



**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 ANTARA PEKEBUN
YANG SEHAT DAN TERINFESTASI *Ascaris
lumbricoides* DI RURAL JEMBER**

SKRIPSI

oleh

**Adiz Dwiputra Rahmadhan Amanullah
NIM 162010101091**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 ANTARA PEKEBUN
YANG SEHAT DAN TERINFESTASI *Ascaris
lumbricoides* DI RURAL 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

Adiz Dwiputra Rahmadhan Amanullah
NIM 162010101091

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, dengan segala karunia dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan tepat waktu serta Nabi Muhammad SAW yang selalu jadi panutan dalam hidup saya.
2. Orang tua tersayang, Dewi Kurniati, Ismed Djafar Nasoetion, dan kakak Rizki Aziz Amanullah serta seluruh anggota keluarga besar saya karena telah mendukung dan mendoakan saya dalam mengerjakan skripsi ini.
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember karena telah mendidik dan memberikan ilmu kepada saya untuk menyelesaikan skripsi ini.

MOTO

*Hidup itu seperti permainan, pahami
aturan mainnya*



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adiz Dwiputra R. A.

NIM : 162010101091

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul “Perbedaan Kadar Interleukin-4 antara Pekebun yang Sehat dan Terinfestasi *Ascaris lumbricoides* di Rural Jember” ialah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali beberapa kutipan yang telah saya ambil dan telah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan kepada institusi mana pun, dan bukan hasil plagiasi. Saya bertanggung jawab atas kebenaran isi karya tulis ilmiah saya dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta saya bersedia mendapatkan sanksi apabila ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember,
Yang menyatakan,

Adiz Dwiputra R. A.
NIM 162010101091

SKRIPSI

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 ANTARA PEKEBUN
YANG SEHAT DAN TERINFESTASI *Ascaris
lumbricoides* DI RURAL JEMBER**

oleh
Adiz Dwiputra R. A.
162010101091

Pembimbing

Dosen Pembimbing 1 : dr. Yudha Nurdian, M.Kes
Dosen Pembimbing 2 : dr. Dina Helianti, M.Kes

PENGESAHAN

Skripsi dengan judul “Perbedaan Kadar Interleukin-4 antara Pekebun yang Sehat dan Terinfestasi *Ascaris lumbricoides* di Rural Jember” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Selasa, 31 Desember 2019

tempat : Ruang Sempro Gedung Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim penguji,

Ketua

Anggota I

Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes.
NIP. 19740604 200501 2 001

dr. M. Ali Shodikin, M.Kes., Sp.A.
NIP. 19770625 200501 1 002

Anggota II

Anggota III

dr. Yudha Nurdian, M.Kes.
NIP. 19711019 199903 1 001

dr. Dina Helianti, M.Kes.
NIP. 19741104 200012 2 001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.
NIP 197304241999031002

RINGKASAN

Perbedaan Kadar Interleukin-4 antara Pekebun yang Sehat dan Terinfestasi *Ascaris lumbricoides* di Rural Jember; Adiz Dwiputra Rahmadhan Amanullah; 162010101091; 2019; 54 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Ascaris lumbricoides merupakan salah satu nematoda yang sering menginfestasi manusia di dunia. Nematoda tersebut membutuhkan tanah sebagai bagian dari daur hidupnya dan sebagai jalur penularan infeksi, sehingga manusia yang sering kontak dengan tanah akan meningkatkan risiko terinfestasi *A. lumbricoides*. Pekebun merupakan salah satu pekerjaan yang sering kontak langsung dengan tanah sehingga bekerja sebagai pekebun akan meningkatkan risiko terinfestasi *A. lumbricoides*. Adanya *A. lumbricoides* di dalam tubuh akan merangsang respons imun Th2, salah satu sitokin yang berperan penting dalam respons imun tersebut ialah IL-4. Interleukin-4 akan merangsang diferensiasi Th2, dilain sisi Th2 yang dihasilkan tersebut akan menyekresikan IL-4 sehingga kadar IL-4 dan Th2 akan meningkat selaras. Hal tersebut membuat IL-4 disebut sebagai *prototype/signature* Th2. Penelitian IL-4 pada komunitas pekebun askariasis belum banyak diteliti di Indonesia, khususnya di Jember. Perlu dilakukan penelitian mengenai perbedaan kadar IL-4 antara pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides*.

Jenis penelitian ini berupa analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Populasi penelitian ini ialah pekebun yang telah bersedia menjadi responden dan bekerja di wilayah perkebunan Gunung Pasang, Sumber Wadung, dan Garahan Kidul. Besar sampel pada penelitian ini ialah 40 sampel, terdiri dari kelompok askariasis sebanyak 20 sampel dan kelompok sehat sebanyak 20 sampel. Pekebun tersebut diambil plasma darahnya untuk dijadikan unit eksperimen. Kadar IL-4 setiap kelompok dihitung menggunakan metode ELISA di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hasil analisis univariat mengenai kadar IL-4 menunjukkan bahwa nilai rata-rata dan median kadar IL-4 pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* lebih

tinggi dibandingkan pekebun yang sehat. Hasil uji *Mann Whitney* mengenai kadar IL-4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kadar IL-4 pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* dan pekebun yang sehat secara statistik. Kedua hasil analisis tersebut memberikan kesimpulan bahwa kadar IL-4 pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* lebih tinggi dibandingkan kadar IL-4 pekebun yang sehat.



PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Perbedaan Kadar Interleukin-4 antara Pekebun yang Sehat dan Terinfeksi *Ascaris lumbricoides* di Rural Jember”. Karya ilmiah ini disusun guna melengkapi tugas akhir dan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1).

