dengan pemeriksaan bakteriologis	

Sumber: Uyainah *et al.* (2014)

Klasifikasi pasien TB berdasarkan lokasi anatominya dapat dibedakan menjadi dua yakni TB paru dan TB ekstra paru seperti yang disajikan pada Lampiran 2.2. Klasifikasi pasien TB berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya terbagi menjadi beberapa kasus seperti yang disajikan pada Lampiran 2.3. Klasifikasi pasien TB berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan obat akan membagi pasien menjadi 5 kelompok yang berpengaruh pula pada pengobatan yang diberikan. Klasifikasi tersebut disajikan pada Lampiran 2.4. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status HIV dibagi menjadi 3 kelompok seperti yang disajikan pada Lampiran 2.5.

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis TB dapat ditegakkan utamanya secara bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan dan tes cepat (Uyainah *et al.*, 2014). Penegakan diagnosis TB

khususnya TB paru utamanya ialah apabila ditemukan bakteri *M.tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru pada kultur minimal satu spesimen terkonfirmasi *M.tuberculosis* atau sesuai dengan gambaran histologi TB atau bukti klinik sesuai dengan TB (Bahar dan Amin, 2014). Semua suspek TB mengumpulkan 3 contoh uji dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). Apabila pemeriksaan bakteriologis memberikan hasil negatif, maka diagnosis TB dapat ditegakkan melalui pemeriksaan klinis dan penunjang (Uyainah *et al.*, 2014). Diagnosis juga dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis yang didapatkan saat anamnesis seperti batuk produktif lebih dari dua minggu dengan dahak bercampur darah, sesak nafas, demam meriang lebih dari satu bulan, keringat malam walaupun tidak beraktifitas, nafsu makan menurun serta penurunan berat badan (Bahar dan Amin, 2014). Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan radiologi. Pada lesi TB aktif, terdapat gambaran bercak seperti awan tidak berbatas tegas, kavitas yang bayangannya dapat berupa cincin dengan dinding sklerotik dan terlihat menebal serta pada kalsifikasi bayangannya tampak sebagai bercak-bercak padat dengan densitas tinggi (Bahar dan Amin, 2014). Pemeriksaan radiologi saja hampir tidak dapat membuat diagnosis TB karena hampir semua manifestasi TB dapat menyerupai penyakit-penyakit lainnya (Price dan Standridge, 2006). Alur diagnosis TB secara skematik akan disajikan pada Gambar 2.1.

2.1.7 Tatalaksana

Pengobatan TB merupakan salah satu strategi utama pengendalian TB karena dapat memutus rantai penularan (Bahar dan Amin, 2014). Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan. Evaluasi pengobatan dilakukan setiap 2 minggu sekali selama bulan pertama pengobatan dan selanjutnya satu bulan sekali (Wardhani dan Uyainah, 2016). Tahapan pemberian Obat Anti Tuberkulosis dijelaskan dalam Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Tahapan pengobatan TB

Tahap Intensif	Tahap Lanjutan
Pengobatan pada tahap ini dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan diberikan setiap hari.	Pengobatan tahap ini sangat penting untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman <i>persisten</i> sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Pemberian obat tidak setiap hari dengan jumlah obat yang lebih sedikit.

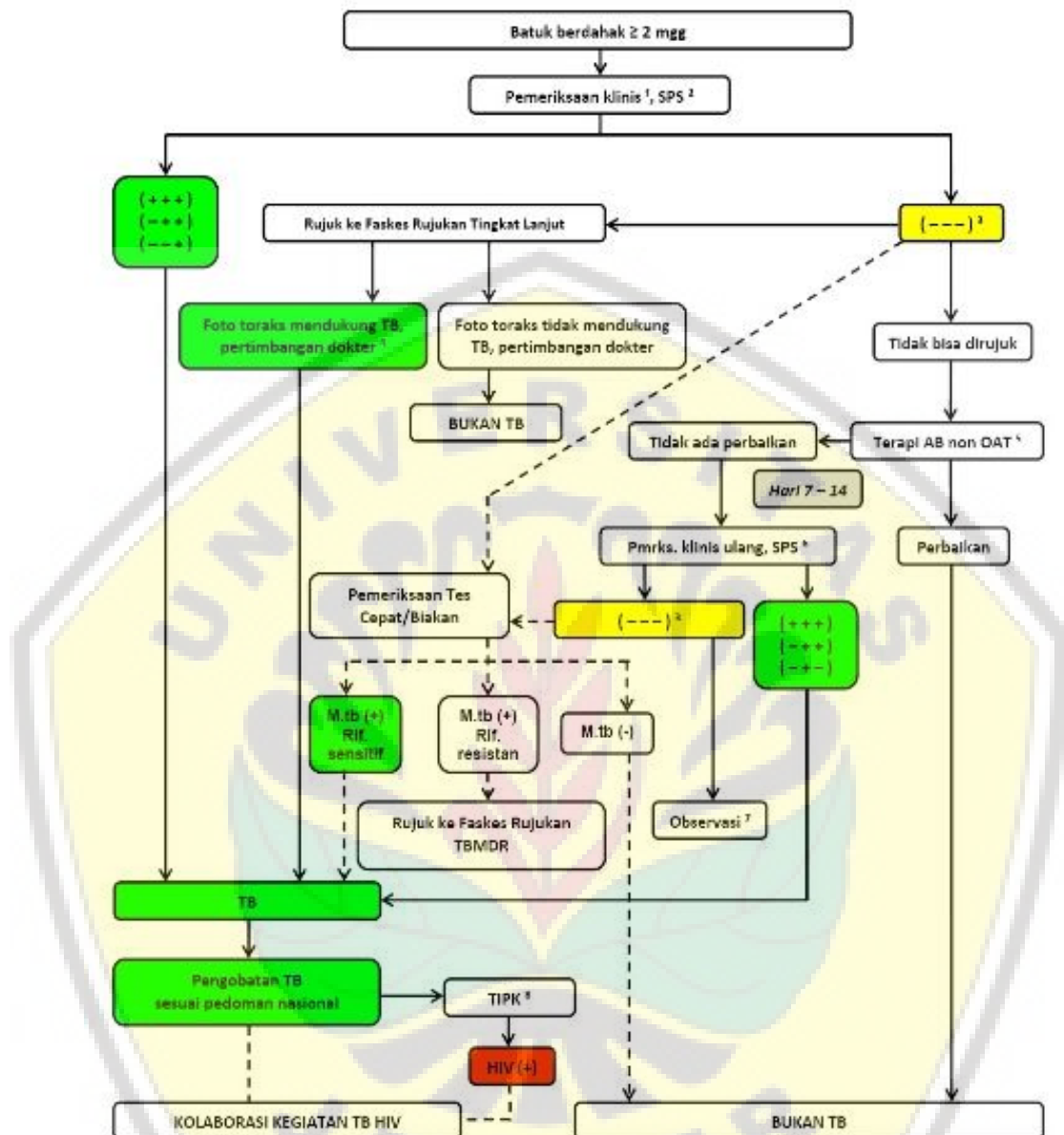
Sumber: Uyainah *et al.* (2014)

Pemberian Obat Anti Tuberkulosis dibagi menjadi beberapa kategori tergantung pada klasifikasi TB. Kategori pengobatan TB tersaji dalam Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Kategori pengobatan TB

Kategori	Penjelasan	Regimen
Kategori 1	Panduan ini diberikan untuk pasien baru dengan BTA(+), pasien TB paru BTA(-) namun gambaran radiologi (+) serta pasien baru TB ekstra paru.	2RHZE/4RH 2RHZE/6HE 2RHZE/4R3H3
Kategori 2	Panduan ini diberikan untuk pasien BTA(+) dan telah diobati sebelumnya seperti pasien kambuh, pasien gagal terapi dan pasien putus berobat.	2RHZES/1RHZE
Kategori anak	Panduan ini diberikan untuk pasien TB anak dan disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 3 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien.	2HRZ/4HR

Sumber: Uyainah *et al.* (2014); Wardhani dan Uyainah (2016)



Gambar 2.1 Alur diagnosis TB (Sumber: Uyainah *et al.*, 2014)

2.2 Soil-Transmitted Helminths (STH)

Soil transmitted helminths (STH) atau *geohelminth* (cacing yang ditularkan lewat tanah) adalah nematoda intestinal yang sebagian siklus hidupnya berlangsung di luar tubuh manusia yaitu di tanah. Cacing ini menginfeksi manusia dengan cara ditularkan atau ditransmisikan melalui kontak dengan telur atau larva parasit pada tanah yang terkontaminasi (CDC, 2013; Gunawan, 2014). Sekitar 1,5 miliar orang atau 24% populasi di dunia terinfeksi *soil-transmitted helminths*

(WHO, 2019). Infeksi oleh cacing pada manusia paling sering disebabkan oleh STH dengan spesies paling banyak adalah *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus/Ancylostoma duodenale*, dan *Trichuris trichiura*. Jumlah cacing dalam tubuh manusia memengaruhi proses patologis sehingga berdampak pada gejala atau tanda klinis (Gunawan, 2014). Orang dengan infeksi STH ringan biasanya tidak memiliki gejala. Infeksi berat dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, termasuk sakit perut, diare, kehilangan darah dan protein, prolaps rektum, dan keterbelakangan pertumbuhan fisik dan kognitif (CDC, 2013).

Infeksi STH memiliki beberapa faktor risiko yakni umur jenis kelamin, imunitas, PHBS, sumber air bersih, pembuangan tinja serta faktor lingkungan fisik seperti kelembapan tanah, adanya lahan pertanian atau perkebunan, faktor sosial ekonomi meliputi pekerjaan, pendidikan dan penghasilan (Nurhalina dan Desyana, 2018). Strategi untuk mengendalikan infeksi STH adalah dengan mengendalikan morbiditas melalui perawatan berkala pada orang-orang berisiko yang tinggal di daerah endemis. Orang yang tergolong dalam kelompok yang berisiko adalah anak-anak prasekolah, anak usia sekolah, wanita usia reproduksi (termasuk wanita hamil pada trimester kedua, ketiga dan wanita menyusui), dan orang dewasa dalam pekerjaan berisiko tinggi tertentu seperti pemetik teh atau penambang (WHO, 2019).

2.2.1 *Ascaris lumbricoides*

a. Hierarki Taksonomi

Ascaris lumbricoides atau cacing gelang memiliki taksonomi sebagai berikut (Paniker, 2018):

Kingdom	Animalia
Filum	Nemathelminthes
Kelas	Nematoda
Ordo	Ascaridida
Famili	Ascarididae
Genus	Ascaris

Spesies

A. lumbricoides

b. Epidemiologi

Ascaris lumbricoides atau cacing gelang adalah salah satu cacing yang paling umum menginfeksi dan paling luas penyebarannya pada manusia (Gunawan, 2014). Infeksi oleh *Ascaris* atau biasa disebut ascariasis biasanya terjadi pada daerah panas, lembab, dan dengan sanitasi yang buruk (Wibisono *et al.*, 2016). Kejadian ascariasis di daerah pedesaan dengan sanitasi yang buruk kemungkinan mencapai 80-100% (Paniker, 2018). *Centers for Disease Control and Prevention* atau CDC (2018) memperkirakan sekitar 807 juta – 1,2 miliar orang terinfeksi oleh *Ascaris lumbricoides*.

c. Morfologi

Ascaris lumbricoides merupakan nematoda usus terbesar pada manusia. *Ascaris lumbricoides* betina memiliki panjang 35 cm, sedangkan yang jantan memiliki panjang 15-31 cm (Pusarawati *et al.*, 2018). *Ascaris lumbricoides* adalah cacing berbentuk silindris besar dengan ujung meruncing, ujung anterior lebih runcing daripada posterior. *Ascaris lumbricoides* berwarna merah muda pucat ketika baru saja dikeluarkan dalam tinja, tetapi menjadi putih ketika di luar tubuh (Paniker, 2018). Cacing gelang ini memiliki mulut di ujung anterior dengan tiga bibir bergigi halus, satu di bagian mediodorsal dan dua di bagian ventrolateral (Pusarawati *et al.*, 2018). Ujung anterior *Ascaris lumbricoides* akan ditampilkan pada Gambar 2.4. Ujung posterior cacing jantan melengkung di bagian ventral untuk membentuk kail dan terdapat dua spikula kopulatori. Ekstremitas posterior cacing betina lurus dan berbentuk seperti kerucut. Pada bagian tengah ventral terdapat vulva (Paniker, 2018). Cacing *Ascaris lumbricoides* akan ditampilkan pada Gambar 2.5. Cacing betina dapat menghasilkan 240.000 telur perhari (Gunawan, 2014). Telur *Ascaris* ada dua jenis: dibuahi dan tidak dibuahi.

1) Telur yang dibuahi (*fertilized egg*)

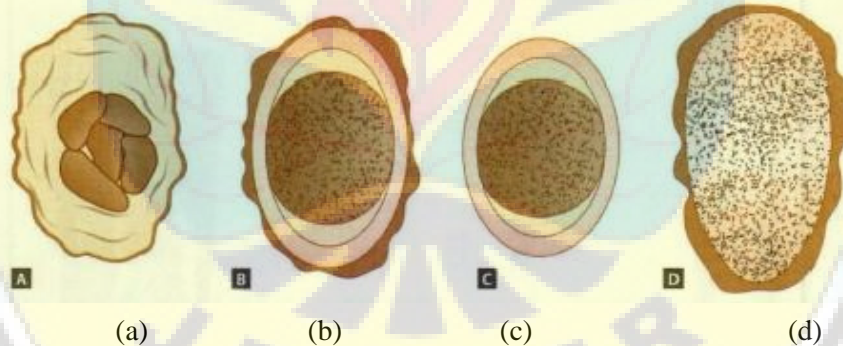
Telur ini dapat berkembang menjadi telur infeksi. Telur jenis ini berbentuk bulat atau bulat lonjong dengan ukuran 45-75 μm x 35-50 μm , berwarna coklat keemasan karena menyerap zat warna empedu. Telur yang dibuahi dikelilingi oleh dinding yang tebal dan halus dengan lapisan

albuminoid yang permukaannya bergerigi di bagian luar, lapisan tengah transparan yang terbuat dari bahan glikogen, dan lapisan lipoidal di bagian dalam. Bagian dalam telur terdapat ovum yang tidak bersegmen dan mengandung granula *lecithine* yang kasar (Pusarawati *et al.*, 2018).

2) Telur yang tidak dibuahi

Telur jenis ini nonembrionasi dan tidak dapat menjadi infeksius. Telur jenis ini berbentuk elips, lebih sempit dan lebih panjang daripada telur yang dibuahi, berukuran $80\ \mu\text{m} \times 55\ \mu\text{m}$. Telur ini memiliki cangkang yang lebih tipis dengan lapisan albumin yang tidak teratur. Telur yang tidak dibuahi mengandung sel telur kecil yang mengalami atrofi dengan massa butiran-butiran yang sangat refraktil dengan berbagai ukuran (Paniker, 2018). Telur ini tidak mengandung lapisan lipoidal pada dindingnya (Pusarawati *et al.*, 2018).

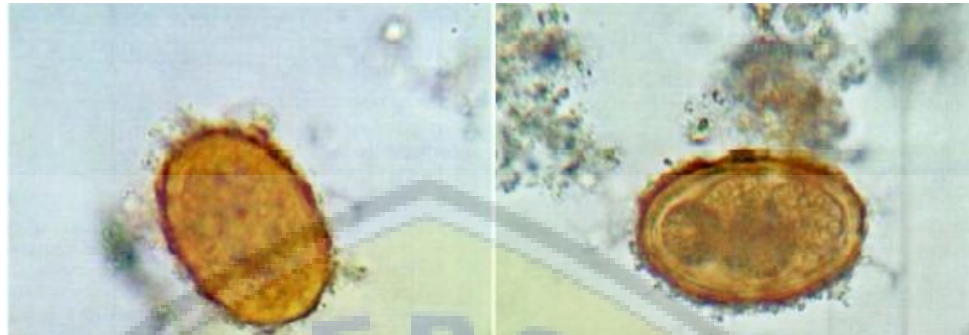
Telur *Ascaris lumbricoides* secara skematis disajikan dalam Gambar 2.2.



- (a) Telur yang dibuahi dengan lapisan albuminoid di bagian luar
- (b) Telur dibuahi, nampak ovum tidak bersegmen yang dikelilingi oleh 3 lapisan selubung
- (c) Telur dibuahi, tanpa lapisan albuminoid di bagian luar (*decorticated egg*)
- (d) Telur yang tidak dibuahi

Gambar 2.2 Telur *A.lumbricoides* secara skematis (Sumber: Paniker, 2018)

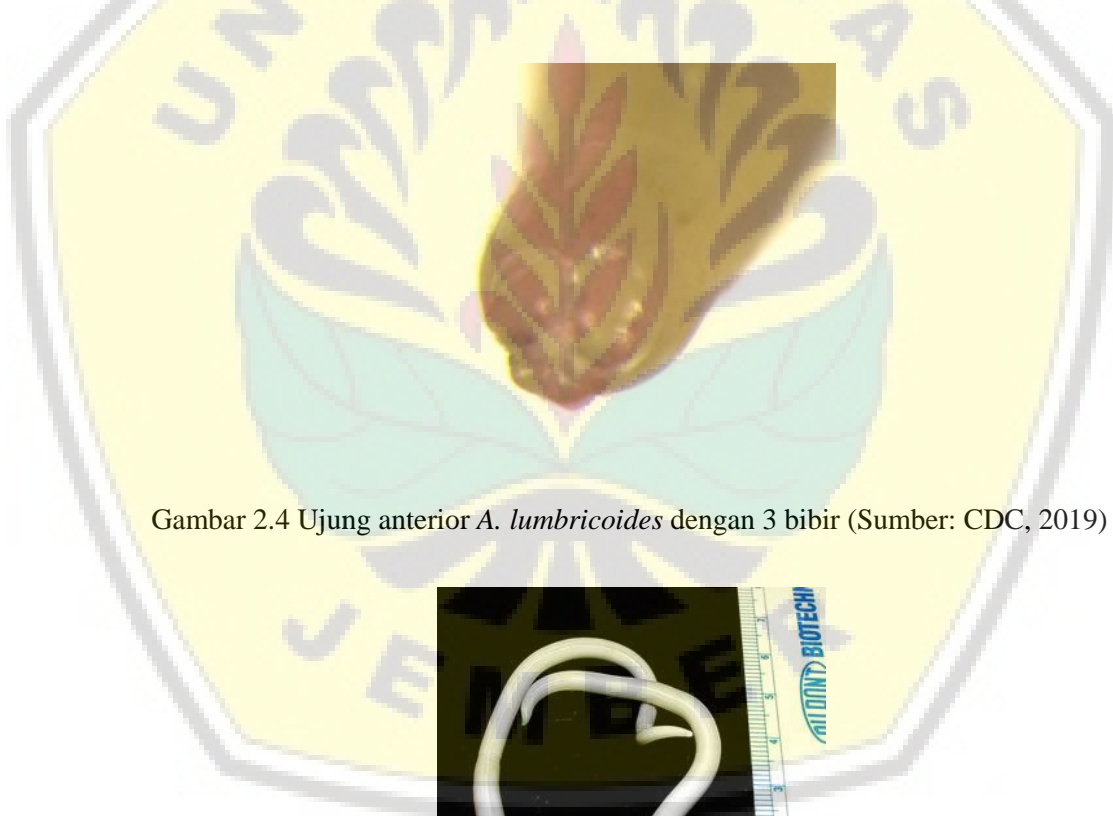
Telur *Ascaris lumbricoides* secara mikroskopis disajikan dalam Gambar 2.3.