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

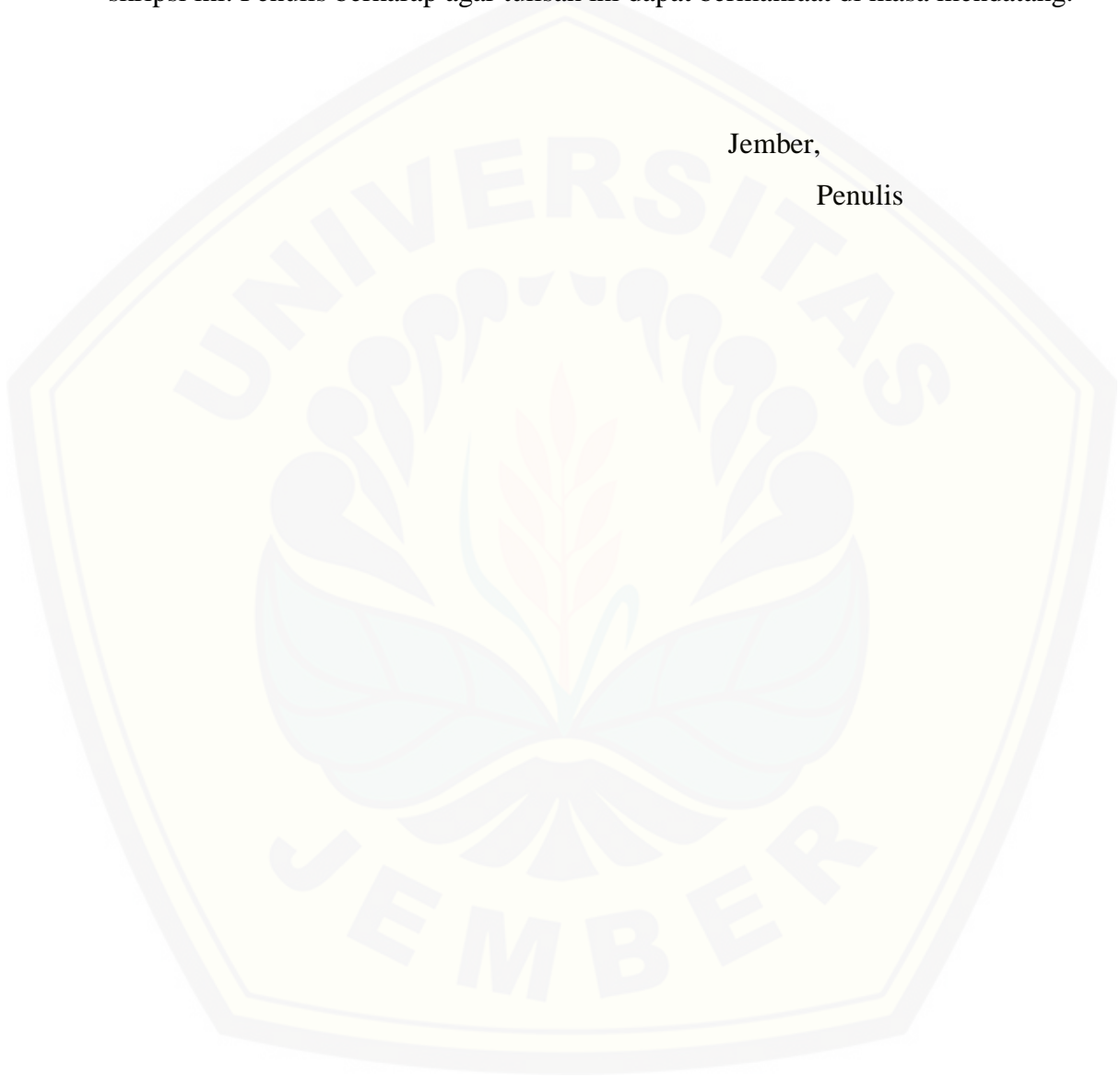
1. kedua orang tua karena telah merawat dan mendidik saya hingga saat ini;
2. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA. selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Jember;
3. dr. Yudha Nurdian, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Utama, dr. Dina Helianti, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah sangat telaten membimbing saya dan menjadi suluh nan tak kunjung padam dalam gelap selama proses penyusunan tugas akhir ini;
4. Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes., selaku Dosen Penguji Utama, dr. M. Ali Shodikin, M.Kes., Sp.A. selaku Dosen Penguji Anggota, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan membina saya dalam menyelesaikan skripsi ini;
5. teman-teman dekat saya Dhimas dan Danang yang telah bersedia menjadi mahasiswa pembimbing saya;
6. teman-teman dekat saya Fellen, Maula, Affa, dkk yang telah menyemangati saya dalam mengerjakan skripsi ini;
7. seluruh teman-teman seangkatan dan seperjuangan 2016 (Ligamen);
8. mbak Tsintani sebagai kakak NIM saya dan Zhafira, Linda, Kintan sebagai adik-adik NIM saya, yang telah menyemangati saya dalam mengerjakan skripsi ini;
9. adik-adik kelas SMA saya, para pejuang bhawikarsu;

10. seluruh tenaga kependidikan, staf, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap agar tulisan ini dapat bermanfaat di masa mendatang.

Jember,

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Aspek Umum <i>Ascaris lumbricoides</i>	5
2.1.1 Morfologi	5
2.1.2 Daur Hidup	9
2.2 Peranan <i>A. suum</i> dalam Penelitian Askariasis	11
2.3 Interleukin-4	13
2.4 Respons Imun pada Askariasis	14
2.5 Respons Imun Akut dan Kronis pada Askariasis	16
2.6 Kerangka Konsep	18
2.7 Hipotesis	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	20

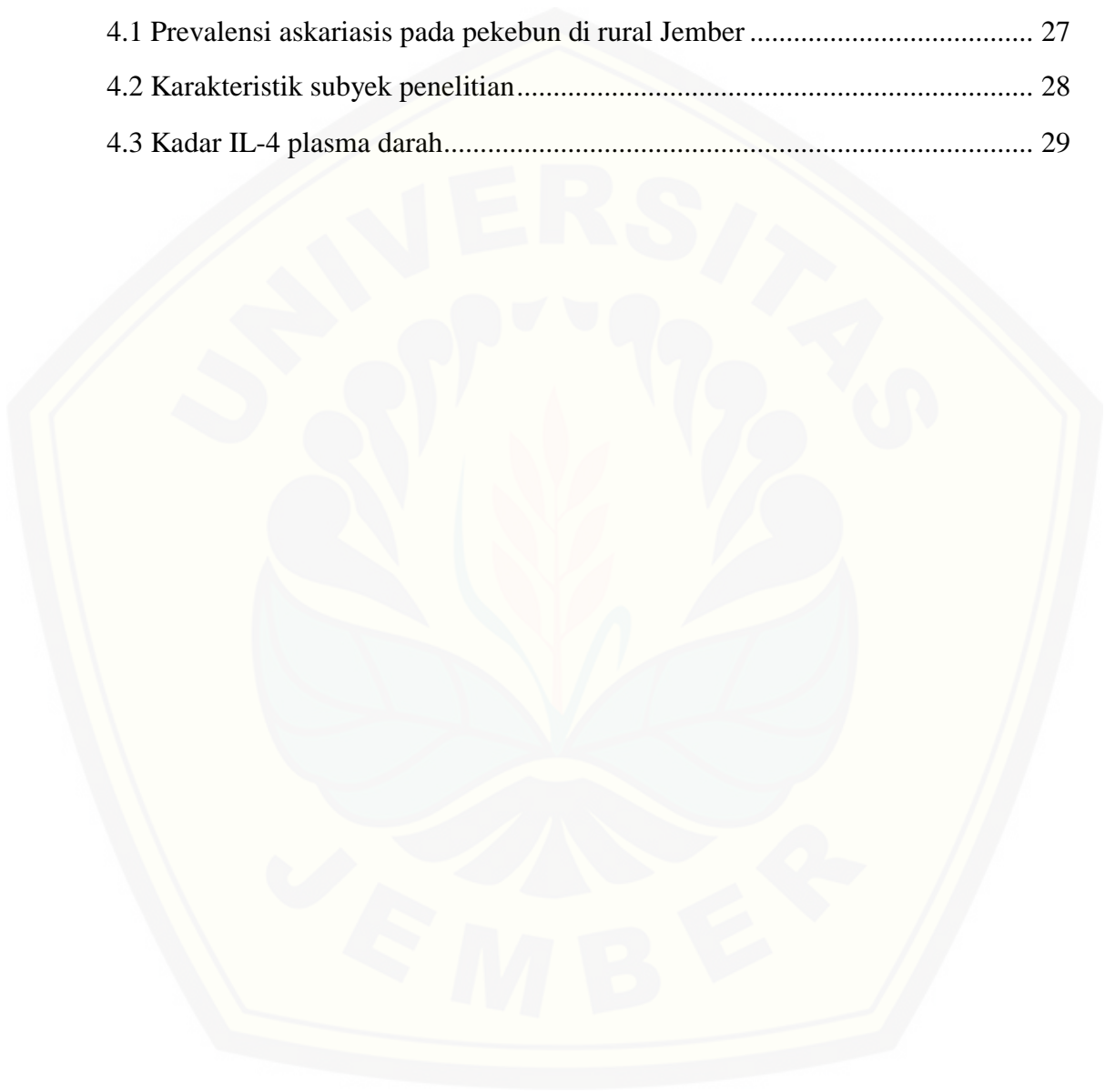
3.2.1	Tempat Penelitian	20
3.2.2	Waktu Penelitian.....	20
3.3	Populasi dan Sampel	20
3.3.1	Populasi Penelitian.....	20
3.3.2	Sampel Penelitian	20
3.4	Jenis Data	21
3.5	Definisi Operasional Variabel dan Skala Pengukuran	22
3.6	Instrumen Penelitian.....	22
3.7	Prosedur penelitian	23
3.7.1	Uji Kelayakan Etik.....	23
3.7.2	Cara Kerja.....	23
3.8	Analisis Data dan Pengujian Hipotesis.....	24
3.9	Alur Penelitian.....	26
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1	Hasil Penelitian.....	27
4.1.1	Prevalensi Askariasis pada Pekebun di Rural Jember	27
4.1.2	Karakteristik Subyek Penelitian.....	27
4.1.3	Kadar IL-4 dan Perbedaannya antara Pekebun Sehat dan Pekebun Askariasis	28
4.2	Pembahasan	29
4.2.1	Prevalensi Askariasis di Rural Jember.....	29
4.2.2	Karakteristik Sampel Penelitian.....	30
4.2.3	Respons Imun Th2 (Kadar IL-4)	31
4.2.4	Keterbatasan Penelitian.....	33
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	34
5.1	Kesimpulan	34
5.2	Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA		35
LAMPIRAN.....		42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Cacing dewasa <i>A. lumbricoides</i>	6
2.2 Detail struktur cacing dewasa <i>A. lumbricoides</i>	7
2.3 Morfologi telur <i>A. lumbricoides</i>	9
2.4 Daur hidup <i>A. lumbricoides</i> pada manusia	11
2.5 Daur hidup <i>A. suum</i> pada babi	13
2.6 Kerja sama IgE dengan eosinofil	16
2.7 Respons imun terhadap askariasis.....	17
2.8 Skema kerangka konsep.....	18
3.1 Alur penelitian.....	26

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Definisi operasional	22
4.1 Prevalensi askariasis pada pekebun di rural Jember	27
4.2 Karakteristik subyek penelitian.....	28
4.3 Kadar IL-4 plasma darah.....	29



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Lembar Persetujuan Etik Payung	42
3.2 Surat Layak Etik.....	45
3.3 Surat Tugas Keris	46
4.1 Kurva Standard.....	47
4.2 Nilai Standard ELISA	48
4.3 Dokumentasi Pengukuran dengan Metode ELISA	49
4.4 Nilai Absorban pada ELISA <i>Reader</i>	51
4.5 Hasil SPSS Uji Normalitas.....	52
4.6 Hasil SPSS Uji <i>Mann Whitney</i>	53
4.7 Kadar IL-4 Plasma Darah.....	54

DAFTAR SINGKATAN

ABA	: <i>Ascaris Body-Fluid Allergen</i>
ADCC	: <i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
APD	: Alat Pelindung Diri
<i>et al</i>	: <i>et alii</i>
IBDs	: <i>Inflammatory Bowel Diseases</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: Interleukin
kDa	: kilo Dalton
kb	: kilo <i>base pair</i>
Kemenkes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
PHBS	: Perilaku Hidup Bersih dan Sehat
T1DM	: <i>Type 1 Diabetes or Metabolic Disease</i>
Th	: T helper
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ascaris lumbricoides merupakan salah satu nematoda yang sering menginfestasi manusia di dunia. Wang *et al.* (2015) menyatakan bahwa ada sekitar 807 juta orang di dunia telah terinfestasi *A. lumbricoides* dan 69% dari angka tersebut berasal dari Benua Asia. Negara beriklim tropis dan subtropis diduga memiliki prevalensi lebih tinggi dibandingkan dengan negara beriklim lain (Bundy *et al.*, 2017). Indonesia merupakan salah satu negara beriklim tropis sehingga prevalensi askariasis di Indonesia lebih tinggi dibandingkan negara beriklim lain. Pullan *et al.* (2014) menyatakan bahwa prevalensi askariasis di wilayah Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 10-20%.

Berprofesi sebagai pekebun di negara yang beriklim tropis seperti Indonesia akan meningkatkan risiko terinfestasi *A. lumbricoides*. Pekebun merupakan salah satu pekerjaan yang sering kontak langsung dengan tanah. Tanah digunakan oleh *A. lumbricoides* untuk mematangkan telurnya dan sebagai jalur penularan infeksi (Betson dan Stothard, 2016; Nurdian dan Kurniawati, 2005). Semakin sering pekebun kontak langsung dengan tanah, maka semakin tinggi kemungkinan telur *A. lumbricoides* mengontaminasi kuku tangan pekebun dan termakan oleh pekebun. Penelitian Rahmawati (2018) menyatakan bahwa adanya hubungan antara gaya hidup yang buruk dan kejadian askariasis. Jember merupakan salah satu wilayah yang terkenal dengan perkebunan yang tanahnya terkontaminasi oleh telur *A. lumbricoides*. Penelitian Primadana (2018), menunjukkan bahwa 18,2% pekebun yang hidup di wilayah perkebunan Jember terinfestasi *A. lumbricoides*. Angka kontaminasi tanah oleh telur *A. lumbricoides* di Jember tergolong cukup tinggi, yaitu sebesar 29,4% baik di musim kemarau maupun hujan (Nurdian, 2004). Muttaqien (2019) menyatakan bahwa tanah di wilayah perkebunan Jember telah terkontaminasi oleh telur *A. lumbricoides* dengan angka kontaminasi sebesar 29,41%.

Manusia yang terinfestasi *A. lumbricoides* akan membuat produktifitas kerja menurun. Manusia yang terinfestasi *A. lumbricoides* akan kehilangan kalori

dan protein dari makanan yang dimakan. Hal tersebut dapat terjadi karena *A. lumbricoides* menyerap kalori dan protein (Eidwina *et al.*, 2016). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) (2017) memperkirakan bahwa kerugian akibat hilangnya kalori dan protein pada penderita askariasis sebesar 177,5 miliar rupiah per tahun. Hilangnya protein dan kalori tersebut akan berdampak pada penurunan produktifitas manusia.