(a) Telur yang tidak dibuahi

(b) Telur yang dibuahi

Gambar 2.3 Telur *A. lumbricoides* secara mikroskopik (Sumber: Paniker, 2018)



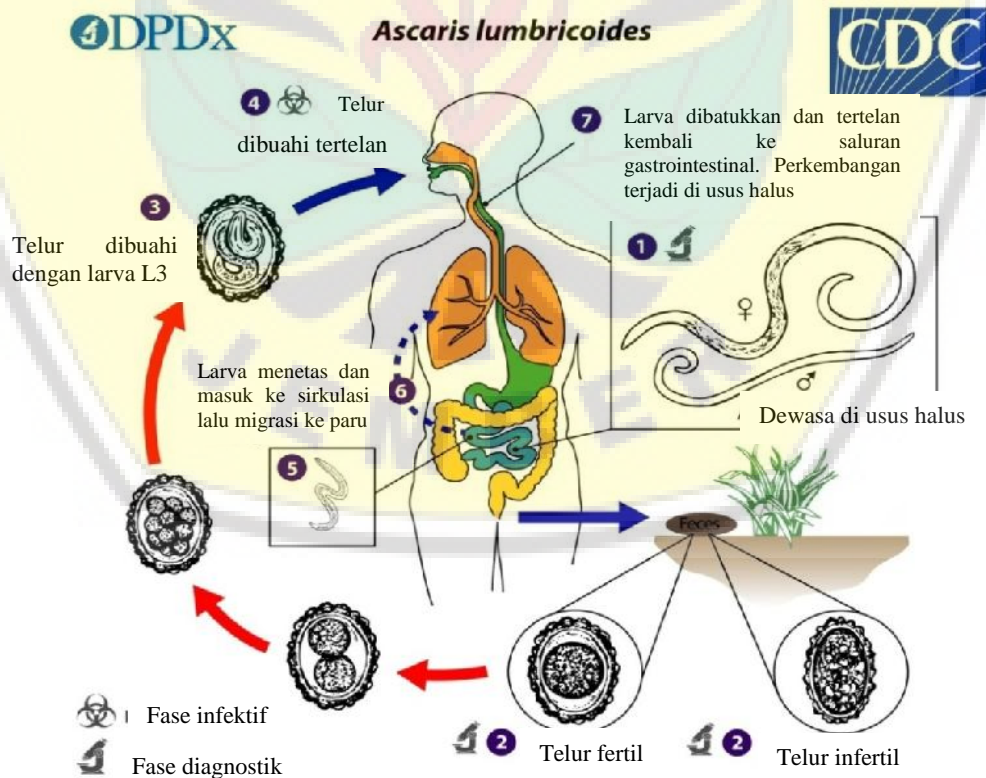
Gambar 2.4 Ujung anterior *A. lumbricoides* dengan 3 bibir (Sumber: CDC, 2019)



Gambar 2.5 *A. lumbricoides* dewasa (Sumber: CDC, 2019)

d. Siklus hidup

Cacing *A. lumbricoides* betina menghasilkan telur yang menjadi matang dan infeksius di usus halus, kemudian dikeluarkan bersamaan dengan feses. Telur di tanah akan menjadi infeksius dalam 5-10 hari dan dapat bertahan selama 17 bulan. Infeksi akan terjadi apabila ada kontaminasi tanah yang tercemar pada makanan lalu tertelan manusia (Wibisono *et al.*, 2016). Telur yang tertelan kemudian menetas menjadi larva rhabditiform di usus halus, menembus mukosa dan memasuki aliran darah. Bersamaan dengan aliran darah yang mengalir menuju jantung, larva akan mencapai paru, menembus dinding alveoli dan masuk ke saluran nafas. Larva kemudian akan bergerak menuju trakea dan laring, melewati epiglottis dan masuk ke esofagus, tertelan kembali dan masuk ke usus halus. Seluruh proses ini memerlukan waktu 10-14 hari. Masa inkubasi selama 60-75 hari. *Ascaris* dewasa dapat hidup sampai 1-2 tahun (Gunawan, 2014). Siklus hidup *Ascaris lumbricoides* disajikan dalam Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Siklus hidup *A. lumbricoides* (Sumber: CDC, 2018)

e. Patologi dan Gejala

Infestasi *A.lumbricoides* pada manusia kebanyakan bersifat asimtomatik. Manifestasi klinis adanya infeksi *A.lumbricoides* beragam yang disebabkan oleh larva maupun cacing dewasa sesuai dengan siklus hidupnya. Larva yang bermigrasi pada paru dapat menyebabkan *Loffler's syndrome* yang terjadi 4-6 hari setelah infeksi dan dapat berlangsung sampai 3 minggu. Hal ini ditandai dengan munculnya demam, batuk berdahak, asma, *skin rash*, eosinofilia serta adanya gambaran infiltrat paru (Gunawan, 2014). Gambaran infiltrat pada foto toraks akan menghilang dalam 3 minggu (Wibisono *et al.*, 2016). Larva yang mencapai otak, mata atau retina dapat menimbulkan granuloma. Gejala neurologis juga dapat timbul seperti kejang, meningismus, epilepsi, insomnia, dan *tooth grinding*. Pada saluran cerna dapat terjadi ileus obstruktif, perforasi usus, apendisitis akut, divertikulitis, nekrosis pankreas, ikterus obstruktif, kolangitis supuratif, kolesistitis akut, abses hati dan perforasi esofagus (Gunawan, 2014). Cacing dewasa dapat menyebabkan mual, penurunan nafsu makan, diare atau konstipasi, malnutrisi pada anak, dan pada keadaan berat dapat menyebabkan malabsorpsi (Wibisono *et al.*, 2016).

f. Diagnosis

Diagnosis ascariasis ditegakkan berdasarkan ditemukannya telur cacing pada feses atau keluarnya cacing dewasa lewat muntah, batuk atau bahkan tinja pasien (Wibisono *et al.*, 2016). Beratnya infeksi dapat dinilai berdasarkan jumlah telur dalam feses dengan metode Kato-Katz. Buku Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia jilid 1 edisi VI tahun 2014 menyebutkan, WHO mendefinisikan infeksi berat apabila ditemukan 50.000 telur/gram feses. Pada stadium larva, akan didapatkan kadar eosinofil yang tinggi. Pada pemeriksaan foto polos usus dan ultrasonografi pada keadaan komplikasi obstruksi usus halus, akan tampak gambaran khas yaitu *railway track sign* dan *bull's eye appearance* (Gunawan, 2014).

g. Tatalaksana

Obat pilihan untuk ascariasis adalah albendazol 400 mg atau mebendazol 500 mg dosis tunggal (Sutanto *et al.* 2009; Gunawan, 2014). Terdapat obat

alternatif lain yakni levamisol 2,5 mg/kg atau pirantel pamoat 10mg/kg dosis tunggal. Penanganan komplikasi seperti pada *Loffler's syndrome* dapat diberikan prednisolon, pada obstruksi intestinal dapat dilakukan pemasangan *nasogastric tube*, cairan intravena, analgesik dan bila gagal diperlukan intervensi bedah (Gunawan, 2014). Pemerintah dapat melakukan pengobatan masal pada anak sekoah dasar dengan pemberian albendazol 400 mg 2 kali dalam setahun (Sutanto *et al.* 2009).

h. Pencegahan

Cara terbaik untuk mencegah kejadian ascariasis adalah dengan menghindari menelan tanah yang mungkin terkontaminasi dengan kotoran manusia atau hewan, termasuk tanah kompos yang mengandung kotoran yang digunakan untuk menyuburkan tanaman serta air limbah. Cuci tangan dengan sabun dan air sebelum memegang makanan, setelah menyentuh atau memegang babi, membersihkan kandang babi, atau menangani kotoran babi. Semua sayuran mentah dan buah-buahan harus dicuci, dikupas, atau dimasak sebelum dimakan, terutama yang ditanam di tanah yang telah diberi pupuk kandang. Penularan infeksi *Ascaris lumbricoides* ke orang lain dalam lingkungan komunitas dapat dicegah dengan tidak buang air besar di luar rumah dan membuat sistem pembuangan limbah yang efektif (CDC, 2018).

2.2.2 *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale*

a. Hierarki Taksonomi

Necator americanus dan *Ancylostoma duodenale* atau cacing tambang (*hookworm*) memiliki taksonomi sebagai berikut (Paniker, 2018):

Kingdom	Animalia
Filum	Nemathelminthes
Kelas	Nematoda
Ordo	Strongylida
Famili	Ancylostomatidae
Genus	Ancylostoma
	Necator

Spesies	<i>A. duodenale</i>
	<i>N. americanus</i>

b. Epidemiologi

Necator americanus dan *Ancylostoma duodenale* atau cacing tambang (*hookworm*) diperkirakan menginfeksi 1,2 miliar orang di dunia dan menyebabkan morbiditas lebih tinggi dibandingkan dengan STH yang lain, terutama karena anemia defisiensi besi (Gunawan, 2014). Spesies cacing tambang memiliki distribusi di seluruh dunia, sebagian besar di daerah dengan iklim lembab dan hangat di mana larva dapat bertahan hidup. *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale* ditemukan di Afrika, Asia, Australia, dan Amerika. Spesies yang hanya ditemukan di India selatan dan dominan di Amerika adalah *N. americanus*, sedangkan spesies yang hanya ditemukan di Timur Tengah, Afrika Utara, dan India utara adalah *A. duodenale* (CDC, 2019).

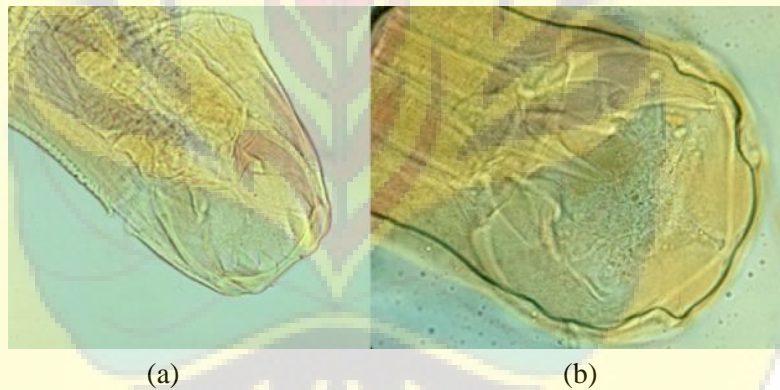
c. Morfologi

N. americanus tampak mirip dengan *A. duodenale* namun ukurannya lebih pendek dan lebih ramping. *A. duodenale* betina memiliki ukuran 1-1,3 x 0,6 cm dan yang jantan memiliki ukuran 0,7-1,1 x 0,4-0,5 cm. *A. duodenale* berbentuk silinder, berwarna putih, abu-abu atau coklat kemerahan. Sedangkan *N. americanus* memiliki ukuran 0,9-1,1 x 0,4 cm (Gunawan, 2014). Cacing-cacing ini berbentuk silindris (Paniker, 2018). Cacing tambang memiliki ekor yang runcing dan berselubung, dengan perbandingan panjang esofagus dan usus sekitar 1:2 (CDC, 2019). Cacing tambang dewasa memiliki rongga mulut yang mengandung gigi tajam sebanyak 2 pasang (*Ancylostoma*) atau *semilunar cutting plates* (*Necator*) (Pusarawati *et al.*, 2018). Morfologi ujung anterior *hookworm* akan disajikan dalam Gambar 2.7.

A. duodenale betina dapat memproduksi 25.000-35.000 telur perhari sedangkan *N. americanus* betina hanya dapat memproduksi 6000-20.000 telur perhari (Gunawan, 2014). Telur-telur *Ancylostoma* dan *Necator* tidak dapat dibedakan secara mikroskopis. Telurnya bercangkang tipis, tidak berwarna dan berukuran 60-75 μm x 35-40 μm (CDC, 2019). Telur cacing tambang akan ditampilkan pada Gambar 2.8.

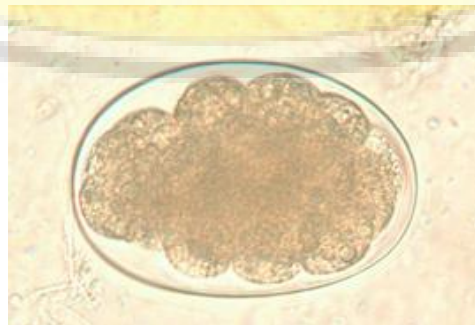
Larva rhabditiform yang menetas dari telur memiliki panjang 250-300 μm serta lebar sekitar 15-20 μm . Larva rhabditiform biasanya tidak ditemukan dalam tinja, tetapi dapat ditemukan ada keterlambatan dalam pemrosesan spesimen tinja (CDC, 2019). Larva rhabditiform cacing tambang memiliki rongga mulut yang panjang dan sempit serta esofagus yang berbentuk seperti kantong (*bulbus oeshophagus*) yang terletak di sepertiga anterior (Pusarawati *et al.*, 2018).

Larva filariform yang merupakan stadium infeksiif bagi manusia memiliki panjang 500-700 μm . Larva filariform ini ditemukan di lingkungan dan menginfeksi inang manusia dengan menembusi kulit (CDC, 2019). Fase larva filariform merupakan fase tanpa makan karena mulutnya tertutup dan esofagusnya memanjang (Pusarawati *et al.*, 2018). Morfologi cacing tambang pada stadium larva akan disajikan pada Gambar 2.9.

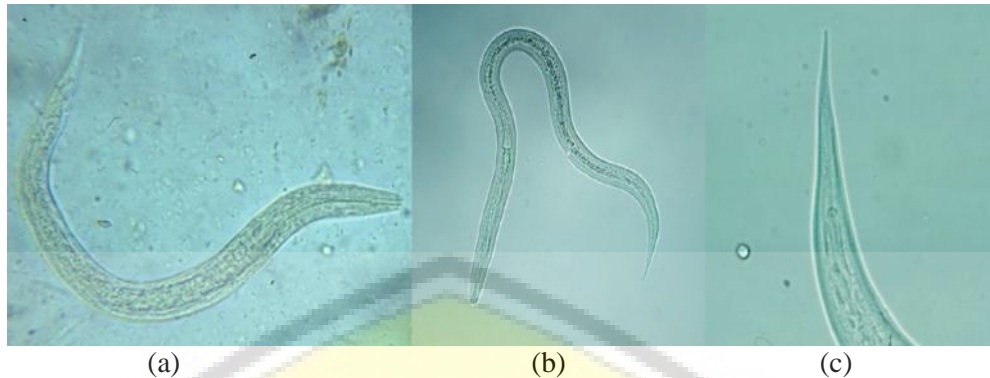


(a) *Cutting teeth* Ancylostoma; (b) *Cutting plate* Necator

Gambar 2.7 Ujung anterior *hookworm* (Sumber: CDC, 2019)



Gambar 2.8 Telur *Hookworm* pada perbesaran 40x (Sumber: CDC, 2019)



(a) Larva rhabditiform; (b) Larva filariform; (c) Ujung posterior larva filariform

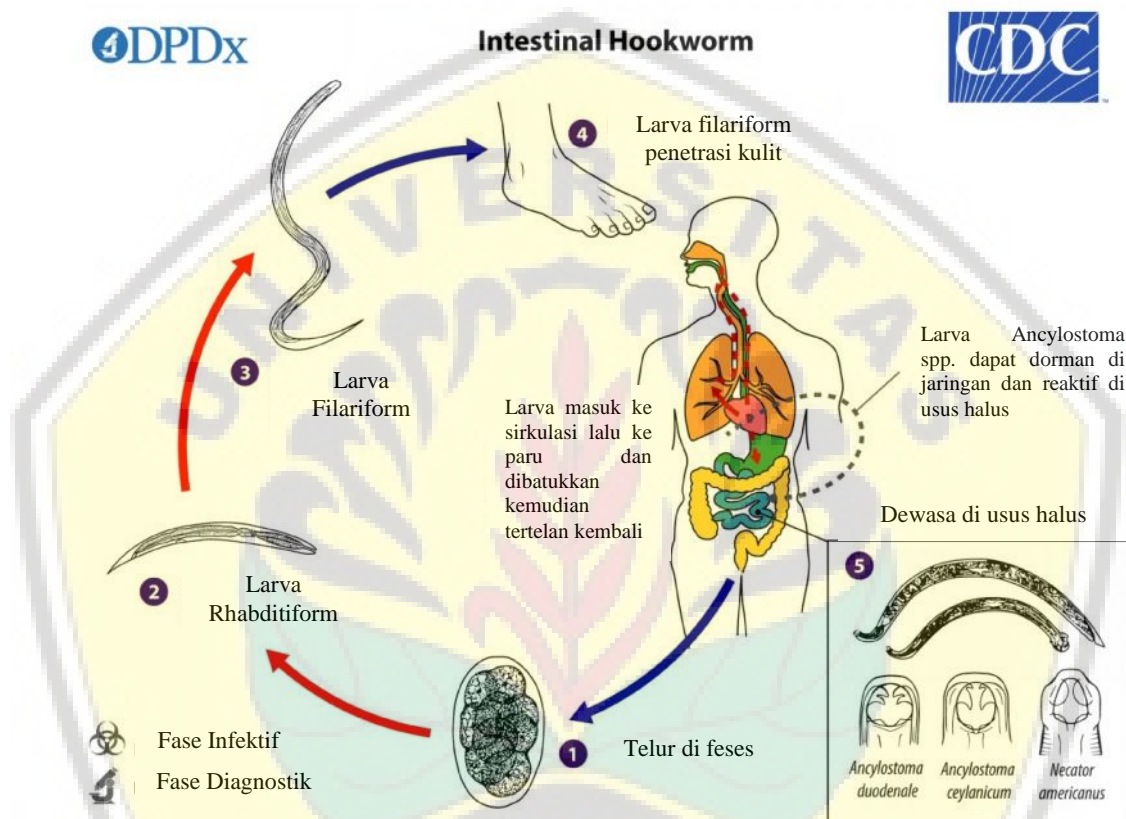
Gambar 2.9 Morfologi larva *hookworm* secara mikroskopik (Sumber: CDC,2019)

d. Siklus Hidup

Telur cacing tambang dikeluarkan bersamaan dengan feses. Telur kemudian menetas dan berkembang menjadi larva rhabditiform yang infeksius pada tanah yang lembab dalam dalam 1-2 hari atau setelah 3 minggu (Gunawan, 2014; Wibisono *et al.*, 2016). Larva rhabditiform kemudian berkembang menjadi larva filariform dan di tanah yang lembab, larva ini dapat bertahan selama 2 tahun. Larva filariform kemudian menembus kulit, memasuki pembuluh darah, mencapai paru pada hari ketiga, kemudian menembus alveolus dan masuk ke bronkiolus. Larva kemudian naik ke trakea dan masuk ke esofagus lalu menuju lambung. Cacing akan mencapai usus halus pada hari ke tujuh. Cacing menjadi dewasa dan cacing betina siap untuk memproduksi telur dalam waktu 3 minggu. Masa inkubasi cacing tambang ini sekitar 40-100 hari. Siklus hidup cacing tambang akan disajikan pada Gambar 2.10. Siklus hidup *N.americanus* dan *A.duodenale* hampir sama, yang membedakan hanyalah beberapa hal, antara lain:

- (1) *A. duodenale* hidup 1-3 tahun sedangkan *N.americanus* hidup 3-10 tahun.
- (2) *A. duodenale* dapat menginfeksi manusia melalui tertelannya telur cacing ataupun melalui penetrasi kulit, sedangkan *N.americanus* hanya dapat melalui penetrasi kulit.
- (3) Larva *N. americanus* yang bermigrasi mengalami perkembangan di paru sedangkan larva *A. duodenale* tidak.

- (4) *A. duodenale* mampu bertahan dalam bentuk larva dalam tubuh pejamu selama berbulan-bulan sebelum berkembang menjadi cacing dewasa sehingga menjembatani musim dengan kondisi yang tidak memungkinkan untuk transmisi (Gunawan, 2014).



Gambar 2.10 Siklus hidup cacing tambang (Sumber: CDC, 2019)

e. Patologi dan Gejala

Manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh cacing tambang ini sesuai dengan siklus hidup cacing sejak larva menembus kulit hingga menjadi cacing dewasa. Pada kulit yang dipenetrasi larva dapat timbul *vesicular rash* dan rasa gatal (*ground itch*) (Sutanto *et al.*, 2009; Gunawan, 2014). Infeksi larva filariform *A. duodenale* secara oral dapat menyebabkan penyakit wakana dengan gejala mual, muntah, iritasi faring, batuk dan serak (Sutanto *et al.*, 2009). Setelah 2 minggu akan timbul gejala paru seperti batuk kering, asma, demam dan hipereosinofilia. Manifestasi utama dari infeksi cacing tambang ini adalah nyeri

abdomen, gambaran anemia defisiensi besi, dan hipoproteinemia (*protein-losing enteropathy*). Kapiler dan arteriol usus juga dapat pecah ketika cacing menempel pada mukosa dan submukosa usus halus. Pada infeksi yang berat, kadar hemoglobin (Hb) pasien dapat menjadi sangat rendah yakni mencapai 2 g/dL karena darah yang hilang akibat dihisap oleh *A.duodenale* sebanyak 0,15 mL/hari/ekor dan *N.americanus* menghisap darah sebanyak 0,03 mL/hari/ekor (Gunawan, 2014).

f. Diagnosis

Diagnosis infeksi oleh *hookworm* ditegakkan berdasarkan ditemukannya telur yang khas pada feses. Berat ringannya infeksi dapat diperiksa dengan metode Kato-Katz atau McMaster. Infeksi dikatakan berat apabila didapatkan 4000 telur/gram feses. Peningkatan jumlah eosinofil serta IgE menyertai infeksi oleh *hookworm* ini (Gunawan, 2014). Pada pemeriksaan laboratorium juga kemungkinan akan didapatkan kondisi anemia hipokromik (Wibisono *et al.*, 2016). Spesies *N. americanus* dan *A. duodenale* dapat dibedakan melalui biakan dengan cara Harada-Mori (Sutanto *et al.*, 2009).

g. Tatalaksana

Penatalaksanaan yang dilakukan untuk mengeliminasi infeksi cacing tambang dan mengatasi anemia. Terapi medikamentosa yang dapat diberikan adalah albendazol 400 mg dosis tunggal. Obat antihelmintik alternatif lain yang dapat diberikan adalah mebendazol 500 mg dosis tunggal dan pirantel pamoat 10 mg/kg selama 3 hari. Penanganan untuk anemia dapat diberikan ferrous sulfat atau ferrous glukonat per oral 200 mg tiga kali sehari dan dilanjutkan sampai 3 bulan setelah kadar hemoglobin normal tercapai untuk mempertahankan cadangan besi. Pilihan lain untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi besi per oral adalah besi parenteral (*iron-dextran* atau *iron poly sorbitol gluconic acid*) (Gunawan, 2014). Terapi non-medikamentosa yang dapat diberikan berupa nutrisi yang adekuat (Wibisono *et al.*, 2016).

h. Pencegahan

Pencegahan yang dapat dilakukan untuk meminimalisir kejadian infeksi oleh *hookworm* adalah dengan mencegah pencemaran tanah oleh tinja melalui pembuangan kotoran yang tepat dan penggunaan jamban sanitasi, menggunakan alas kaki untuk mencegah masuknya larva melalui kulit kaki. Sarung tangan juga memberikan perlindungan yang serupa pada tangan buruh tani (Paniker, 2018).