Adanya *A. lumbricoides* di dalam tubuh manusia akan merangsang respons imun T helper tipe 2 (Th2) (Gazzinelli-Guimaraes dan Nutman, 2018). Salah satu sitokin yang memiliki peranan penting dalam imunitas Th2 ialah Interleukin-4 (IL-4) (Zhu, 2015). Sitokin ini akan merangsang diferensiasi Th0 menjadi Th2. Th2 yang terbentuk akan merangsang sel B untuk mengeluarkan antibodi, seperti IgE. Antibodi ini akan berkerja sama dengan sel-sel imun tubuh untuk membasmi keberadaan *A. lumbricoides* (Gazzinelli-Guimaraes dan Nutman, 2018). Selain itu, Th2 juga memiliki fungsi menghasilkan sitokin yang salah satunya ialah IL-4, oleh karena itu IL-4 dapat dikatakan sebagai *prototype/signature* sitokin Th2 (Luzina *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian lain telah menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-4 pada penderita askariasis. Penelitian Hermawati *et al.*, (2016) membuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-4 sebesar 1,6 kali pada orang yang askariasis dibandingkan dengan yang tidak askariasis. Penelitian Shalaby dan Shalaby, (2016) pada anak-anak di Mesir membuktikan bahwa penderita askariasis mengalami peningkatan kadar IL-4 dan IL-5 yang signifikan. Penelitian Weisman *et al.*, (2017) di Ethiopia juga menunjukkan terjadinya peningkatan kadar IL-4 dan IL-5 yang signifikan pada penderita askariasis. Penelitian IL-4 pada komunitas pekebun dengan askariasis belum banyak diteliti di Indonesia, khususnya di Jember. Berdasarkan latar belakang di atas perlu dilakukan penelitian mengenai perbedaan kadar IL-4 antara pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini ialah “Apakah terdapat perbedaan kadar IL-4 antara pekebun yang sehat dan terinfeksi *A. lumbricoides* di rural Jember?”

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian ini sebagai berikut.

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini ialah mendeteksi perbedaan kadar IL-4 antara pekebun yang sehat dan yang terinfeksi *A. lumbricoides* di rural Jember.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini ialah untuk:

1. mengetahui prevalensi askariasis pada pekebun di rural Jember,
2. mengetahui karakteristik sampel penelitian,
3. mengetahui kadar IL-4 sampel penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada beberapa pihak, antara lain sebagai berikut.

1. Bagi peneliti, menambah pengetahuan mengenai respons IL-4 terhadap askariasis pada pekebun di rural Jember.
2. Bagi ilmu pengetahuan dan institusi pendidikan, sebagai *Evidence-Based Medicine* mengenai respons sitokin IL-4 terhadap askariasis pada pekebun serta sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya. Selain itu, penelitian ini merupakan bentuk penerapan agromedis yang sangat memperhatikan kesehatan dan kesejahteraan profesi di bidang agrisilvicultura, khususnya pekebun.
3. Bagi masyarakat, menambah wawasan masyarakat mengenai dampak askariasis bagi kesehatan.

4. Bagi klinisi, menunjang dan memperkuat keilmuan mengenai respons sitokin Th2 terhadap askariasis sebagai faktor resiko terjadinya respons alergi maupun anergi pada penderitanya.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aspek Umum *Ascaris lumbricoides*

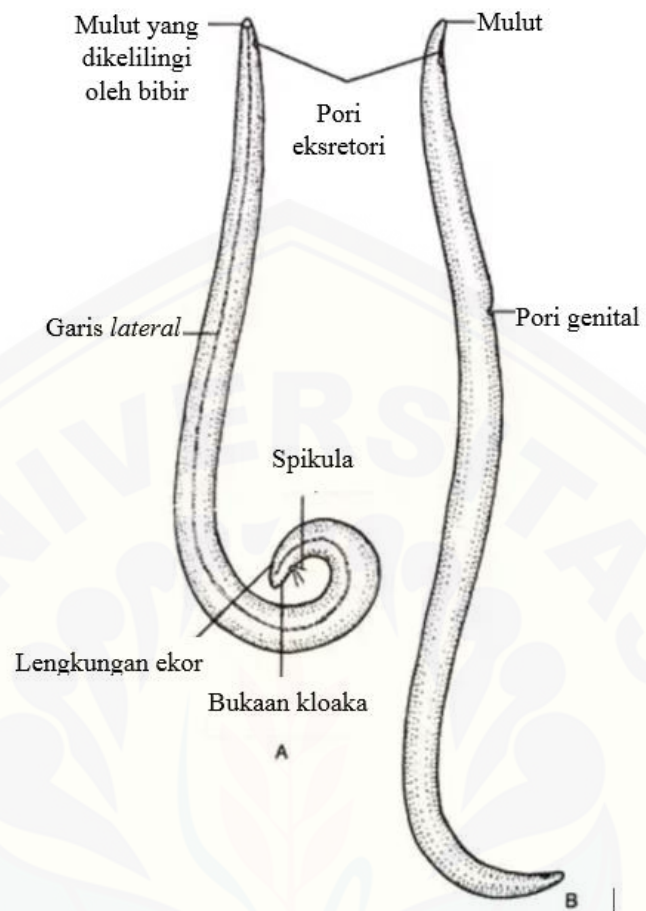
Ascaris lumbricoides merupakan spesies parasit yang termasuk dalam filum nematoda. Di Indonesia spesies ini dikenal dengan nama cacing gelang. Cacing ini hanya membutuhkan 1 host saja (host definitif) (Nurdian, 2002). Penelitian lama berpendapat bahwa spesies ini hanya dapat menginfestasi manusia saja, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa *A. lumbricoides* juga dapat menginfestasi babi (Dold dan Holland, 2011). Bentuk infeksi dari cacing ini adalah telur yang telah matang/telur yang telah berisi larva. Jalur masuk telur ini ialah melalui mulut (*fecal oral*).

2.1.1 Morfologi

a. Cacing Dewasa

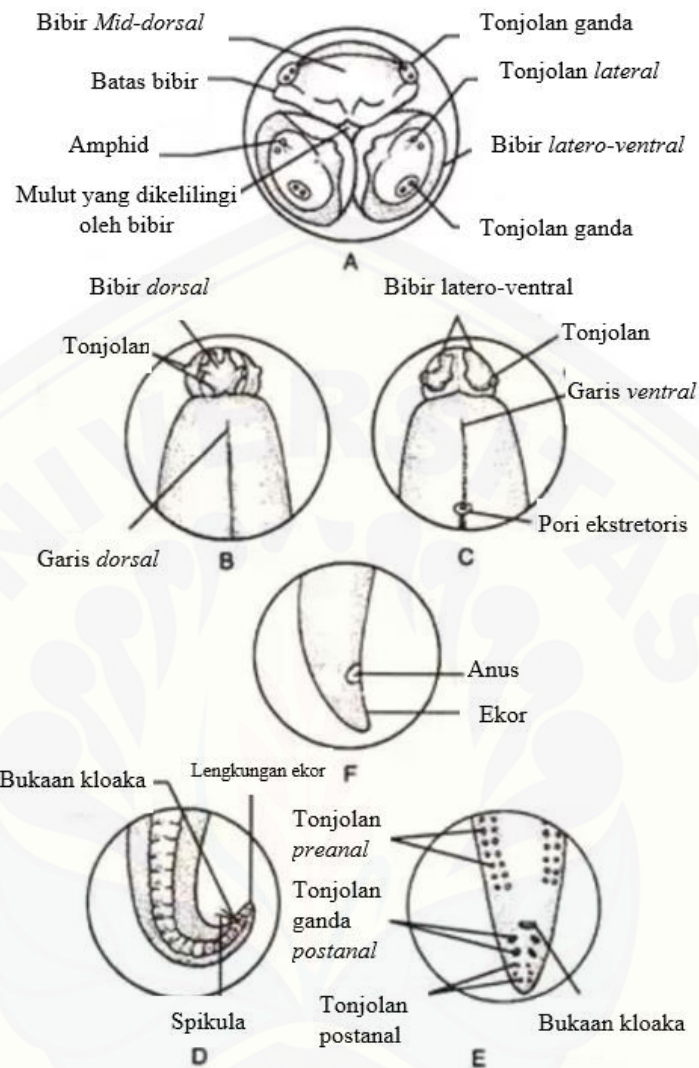
Cacing dewasa *A. lumbricoides* memiliki ciri khas pada warna dan bagian tubuhnya. Cacing ini mempunyai warna kuning-kemerahan dengan 4 garis longitudinal pada tubuhnya. Garis pertama terletak pada bagian tengah *dorsal*, garis kedua terletak di bagian tengah *ventral* dan dua garis lainnya terletak pada bagian *lateral*. Bentuk dari cacing ini ialah bulat, kedua ujung memanjang dengan ujung bagian anterior lebih tumpul dari bagian posterior. Bagian anteriornya terdapat mulut dengan 3 bagian bibir (2 di ventral dan 1 di dorsal) (Nurdian, 2002; Mendoza, 2017).

Cacing *A. lumbricoides* jantan dan cacing *A. lumbricoides* betina mempunyai ukuran dan ciri yang berbeda. Ukuran untuk cacing jantan ialah 15-30 cm (panjangnya) x 3-5 mm (lebarnya). Sedangkan ukuran untuk cacing betina ialah 22-35 cm (panjangnya) x 3-6 cm (lebarnya). Cacing jantan mempunyai bentuk ujung *posterior* melengkung, pada bagian tersebut terdapat 2 buah spikula kopulasi dan tonjolan *chitinous penial* melalui apertura kloaka. Cacing betina mempunyai bentuk ujung *posterior* lurus, pada bagian pertengahan ventral tubuh terdapat pori genital (Nurdian, 2002; Mendoza, 2017). Gambar morfologi cacing dewasa dapat dilihat pada Gambar 2.1 dan Gambar 2.2.



A Cacing dewasa jantan dan B Cacing dewasa betina

Gambar 2.1 Cacing dewasa *A. lumbricoides* (Sumber: Chonkar, 2019)



A gambaran mulut dari anterior; B bagian anterior dari dorsal; C bagian posterior dari ventral; D bagian posterior cacing jantan; E bagian posterior cacing jantan dari ventral; F bagian posterior cacing betina dari samping

Gambar 2.2 Detail struktur cacing dewasa *A. lumbricoides* (Sumber: Chonkar, 2019)

Cacing betina *A. lumbricoides* mempunyai tugas khusus yang sangat penting, yaitu memproduksi telur. Cacing ini dapat menghasilkan telur sebanyak 200.000 butir dalam sehari. Hal ini berlangsung terus menerus hingga akhir hayatnya atau sekitar 6-12 bulan (masa hidupnya cacing betina) (Nurdian, 2002; Mendoza, 2017).

b. Larva

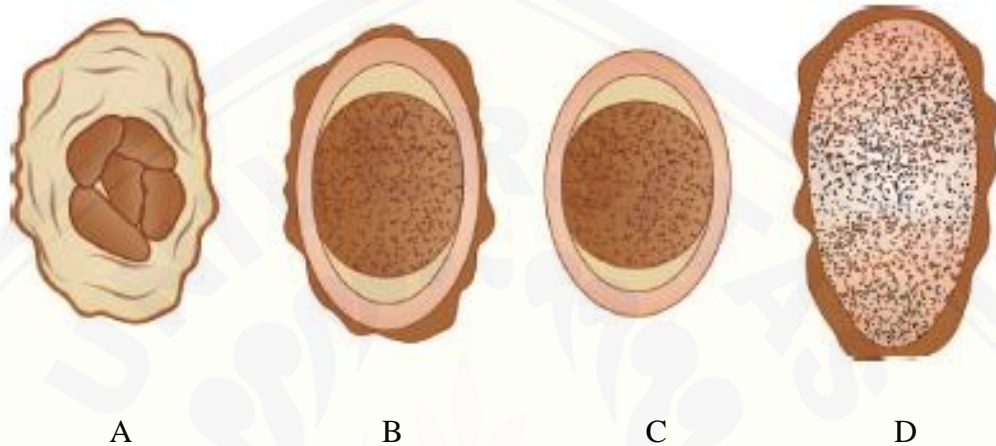
Larva *A. lumbricoides* mempunyai 5 tahap yang disingkat dengan L1, L2, L3, L4 dan L5. L1 hingga L3 terjadi pada saat larva masih di dalam telur, sedangkan L4 dan L5 terjadi pada saat larva sudah keluar dari telur. L1 mempunyai ciri yaitu dapat bergerak karena adanya rangsangan cahaya namun tidak berganti kulit. L2 mempunyai ciri yaitu dapat bergerak karena adanya suatu rangsangan dan sudah berganti kulit. L3 ialah bentuk infeksi dari cacing *A. lumbricoides*. Waktu yang dibutuhkan agar L1 berubah menjadi L3 ialah sekitar 4 minggu (Cruz *et al.*, 2012). Bentuk L4 dan L5 larva terjadi di dalam tubuh manusia. Larva L3 akan berubah menjadi L4 pada saat larva kembali lagi ke usus halus. Perubahan L4 menjadi L5 terjadi setelah L4 bertahan di usus selama 28 hari (Mendoza, 2017).

c. Telur

Ada dua jenis telur yang dapat dihasilkan oleh cacing betina. Telur yang pertama ialah telur *fertilized* (yang dibuahi). Telur jenis ini dibagi lagi menjadi 2 tipe, yaitu telur *fertilized* yang tidak terdekortikasi dan telur *fertilized* yang terdekortikasi. Telur *fertilized* yang tidak terdekortikasi memiliki bentuk oval atau bulat dengan dengan ukuran $\pm 60 \times 45 \mu\text{m}$. Dinding pada jenis telur ini ada 3 yaitu albuminoid, chitin, dan vitelin. Lapisan albuminoid ialah lapisan paling luar dengan permukaan tidak rata, bergriji, dan berwarna kecoklatan. Lapisan chitin ialah lapisan kedua (tengah), lapisan ini terdiri atas polisakarida. Lapisan vitelin ialah lapisan yang terdalam, lapisan ini disebut juga dengan membran vitelin. Lapisan ini terdiri atas sterol yang liat. Sterol yang liat ini menyebabkan telur dapat mengambang dan bertahan lama di larutan yang pekat. Telur *fertilized* yang terdekortikasi ialah telur yang telah dibuahi namun telah kehilangan lapisan terluarnya yaitu lapisan albuminoid. Telur ini memiliki 2 lapisan yaitu lapisan chitin dan vitelin. Karena masih memiliki lapisan vitelin, maka telur ini masih dapat mengambang dan bertahan lama di larutan yang pekat (Nurdian, 2002). Gambar mengenai telur *A. lumbricoides fertilized* dapat dilihat pada Gambar 2.3.