2.2.3 *Trichuris trichiura*

a. Hierarki Taksonomi

Trichuris trichiura atau cacing cambuk memiliki taksonomi sebagai berikut (Paniker, 2018):

Kingdom	Animalia
Filum	Nemathelminthes
Kelas	Nematoda
Ordo	Enoplida
Famili	Trichuridae
Genus	Trichuris
Spesies	<i>T.trichiura</i>

b. Epidemiologi

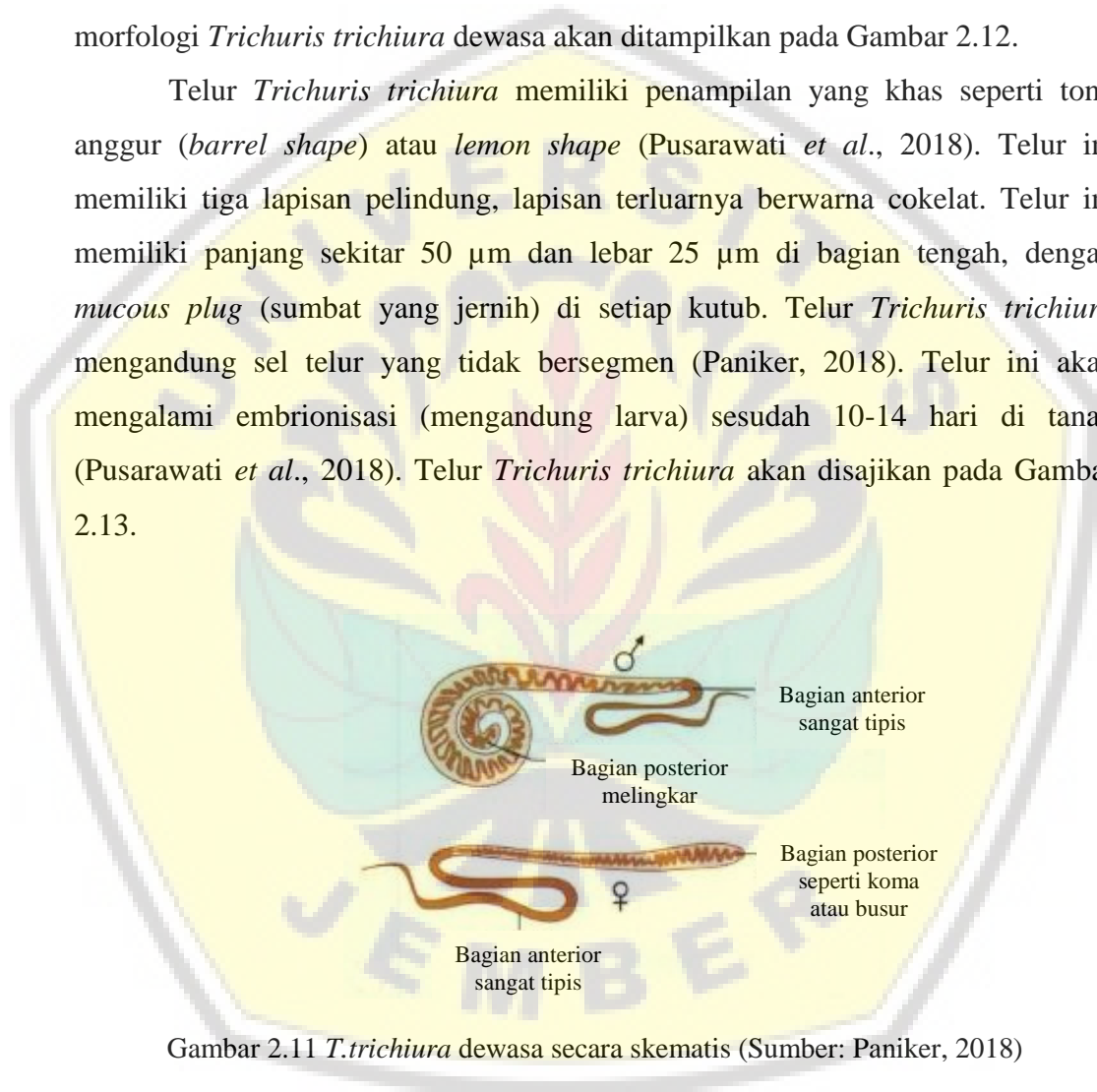
Trichuris trichiura tersebar luas di dunia, terutama di daerah tropis yang hangat dan lembab seperti di Afrika dan Asia Tenggara. Prevalensi tertinggi terjadi pada anak usia <5 tahun. 900 juta orang di dunia diperkirakan terinfeksi cacing ini (Gunawan, 2014). Indonesia merupakan daerah endemik parasit ini dan seringkali infeksiya ditemukan bersama dengan infeksi *Ascaris lumbricoides*, cacing tambang atau *Entamoeba histolytica* (Pusarawati *et al.*, 2018).

c. Morfologi

Trichuris trichiura berwarna putih keabuan atau merah muda dengan panjang cacing jantan 30-45 mm dan panjang cacing betina yang sedikit lebih panjang yakni 40-50 mm. Bentuk cacing ini menyerupai cambuk, dengan tiga perlina (3/5) anterior tubuh yang tipis dan seperti benang berisi esofagus dengan kapiler, sedangkan dua perlina (2/5) posterior tubuh lebih tebal dan gemuk,

tampak seperti gagang cambuk yang berisi usus dan organ reproduksi. Perbedaan cacing jantan dan betina dapat dilihat dari bagian posterior tubuh cacing. Ujung posterior cacing jantan melingkar di bagian perut, sedangkan bagian posterior cacing betina lurus, tumpul dan bulat (Paniker, 2018). Morfologi *Trichuris trichiura* dewasa secara skematik akan disajikan pada Gambar 2.11 sedangkan morfologi *Trichuris trichiura* dewasa akan ditampilkan pada Gambar 2.12.

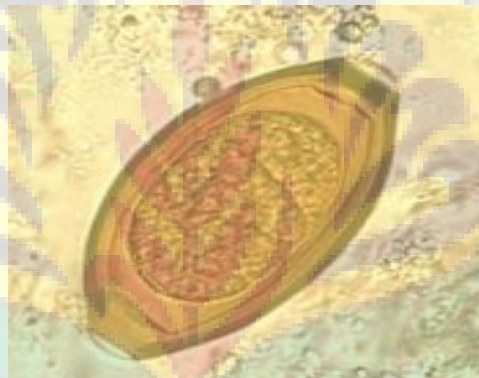
Telur *Trichuris trichiura* memiliki penampilan yang khas seperti tong anggur (*barrel shape*) atau *lemon shape* (Pusarawati *et al.*, 2018). Telur ini memiliki tiga lapisan pelindung, lapisan terluarnya berwarna cokelat. Telur ini memiliki panjang sekitar 50 μm dan lebar 25 μm di bagian tengah, dengan *mucous plug* (sumbat yang jernih) di setiap kutub. Telur *Trichuris trichiura* mengandung sel telur yang tidak bersegmen (Paniker, 2018). Telur ini akan mengalami embriosisasi (mengandung larva) sesudah 10-14 hari di tanah (Pusarawati *et al.*, 2018). Telur *Trichuris trichiura* akan disajikan pada Gambar 2.13.



Gambar 2.11 *T.trichiura* dewasa secara skematis (Sumber: Paniker, 2018)



Gambar 2.12 *T.trichiura* dewasa yang diambil ketika kolonoskopi (Sumber: CDC, 2017)

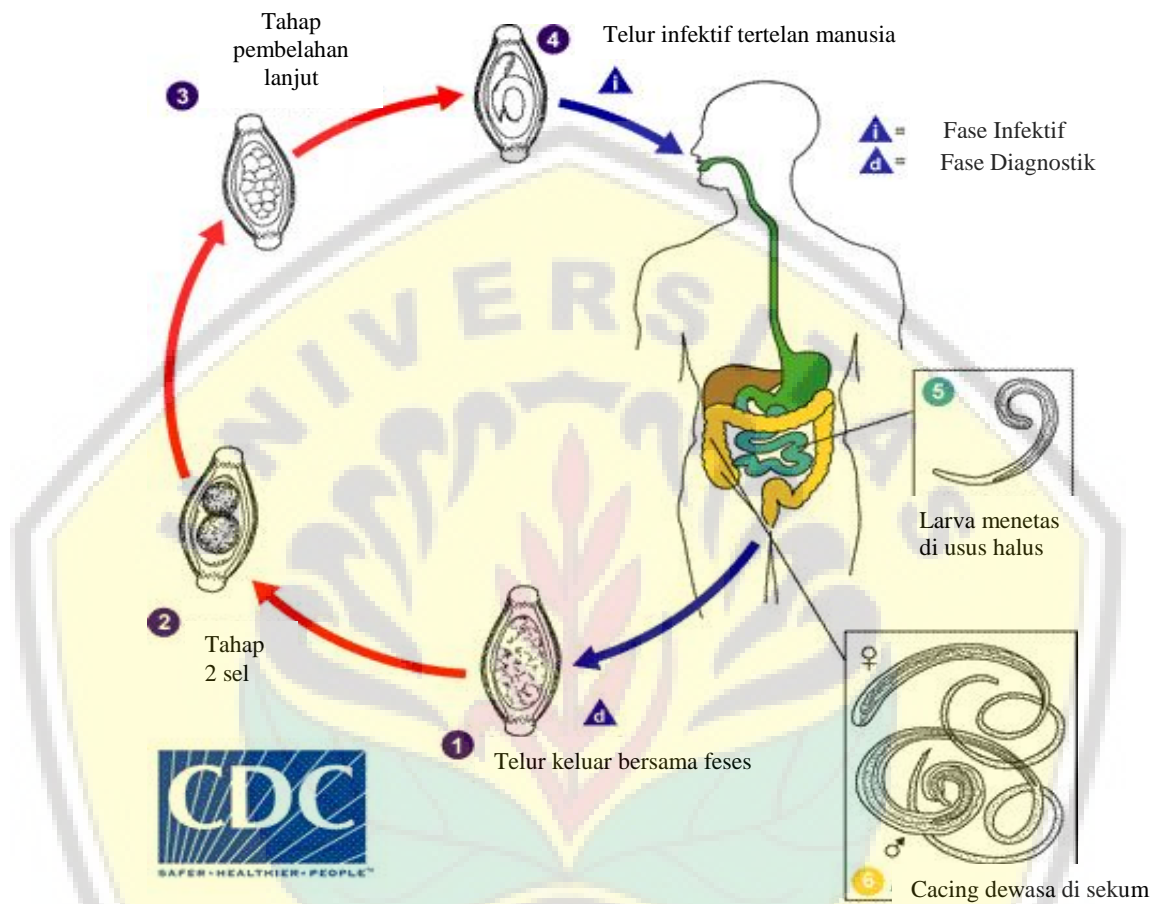


Gambar 2.13 Telur *T.trichiura* secara mikroskopis (Sumber: CDC, 2013)

d. Siklus Hidup

Trichuris trichiura atau cacing cambuk hidup secara komensal dalam usus besar. Telur dikeluarkan bersamaan dengan feses dan menjadi infeksiif dalam 1-2 minggu (Wibisono *et al.*, 2016). Penularan terjadi pada manusia ketika telur matang yang mengandung larva infeksiif tertelan dari makanan atau air yang terkontaminasi (Paniker, 2018). Telur infeksiif yang termakan akan berkembang menjadi larva di usus halus. Larva kemudian berkembang menjadi cacing dewasa dan turun lalu menetap di sekum dan kolon proksimal (Sutanto *et al.*, 2009; Gunawan, 2014; Wibisono *et al.*, 2016). Sejak telur tertelan sampai telur muncul di feses membutuhkan waktu 60-90 hari. *Trichuris* dewasa dapat hidup selama 5

tahun dan memproduksi 3000-7000 telur perhari (Gunawan, 2014). Siklus hidup *Trichuris trichiura* akan ditampilkan pada Gambar 2.14.



Gambar 2.14 Siklus hidup *Trichuris trichiura* (Sumber: CDC, 2013)

e. Patologi dan Gejala

Patologi trichuriasis atau infeksi oleh *Trichuris trichiura* bergantung pada banyaknya cacing di dalam usus. Pada kondisi infeksi yang berat (lebih dari 500 cacing dalam usus), perdarahan kolon dapat terjadi. Infestasi lainnya dari trichuriasis adalah gejala disentri (*trichuris dysentery syndrome*) dan prolaps rektum. Infeksi oleh organisme lain seperti shigelosis dan infeksi *Entamoeba histolytica* dapat lebih mudah terjadi pada trichuriasis karena ada kerusakan mukosa yang menyertai. Infeksi trichuriasis ringan biasanya asimtomatik. Infeksi sedang dapat menyebabkan anemia dan gangguan pertumbuhan (Gunawan, 2014).

Manifestasi klinis lainnya yang dapat timbul antara lain nyeri perut, mual, muntah, konstipasi, diare, sering buang angin, serta penurunan berat badan (Wibisono *et al.*, 2016).

f. Diagnosis

Diagnosis trichuriasis dapat ditegakkan apabila ditemukannya telur yang khas atau cacing pada feses (Wibisono *et al.*, 2016). Pemeriksaan telur cacing secara kuantitatif dapat menggunakan metode Kato-Katz. Kriteria WHO untuk infeksi berat adalah ditemukannya 10.000 telur/gram feses (Gunawan, 2014). Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan eosinofilia dan anemia hipokromik (Wibisono *et al.*, 2016).

g. Tatalaksana

Terapi pilihan untuk trichuriasis adalah albendazol 400 mg atau mebendazol 500 mg dosis tunggal. Alternatif lain yang dapat diberikan yang sama efektifnya adalah kombinasi albendazol 400 mg dan ivermectin 200 µg/kg (Gunawan, 2014). Terapi suportif non medikamentosa untuk trichuriasis adalah diet tinggi kalori serta pemberian preparat besi jika terdapat anemia (Wibisono *et al.*, 2016).

h. Pencegahan

Cara terbaik untuk mencegah infeksi cacing cambuk adalah dengan menghindari menelan tanah yang mungkin terkontaminasi dengan kotoran manusia, termasuk tanah kompos atau air limbah yang digunakan untuk menyuburkan tanaman. Cuci tangan dengan sabun dan air hangat sebelum memegang makanan. Semua sayuran mentah dan buah-buahan harus dicuci, dikupas, atau dimasak sebelum dimakan, terutama yang ditanam di tanah yang telah diberi pupuk kandang. Penularan infeksi ke orang lain dapat dicegah dengan tidak buang air besar di luar rumah dan membuat sistem pembuangan limbah yang efektif (CDC, 2013).

2.3 Eosinofil

2.3.1 Definisi dan Perkembangan Eosinofil

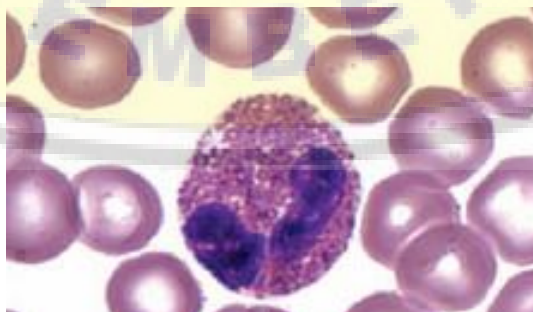
Eosinofil merupakan salah satu jenis sel leukosit yang masuk ke dalam kelompok polimorfonuklear granulosit bersama dengan basofil dan neutrofil. Eosinofil, neutrofil dan basofil termasuk dalam polimorfonuklear granulosit karena intinya tersegmentasi menjadi beberapa lobus dengan bentuk yang bervariasi, dan sitoplasmanya mengandung banyak butiran yang tertutup membran. Tiga jenis granulosit ini dibedakan atas dasar dari berbagai afinitas granula untuk pewarnaan. Eosinofil memiliki afinitas untuk eosin yang berwarna merah (Sherwood, 2014). Eosinofil terdapat dalam jumlah sangat banyak pada infiltrat inflamasi reaksi hipersensitivitas cepat fase lambat (Abbas *et al.*, 2016).

Eosinofil berasal dari sel progenitor pluripoten di sumsum tulang merah yang juga memproduksi leukosit lain, eritrosit dan platelet. Sel-sel yang ditakdirkan untuk menjadi eosinofil akan berdiferensiasi dan berproliferasi di bawah pengaruh faktor stimulasi yang tepat (Sherwood, 2014). Produksi eosinofil dari progenitor multipoten dikontrol ketat oleh jaringan faktor transkripsi, faktor pertumbuhan dan sitokin penghambat pertumbuhan. Faktor pertumbuhan utama untuk eosinofil adalah IL-5, *granulocyte/macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-3. Regulator pertumbuhan ini diproduksi dan disekresikan (diaktifkan) oleh sel-sel imun seperti sel T dan sel mast, sel stromal dan oleh eosinofil itu sendiri. Reseptor permukaan sel untuk IL-3, IL-5 dan GM-CSF dapat dideteksi pada sel progenitor eosinofil multipoten yang belum matang, prekursor eosinofil dan pada eosinofil dewasa. Sitokin-sitokin ini memicu tidak hanya proliferasi sel-sel progenitor eosinofil, tetapi juga migrasi, produksi sitokin, aktivasi dan kelangsungan hidup (dengan apoptosis tertunda) eosinofil dewasa (Valent *et al.*, 2012). Reseptor untuk IgE (Fcε-RII dengan afinitas lemah dan Fcε-RI dengan afinitas kuat) juga ada pada eosinofil guna menjalankan fungsinya dalam imunitas parasit (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Mobilisasi eosinofil dari sumsum tulang ke dalam darah diatur terutama oleh IL-5 dan eotaxin. TGF- β , IFN- α dan IFN- γ menekan sitokin yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi

eosinofil secara *in vitro*. Selain itu, TGF- β menginduksi apoptosis pada eosinofil dewasa (Valent *et al.*, 2012).

2.3.2 Morfologi Eosinofil

Eosinofil memiliki segmen pada inti selnya. Sebanyak 68% eosinofil dewasa memiliki inti dengan 2 segmen, walaupun ada pula inti eosinofil yang memiliki 1, 3 ataupun 4 segmen (Wickramasinghe dan Erber, 2011). Atribut yang mendefinisikan eosinofil adalah butiran besar/granula spesifik pada sitoplasma yang secara morfologis berbeda karena kandungan uniknya dari inti kristaloid. Inti kristaloid dikenali dengan mikroskop elektron dan biasanya tampak padat (Kovalszki dan Weller, 2018). Karakteristik pengidentifikasi utama adalah banyak butiran spesifik asidofilik yang besar, biasanya berwarna merah muda atau merah. Secara struktural, granula spesifik eosinofilik terlihat berbentuk oval, dengan inti kristaloid pipih yang mengandung *Major Basic Protein* (MBP), faktor kaya arginin yang membentuk hingga 50% dari protein granul total. *Major Basic Protein*, bersama dengan *Eosinophil Peroksidase* (EPO), bertindak untuk membunuh parasit khususnya cacing (Mescher, 2013). Selain MBP dan EPO, terdapat granul lain pada eosinofil yakni *Eosinophil Chemotactic Protein* (ECP) dan *Eosinophil Derived Neurotoxin* (EDN) yang bersifat toksik serta dapat menghancurkan sel sasaran apabila dilepas (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Morfologi eosinofil akan ditampilkan pada Gambar 2.15.



Gambar 2.15 Eosinofil dengan pewarnaan giemsa (Sumber: Mescher, 2013)

2.3.3 Peran Eosinofil

Eosinofil umumnya berperan dalam respon imun alami. Eosinofil sebagai salah satu sel fagositik memiliki granula yang mengandung enzim dan protein toksik yang dapat dilepaskan setelah terjadi aktivasi sel untuk membunuh patogen secara ekstraseluler. Eosinofil juga mampu membunuh patogen secara intraseluler dengan mengeluarkan MBP dan ECP ke dalam fagosom (Ramirez *et al.*, 2018). Eosinofil sebagai sel fagositik memiliki afinitas khusus terhadap kompleks antigen-antibodi yang terbentuk di jaringan pada kondisi alergi sehingga eosinofil juga memberikan peran pada banyak proses patologis penyakit alergi (Eroschenko, 2013; Abbas *et al.*, 2016). Sel ini mengeluarkan zat-zat kimiawi yang menetralkan histamin dan mediator lain akibat reaksi alergi inflamatorik. Peningkatan eosinofil di sirkulasi (eosinofilia) juga berhubungan dengan serangan parasit internal, contohnya cacing (Eroschenko, 2013). Eosinofil membantu pertahanan terhadap infeksi cacing tentu tidak dengan cara menelan cacing yang jauh lebih besar, tetapi eosinofil menempel pada cacing dan mengeluarkan zat yang dapat membunuhnya (Sherwood, 2014).

2.4 Imunoparasitologi *Soil-Transmitted Helminths*

2.4.1 Respon Imun secara Umum

Respon imun merupakan reaksi terkoordinasi sel-sel dan molekul-molekul dalam pertahanan terhadap infeksi sedangkan gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan disebut sistem imun (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Respon imun juga berperan dalam pembersihan sel mati dan memulai perbaikan jaringan. Pertahanan tubuh pejamu terdiri dari imunitas alami dan imunitas adaptif. Imunitas alami (*innate immunity*) memberikan perlindungan segera terhadap infeksi, sedangkan imunitas adaptif (*adaptive immunity*) lebih lama memberikan perlindungan pada infeksi namun lebih spesialisik dibandingkan imunitas alami (Abbas *et al.*, 2016).

Imunitas alami merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang terlibat pertama, selalu ada, siap untuk mengenali dan mengeliminasi organisme dan sel mati (Abbas *et al.*, 2016). Imunitas alami akan memberikan respon yang sama

terhadap pertemuan kembali dengan suatu mikroba karena tidak memiliki memori, berbeda dengan imunitas adaptif yang berespon lebih efisien dan intens pada tiap paparan berikutnya dengan suatu mikroba karena imunitas ini memiliki ingatan atau memori akan paparan antigen sebelumnya. Hal ini yang menyebabkan imunitas alami juga disebut sebagai imunitas nonspesifik (Abbas *et al.*, 2016; Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Dua tipe reaksi utama pada sistem imun alami adalah respon inflamasi akut dan mekanisme pertahanan antiviral. Sistem imun alami terdiri dari sel epitel, sel-sel penjaga (sentinel) di jaringan (makrofag, sel dendritik, sel mast, dan lain-lain), sel limfoid alami, termasuk sel *Natural Killer* (NK) dan sejumlah protein plasma (Abbas *et al.*, 2016). Sel-sel imunitas alami yang dapat ditemukan di sirkulasi adalah sel NK, neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, eritrosit dan trombosit (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018).

Imunitas adaptif terdiri dari limfosit beserta produk-produknya seperti antibodi. Respons imun adaptif sangat penting untuk pertahanan mikroba infeksius yang bersifat patogenik terhadap manusia dan mampu melawan imunitas alami (Abbas *et al.*, 2016). Sistem imun adaptif dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun alami namun pada umumnya terjalin kerjasama yang baik antara sistem imun alami dan sistem imun adaptif (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Terdapat dua jenis imunitas adaptif, yaitu imunitas seluler dan imunitas humoral. Dua jenis imunitas adaptif ini diperantarai oleh sel-sel dan molekul yang berbeda dan masing-masing dirancang untuk memberikan pertahanan terhadap mikroba ekstraseluler dan intraseluler. Imunitas humoral diperantarai oleh protein yang dinamakan antibodi, yang diproduksi oleh sel plasma yang merupakan hasil proliferasi, diferensiasi, dan perkembangan sel-sel limfosit B. Imunitas humoral ini berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba ekstraseluler (Abbas *et al.*, 2016; Baratawidjaja dan Rengganis, 2018).