Telur jenis kedua ialah telur *unfertilized* (yang tidak dibuahi). Telur jenis ini dibagi lagi menjadi 2 tipe, yaitu telur *unfertilized* yang tidak terdekortikasi dan telur *unfertilized* yang terdekortikasi. Telur jenis ini dihasilkan oleh cacing betina

yang belum subur atau cacing betina yang terlalu subur. Telur ini berukuran $\pm 90 \times 40 \mu\text{m}$ dengan dinding yang tipis. Karena dinding telur jenis ini tidak memiliki lapisan yang terdiri atas sterol yang liat (lapisan vitelin), maka telur ini tidak dapat mengambang pada larutan yang pekat (tenggelam) (Nurdian, 2002). Gambar mengenai telur *A. lumbricoides unfertilized* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



A Telur yang dibuahi dengan lapisan *mamillary* dibagian luar; B Telur dibuahi, nampak ovum tidak bersegmen yang dikelilingi oleh 3 lapisan selubung; C Telur yang dibuahi, tanpa lapisan *mamillary* dibagian luar (*decorticated egg*); D Telur yang tidak dibuahi.

Gambar 2.3 Morfologi telur *A. lumbricoides* (Sumber: Paniker dan Sougata, 2013)

2.1.2 Daur Hidup

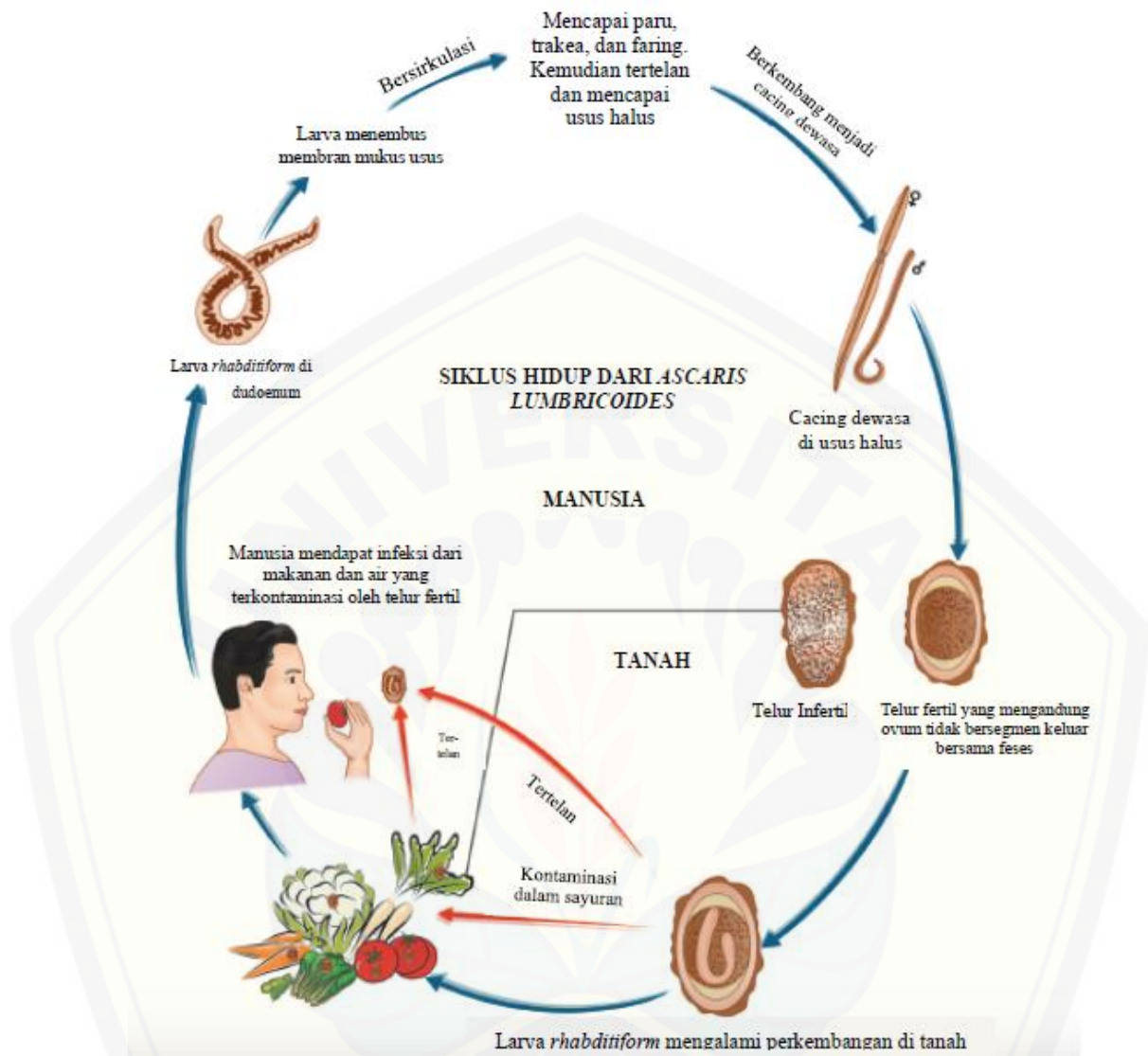
Ascaris lumbricoides mempunyai 3 fase dalam daur hidupnya yaitu telur, larva dan cacing dewasa. Pertama, telur keluar bersama feses menuju ke tanah. Telur menjadi matang di tanah, hal tersebut ditandai dengan berubahnya isi telur dari embrio menjadi larva. Ada 13 tahap dalam pematangan telur yaitu 1-sel (tahap pertama), 2-sel (tahap kedua), 3-sel, 4-sel, awal-morula (5-10 sel), akhir-morula (11 atau lebih sel), blastula, gastrula, pre-larva 1, pre-larva 2, larva tahap 1 (L1), and larva tahap 2 (L2). Tahap terakhir ialah tahap L2 akan berubah menjadi larva tahap 3 (L3). Telur yang berisi embrio membutuhkan waktu sekitar 4 minggu agar embrio berubah menjadi L3. Telur yang berisi L3 ialah bentuk infeksi dari *Ascaris lumbricoides* (Mendoza, 2017).

Telur *A. lumbricoides* masuk ke dalam tubuh pejamu melalui mulut (*fecal oral*). Telur yang masuk akan menuju ke usus lalu menetas di sana dan

mengeluarkan L3. Larva tahap 3 menuju ke bagian *proximal* usus besar/*caecum* untuk penetrasi menuju vena porta. Di vena porta, larva akan terbawa oleh aliran darah ke hepar. Adanya L3 di hepar menimbulkan reaksi inflamasi yang disertai eosinofilia dan deposisi kolagen. Eosinofil dikenal sebagai sel yang dapat membunuh larva atau menghambat perkembangan cacing dewasa *A. lumbricoides* (Mendoza, 2017; Inclan-Rico dan Siracusa, 2018; Primadana *et al.*, 2019).

Larva tahap 3 akan bermigrasi ke berbagai organ melalui aliran darah. L3 mencapai paru dalam waktu sekitar 7 hari dari masuknya telur. Di paru, larva merangsang respons imun yang ditandai dengan meningkatnya eosinofil di dalam paru yang menimbulkan *eosinophilic pneumonia* atau *Löffler's syndrome*. Larva bermigrasi lagi menuju ke saluran pernafasan atas. Ketika di faring, larva akan tercampur dengan sputum pejamu. Sputum yang terkontaminasi akan dibatukkan oleh pejamu. Butuh waktu sekitar 3 hari untuk larva yang ada di paru bermigrasi ke faring (Mendoza, 2017).

Sputum yang terkontaminasi larva harus ditelan oleh pejamu agar daur hidup *A. lumbricoides* berlanjut. Larva yang tertelan bersama sputum menuju ke usus halus untuk berubah menjadi L4. Butuh waktu sekitar 4 hari agar larva yang tertelan dapat sampai di usus halus dan butuh 14 hari untuk L4 berubah menjadi L5 (Cooper dan Figuieredo, 2013). Sebagian besar L4 yaitu sekitar 95%, akan ikut terbuang bersama feses pada hari ke 1-7 dan sebagian kecil lainnya akan berubah menjadi L5 serta menjadi cacing dewasa. Cacing dewasa *A. lumbricoides* rata-rata akan berada di usus selama 1-2 tahun, namun kondisi seperti pejamu minum antihelmintik atau respons imun meningkat dapat menyebabkan cacing keluar dari tubuh sebelum 1-2 tahun (Dold dan Holland, 2011; Foster dan Elsheikha, 2012). Gambar mengenai daur hidup *A. lumbricoides* dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Daur hidup *A. lumbricoides* pada manusia (Sumber: Paniker dan Sougata, 2013)

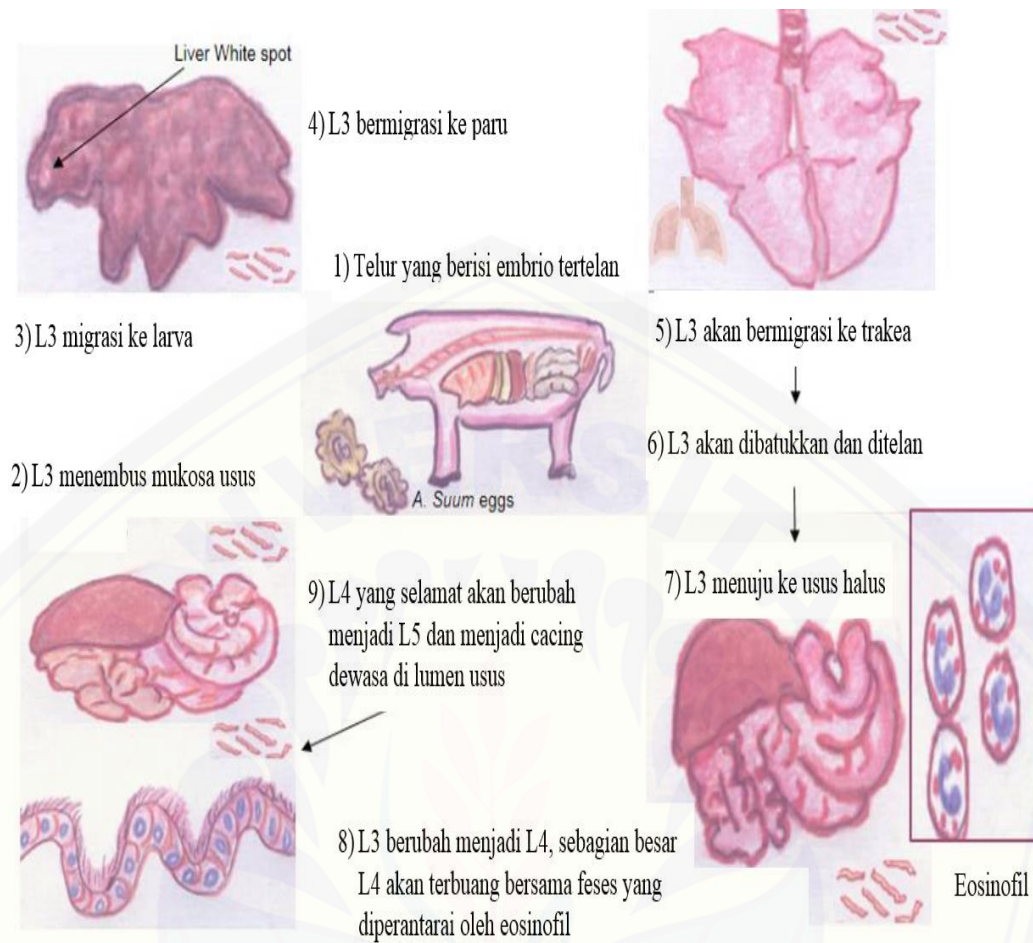
2.2 Peranan *A. suum* dalam Penelitian Askariasis

Ascaris lumbricoides ditemukan pada tahun 1758 oleh Linnaeus dan *A. suum* ditemukan pada tahun 1782 oleh Goeze. Kedua spesies tersebut ialah cacing gelang yang termasuk dalam superfamili Ascaridoidea, suatu nematoda obligat parasit yang menginfestasi berbagai macam mamalia dan berkaitan erat dengan *Parascaris* dan *Baylisascaris* yang dipercabangkan secara filogenetis. Taksonomi nematoda parasit tersebut sebagai berikut (Paniker dan Sougata, 2013).

Kerajaan	Animalia
Filum	Nematoda
Kelas	Rhabditea
Ordo	Ascaridida
Famili	Ascarididae
Genus	<i>Ascaris</i>
Spesies	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Ascaris suum</i>

Ascaris lumbricoides dan *A. suum* memiliki banyak kesamaan pada kode genetik mayornya (Leles *et al.*, 2012; Betson dan Stothard, 2016). Penelitian Zhou *et al.* (2012) menunjukkan bahwa *A. lumbricoides* dapat menginfestasi babi dan *A. suum* dapat menginfestasi manusia, dengan kata lain terjadi infeksi silang. Daur hidup kedua spesies tersebut mirip namun pada *A. suum* terdapat lebih banyak informasi. Hal tersebut dapat terjadi karena pejamu *A. suum* berupa babi dan pejamu *A. lumbricoides* berupa manusia. Babi dapat dijadikan sebagai hewan coba untuk mengetahui keadaan organ-organ akibat terinfestasi parasit, namun manusia tidak dapat dijadikan sebagai subyek eksperimen sebagaimana hewan coba.

Ada temuan patologi pada organ babi yang dicurigai disebabkan oleh *A. suum*. Hepar merupakan salah satu organ yang termasuk dalam daur hidup *A. lumbricoides* dan *A. suum*. Penelitian Mendoza (2017) menyatakan bahwa pada hewan coba babi, ditemukan gambaran *liver white spot* yang terletak di hepar, diduga gambaran tersebut merupakan gambaran dari hasil proses inflamasi yang terjadi di hati akibat migrasi larva (L3). Gambar mengenai daur hidup *A. suum* dan tanda *liver white spot* dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Daur hidup *A. suum* pada babi (Sumber: Mendoza, 2017)

2.3 Interleukin-4

Interleukin-4 merupakan sitokin yang tersusun atas protein dan pada umumnya berperan sebagai molekul sinyal. Sitokin tersebut memiliki berat 15 kDa dan bersifat pleiotropik ke berbagai macam sel. Reseptor berbagai macam sel tersebut biasanya bersifat heterodimer yang terdiri dari α , yaitu tempat penempelan IL-4 dan γ , yaitu tempat sitokin lain menempel. Interlukin-4 yang menempel pada Th2 akan menginduksi proliferasi dan diferensiasi ke Th2 (Luzina *et al.*, 2012).