Pertahanan terhadap mikroba intraseluler dinamakan imunitas seluler karena prosesnya diperantarai oleh sel-sel yang disebut sel limfosit T. Reseptor antigen dari sebagian besar limfosit T hanya mengenali fragmen-fragmen peptida dari antigen protein yang terikat pada peptida khusus yang menyajikan molekul,

yang disebut molekul *major histocompatibility complex* (MHC), pada permukaan sel khusus yang disebut sel penyaji antigen (*antigen presenting cells/APC*) (Abbas *et al.*, 2016). Limfosit T memiliki beberapa subset. Sel T CD4⁺ disebut sebagai sel T *helper* karena membantu sel limfosit B memproduksi antibodi dan membantu sel fagosit menghancurkan mikroba yang telah dimakan. Sel T CD4⁺ nantinya akan berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2 (Abbas *et al.*, 2016; Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Ada yang disebut limfosit T sitotoksik yakni sel T CD8⁺ karena sel-sel tersebut membunuh/melisiskan sel-sel yang mengandung mikroba intraseluler. Beberapa sel T CD4⁺ termasuk ke dalam kelompok khusus yang berfungsi untuk mencegah atau membatasi respon imun yang disebut sebagai limfosit T regulator (Abbas *et al.*, 2016).

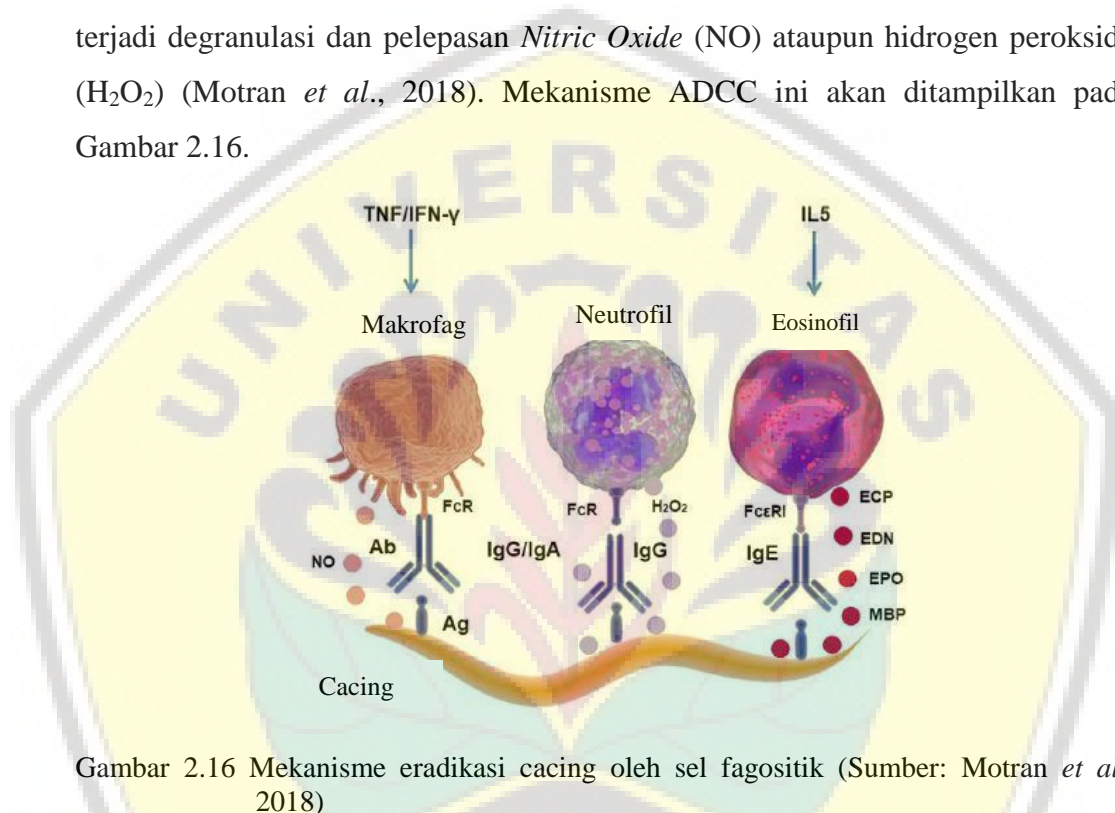
Ada beberapa tahapan limfosit ketika bertemu dengan antigen, dimulai dari limfosit naif yang mengekspresikan reseptor untuk antigen namun tidak melakukan fungsi-fungsi yang diperlukan untuk mengeliminasi antigen. Limfosit naif akan berdiferensiasi menjadi limfosit efektor dan limfosit memori. Limfosit efektor memiliki kemampuan untuk memproduksi molekul-molekul yang berfungsi untuk mengeliminasi antigen. Sel-sel efektor dalam garis keturunan limfosit B adalah sel plasma yakni sel yang mensekresi antibodi. Sel T CD4⁺ efektor (sel T *helper*) memproduksi sitokin yang mengaktifasi sel B, makrofag, dan sel jenis lain. Sel T CD 8⁺ efektor (CTLs) memiliki perlengkapan untuk membunuh sel-sel pejamu yang terinfeksi. Selain limfosit efektor, terdapat limfosit memori hasil diferensiasi limfosit naif yang terstimulasi oleh antigen (Abbas *et al.*, 2016). Pengaktifan sel T naif dan diferensiasi Th0 menjadi Th1 atau Th2 serta pengaktifan sel B diawali dengan pengenalan protein asing oleh APC (*Antigen Presenting Cell*). Aktivasi sel Th membutuhkan suatu pengaman karena respon terhadap antigen sangatlah fatal. Pengaman tersebut adalah TCR (*T Cell Reseptor*) yang hanya mengenal antigen yang dipresentasikan oleh MHC-II oleh APC seperti makroag, sel B dan sel dendritik (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018).

2.4.2 Respon Imun terhadap *Soil-Transmitted Helminths*

Infeksi cacing diasosiasikan dengan respons imun Th2 yang dikarakteristikan dengan eosinofilia, peningkatan kadar IgE, dan produksi dari sitokin (Anthony *et al.*, 2007; Hübner *et al.*, 2012; Babu dan Nutman, 2016; Yuliana, 2018). *Antigen Presenting Cell* (APC) berupa sel dendritik akan mempresentasikan molekul antigen cacing bersama dengan molekul MHC kelas II pada sel T naif (Th0). Sel Th0 yang telah teraktivasi karena adanya antigen akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel Th1 ataupun Th2. Presentasi antigen cacing akan menyebabkan respon proliferasi dan diferensiasi Th0 terpolarisasi ke arah Th2 dan produknya yakni IL-4 akan menekan perkembangan sel Th1 (Rusjdi, 2009).

Proses proliferasi dan ekspresi sitokin oleh sel-sel imunokompeten sangat tergantung pada kondisi infeksi yakni kondisi akut dan kronis. Pada infeksi akut, proliferasi dan diferensiasi sel Th0 ke arah Th2 akan menghasilkan ekspresi IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. IL-4 yang dihasilkan oleh sel Th2 berperan membantu sel B untuk memproduksi IgE. Pada waktu yang bersamaan, IL-5 memicu terjadinya eosinofilia. Eosinofil dan IgE pada infeksi cacing ini berperan dalam proses interaksi yang disebut *Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity* (ADCC) (Rusjdi, 2009). ADCC terjadi karena cacing merupakan makropatogen yang tidak mungkin untuk dicerna langsung oleh sel fagositik. Antibodi berfungsi untuk melapisi antigen sasaran (opsonisasi) sehingga eosinofil dapat melekat pada sel antigen sasaran. Opsonisasi ini terjadi karena *Fragment Constant* (Fc) dari IgE yang terikat pada parasit akan berinteraksi dengan Fc ϵ -RI pada eosinofil sehingga akan terjadi aktivasi eosinofil (Motran *et al.*, 2018). Eosinofil yang teraktivasi akan mengalami degranulasi yakni pengeluaran enzim protease lisosom yang dapat menghancurkan sel sasaran dan menimbulkan respon inflamasi untuk merekrut sel-sel fagosit (Rusjdi, 2009; Motran *et al.*, 2018). Ketika granul eosinofil dilepas, maka akan terjadi proses sitolisis pada parasit. Eosinofil juga merupakan sumber *growth factor* untuk sel plasma sehingga eosinofil berperan penting dalam menjaga produksi antibodi. Eosinofil menghasilkan sitokin dan kemokin seperti IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β , IL-10, IL-8, IL-12, IL-18, TNF,

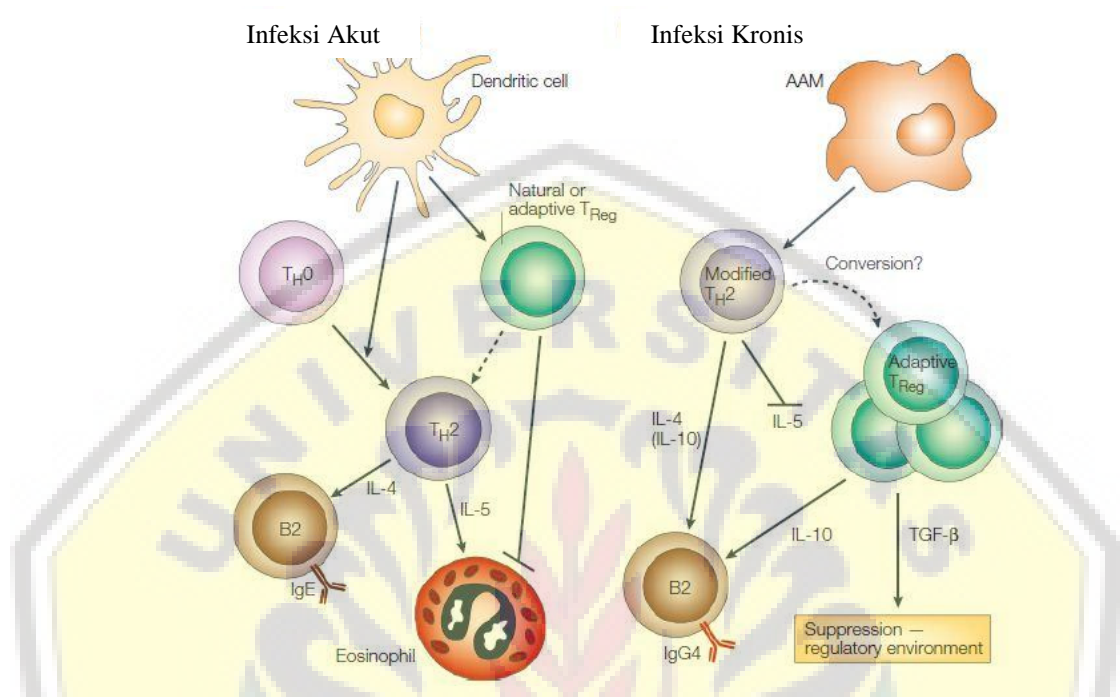
CCL11, dan CCL 5 yang dengan molekul-molekul ini, respon imun alami dan adaptif akan termodulasi dengan cepat. Molekul-molekul ini juga akan menghambat respon Th1. Mekanisme ADCC ini juga berlaku pada makrofag dan neutrofil sebagai imunitas alami menghadapi infeksi cacing dengan interaksi FcR dari makrofag ataupun neutrofil dan Fc dari antibodi IgG atau IgA sehingga terjadi degranulasi dan pelepasan *Nitric Oxide* (NO) ataupun hidrogen peroksida (H_2O_2) (Motran *et al.*, 2018). Mekanisme ADCC ini akan ditampilkan pada Gambar 2.16.



Gambar 2.16 Mekanisme eradikasi cacing oleh sel fagositik (Sumber: Motran *et al.*, 2018)

Pada infeksi cacing yang kronis, terjadi *Modified Th2 response*. Pada *Modified Th2 Response*, sel dendritik dan sel AAM (*Alternatively Activated Macrophage*) bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Berbeda dengan infeksi akut, pada infeksi kronik terdapat keterlibatan sel Treg (Rusjdi, 2009). Sel Treg muncul sebagai bentuk kontrol terhadap sel T dan mencegah respon autoimun (Gashaw, 2018). Sel Treg ini menghasilkan IL-10 dan *Transforming Growth Factor*- (TGF-). Interleukin-10 berperan dalam *class switching antibody response* yakni sel B yang sebelumnya memproduksi IgE menjadi memproduksi IgG4. Antibodi IgG4 ini akan menghambat degranulasi sel efektor sehingga atopi tidak terjadi. TGF- berperan dalam menekan respon seluler baik

sel Th1 maupun Th2 (Rusjdi, 2009). Mekanisme sistem imun akan ditampilkan secara skematik pada Gambar 2.17.



Gambar 2.17 Skema mekanisme repon imun terhadap cacing (Sumber: Maizels dan Yazdanbakhsh, 2003)

2.5 Pengaruh Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* pada Pasien Tuberkulosis

2.5.1 Respon Imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Makrofag, neutrofil, sel NK, sel dendritik, dan *Airway Epithelial Cell* (AEC) merupakan pemeran utama dalam imunitas alami menghadapi *M. tuberculosis* (Rozov *et al.*, 2016). Bakteri *M. tuberculosis* yang terhirup akan direspon oleh garis pertahanan pertama yakni AEC dan fagosit seperti neutrofil, makrofag alveolar, serta sel dendritik. Jika lini pertama tidak dapat mengeradikasi bakteri *M. tuberculosis*, maka bakteri *M. tuberculosis* akan bereplikasi di dalam fagosit dan respon imun adaptif akan diaktifkan (Rozov *et al.*, 2016; Martino *et al.*, 2019).

Makrofag diaktifkan oleh protein plasma. Makrofag memiliki *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) yang mengenali sel-sel bakteri dan mendeteksi

komponen mikroba spesifik. PRR makrofag dapat dibagi menjadi lima kelas yakni *C-type Lectin Receptors* (CTRs), *Toll-like receptors* (TLRs), *NOD-like receptors* (NLRs), *RIG-I-like receptors* (RLRs), dan *AIM like receptors* (ALRs). *Toll-like receptors* (TLRs) adalah PRR utama yang berperan dalam mengenali *M. tuberculosis* khususnya TLR-2, TLR-4 dan TLR-9. Makrofag memfagositosis *M. tuberculosis* namun bakteri masih dapat bereplikasi di dalam makrofag tersebut (Rozov *et al.*, 2016).

Sel dendritik secara fungsional bekerja di antara respon imun alami dan adaptif melawan *M. tuberculosis* (Martino *et al.*, 2019). Sel dendritik imatur berada pada mukosa paru yang berfungsi untuk fagositosis dan mempresentasikan antigen. Sel ini akan bermigrasi ke organ limfoid setelah terjadi kontak dengan patogen untuk mengaktifkan sel T naif (Rozov *et al.*, 2016). Sel dendritik sebagai APC bekerja sama dengan MHC untuk mempresentasikan antigen. Sel dendritik ini juga mensekresikan sitokin imunoregulator yakni IL-12 sehingga menstimulasi diferensiasi limfosit T CD4⁺ menjadi subset Th1 (Rozov *et al.*, 2016; Martino *et al.*, 2019).

Respon imun limfosit T akan dimulai pada saat *M. tuberculosis* menyebar di dalam kelenjar getah bening. Respon imun seluler dapat muncul sekitar 2-6 minggu setelah masuknya *M. tuberculosis* (Martino *et al.*, 2019). Sel T CD4⁺ diperkirakan menjadi satu-satunya sel yang berperan dalam respon imun adaptif ini, namun nyatanya ditemukan bahwa subset sel limfosit T yang berperan tidak hanya Th1 dari sel T CD4⁺ tetapi juga subset Th17 serta sel T CD8⁺. Pengenalan peptida mikroba oleh makrofag dan sel dendritik melalui molekul MHC kelas II, sedangkan lipid membran mikroba disajikan melalui MHC kelas I (Handzel, 2013).

Sel T CD4⁺ sangat penting dalam respon imun melawan *M. tuberculosis* dan sel ini akan berdiferensiasi menjadi subset Th1 yang ditandai oleh produksi IFN- γ yang memfasilitasi terjadinya perkembangan dan peningkatan aktivasi makrofag untuk menghadapi bakteri *M. tuberculosis* pada tahap awal infeksi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018; Martino *et al.*, 2019). Sel T CD4⁺ juga berperan dalam mendorong kerusakan jaringan ketika terdapat infeksi *M.*

tuberculosis (Mayer-barber dan Barber, 2015). Infeksi tidak bisa dikontrol hanya dengan mengandalkan IFN- γ . Interferon- γ (IFN- γ) memerlukan molekul lain seperti IL-1, IL-6, TNF- α untuk mengontrol infeksi tersebut (Martino *et al.*, 2019). Sel CD4⁺ yang berdiferensiasi menjadi subset Th17 juga berperan dalam imunitas pejamu terhadap TB yakni sebagai memori walaupun perannya tidak sebesar subset sel Th1 (Babu dan Nutman, 2016; Martino *et al.*, 2019). Sel Th17 mensekresikan IL-17A, IL-17F, IL-22 dan ikut mempertahankan respon Th1 secara optimal (Babu dan Nutman, 2016).

Sel T CD8⁺ juga memiliki mekanisme sendiri untuk mengeradikasi bakteri *M. tuberculosis*. Sel T CD8⁺ mensekresikan granula sitotoksik seperti granulysin, granzymes dan perforin untuk menghancurkan sel terinfeksi secara langsung (Gonzalez-juarrero *et al.*, 2009; Rozov *et al.*, 2016; Martino *et al.*, 2019). Sel limfosit T CD8⁺ mengenali antigen *M. tuberculosis* melalui MHC kelas I dan mengeluarkan IL-2, IFN- γ , serta TNF- α yang memiliki peran dalam mengendalikan *M. tuberculosis*. Sel T CD8⁺ lebih baik dalam mengenali sel yang terinfeksi *M. tuberculosis*. Sel T CD8⁺ juga diperlukan untuk pencegahan reaktivasi bentuk tuberkulosis persisten (Rozov *et al.*, 2016). Di sisi lain, sel T CD8⁺ juga menghasilkan IL-10 dan TGF- β yang justru mendukung perkembangan dari *M. tuberculosis* (Martino *et al.*, 2019).

Pembentukan granuloma merupakan upaya pertahanan pejamu sebagai respon terhadap infeksi yang tidak bisa dieradikasi. Kondisi latensi dengan bakteri yang tidak infeksiif namun aktif di dalam granuloma merupakan hasil yang akan terbentuk pada kasus ini. Granuloma berisi nukleus dari jaringan paru yang nekrosis dan makrofag yang dikelilingi fibroblas, sel dendritik, neutrofil, sel B serta beberapa jenis subset sel T yang semuanya mensekresikan sitokin. Bakteri dapat merusak membran fagosom dan menyebabkan apoptosis atau nekrosis dari makrofag tersebut seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya. Hal ini memungkinkan bakteri untuk berproliferasi dengan peningkatan tingkat inflamasi yang merusak jaringan sehingga dapat membentuk kavitas (Handzel, 2013).

2.5.2 Respon Imun terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths*

Pada infeksi TB yang disertai infeksi cacing, terjadi interaksi respon imun. Infeksi cacing merangsang respon imun Th2 yang dapat mengubah respon imun yang diperlukan untuk perlindungan TB yakni respon imun sel T subset Th1 (Gashaw, 2018). Respon imun yang disebabkan oleh infeksi cacing cenderung antagonis dengan yang disebabkan oleh infeksi *M.tuberculosis* (Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017). Respon imun Th1 dan Th2 saling memberi pengaruh negatif satu sama lain, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Interferon gamma (IFN- γ) akan menghambat respon Th2 sementara IL-4 menghambat respon tipe Th1 (Jourdan *et al.*, 2018; Yuliana, 2018). Respon Th2 yang dominan pada infeksi cacing dapat menurunkan regulasi respon Th1 yang merupakan pertahanan esensial untuk mengendalikan *M.tuberculosis* (Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017). Infeksi cacing dapat memodulasi respon imun adaptif pejamu dengan menginduksi sel T regulator (Treg) atau mensekresi sitokin antiinflamasi dan regulasi. Efek tersebut dapat menginduksi efek penghambatan yang signifikan pada respon imun yang diinduksi *M.tuberculosis* (Maizels dan Yazdanbakhsh, 2003; Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017).

Peningkatan fungsi Treg terkait dengan infeksi cacing telah ditemukan berpotensi menekan respon Th1 (Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017). Respon sel Treg yang diinduksi oleh cacing terlibat pada reaksi immunosupresi terhadap TB (Hübner *et al.*, 2012; Babu dan Nutman, 2016; Yuliana, 2018). Peningkatan Treg mendukung perkembangan penyakit TB aktif. Treg menghasilkan sitokin penghambat (IL-10 dan TGF- β) yang menekan respon imun Th1 terhadap TB (Inoue *et al.*, 2013; Gashaw, 2018). Induksi kuat IL-10 dalam menanggapi infeksi cacing usus memainkan peran nyata dalam penekanan kekebalan yang terkait dengan TB aktif (Gashaw, 2018). Kadar absolut Treg lebih tinggi pada pasien TB dengan ko-infeksi cacing dibandingkan dengan pasien TB tanpa ko-infeksi cacing (9,4 sel/ μ l berbanding 2,4 sel/ μ l) (Abate *et al.*, 2015).

Penelitian tentang hubungan antara indikator respon imun infeksi cacing dan infeksi TB telah menggambarkan bahwa cacing dapat merusak kekebalan

terhadap infeksi *Mycobacterium*. Literatur lain juga menunjukkan bahwa individu yang terinfeksi cacing menunjukkan produksi IFN- γ yang jauh lebih rendah (Elias *et al.*, 2001; Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017). Penelitian respon imun pada pasien TB dengan ko-infeksi cacing mengungkapkan bahwa ko-infeksi cacing mengurangi respon sitokin proinflamasi sekaligus menstimulasi respon imun yang dimediasi oleh sel Treg ataupun Th2 (Mkhize-Kwitshana *et al.*, 2017). Suatu penelitian melaporkan bahwa pasien TB dengan ko-infeksi cacing memiliki IgE total dan IgE spesifik *Ascaris* yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yakni pasien TB yang tidak mengalami ko-infeksi cacing. Kadar IgE tersebut menurun secara signifikan setelah diberi pengobatan antihelminik (Adams *et al.*, 1999). Sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien TB di Ethiopia juga menunjukkan bahwa infeksi cacing asimtomatik pun memengaruhi sistem imun terhadap TB yang ditunjukkan dengan adanya eosinofilia (>300 sel/mm³) dan peningkatan kadar IgE (120 kU/L) yang ditemukan pada kelompok pasien TB dengan ko-infeksi cacing (Abate *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Abate *et al.* (2015) juga mendapatkan kadar IL-5 dan IL-10 meningkat pada pasien TB dengan ko-infeksi cacing.

Beberapa penelitian studi literatur telah dilakukan untuk membuktikan adanya efek negatif dari ko-infeksi cacing terhadap respon imun pasien TB. Mkhize-Kwitshana *et al.* (2017) menganalisis interaksi imunologis antara ko-infeksi cacing dan *M. tuberculosis* dari 16 literatur dan menemukan adanya bukti penurunan respon imun seluler Th1 seperti terjadinya penurunan produksi IFN . Penelitian di Brazil menunjukkan pada akhir pengobatan TB, tingkat IL-10 menurun secara signifikan pada supernatan kultur dari pasien TB tanpa ko-infeksi cacing tetapi tetap meningkat pada supernatan dari pasien TB dengan ko-infeksi cacing. Temuan ini memberi kesan bahwa kemungkinan pada akhir pengobatan TB, produksi IFN- γ yang rendah secara terus-menerus merupakan hasil dari produksi IL-10 yang berkelanjutan (Resende Co *et al.*, 2007).

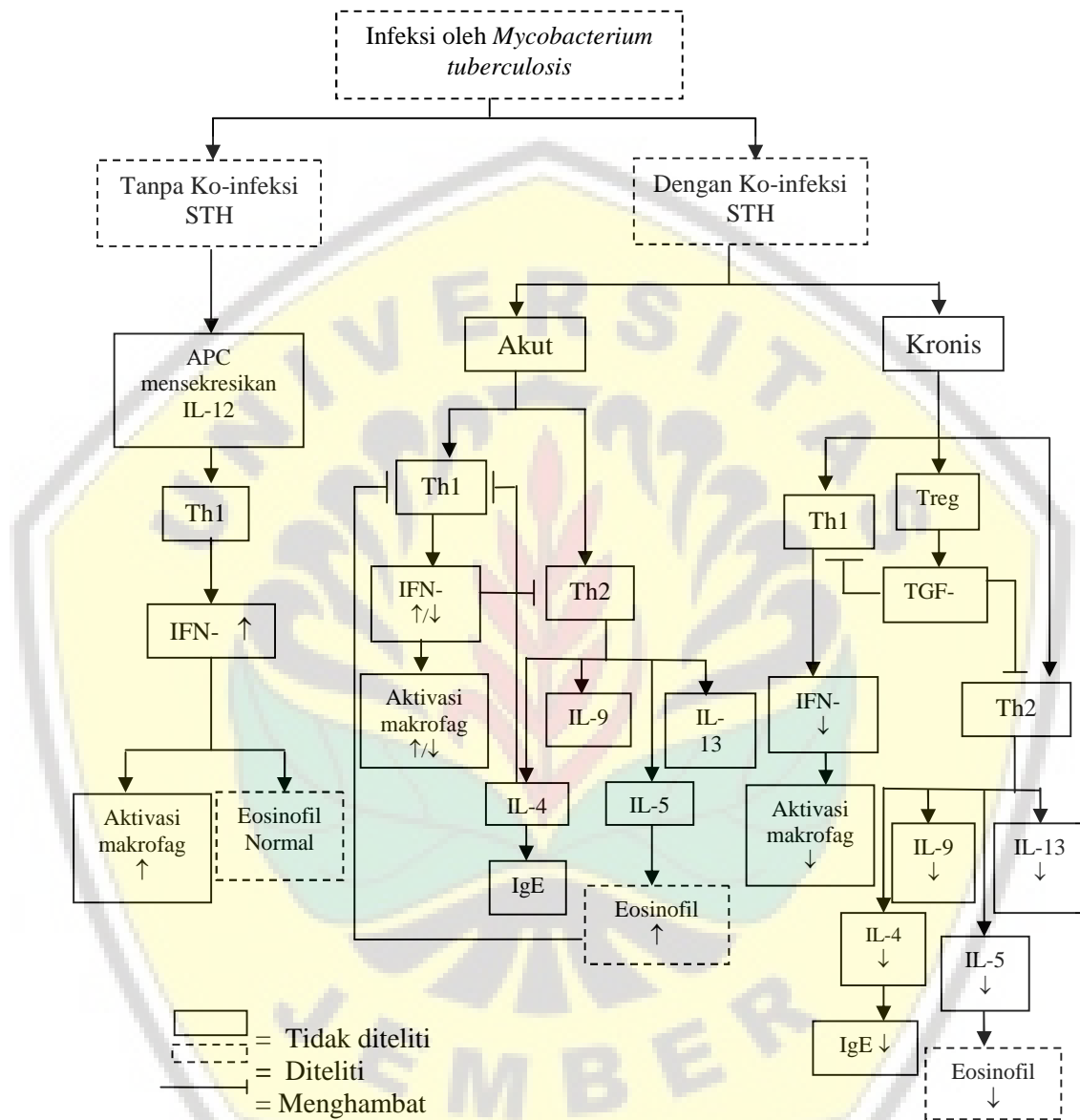
Leukosit sebagai salah satu bentuk pertahanan dalam tubuh juga mengalami perubahan dari jumlah normal pada pasien TB baik dengan maupun tanpa ko-infeksi TB. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Resende *et al.* (2007)

menunjukkan bahwa pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi cacing mengalami leukositosis yang signifikan bila dibandingkan dengan subjek kontrol yang sehat. Jumlah limfosit absolut secara signifikan lebih rendah dalam darah pasien TB dengan ko-infeksi cacing dibandingkan dengan pasien TB tanpa ko-infeksi cacing. Jumlah monosit secara signifikan lebih tinggi dalam darah dari pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi cacing dibandingkan dengan subjek kontrol yang sehat. Jumlah eosinofil juga ditemukan meningkat pada pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi cacing dibandingkan dengan subjek kontrol yang sehat. Data ini menunjukkan bahwa pasien TB aktif dengan ko-infeksi cacing usus secara bersamaan dapat ditandai oleh limfopenia serta ekspansi monosit dan eosinofil.

Sel T sebagai respon imun adaptif yang sangat berperan dalam mekanisme perlawanan terhadap bakteri *M. tuberculosis* mengalami perubahan jumlah pada pasien dengan ko-infeksi cacing. Pengukuran terhadap frekuensi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dilakukan awal pengobatan dan setelah pengobatan selesai. Pada awal pengobatan, frekuensi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ sebanding antara kelompok pasien TB tanpa ko-infeksi cacing dan kelompok pasien TB dengan ko-infeksi cacing, namun pada penyelesaian terapi anti-MTB (pengobatan 24 minggu) frekuensi sel T CD4⁺ lebih rendah secara signifikan dalam darah pasien TB dengan ko-infeksi cacing dibandingkan dengan pasien TB tanpa ko-infeksi cacing. Data ini menunjukkan bahwa pasien TB dengan ko-infeksi cacing mengalami cacat di kompartemen sel T yang tetap bertahan hingga selesainya pengobatan TB (Resende Co *et al.*, 2007). Data-data penelitian yang telah dipaparkan menunjukkan bahwa pada kasus TB dengan ko-infeksi cacing terjadi dominansi respon Th2 dan supresi pada Th1 dan Th17 yang dipertahankan oleh IL-10 dan TGF- β sebagai produk dari sel Treg (Abate *et al.*, 2015). Supresi respon imun terhadap TB ini akan memengaruhi perjalanan dari penyakit tersebut.

2.6 Kerangka Konseptual

Skema kerangka konsep dari penelitian ini dijabarkan dalam gambar 2.18.



Gambar 2.18 Skema kerangka konseptual

Pasien TB yang juga mengalami ko-infeksi STH akan mengalami interaksi respon imun yang berbeda pada tubuhnya. Sistem pertahanan tubuh yang seharusnya melawan *M. tuberculosis* terbagi untuk menanggapi infeksi cacing yang masuk ke dalam tubuh. Infeksi cacing ini akan merangsang respon imun Th2 yang menghasilkan produksi antibodi IgE oleh sel plasma serta eosinofilia. Sel

Th1 akan ditekan produksinya oleh IL-4 yang merupakan sitokin dari Th2 dan produksi Th2 akan ditekan oleh IFN- γ yang merupakan produksi dari Th1. Eosinofil juga mampu menghasilkan sitokin serta kemokin yang menghambat respon Th1 yang sebenarnya dibutuhkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Jika ada infeksi cacing kronis dalam tubuh, maka akan terjadi keterlibatan dari sel T regulator (Treg) yang menghasilkan sitokin penghambat seperti TGF- β . Sel Treg akan menekan subset Th1 dan Th2 yang ditandai dengan menurunnya produksi IFN- γ serta sitokin-sitokin produksi dari Th2 sehingga terjadi penurunan kadar eosinofil dalam darah.

2.7 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan pendahuluan dan tinjauan pustaka yang telah dipaparkan, hipotesis pada penelitian ini adalah adanya perbedaan jumlah eosinofil pada pasien tuberkulosis dengan ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* dan tanpa ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths*.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Jenis penelitian ini menekankan pada pengamatan atau pengukuran data primer dalam waktu tertentu yang relatif pendek dan tempat tertentu (Chandra, 2018; Sujarweni, 2015).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Kecamatan Panti, Kabupaten Jember. Pemeriksaan sampel feses dilakukan di Lab. Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember sedangkan pemeriksaan hapusan darah tepi dilakukan di Lab. Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2019 sampai Januari 2020.

3.3 Jenis dan Sumber Data

3.3.1 Jenis Data

Pada penelitian ini, jenis data yang digunakan untuk mengukur variabel adalah data kualitatif dan kuantitatif. Data kualitatif adalah data yang menunjukkan sifat variabel yang nilainya merupakan suatu kesatuan yang tidak dapat diukur. Data kualitatif pada penelitian ini adalah status infeksi STH. Data kuantitatif adalah data yang nilai variabelnya dapat diukur sampai sekecil-kecilnya (Chandra, 2018). Data kuantitatif dalam penelitian ini adalah data jumlah eosinofil dari hitung jenis leukosit.

3.3.2 Sumber Data

Sumber data pada penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang dikumpulkan sendiri oleh peneliti pada saat penelitian berlangsung sedangkan data sekunder adalah data yang diperoleh peneliti dari pihak lain (Chandra, 2013). Data primer dan sekunder pada penelitian ini diambil setelah mendapatkan izin etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas

Jember. Data primer yang ingin didapat adalah hasil wawancara, pemeriksaan sampel feses dan perhitungan eosinofil dari sampel darah pasien TB di Kecamatan Panti yang telah menandatangani *inform consent*. Data sekunder pada penelitian ini adalah data rekam medis/data puskesmas yang memuat hasil diagnosis pasien TB serta hasil studi pustaka mengenai penelitian ini.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien TB semua kategori yang aktif melakukan pengobatan di Puskesmas Kecamatan Panti, Kabupaten Jember.

3.4.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah feses dan darah dari subjek penelitian yakni seluruh pasien TB aktif di wilayah kerja puskesmas Kecamatan Panti yang bersedia menjadi subjek penelitian kecuali pasien anak-anak usia 0-12 tahun, pasien yang hamil, pasien yang pernah meminum obat cacing dalam kurun waktu 3 bulan sebelum pengumpulan data, pasien yang sakit parah dan tidak dapat merespon saat wawancara, pasien dengan penyakit immunosupresif kronis (HIV/AIDS, SLE) serta pasien yang tidak dapat mengumpulkan sampel secara lengkap baik darah maupun feses pada saat pengumpulan data.

3.4.3 Besar Sampel

Seluruh pasien yang sedang melakukan pengobatan TB di puskesmas Kecamatan Panti akan dijadikan subjek dalam penelitian ini sehingga peneliti tidak menggunakan rumus untuk menghitung besar sampel.

3.4.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*. Semua subjek penelitian yang bersedia terlibat dalam penelitian ini kecuali pasien anak-anak usia 0-12 tahun, pasien yang hamil, pasien yang pernah

meminum obat cacing dalam kurun waktu 3 bulan sebelum pengumpulan data, pasien yang sakit parah dan tidak dapat merespon saat wawancara, pasien yang tidak dapat mengumpulkan sampel secara lengkap baik darah maupun feses pada saat pengumpulan data serta pasien dengan penyakit immunosupresif kronis (HIV/AIDS, SLE) akan diperiksa sampel feses dan darahnya untuk mengetahui status ko-infeksi STH dan jumlah eosinofilnya.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Terikat

Variabel terikat atau variabel dependen adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas atau variabel independen. Ketika variabel bebas mengalami perubahan, maka variabel terikat juga akan berubah (Masturoh dan Anggita, 2018). Variabel terikat pada penelitian ini adalah jumlah eosinofil.

3.5.2 Variabel Bebas

Variabel bebas atau variabel independen adalah variabel yang dapat memengaruhi variabel lain (Masturoh dan Anggita, 2018). Variabel bebas pada penelitian ini adalah status ko-infeksi *soil-transmitted helminths* (STH).

3.6 Definisi Operasional dan Skala Pengukuran

Definisi operasional dari penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Definisi operasional dan skala pengukuran

No	Variabel	Definisi	Pengukuran	Skala
1.	Ko-infeksi <i>soil-transmitted helminths</i>	Infeksi penyerta pada pasien TB berupa infestasi nematoda intestinal yang sebagian siklus hidupnya berlangsung di luar tubuh manusia yaitu di tanah. Cacing yang termasuk ke dalam <i>soil-transmitted helminths</i> adalah <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> dan <i>Trichuris trichiura</i> .	Pemeriksaan feses menggunakan metode kualitatif yakni sedimentasi dan flotasi yang diperiksa menggunakan mikroskop	Nominal <ul style="list-style-type: none"> • Positif Ditemukan minimal 1 telur atau larva pada pemeriksaan sedimentasi atau flotasi. • Negatif Tidak ditemukan telur atau larva pada pemeriksaan sedimentasi atau flotasi.
2.	Eosinofil	Salah satu jenis sel leukosit yang masuk ke dalam kelompok polimorfonuklear granulosit. Sel ini umumnya memiliki 2 segmen inti dengan granula sitoplasma yang berwarna merah apabila dilakukan pewarnaan eosin.	Jumlah eosinofil didapatkan dengan pemeriksaan hapusan darah tepi dengan menghitung jenis leukosit metode <i>differential count</i> pada pengamatan di bawah mikroskop. Hitung jenis leukosit dilakukan hingga mendapatkan 100 sel dan dinyatakan dalam satuan persen	Ordinal <ul style="list-style-type: none"> • Menurun : <1% • Normal: 1-4% • Meningkat: >4%

3.7 Instrumen Penelitian

3.7.1 Lembar Persetujuan

Lembar persetujuan merupakan formulir yang menyatakan kesediaan subjek penelitian untuk menjadi subjek penelitian. Lembar persetujuan ini akan menjelaskan bahwa tidak ada unsur paksaan pada subjek penelitian dalam

pengambilan data serta subjek penelitian berhak untuk bertanya apabila ada prosedur yang kurang jelas.

3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Sedimentasi

Alat dan bahan yang digunakan untuk pemeriksaan sedimentasi adalah *object glass*, *cover glass*, pipet tetes, tabung reaksi, rak tabung reaksi, timbangan gram, aquades, pinset, lidi, *sentifuge* dan mikroskop.

3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Flotasi

Alat dan bahan yang digunakan untuk pemeriksaan flotasi adalah *object glass*, *cover glass*, gelas beaker, pipet tetes, timbangan gram, tabung reaksi, rak tabung reaksi, larutan NaCl jenuh, pinset, lidi, dan mikroskop.

3.7.4 Alat dan Bahan Pemeriksaan Hapusan Darah Tepi

Alat dan bahan yang digunakan untuk pemeriksaan hapusan darah tepi adalah *object glass*, *cover glass*, pipet tetes, rak pewarnaan, metanol, pewarna giemsa, mikroskop dan sampel darah.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Uji Kelayakan Etik

Peneliti mengajukan permohonan *ethical clearance* kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Pengambilan data pada penelitian ini dilaksanakan menggunakan etik payung dari Kelompok Riset Penyakit Infeksi di Bidang Agromedis yang telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.8.2 Pemeriksaan Feses

Subjek Penelitian yang sudah menandatangani *inform consent* akan dijelaskan oleh peneliti mengenai tata cara pengambilan feses serta memberikan pot kecil yang sudah diberi label sebagai wadah penampungan feses. Feses diambil ketika subjek penelitian buang air besar dengan tidak terkontaminasi

apapun seperti air, urin dan lain-lain. Pot feses yang sudah berisi sampel feses disimpan dalam kantong plastik kemudian dikumpulkan dan dibawa ke Lab. Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk diperiksa. Pemeriksaan feses dilakukan dengan metode kualitatif yakni flotasi dan sedimentasi.

a. Metode Flotasi

Prinsip yang digunakan dalam metode ini adalah pemanfaatan berat jenis (BJ) telur cacing yang lebih ringan daripada berat jenis (BJ) larutan sehingga telur-telur akan mengapung ke permukaan dan terpisah dari partikel-partikel besar yang ada dalam feses (Rahmadhini, 2016). Keuntungan utama dari teknik ini adalah menghasilkan bahan yang lebih bersih daripada teknik sedimentasi (CDC, 2016). Pemeriksaan ini menggunakan larutan NaCl jenuh. Prosedur pemeriksaan feses teknik flotasi adalah sebagai berikut.

- 1) Feses diambil dengan lidi kira-kira 2-5 gram, lalu dimasukkan dalam gelas beaker.
- 2) Feses dilarutkan dengan larutan NaCl jenuh sedikit demi sedikit sampai homogen. Kemudian larutan tersebut dituang ke dalam tabung reaksi yang sudah disiapkan di rak, sampai tinggi cairan memenuhi permukaan tabung.
- 3) *Cover glass* diletakkan di atas permukaan cairan (*cover glass* menempel di atas permukaan) dan didiamkan selama 30-45 menit.
- 4) *Cover glass* diambil dengan pinset, kemudian diletakkan di atas *object glass* sedemikian rupa sehingga tidak terdapat gelembung udara.
- 5) Preparat diamat menggunakan mikroskop pada perbesaran lemah 100x (objektif 10x dan okuler 10x). Telur-telur yang ada dalam tinja akan mengapung dan menempel pada *cover glass* karena konsentrasi larutan NaCl yang tinggi.

b. Metode Sedimentasi

Prinsip yang digunakan dalam metode sedimentasi adalah penggunaan larutan dengan berat jenis yang lebih rendah dari telur cacing, sehingga telur dapat mengendap di bagian bawah tabung. Metode ini memanfaatkan gaya gravitasi

(Regina *et al.*, 2018; CDC, 2016). Prosedur pemeriksaan feses teknik sedimentasi adalah sebagai berikut.

- 1) 1 gram feses dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* kemudian ditambahkan aquades dan diaduk sampai rata
- 2) Tabung *sentrifuge* diputar dengan kecepatan 3000 rpm/menit selama 3-5 menit
- 3) Cairan supernatan dibuang lalu ditambahkan aquades lagi, diaduk rata dan diputar dengan kecepatan 2000 rpm/menit. Keadaan ini diulang sampai 3 kali.
- 4) Sediaan diambil menggunakan lidi lalu diletakkan pada *object glass* dan ditutup dengan *cover glass*.
- 5) Preparat diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran lemah 100x (objektif 10 x dan okuler 10 x).

3.8.3 Pemeriksaan Darah Tepi

a. Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah subjek penelitian dilakukan dengan pungsi vena di vena mediana cubiti oleh tenaga ahli. Sebelum dilakukan pungsi, peneliti memberikan penjelasan kepada subjek penelitian mengenai tindakan yang akan dilakukan. Setelah disetujui oleh pasien, tenaga ahli melakukan pemilihan lokasi pungsi yang paling jelas, memasang torniket di atas lipatan siku dan pasien diminta untuk mengepalkan tangan. Lokasi pungsi kemudian didisinfeksi dengan alcohol swab. Jarum kemudian ditusukkan dengan sudut kemiringan 30 - 45⁰ dengan lubang jarum menghadap ke atas. Ketika darah sudah masuk ke dalam spuit, torniket dilepas dan subjek penelitian diminta untuk melepas kepala tangan agar aliran darah bebas dan diambil sebanyak 5 mL. Setelah di pungsi, sampel darah kemudian dimasukkan ke dalam *vacutainer* yang di dalamnya berisi EDTA sebanyak 3 mL dan *vacutainer* non EDTA sebanyak 2 mL. Sampel darah kemudian dibawa ke Lab. Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk dilakukan hitung jenis leukosit pada hapusan darahnya. Darah yang

digunakan untuk membuat hapusan adalah darah pada *vacutainer* EDTA. Prosedur pembuatan sediaan hapusan darah tepi adalah sebagai berikut.

- 1) Darah diteteskan sebanyak satu tetes menggunakan pipet tetes pada $\frac{3}{4}$ ujung *object glass*.
- 2) *Cover glass* diletakkan sedemikian rupa membentuk sudut 45° dengan *object glass*. *Cover glass* kemudian ditarik hingga menyentuh tetesan darah dan darah dibiarkan merata pada ujung *cover glass*.
- 3) *Cover glass* didorong ke arah berlawanan dengan arah pertama, hingga hapusan darah merata di atas *object glass* membentuk hapusan tipis.
- 4) Sediaan dibiarkan hingga mengering.
- 5) Sediaan diletakkan pada rak pewarnaan, dilakukan fiksasi dengan meneteskan metanol di atas sediaan hapusan darah. Sediaan dibiarkan beberapa saat hingga metanol mengering.
- 6) Setelah kering, larutan Giemsa diteteskan di atas sediaan lalu dibiarkan 15 menit.
- 7) Sediaan hapusan kemudian dibilas menggunakan air mengalir dengan aliran lambat.
- 8) Sediaan diletakkan di rak dengan posisi tegak dan biarkan mengering.

b. Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit

Hitung jenis leukosit dilakukan pada sediaan hapusan darah tepi yang sudah dibuat dari sampel darah. Prosedur pemeriksaan hitung jenis leukosit adalah sebagai berikut.

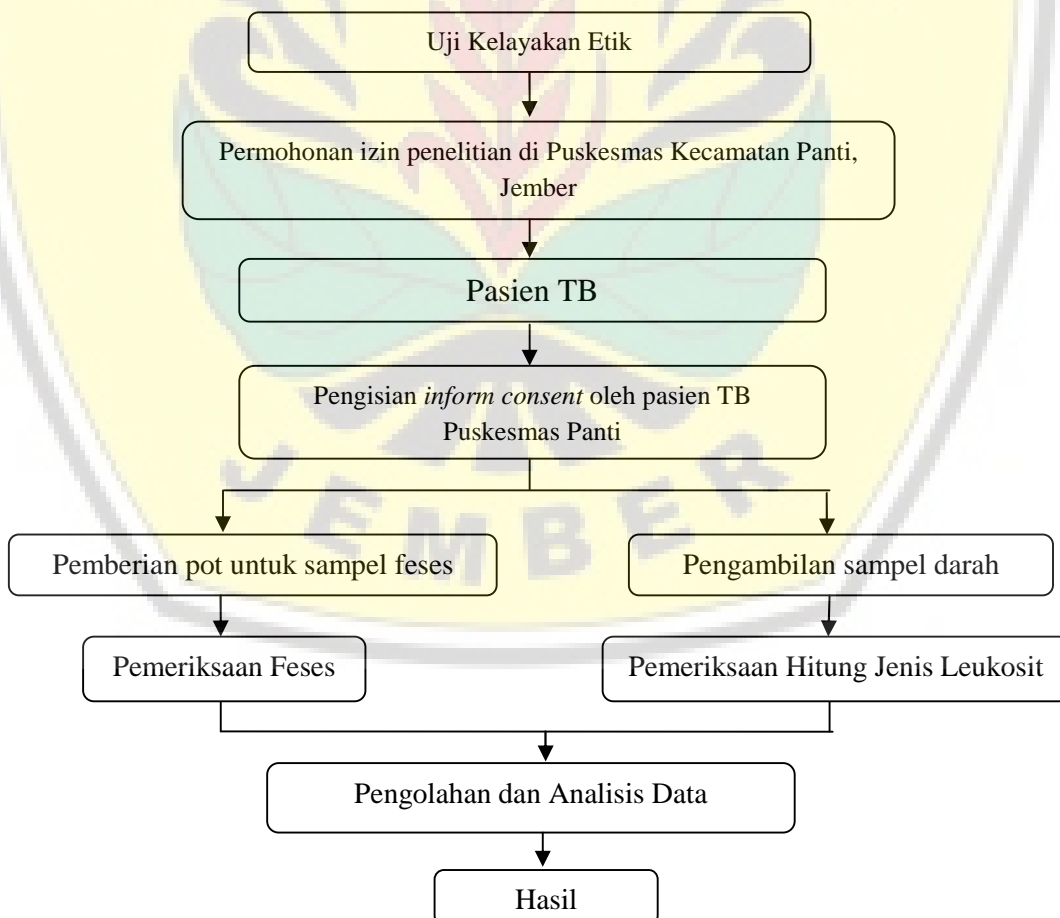
- 1) Sediaan hapusan darah diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 10x untuk melihat distribusi sel dan mencari *counting area*. *Counting area* adalah daerah dengan eritrosit yang tidak bertumpukan.
- 2) Hitung jenis leukosit dilakukan pada *counting area* dengan perbesaran lensa objektif 40x secara zigzag.
- 3) Leukosit yang teramati dicatat hingga mencapai 100 sel. Tiap jenis leukosit dinyatakan dalam persen (%).

3.9 Analisis Data

Data yang didapat dari penelitian ini adalah data kecacingan yang dicatat dalam skala nominal dan jumlah eosinofil yang dicatat dalam skala ordinal. Analisis data ini bertujuan untuk melihat perbandingan jumlah eosinofil pada pasien TB yang mengalami ko-infeksi STH dengan yang tidak mengalami ko-infeksi STH. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan statistik bivariat. Data kecacingan dan jumlah eosinofil akan dilakukan analisis komparatif dengan menggunakan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan jumlah eosinofil pada pasien TB dengan ko-infeksi dan tanpa ko-infeksi STH. Signifikansi statistik didefinisikan sebagai $p \leq 0,05$.

3.10 Alur Penelitian

Alur penelitian ini akan disajikan dalam Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai ko-infeksi STH pada pasien TB di Kecamatan Panti, kesimpulan yang didapatkan adalah sebagai berikut.

1. Tidak terdapat dominasi jenis kelamin pada pasien TB di Kecamatan Panti, sebagian besar pasien berada pada kelompok usia produktif, tidak bekerja dan memiliki penghasilan rendah serta memiliki tingkat pendidikan yang rendah.
2. Prevalensi ko-infeksi STH pada pasien TB di Kecamatan Panti sebesar 12,5%. Hasil penelitian terhadap 24 subjek penelitian didapatkan tiga pasien TB positif terinfeksi STH. Dua pasien positif terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan satu pasien positif terkena infeksi campuran dari *Ascaris lumbricoides* dan *Hookworm*. Prevalensi kecacingan pada pasien TB di Kecamatan Panti masih tergolong rendah karena $< 20\%$.
3. Hasil hitung jenis leukosit menunjukkan dua dari tiga pasien TB yang terinfeksi STH memiliki jumlah eosinofil yang normal dan satu pasien TB dengan ko-infeksi STH mengalami peningkatan jumlah eosinofil.
4. Tidak terdapat perbedaan jumlah eosinofil antara pasien TB dengan ko-infeksi STH dan tanpa ko-infeksi STH yang dibuktikan dengan hasil analisis $P\text{-value} > 0,05$. Tidak ada gambaran eosinofil yang khas pada kedua kelompok tersebut sehingga eosinofil tidak dapat menggambarkan keadaan respon imun pasien TB dengan dan tanpa ko-infeksi STH.

5.2 Saran

Dari penelitian yang sudah dilakukan, peneliti menyarankan:

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk meneliti perbedaan jumlah eosinofil antara pasien TB dengan ko-infeksi STH dan tanpa ko-infeksi STH agar data yang didapatkan lebih representatif dan dapat digeneralisasikan terhadap populasi.

2. Pemeriksaan sampel darah sebaiknya menggunakan alat otomatis untuk mengurangi bias pada hasil penelitian selanjutnya.
3. Pemeriksaan feses sebaiknya ditambahkan pemeriksaan kuantitatif untuk mengetahui intensitas kecacingan agar alasan mengenai penyebab perubahan hematologi pada pasien dapat lebih valid.
4. Pemeriksaan lain seperti pemeriksaan gula darah, IgE, IL-4 dan IL-5 sebaiknya dilakukan di penelitian selanjutnya untuk mengurangi bias penyebab terjadinya perubahan hematologi.
5. Data mengenai faktor-faktor risiko terjadinya TB sebaiknya diulas lebih mendalam pada penelitian selanjutnya.
6. Bagi puskesmas setempat, diharapkan memberikan edukasi terutama kepada pasien TB untuk selalu menjaga kebersihan diri dan mengubah kebiasaan sehari-hari yang masih kurang baik serta melakukan tindakan preventif berupa pemberian obat cacing setiap enam bulan sekali untuk mencegah terjadinya infeksi cacing.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, E., M. Belayneh, A. Gelaw, J. Idh, A. Getachew, S. Alemu, E. Diro, N. Fikre, S. Britton, D. Elias, A. Aseffa, O. Stendahl, dan T. Schön. 2012. The impact of asymptomatic helminth co-infection in patients with newly diagnosed tuberculosis in north-west ethiopia. *PLoS ONE*. 7(8):1–5.
- Abate, E., M. Belayneh, J. Idh, E. Diro, D. Elias, S. Britton, A. Aseffa, O. Stendahl, dan T. Schön. 2015. Asymptomatic helminth infection in active tuberculosis is associated with increased regulatory and th-2 responses and a lower sputum smear positivity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 9(8):1–11.
- Abbas, A.K., A.H. Lichtman, dan S. Pillai. 2016. *Basic Immunology: Function and Disorders of The Immune System*. Fifth Edition. Singapore: Elsevier Pte Ltd. Terjemahan oleh H. Kalim. 2016. *Imunologi Dasar Abbas: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun*. Edisi Indonesia Kelima. Malang: Elsevier.
- Adams, J. F. A., E. H. Schölvinck, R. P. Gie, P. C. Potter, N. Beyers, dan A. D. Beyers. 1999. Decline in total serum ige after treatment for tuberculosis. *The Lancet*. 353:2030–2033.
- Alemu, G. dan M. Mama. 2017. Intestinal helminth co-infection and associated factors among tuberculosis patients in arba minch, ethiopia. *BMC Infectious Diseases*. 17(1):1–9.
- Anthony, R. M., L. I. Rutitzky, J. F. Urban, M. J. Stadecker, dan W. C. Gause. 2007. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nature Reviews Immunology*. 7(12):975–987.
- Babu, S. dan T. B. Nutman. 2016. Helminth-tuberculosis co-infection: an immunologic perspective. *Trends in Immunology*. 37(9):597–607.
- Bahar, A., dan Z. Amin. 2014. *Tuberkulosis Paru*. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1. Edisi Keenam. Jakarta: Interna Publishing.
- Bank Dunia. 2019. Classifying Countries by Income. <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/stories/the-classification-of-countries-by-income.html>. [Diakses pada 15 Januari 2020].
- Baratawidjaja, K. G., Rengganis, I. 2018. *Imunologi Dasar*. Edisi Keduabelas. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bestari, R. S., Supargiyono, Sumarni, dan Suyoko. 2017. Correlation between soil-transmitted helminth (sth) infection and eosinophil score on residents

around landfill of mojosongo village , jebres sub-district, surakarta city. *TMJ*. 4(1):6–15.

BPS Kabupaten Jember. 2015. *Jumlah Rumah Tangga Usaha Pertanian Pengguna Lahan dan Rumah Tangga Petani Gurem Menurut Kecamatan*. <https://jemberkab.bps.go.id/statictable/2015/03/12/69/jumlah-rumah-tangga-usaha-pertanian-pengguna-lahan-dan-rumah-tangga-petani-gurem-menurut-kecamatan-st2003-dan-st2013-.html>. [Diakses pada 2 Desember 2019].

BPS Kabupaten Jember. 2019. *Kecamatan Panti Dalam Angka Tahun 2019*. Jember: Badan Pusat Statistik Kabupaten Jember.

CDC. 2013. *Parasites- Soil-Transmitted Helminths*. <https://www.cdc.gov/parasites/sth/index.html>. [Diakses pada 3 Oktober 2019]

CDC. 2013. *Parasites-Trichuriasis (also known as Whipworm Infection)*. <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/>. [Diakses pada 5 Oktober 2019]

CDC. 2016. *Stool Specimens-Specimen Processing*. <https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/stool/specimenproc.html>. [Diakses pada 13 Oktober 2019]

CDC. 2017. *Trichuriasis*. <https://www.cdc.gov/dpdx/trichuriasis/index.html>. [Diakses pada 5 Oktober 2019]

CDC. 2018. *Parasites-Ascariasis*. <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/index.html>. [Diakses pada 3 Oktober 2019]

CDC. 2019. *Ascariasis*. <https://www.cdc.gov/dpdx/ascariasis/index.html>. [Diakses pada 3 Oktober 2019]

CDC. 2019. *Hookworm (Intestinal)*. <https://www.cdc.gov/dpdx/hookworm/index.html>. [Diakses pada 3 Oktober 2019]

Chandra, B. 2013. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: EGC.

Darlan, D. M., Z. Z. Tala, C. Amanta, S. M. Warli, dan N. K. Arrasyid. 2017. Correlation between soil transmitted helminth infection and eosinophil levels among primary school children in medan. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 5(2):142–146.

Dinas Kesehatan Kabupaten Jember. 2016. *Profil Kesehatan Kabupaten Jember Tahun 2015*. Jember: Dinas Kesehatan Kabupaten Jember.

- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2018. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2017*. Surabaya: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur.
- Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan. 2015. *Rencana Aksi Program Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan Tahun 2015-2019*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan.
- Elias, D., D. Wolday, H. Akuffo, B. Petros, U. Bronner, S. Britton, dan A. Hansen. 2001. Effect of deworming on human t cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille calmette-guerin (bcg) vaccination. *Clinical and Experimental Immunology*. 123:219–225.
- Elliott, A. M., J. Kyosiimire, M. A. Quigley, J. Nakiyingi, C. Watera, M. Brown, S. Joseph, N. French, C. F. Gilks, dan J. A. G. Whitworth. 2003. Eosinophilia and progression to active tuberculosis in hiv-1-infected ugandans. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 97:477–480.
- Eroschenko, V. P. 2013. *DiFiore's Atlas Of Histology with Functional Correlation*. Edisi 12. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fallon, P. G. dan N. E. Mangan. 2007. Suppression of th2-type allergic reactions by helminth infection. *Nature Reviews Immunology*. 7:220–230.
- Farhat, M. R., B. J. Shapiro, K. J. Kieser, R. Sultana, K. R. Jacobson, T. C. Victor, R. M. Warren, E. M. Streicher, A. Calver, A. Sloutsky, D. Kaur, J. E. Posey, B. Plikaytis, M. R. Oggioni, J. L. Gardy, J. C. Johnston, M. Rodrigues, P. K. C. Tang, M. Kato-Maeda, M. L. Borowsky, B. Muddukrishna, B. N. Kreiswirth, N. Kurepina, J. Galagan, S. Gagneux, B. Birren, E. J. Rubin, E. S. Lander, P. C. Sabeti, dan M. Murray. 2013. Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *Nature Genetics*. 45(10):1183–1189.
- Gabrie, J. A., M. M. Rueda, C. A. Rodríguez, M. Canales, dan A. L. Sanchez. 2016. Immune profile of honduran schoolchildren with intestinal parasites: the skewed response against geohelminths. *Journal of Parasitology Research*. 1–13.
- Garg, G., A. Gogia, A. Kakar, dan P. Miglani. 2017. Persistent marked peripheral eosinophilia due to tuberculosis: a case report. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 42(1):102–105.
- Garmendia, J., P. Morey, dan J. A. Bengoechea. 2012. Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions. *European Respiratory*

Journal. 39(2):467–477.

- Gashaw, F. 2018. Immune profiles of patients co-infected with soil-transmitted helminths and mycobacterium tuberculosis: implications for control. *EC Microbiology*. 14(12):824–830.
- Gonzalez-juarrero, M., L. C. Kingry, D. J. Ordway, M. Henao-tamayo, M. Harton, R. J. Basaraba, W. H. Hanneman, I. M. Orme, dan R. A. Slayden. 2009. Immune response to mycobacterium tuberculosis and identification of molecular markers of disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 40:398–409.
- Gunawan, C. A. 2014. *Soil Transmitted Helminths*. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1. Edisi Keenam. Jakarta: Interna Publishing.
- Hairani, B. dan L. Indriyati. 2016. Prevalensi trichuriasis pada anak di sekolah dasar negeri harapan maju: studi kasus di kabupaten tanahumbu provinsi kalimantan selatan. *Jurnal Vektor Penyakit*. 10(1):25–31.
- Handzel, Z. T. 2013. *The Immune Response to Mycobacterium Tuberculosis Infection in Humans*. Dalam *Tuberculosis: Current Issues in Diagnosis and Management*. Editor B. Mahboub dan M. Vats. London: IntechOpen.
- Hardjanti, A., P. Rachmawati, T. Cresnulan Desiyanti, R. Fauzi Rahman, Y. Wahyudi, dan Y. Intan Farellina. 2017. Prevalensi dan tingkat infeksi soil transmitted helminths dihubungkan dengan golongan usia dan jenis kelamin pada 5 sekolah dasar. *Majalah Kesehatan Pharmamedika*. 9(2):86–95.
- Hikma, F., D. I. Amareta, dan H. E. Maharani. 2016. Pemetaan persebaran penyakit tuberkulosis di kabupaten jember tahun 2013-2015. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia*. 4(1):27–39.
- Hübner, M. P., K. E. Killoran, M. Rajnik, S. Wilson, K. C. Yim, M. N. Torrero, C. P. Morris, B. Nikonenko, J. C. G. Blanco, V. G. Hemming, dan E. Mitre. 2012. Chronic helminth infection does not exacerbate mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 6(12):1–10.
- Indah, M. 2018. *Info DATIN Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: TOSS Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Inoue, M., S. Nagi, E. Chadeka, F. Mutungi, M. Osada-Oka, K. Ono, T. Oda, M. Tanaka, Y. Ozeki, K. D. J. Yombo, M. Okabe, M. Niki, Y. Hirayama, M. Fukui, K. Kobayashi, M. Matsumoto, M. Shimada, S. Kaneko, H. Ogura, Y. Ichinose, S. M. Njenga, S. Hamano, dan S. Matsumoto. 2013. Relationship between mycobacterium tuberculosis and hookworm infections among school children in mbita, kenya. *Journal of Tropical Diseases*. 1(3):1–5.

- Istiantoro, Yati H. dan Setiabudy, Rianto. 2012. *Tuberkulostatik dan Leprostatik. Dalam Farmakologi dan Terapi. Edisi Kelima. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.*
- Jiero, S., M. Ali, S. Pasaribu, dan A. P. Pasaribu. 2015. Correlation between eosinophil count and soil-transmitted helminth infection in children. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 5(10):813–816.*
- Jourdan, P. M., P. H. L. Lamberton, A. Fenwick, dan D. G. Addiss. 2018. Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet. 391:252–265.*
- Jung, H. Y., S. Park, B. Shin, J. H. Lee, S. J. Lee, M. K. Lee, W. Y. Lee, S. J. Yong, dan S. H. Kim. 2019. Prevalence and clinical features of drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms syndrome caused by antituberculosis drugs: a retrospective cohort study. *Allergy, Asthma and Immunology Research. 11(1):90–103.*
- Karim, W. A. dan Elijonahdi. 2017. Identifikasi dan prevalensi cacing usus pada muris sdn 2 saloya kecamatan sindue tombusabora sulawesi tengah. *Jurnal Pendidikan Glasser. 1(2):78–86.*
- Karminiasih, N. L. P., I. W. G. A. E. Putra, D. P. Duarsa, I. B. N. Rai, dan I. N. M. Karmaya. 2016. Faktor risiko kekambuhan pasien tb paru di kota denpasar: studi kasus kontrol. *Public Health and Preventive Medicine Archive. 4(1):17–22.*
- Kementerian Kesehatan RI. 2012. *Pedoman Pengendalian Kecacangan. Jakarta: Direktorat Jenderal PP dan PL.*
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Buletin Jendela: Data Dan Informasi Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.*
- Khaironi, S., M. Rahmita, dan R. Sswani. 2017. Gambaran jumlah leukosit dan jenis leukosit pada pasien tuberkulosis paru sebelum pengobatan dengan setelah pengobatan satu bulan intensif di puskesmas pekanbaru. *Jurnal Analis Kesehatan Klinikal Sains. 5(2):61–71.*
- Khatun, A., M. Sakurai, Y. Sakai, M. Tachibana, N. Ohara, dan M. Morimoto. 2018. Mycobacterial infection induces eosinophilia and production of - defensin by eosinophils in mice. *The Journal of Veterinary Medical Science. 81(1):138–142.*
- Kovalszki, A. dan P. F. Weller. 2018. *Eosinophils and Eosinophilia. Dalam Clinical Immunology: Principles and Practice. Amsterdam: Elsevier Ltd.*
- Lin, F. S., M. Y. Wu, W. J. Tu, H. Q. Pan, J. Zheng, J. W. Shi, Z. T. Fei, R. M.

- Zhang, W. G. Yan, M. Q. Shang, Q. Zheng, M. J. Wang, dan X. Zhang. 2015. A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *Journal of Thoracic Disease*. 7(12):2234–2242.
- Mahmudah, U. 2017. Hubungan sanitasi lingkungan rumah terhadap kejadian infeksi kecacingan pada anak sekolah dasar. *Jurnal Kesehatan*. 10(1):32–39.
- Maizels, R. M. dan M. Yazdanbakhsh. 2003. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nature Reviews Immunology*. 3:733–744.
- Martino, M. de, L. Lodi, L. Galli, dan E. Chiappini. 2019. Immune response to mycobacterium tuberculosis : a narrative review. *Frontiers in Pediatrics*. 7:1–8.
- Masturoh, I. dan N. Anggita. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Mayer-barber, K. D. dan D. L. Barber. 2015. Innate and adaptive cellular immune responses to mycobacterium tuberculosis infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 5(12):1–20.
- Mescher, A. L. 2013. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. Edisi 13. Ney York: McGraw-Hill Education. *Advances in Difference Equations*.
- Mkhize-Kwitshana, Z. L., M. H. L. Mabaso, dan R. Tadokera. 2017. Helminthiasis : a systematic review of the the immune interactions present in individuals coinfectd with hiv and / or tuberculosis. *Human Helminthiasis*. 65–107.
- Moideen, K., N. P. Kumar, D. Nair, V. V. Banurekha, R. Bethunaickan, dan S. Babu. 2018. Heightened systemic levels of neutrophil and eosinophil granular proteins in pulmonary tuberculosis and reversal following treatment. *Infection and Immunity*. 86(6):1–19.
- Motran, C. C., L. Silvano, L. S. Chiapello, M. G. Theumer, L. F. Ambrosio, X. Volpini, D. P. Celias, dan L. Cervi. 2018. Helminth infections : recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Frontiers in Immunology*. 9:1–12.
- Mulasari, S. A. dan D. Maani. 2013. Hubungan antara kebiasaan penggunaan alat pelindung diri dan personal hygiene dengan kejadian infeksi kecacingan pada petugas sampah di kota yogyakarta. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 12(2):161–170.

- Nhamoyebonde, S. dan A. Leslie. 2014. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*. 209:100–106.
- Nurhalina dan Desyana. 2018. Gambaran infeksi kecacingan pada siswa sdn 1-4 desa muara laung kabupaten murung raya provinsi kalimantan tengah tahun 2017. *Jurnal Surya Medika*. 3(2):41–53.
- Nurjana, M. A. 2015. Faktor risiko terjadinya tuberculosis paru usia produktif (15-49 tahun) di indonesia. *Media Litbangkes*. 25(3):163–170.
- Paniker, C. J. 2018. *Paniker's Textbook of Medical Parasitology*. Edisi 8. New Delhi: Jaypee Brothers medical Publishers.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2004. Pedoman penatalaksanaan tb (konsensus tb). 41:1–55.
- Prakash Babu, S., P. B. Narasimhan, dan S. Babu. 2019. Eosinophil polymorphonuclear leukocytes in tb: what we know so far. *Frontiers in Immunology*. 10:1–5.
- Price, S. A., dan M. P. Standridge. 2006. *Tuberkulosis Paru*. Dalam *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes*. Sixth Edition. USA: Elsevier. Terjemahan oleh B. U. Pendit, H. Hartanto, P. Wulansari, dan D.A. Mahanani. 2006. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi Keenam. Volume 2. Jakarta: EGC.
- Prihanti, G. S., Sulistiyawati, dan I. Rahmawati. 2015. Analisis faktor risiko kejadian tuberkulosis paru. *Saintika Medika*. 11(2):127–132.
- Przybylski, G., A. D browska, M. Pilaczy ska-Cemel, dan D. Krawiecka. 2014. Unemployment in tb patients – ten-year observation at regional center of pulmonology in bydgoszcz, poland. *Medical Science Monitor*. 20:2125–2131.
- Pusarawati, S., B. Ideham, Kusmartisnawati, I. S. Tantular, dan S. Basuki. 2018. *Atlas Parasitologi Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Putra, T. R. I., R. Loesnihari, dan M. Panggabean. 2018. Soil-transmitted helminth infection and eosinophil levels among waste collectors in banda aceh. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 7(2):27–34.
- Rahmadhini, N. S. 2016. Uji Diagnostik Kecacingan antara Pemeriksaan Feses dan Pemeriksaan Kotoran Kuku Pada Siswa SDN 1 Krawangsari Kecamatan Natar Lampung Selatan. *Skripsi*. Bandar Lampung: Program Studi Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

- Ramirez, G. A., M.-R. Yacoub, M. Ripa, D. Mannina, A. Cariddi, N. Saporiti, F. Ciceri, A. Castagna, G. Colombo, dan L. Dagna. 2018. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *BioMed Research International*. 2018:1–28.
- Raviglione, M. C. 2015. *Tuberculosis*. Dalam Harrison's Principles of Internal Medicine. Editor D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, dan J. Loscalzo. New York: McGraw-Hill Education.
- Regina, M. P., R. Halleyantoro, dan S. Bakri. 2018. Perbandingan pemeriksaan tinja antara metode sedimentasi biasa dan metode sedimentasi formol-ether dalam mendeteksi soil-transmitted helminth. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 7(2):527–537.
- Resende Co, T., C. S. Hirsch, Z. Toossi, R. Dietze, dan R. Ribeiro-Rodrigues. 2007. Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-mycobacterium tuberculosis immunity and clinical response to tuberculosis therapy. *Clinical and Experimental Immunology*. 147(1):45–52.
- Rozov, S. M., N. A. Popova, dan E. V Deineko. 2016. Immunity against mycobacterium tuberculosis : defense strategies. *Biology Bulletin Reviews*. 136(2):483–496.
- Rusjdi, S. R. 2009. Respon th2 pada infeksi cacing usus. *Majalah Kedokteran Andalas*. 33(2):94–100.
- Saha, K., A. Bandyopadhyay, A. Sengupta, dan D. Jash. 2013. A rare case of ethambutol induced pulmonary eosinophilia. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 4(4):300–302.
- Scott, M. E. 2008. *Ascaris lumbricoides*: a review of its epidemiology and relationship to other infections. *Annales Nestle*. 66(1):7–22.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia: Dari Sel Ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Sianturi, R. 2014. Analisis faktor yang berhubungan dengan kekambuhan tb paru (studi kasus di bkpm semarang tahun 2013). *Unnes Journal of Public Health*. 3(1):1–10.
- Solá, E., C. Rivera, M. Mangual, J. Martinez, K. Rivera, dan R. Fernandez. 2016. Diabetes mellitus: an important risk factor for reactivation of tuberculosis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. 1–4.
- Strzelak, A., A. Ratajczak, A. Adamiec, dan W. Feleszko. 2018. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation,

allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15(5):1–35.

Sujarweni, V. W. 2015. *Statistik untuk Kesehatan*. Yogyakarta: Penerbit Gava Media.

Sutanto, I., I. S. Ismid, P. K. Sjarifuddin, dan S. Sungkar. 2009. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran*. Edisi Keempat. Cetakan Kedua. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Torok, M. E., E. Moran, dan F. J. Cooke. 2017. *Oxford Handbook of Infectious Disease and Microbiology*. Edisi 2. New York: Oxford University Press.

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003. Sistem Pendidikan Nasional. 8 Juli 2003. Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 4301. Jakarta.

Uyainah, A., A. Yuwono, A. Nawas, B. Wuryaningtyas, B. Sonata, B. Setyaningsih, Darmawan, D. Yuiastanti, D. A. Riana, D. E. Mustikawati, E. Sulistiany, E. Lukitosari, E. Burhan, Erwinas, F. Wirawan, H. Utami, H. Basuki, H. A. Janiar, I. Ediyanto, J. Voskens, J. Tanumiharja, L. Simamora, M. Faralina, Munziarti, N. Rahayu, Novayanti, N. Badriyah, Priyanti, Purwastyastuti, R. Pahlesia, R. Loprang, R. Tambunan, R. Kusumadewi, Reviono, R. Candra, R. E. Hutagalung, S. N. Debatardja, S. Pareira, S. Jatilaksono, S. N. Anisah, S. Kunarisasi, P. S. T., S. Prihatini, S. Kamso, Sulistiyo, Surjana, Suwandi, T. Y. Aditama, T. Salman, T. Haryanto, T. N. Dinihari, T. Kusumastuti, V. Siagian, dan Y. Said. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Valent, P., G. J. Gleich, A. Reiter, F. Roufousse, P. F. Weller, A. Hellmann, G. Metzgeroth, K. M. Leiferman, M. Arock, K. Sotlar, J. H. Butterfield, S. Cerny-Reiterer, M. Mayerhofer, P. Vandenberghe, T. Haferlach, B. S. Bochner, J. Gotlib, H. P. Horny, H. U. Simon, dan A. D. Klion. 2012. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Review of Hematology*. 5(2):157–176.

Wardhani, D. P., dan A. Uyainah. 2016. *Tuberkulosis*. Dalam *Kapita Selekta Kedokteran: Essentials of Medicine*. Edisi Keempat. Volume 2. Jakarta: Media Aesculapius.

Wibisono, E., A. Susilo, dan L. Nainggolan. 2016. *Cacingan*. Dalam *Kapita Selekta Kedokteran: Essentials of Medicine*. Edisi Keempat. Volume 2. Jakarta: Media Aesculapius.

Wickramasinghe, S. N. dan W. N. Erber. 2011. *Normal Blood Cells*. Dalam *Blood and Bone Marrow Pathology*. London: Churchill Livingstone.

Wijaya, A. A. 2012. Merokok dan tuberkulosis. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. 8:18–23.

WHO. 2019. *Soil Transmitted Helminth Infections*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. [Diakses pada 3 Oktober 2019]

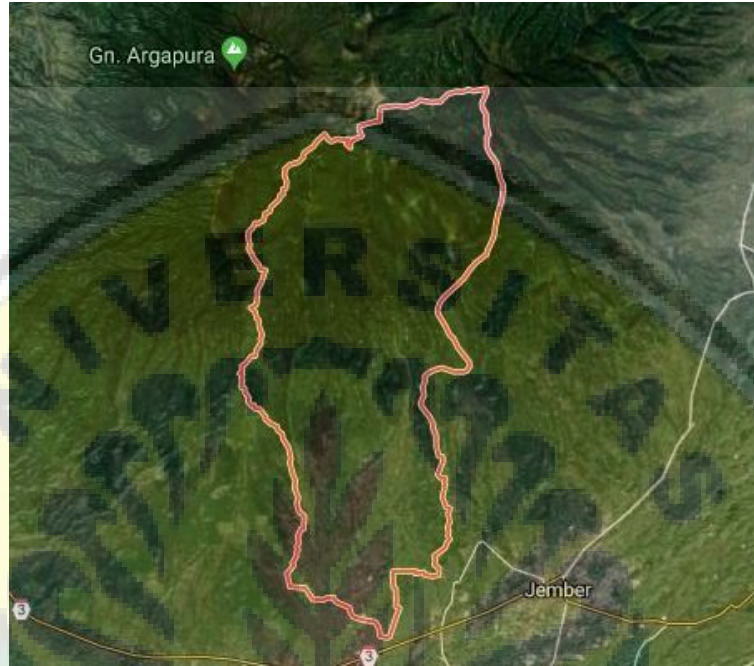
World Health Organization. 2018. *Global Tuberculosis Report 2018*. France: WHO

Yuliana. 2018. Hubungan antara infeksi cacing usus dan tuberkulosis. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 24(67):58–63.



LAMPIRAN

Lampiran 1.1 Kondisi Demografi dan Biodata Kecamatan Panti



Kecamatan Panti merupakan salah satu dari 31 kecamatan yang ada di Kabupaten Jember, Jawa Timur yang terdiri dari 7 desa, yakni Desa Kemuningsari Lor, Desa Glagahwero, Desa Suci, Desa Pakis, Desa Panti, Desa Serut dan Desa Kemiri. Kecamatan Panti memiliki luas wilayah sebesar 9.396 Ha dengan ketinggian 130-700 meter di atas permukaan air laut. Badan Pusat Statistik Kabupaten Jember tahun 2019 menyebutkan bahwa rata-rata curah hujan di Kecamatan Panti sebesar 273 mm²/hari. Lahan persawahan yang ada di wilayah Kecamatan Panti seluas 2.409,3 Ha dan lahan perkebunannya seluas 1.116,7 Ha. Wilayah Kecamatan Panti terdapat penduduk yang terdata sebanyak 62.149 jiwa dengan kepadatan sebanyak 661 jiwa/km² yang tiap rumah tangganya rata-rata dihuni oleh 3 orang. Sumber air yang digunakan untuk konsumsi sebagian besar berasal dari mata air terlindung. Sensus penduduk pada tahun 2010 menunjukkan 10.593 rumah tangga belum memiliki fasilitas tempat buang air besar. Puskesmas Panti adalah fasilitas kesehatan yang ada di Kecamatan Panti tepatnya berlokasi di Desa Pakis dan terdapat 4 puskesmas pembantu lainnya yang ada di Kecamatan Panti. Biodata Panti pada Badan Pusat Statistik akan ditampilkan sebagai berikut.

Tabel 1.1.2 Ketinggian, Luas Wilayah, dan Jarak Kantor Desa ke Kantor Kecamatan, 2018
Table 1.1.2 *Altitude, Area, and Distance of Village Offices to District Offices, 2018*

	Desa <i>Village</i>	Ketinggian Tempat (m) <i>The Height of Place (m)</i>	Luas Area (km ²) <i>Area (km²)</i>	Jarak dari Kantor Desa ke Kantor Kecamatan (km) <i>Distance from Village Office to District Office (km)</i>
	(1)	(2)	(3)	(4)
1	Kemuningsari Lor	130	4,79	5,0
2	Glagahwero	180	2,88	0,1
3	Serut	675	10,64	5,0
4	Panti	215	11,22	2,0
5	Pakis	250	26,97	10,0
6	Suci	450-700	22,80	9,0
7	Kemiri	600	14,66	12,0
Kecamatan Panti			93,96	

1.2. Iklim/ *Climate*

Tabel 1.2.1 Banyaknya Curah Hujan (mm²), Jumlah Hari hujan, dan Rata-rata Curah Hujan (mm²) per hari Menurut Stasiun Pengukur, (2018)
Table 1.2.1 *The Amount of Rainfall (mm²), The Rainfall days, The Average Rainfall (mm) per Day According to Gauging Stations, (2018)*

Stasiun Pengukur <i>Gauging Stations</i>	Banyaknya Curah Hujan (mm ²) <i>The Amount of Rainfall (mm²)</i>	Jumlah Hari Hujan <i>The Rainfall Days</i>	Rata-rata Curah Hujan (mm) <i>The Average Rainfall (mm)</i>
(1)	(2)	(3)	(4)
1. Dam Klatakan	151	151	336
2. Dam Kr Anom	159	127	248
3. Dam Pono	144	133	234
Kecamatan Panti	454	411	273

Tabel 2.4.3 Luas Wilayah (km²), Jumlah Penduduk (jiwa), dan Kepadatan Penduduk Menurut Desa Hasil Proyeksi Penduduk 2018
 Table 2.4.3 Area (km²), Total Population and Population Density According to Village Results of Population Projection 2018

	Desa Village	Luas (km ²) Area (km ²)	Jumlah Penduduk (Jiwa) Total Population (Soul)	Kepadatan Penduduk (Jiwa/ km ²) Population Density (Soul/ km ²)
	(1)	(2)	(3)	(4)
1	Kemuningsari Lor	4,79	6 661	1 391
2	Glagahwero	2,88	5 231	1 816
3	Serut	10,64	12 377	1 163
4	Panti	11,22	10 698	953
5	Pakis	26,97	7 104	263
6	Suci	22,8	11 224	492
7	Kemiri	14,66	8 854	604
	Kecamatan Panti	93,96	62 149	661

Tabel 1.1.3 Luas Sawah Menurut Desa dan Jenis Pengairan (Ha.) 2018
 Table 1.1.3 Paddy Area by Village and Type of Watering (Ha.) 2018

	Desa Village	Luas (Ha.)/ Area			Jumlah Total
		Teknis Technical	Setengah Teknis Half Technical	Non Teknis Non Technical	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1	Kemuningsari Lor	242,90	98,00	16,00	353,00
2	Glagahwero	183,80	-	36,00	219,80
3	Serut	257,00	-	195,00	452,00
4	Panti	135,00	83,00	191,00	409,00
5	Pakis	63,50	148,00	107,00	318,50
6	Suci	226,00	-	153,00	379,00
7	Kemiri	196,00	-	82,00	278,00
	Kecamatan Panti	1 304,20	326,00	780,00	2 410,20

Tabel 3.2.1 Luas Areal Tanaman Perkebunan Menurut Kecamatan dan Jenis Tanaman (ha) di Kabupaten Jember 2018
Table 3.2.1 Planted Area of Estate Crops by Subdistrict and Type of Crops (ha) in Jember Regency 2018

Kecamatan Subdistrict	Kelapa Sawit Oil Palm		Kelapa Coconut		Karet Rubber		Kopi Coffee	
	2017 2018		2017	2018	2017	2018	2017	2018
	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
1 Kencong	-	-	362,7	-	-	-	-	-
2 Gumukmas	-	-	566	-	-	-	-	-
3 Puger	-	-	897,7	-	-	-	-	-
4 Wuluhan	-	-	1320	1 350,00	-	-	-	-
5 Ambulu	-	-	967,5	-	-	-	-	-
6 Tempurejo	-	-	1142	375,50	-	-	14,18	-
7 Silo	-	-	511	-	-	-	3 359,04	-
8 Mayang	-	-	571,81	-	-	-	50,87	-
9 Mumbulsari	-	-	461,74	-	-	-	15,00	-
10 Jenggawah	-	-	737	-	-	-	-	-
11 Ajung	-	-	245,5	-	-	-	-	-
12 Rambipuji	-	-	401	-	-	-	-	-
13 Balung	-	-	271,4	-	-	-	-	-
14 Umbulsari	-	-	567,2	-	-	-	-	-
15 Segiboro	-	-	102,5	-	-	-	-	-
16 Jombang	-	-	96,6	-	-	-	-	-
17 Sumberbaru	-	-	341,5	-	-	-	837,85	-
18 Tanggul	-	-	261,3	-	-	-	959,38	-
19 Bangsalsari	-	-	634,7	553,50	-	-	1 504,50	590,5
20 Panti	-	-	142,4	-	-	-	972,30	-
21 Sukorambi	-	-	138	75,00	-	-	-	-
22 Panti	-	-	235,03	-	-	-	578,90	-
23 Pakusari	-	-	157,82	-	-	-	-	-
24 Kalisat	-	-	313,86	-	-	-	34,12	-
25 Ledokombo	-	-	449,8	-	-	-	449,38	-
26 Sumberjambe	-	-	190,3	-	-	-	392,20	-
27 Sukowono	-	-	276,77	-	-	-	-	-
28 Jelbuk	-	-	236,01	-	-	-	108,81	-
29 Kaliwates	-	-	51,3	38,35	-	-	5,50	-
30 Sumbersari	-	-	54,1	-	-	-	5,50	-
31 Patrang	-	-	345,58	-	-	-	69,20	-
Jember 2018	-	-	13 050,12	2 392,00	-	-	9 342,55	590,5

Desa Village	Rumah Sakit Bersalin/ Rumah Bersalin / Maternity Hospital			Puskesmas/ Public Health Center		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
1 Kemuningsari Lor	-	-	-	-	-	-
2 Glagahwero	-	-	-	-	-	-
3 Serut	-	-	-	-	-	-
4 Panti	-	-	-	-	-	-
5 Pakis	-	-	-	1	1	1
6 Suci	-	-	-	-	-	-
7 Kemiri	-	-	-	-	-	-
Kecamatan Panti	-	-	-	1	1	1

Tabel 2.4.11
Table Banyaknya Rumah Tangga Menurut Desa dan Fasilitas Tempat Buang Air Besar Hasil Sensus Penduduk 2010
Number of Households by Village and Defecation Facility as a Result of the 2010 Population Census

	Desa Village	Fasilitas Tempat Buang Air Besar / Toilet Facilities				Jumlah / Total
		Sendiri / Own	Bersama / Together	Umum / General	Tidak Ada / There is No	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1	Kemuningsari Lor	521	23	33	1 215	1 792
2	Glagahwero	316	20	1	1 016	1 353
3	Serut	1 201	136	34	2 295	3 666
4	Panti	1 055	50	93	1 697	2 895
5	Pakis	199	9	96	1 728	2 032
6	Suci	1 172	33	216	1 619	3 040
/	Kemiri	853	240	258	1 023	2 374
Kecamatan Panti		5 317	511	731	10 593	17 152

Tabel 2.4.10
Table Banyaknya Rumah Tangga Menurut Desa dan Sumber Air Minum Hasil Sensus Penduduk 2010
Number of Households by Village and Drinking Water Source of the 2010 Population Census

	Desa Village	Sumber Air Minum / Drinking Water Source					Sumur tidak Terlindung /Unprotect ed Wells
		Air Kema- san / Bottled Water	Ledeng sampai Rumah / Plumbing to Home	Ledeng Eceran / Retail Plumbing	Pump	Sumur Terlindung /Protected Wells	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
1	Kemuningsari Lor	2	55	3	2	800	43
2	Glagahwero	4	15	-	248	602	162
3	Serut	19	461	359	63	1 296	605
4	Panti	-	12	7	3	1 648	118
5	Pakis	-	177	-	3	39	7
6	Suci	9	209	4	1	514	92
7	Kemiri	2	10	-	-	8	4
Kecamatan Panti		36	939	373	320	4 907	1 031

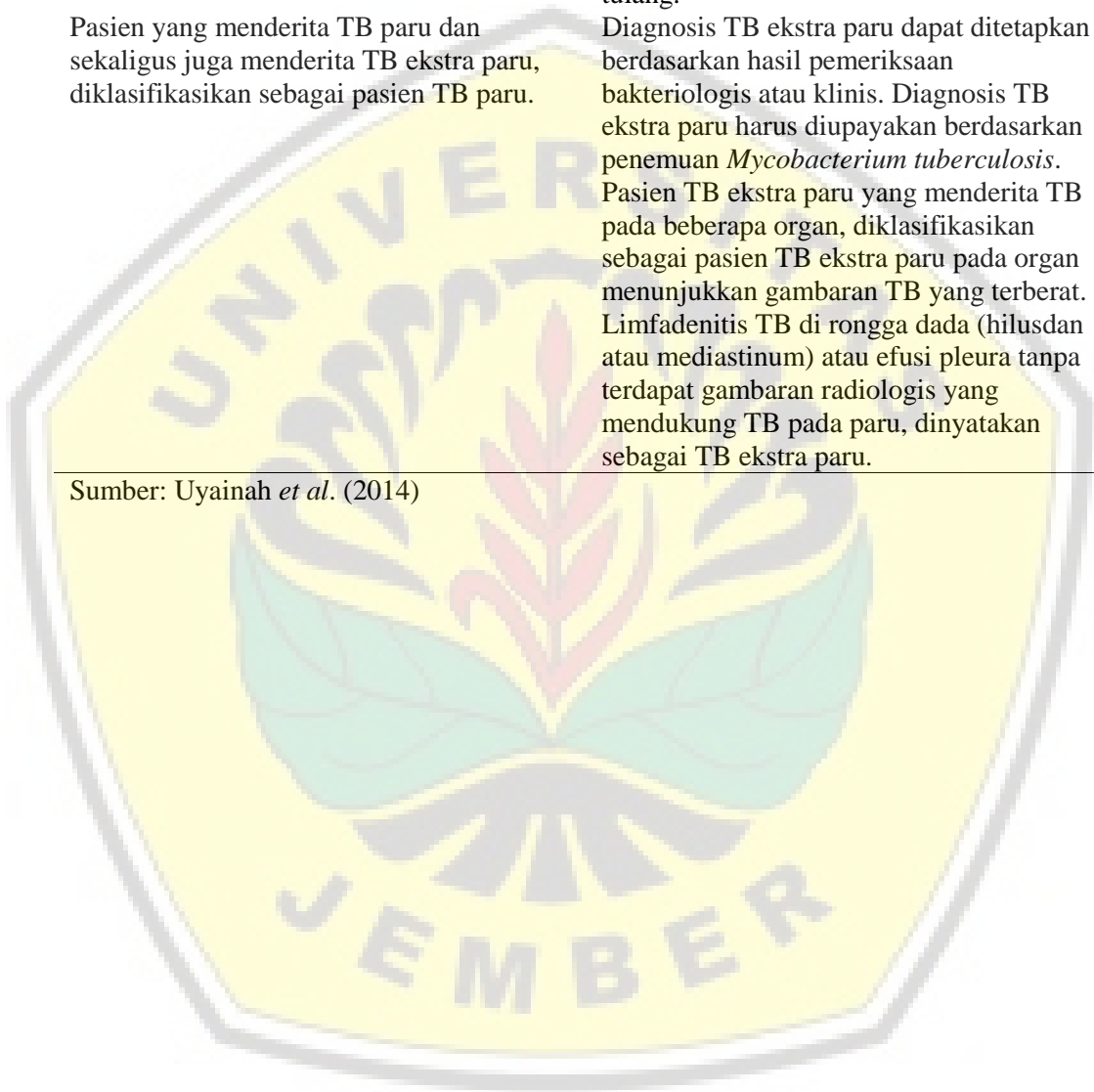
Lanjutan Tabel / *Continued Table* 2.4.11

		Sumber Air Minum / <i>Drinking Water Source</i>					
Desa <i>Village</i>		Mata Air Terlindung/ <i>Protected Spring Water</i>	Mata Air Tak Terlindung / <i>Unprotected Spring Water</i>	Air Sungai / River Water	Air Hujan / Rain Water	Lainnya / the Other	Jumlah / <i>Total</i>
(1)		(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
1	Kemuningsari Lor	852	32	2	-	1	1 792
2	Glagahwero	244	16	5	-	57	1 353
3	Serut	525	306	7	-	25	3 666
4	Panti	1 082	17	4	-	4	2 895
5	Pakis	1 520	231	-	-	55	2 032
6	Suci	647	1 561	3	-	-	3 040
7	Kemiri	1 893	456	1	-	-	2 374
Kecamatan Panti		6 763	2 619	22	-	142	17 152

Lampiran 2.2 Tabel Klasifikasi TB Berdasarkan Lokasi Anatomi

TB paru	TB ekstra paru
Terjadi pada parenkim (jaringan) paru. TB Milier dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru.	Terjadi pada organ selain paru, misalnya: pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang.
Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.	Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstra paru harus diupayakan berdasarkan penemuan <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Pasien TB ekstra paru yang menderita TB pada beberapa organ, diklasifikasikan sebagai pasien TB ekstra paru pada organ menunjukkan gambaran TB yang terberat. Limfadenitis TB di rongga dada (hilus dan atau mediastinum) atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru, dinyatakan sebagai TB ekstra paru.

Sumber: Uyainah *et al.* (2014)



Lampiran 2.3 Tabel Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Riwayat Pengobatan Sebelumnya

Riwayat Pengobatan	Penjelasan
Kasus baru	Pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan (< dari 28 dosis).
Kasus kambuh (<i>relaps</i>)	Pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi).
Kasus putus berobat (<i>default</i>)	Pasien yang pernah diobati dan dinyatakan <i>lost to follow up</i>
Kasus gagal terapi (<i>failure</i>)	Pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.
Lain-lain	Pasien TB yang pernah diobati namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

Sumber: Uyainah *et al.* (2014)

Lampiran 2.4 Tabel Klasifikasi Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Uji Kepekaan Obat

Kepekaan Obat	Penjelasan
Mono resistan (TB MR)	Resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja.
Poli resistan (TB PR)	Resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan.
Multi drug resistan (TB MDR)	Resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan.
Extensive drug resistan (TB XDR)	TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin).
Resistan Rifampisin (TB RR)	Resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotif (tes cepat) atau metode fenotif (konvensional).

Sumber: Uyainah *et al.* (2014)

Lampiran 2.5 Klasifikasi Pasien Tuberkulosis Berdasarkan Status HIV

Status HIV	Penjelasan
HIV + (ko-infeksi TB/HIV)	Hasil tes HIV positif sebelumnya atau sedang mendapatkan ARV dan hasil tes HIV positif saat terdiagnosis TB.
HIV -	Hasil tes HIV negatif sebelumnya atau hasil tes HIV negatif saat terdiagnosis TB.
Status HIV tidak diketahui	Pasien TB tanpa ada bukti pendukung hasil tes HIV saat diagnosis TB ditetapkan.

Sumber: Uyainah *et al.* (2014)



Lampiran 3.6 Lembar Persetujuan Etik (*Ethical Clearance*)

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVESITAS JEMBER
MEDICAL FACULTY OF JEMBER UNIVERSITY

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
"ETHICAL EXEMPTION"

No.1.358/h.25.1.11/KE/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Nisrina Salsabila Firmansyah
Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas Jember
Name of the Institution

Dengan judul:
Title

"Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi Soil-Transmitted Helminths di Kecamatan Panti, Jember"

"The Difference of Eosinophil Amount in Tuberculosis Patients With and Without Soil-Transmitted Helminths Co-infection in Panti District, Jember"

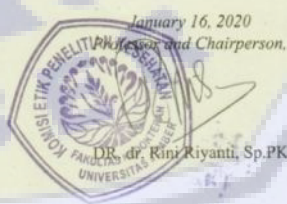
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 16 Januari 2020 sampai dengan tanggal 16 Januari 2021.

This declaration of ethics applies during the period January 16, 2020 until January 16, 2021.

January 16, 2020
Professor and Chairperson,
DR. dr. Rini Riyanti, Sp.PK



Lampiran 3.7 Lembar Persetujuan Dinas Kesehatan

PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
DINAS KESEHATAN

Jl. Srikoyo I/03 Jember Telp. (0331) 487577 Fax (0331) 426624 JSC FAI: (0331) 425222
Website : ainkes.jemberkab.go.id
E-mail : sikdajember@yahoo.co.id, dinkesjemberkab@gmail.com

JEMBER Kode Pos 68111

Jember, 19 Agustus 2019

Nomor : 440 / 16905 / 311 / 2019
Sifat : Penting
Lampiran : -
Perihal : Penelitian

Kepada :
Yth. Sdr. Kepala Bidang Pencegahan dan P2
Dinas Kesehatan Kab. Jember
Plt. Kepala Puskesmas
di
JEMBER

Menindak lanjuti surat Badan Kesatuan Bangsa Politik dan Linmas Kabupaten Jember Nomor : 072/1970/415/2019, Tanggal 08 Agustus 2019, Perihal Penelitian, dengan ini harap saudara dapat memberikan data seperlunya kepada :

Nama / NIM : Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes / 197406042001122002
1. Alif Wahyu Aji Binangkit 6. Nisrina Salsabila Firmansyah
2. Nadya Eka Fitri 7. Widhiasari Normaningtyas
3. Lailatis Shofia 8. Alfian Zulkifli Rhamadana K
4. Nita Alfianti 9. M. Elvinsyah Zidane
5. Ellen Octavironita 10. M. Alif Taryafi

Alamat : Jl. Kalimantan No. 37 kampus Tegal Boto Jember
Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Keperluan : Melaksanakan Penelitian, Terkait:
Ko-Infeksi Cacing Usus dan Faktor Faktor Resikonya pada
Pasien TB di Kabupaten Jember
Waktu : 19 Agustus 2019 s/d 19 Oktober 2019
Pelaksanaan
Lokasi Pelaksanaan : Puskesmas (Bangsalsari, Puger, Umbulsari, Kaliwates,
Jenggawah, Tanggul, Panti, Tempurejo, Kalisat, Wuluhan,
Sumbersari, Patrang)


Sehubungan dengan hal tersebut pada prinsipnya kami tidak keberatan, dengan catatan:

1. Penelitian ini benar-benar untuk kepentingan penelitian
2. Tidak dibenarkan melakukan aktifitas politik
3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan
4. Menyerahkan hasil kegiatan studi terkait dalam bentuk Softcopy / CD ke Sub Bag Program dan Informasi Dinas Kesehatan Kab. Jember

Selanjutnya Saudara dapat memberi bimbingan dan arahan kepada yang bersangkutan.

Demikian dan atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

**PH. KEPALA DINAS KESEHATAN
KABUPATEN JEMBER**
Ka. Bid. Pencegahan & Pengendalian Penyakit


DIAH KUSWORINI INDRIASWATI, S.KM, M.Si
Pembina (IV/a)
NIP. 19680929 199203 2 014

Tembusan:
Yth. Sdr. Yang bersangkutan
di Tempat

Lampiran 3.8 Lembar Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Alamat : Jalan Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto, Kotak Pos Jember 68121
Telp./Fax. (0331) 337877, 324446, *Faksimili (0331) 337877
E mail : fk@unej.ac.id / www.fk.unej.ac.id

SURAT REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 242 /UN25.1.11/PT/2020

Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember di bawah ini:

Nama : Nisrina Salsabila Firmansyah
NIM. : 162010101080
Angkatan : 2016

Judul Skripsi : **Perbedaan Jumlah Eosinofil pada Pasien Tuberkulosis dengan dan Tanpa Ko-Infeksi Soil-Transmitted Helminths Di Kecamatan Panti, Jember**

Bersama ini kami merekomendasikan dan menyatakan “ Bebas Plagiasi “
Demikian surat rekomendasi ini, atas perhatian saudara kami mengucapkan terima kasih.

21 JAN 2020
Komisi Bimbingan KTI & Publikasi
Ketua,




dr. Ancah Caesarina Novi M. Ph.D
NIP. 19820309 200812 2 002

Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes
NIP. 19740604 200112 2 002

Lampiran 3.9 Lembar Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan Calon Subjek penelitian Penelitian

LEMBAR PENJELASAN UNTUK MENDAPATKAN PERSETUJUAN CALON SUBJEK PENELITIAN PENELITIAN

Saya, Nisrina Salsabila Firmansyah NIM 162010101080, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dengan ini meminta bapak/ibu/mbak/mas/adik bersama dengan subjek penelitian lain yang memenuhi kriteria yakni tidak berusia 0-12 tahun, tidak sedang hamil, tidak meminum obat cacing dalam kurun waktu 3 bulan sebelum pengumpulan data, tidak sakit parah dan dapat merespon saat wawancara, tidak mengalami penyakit immunosupresif kronis (HIV/AIDS, SLE), serta bersedia menandatangani lembar persetujuan untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian saya yang berjudul “Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* di Kecamatan Panti, Jember”. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah pasien tuberkulosis dengan infeksi penyerta oleh cacing usus di Kecamatan Panti serta mengetahui perbedaan jumlah eosinofil, yang merupakan salah satu jenis sel darah putih, antara pasien tuberkulosis tanpa infeksi penyerta dan dengan infeksi penyerta berupa cacing usus di Kecamatan Panti, Kabupaten Jember. Penelitian ini memerlukan darah dan feses yang diambil satu kali saja dari pasien TB untuk diperiksa ada tidaknya telur cacing dan jumlah eosinofil dalam darah pasien.

Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Dinas Kesehatan, Kepala Puskesmas terkait dan Bangkesbangpol Jember. Jika bapak/ibu bersedia ikut dalam penelitian ini, darah bapak/ibu/mbak/mas/adik akan diambil oleh tenaga ahli sebanyak 5 mL dan kami juga akan memberikan pot untuk menampung tinja (feses) yang nantinya akan kami periksa apakah ada/tidak telur cacing di dalamnya. Tinja yang diambil untuk sampel tidak boleh terkena air kencing ataupun air dari jamban dan dimasukkan dalam pot yang sudah diberikan. Pemeriksaan darah dari bapak/ibu/mbak/mas/adik akan dilakukan di Lab. Patologi Klinik FK UNEJ dan pemeriksaan tinja dari bapak/ibu/mbak/mas/adik akan dilakukan di Lab.

Parasitologi FK UNEJ. Selain itu, kami akan menanyakan beberapa pertanyaan kepada bapak/ibu/mbak/mas/adik untuk dijawab sejujur-jujurnya. bapak/ibu/mbak/mas/adik tidak perlu khawatir karena identitas dan jawaban pertanyaan akan dijaga kerahasiaannya.

Pengambilan pot yang berisi tinja akan dilakukan sesuai perjanjian antara bapak/ibu/mbak/mas/adik dengan peneliti. Pengambilan darah dilakukan setelah mendapatkan penjelasan dan disetujui oleh bapak/ibu/mbak/mas/adik. Cara pengambilan sampel darah dari bapak/ibu adalah dengan menggunakan spuit 5 ml sekali pakai dan bebas kuman. Darah diambil dari pembuluh darah di lengan. Cara ini mungkin akan menyebabkan sedikit rasa nyeri di tempat suntikan, tetapi bapak/ibu/mbak/mas/adik tidak perlu khawatir karena tidak akan menimbulkan dampak apapun setelah pengambilan darah karena dilakukan dengan tindakan medis yang bebas kuman oleh tenaga medis yang berpengalaman.

Keuntungan yang bapak/ibu/mbak/mas/adik peroleh dengan keikutsertaan bapak/ibu/mbak/mas/adik dalam penelitian kami adalah bapak/ibu/mbak/mas/adik telah berperan nyata dalam upaya pencegahan penyebaran penyakit infeksi cacing dan TB, sehingga dapat menanggulangi dan mengurangi angka penyakit tersebut di wilayah bapak/ibu/mbak/mas/adik. Pemeriksaan yang dilakukan juga merupakan deteksi dini dari penyakit tersebut dan akan dilakukan pengobatan apabila ditemukan infeksi cacing.

Bapak/ibu/mbak/mas/adik yang bersedia diambil darahnya akan mendapatkan kompensasi berupa pemberian susu dan roti. Walaupun tindakan pengambilan darah kecil kemungkinannya menimbulkan efek samping yang serius, apabila didapatkan gejala efek samping setelah tindakan pengambilan darah, biaya pengobatan ditanggung oleh peneliti. Oleh karena itu, apabila didapatkan efek samping dari tindakan medis tersebut, bapak/ibu/mbak/mas/adik bisa menghubungi Nisrina Salsabila Firmansyah, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember, di nomor telpon : 081916204120.

Apabila ada prosedur yang belum jelas, bapak/ibu/mbak/mas/adik dapat menanyakannya dan meminta penjelasan kembali kepada peneliti. Seandainya bapak/ibu/mbak/mas/adik tidak menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian

ini, maka bapak/ibu/mbak/mas/adik boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu bapak/ibu/mbak/mas/adik tidak akan dikenai sanksi atau konsekuensi apapun. Nama dan jati diri bapak/ibu/mbak/mas/adik akan tetap dirahasiakan.



Lampiran 3.10 Lembar Persetujuan Menjadi Subjek penelitian**LEMBAR PERSETUJUAN MENJADI SUBJEK PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : _____
 Umur/ Jenis Kelamin : _____ Th. / Laki-laki Perempuan
 Alamat : _____
 No. Telepon : _____

Dengan ini sesungguhnya saya menyatakan:

SETUJU/TIDAK SETUJU*

untuk menjadi subjek penelitian dari:

Nama : Nisrina Salsabila Firmansyah
NIM : 162010101080
Pembimbing : Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes.
dr. Angga Mardro Raharjo, Sp.P.

dengan judul penelitian **“Perbedaan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Tuberkulosis Dengan dan Tanpa Ko-infeksi *Soil-Transmitted Helminths* di Kecamatan Panti, Jember”**. Saya telah mengerti sepenuhnya tentang apa yang tercantum dalam lembar persetujuan di atas dan yang telah dijelaskan oleh peneliti tentang tujuan dan manfaat penelitian serta risiko yang ditimbulkan oleh tindakan medis yang dilakukan. Saya telah diberikan kesempatan untuk menanyakan hal-hal yang belum jelas dan telah diberikan jawaban dengan jelas dan benar. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapatkan jawaban dari peneliti.

*(Coret yang tidak perlu)

Tanggal/Bulan/Tahun:.....

Peneliti

Yang Membuat Pernyataan

(Nisrina Salsabila Firmansyah)

()

Lampiran 3.11 Dokumentasi Proses Pengerjaan Sampel



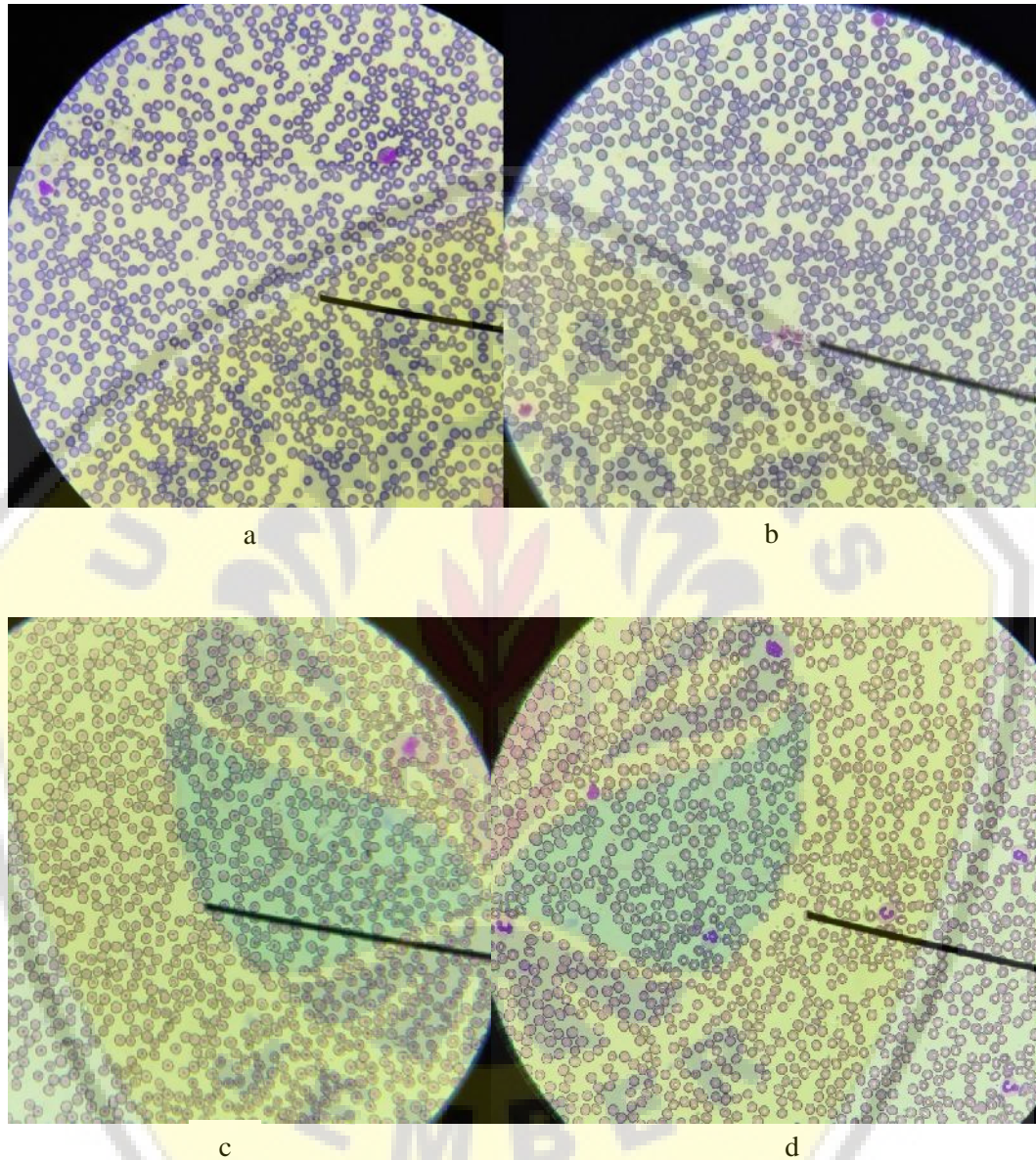
Pemeriksaan Hapusan Darah Tepi



Pemeriksaan Feses

Lampiran 4.12 Tabel Jumlah Sel Eosinofil dari Hitung Jenis Leukosit

Kode Sampel	Jumlah Eosinofil (%)	Keterangan
E.3	2	Normal
E.4	8	Meningkat
E.6	1	Normal
E.9	2	Normal
E.11	7	Meningkat
E.13	8	Meningkat
E.14	3	Normal
E.15	8	Meningkat
E.16	1	Normal
E.17	1	Normal
E.18	4	Normal
E.19	4	Normal
E.20	2	Normal
E.21	2	Normal
E.22	5	Meningkat
E.23	2	Normal
E.24	9	Meningkat
E.25	3	Normal
E.26	5	Meningkat
E.27	5	Meningkat
E.30	5	Meningkat
E.32	6	Meningkat
E.34	2	Normal
E.36	1	Normal

Lampiran 4.13 Hasil Pengamatan Hapusan Darah Tepi Pada Perbesaran 40x

- Tampakan sel leukosit eosinofil dan neutrofil segmen
- Tampakan sel leukosit eosinofil yang sitoplasmanya lisis, neutrofil segmen dan limfosit
- Tampakan sel leukosit monosit
- Tampakan sel leukosit limfosit, neutrofil segmen dan stab

Lampiran 4.14 Hasil Analisis Uji *Mann Whitney***Mann-Whitney Test**

Ranks				
Status	N	Mean Rank	Sum of Ranks	
Jumlah Positif	3	11.50	34.50	
Negatif	21	12.64	265.50	
Total	24			

Test Statistics^a

	Jumlah
Mann-Whitney U	28.500
Wilcoxon W	34.500
Z	-.306
Asymp. Sig. (2-tailed)	.759
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805 ^b

a. Grouping Variable: Status

b. Not corrected for ties.