Interlukin-4 dapat dihasilkan oleh berbagai sel, yaitu eosinofil, mastosit, basofil, dan sel Th0. Mastosit dan basofil menyekresikan IL-4 karena adanya rangsangan alergen tertentu, seperti *Ascaris Body-fluid Allergen* (ABA-1). Penelitian Xin *et al.* (2007) pada tikus membuktikan bahwa IL-4 dapat diproduksi

oleh sel Th dan tidak perlu ada campur tangan dari sel lain, namun jumlah IL-4 yang dihasilkan tersebut hasilnya tidak banyak. Penelitian yang dilakukan oleh Sokol *et al.* (2008) menunjukkan bahwa basofil merupakan penghasil awal IL-4. Interleukin-4 dikodekan oleh gen IL-4 yang berukuran ~10 kb yang terdiri dari 4 ekson. Gen ini terletak pada kromosom 5q31.1 bersama dengan gen sitokin terkait Th2 lainnya, misalnya IL-3, IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-15 (Anovazzi *et al.*, 2017).

Interleukin-4 memiliki peran dalam imunitas didapat. Interleukin-4 yang dihasilkan tubuh akan menuju ke sel Th0 dan berikatan pada salah satu reseptornya, yaitu IL-4R α . Terikatnya IL-4 ke IL-4R α akan menyebabkan Th0 berdiferensiasi menjadi Th2 (Yagi *et al.*, 2011). Th2 akan menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma. Sel B yang teraktivasi menyekresi IgM, IgG, IgA, IgE dan *subclasses* IgG yang terdiri dari IgG1-IgG4 serta meningkatkan produksi MHC kelas II, pada tahap ini IL-4 juga ikut berperan langsung sebagai penstimulus sekresi antibodi-antibodi tersebut (Mendoza, 2017).

Interleukin-4 selain dapat menginisiasi keluarnya respons imun Th2 ternyata juga dapat menghambat respons imun tertentu, yaitu respons imun Th1. Sitokin ini menghambat sekresi sitokin proinflamasi, yaitu IL-1, IL-6, TNF, dan berpotensi melemahkan fungsi makrofag. Kehadiran IL-4 dalam jaringan ekstrasvaskular meningkatkan aktivasi alternatif makrofag menjadi sel M2 dan menghambat aktivasi klasik makrofag menjadi sel M1. Peningkatan sel M2 yang disertai dengan sekresi IL-10 dan TGF- β menyebabkan pengurangan inflamasi patologis. Pelepasan arginase, prolin, poliaminase, dan TGF- β oleh sel M2 yang teraktivasi dikaitkan dengan terjadinya penyembuhan luka dan fibrosis (Abbas *et al.*, 2016; Luzina *et al.*, 2012; Ovsy *et al.*, 2017; Lin *et al.*, 2018).

2.4 Respons Imun pada Askariasis

Respons imun yang pertama kali berhadapan dengan *A. lumbricoides* ialah respons imun alamiah (Maizels dan McSorley, 2016). *Ascaris Body-Fluid Allergen* merupakan salah satu antigen yang dicurigai menjadi penyebab meningkatnya respons imun alamiah tersebut (Mendoza, 2017). Sel-sel yang berperan dalam respons imun alamiah terhadap *A. lumbricoides* ialah eosinofil,

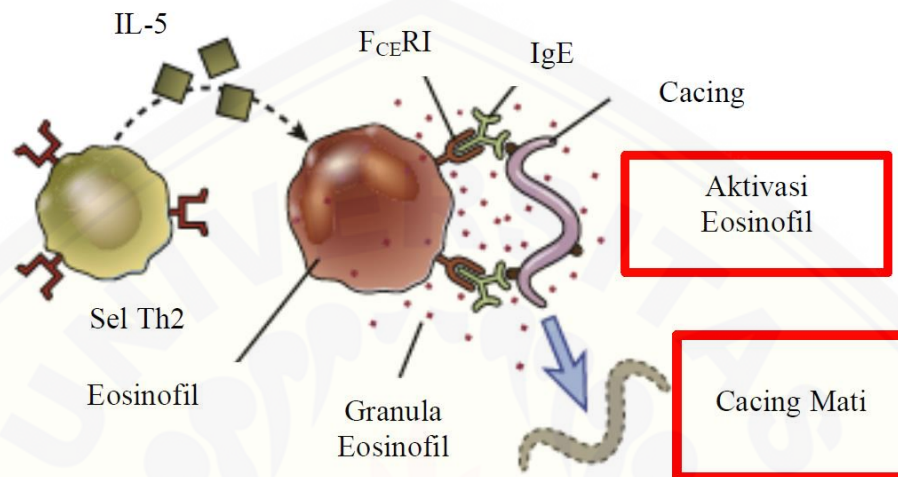
basofilia, mastosit, makrofag, dan sel goblet (Motran *et al.*, 2018). Mastosit dan basofil akan menyekresikan IL-4. Interleukin-4 yang dihasilkan akan membuat diferensiasi Th0 ke Th2. Ada beberapa faktor lain yang ikut serta dalam diferensiasi Th2, yaitu epitel, *tuft*, dan sel *innate lymphoid* yang lain. Sel-sel tersebut telah terbukti berperan penting dalam diferensiasi Th2 pada infestasi cacingan yang lain, namun belum diketahui secara mendetail peranannya pada askariasis (Mendoza, 2017).

Th2 memiliki fungsi untuk menyekresikan beberapa sitokin, yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13 (Weatherhead *et al.*, 2017). IL-4 yang dihasilkan akan merangsang diferensiasi Th2 yang lebih banyak lagi, sedangkan IL-5 dan IL-13 berperan dalam proliferasi eosinofil dan produksi mukus oleh sel goblet usus halus. Interleukin-5 merupakan sitokin utama dalam memproduksi eosinofil (Valent *et al.*, 2012).

Respons imun yang timbul setelah respons imun alamiah ialah repons imun didapat (Maizels dan McSorley, 2016). Respons imun didapat terhadap *A. lumbricoides* ialah respons imun humoral, yaitu respons imun yang melibatkan sel B (Betson dan Stothard, 2016). Th2 yang dihasilkan oleh tubuh akan merangsang pengaktifan dan proliferasi sel B. Beberapa sel B yang dihasilkan akan menjadi sel B memori dan yang lainnya akan berdiferensiasi menjadi sel plasma (Maizels dan McSorley, 2016). Sel B memori mempunyai fungsi mengingat antigen spesifik, sedangkan, sel plasma akan menyekresikan antibodi terhadap *A. lumbricoides*, yaitu IgE (Allen dan Maizels, 2011).

Imunoglobulin E akan bekerja sama dengan eosinofil untuk menghancurkan *A. lumbricoides* yang ada di dalam tubuh. Tubuh *A. lumbricoides* akan diselubungi oleh IgE lalu eosinofil akan menempel pada IgE melalui reseptor Fc. Eosinofil tersebut akan teraktivasi dan mengeluarkan granula yang bersifat racun bagi *A. lumbricoides* (Abbas *et al.*, 2016). Granula-granula tersebut ialah *major basic protein*, *eosinophil cationic protein*, *eosinophil-derived neurotoxin*, dan *reactive nitrogen intermediates*. Respons imun ini ialah salah satu bentuk dari mekanisme *Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity* (ADCC) karena melibatkan IgE sebagai antibodi dan melibatkan *A. lumbricoides* sebagai antigen sehingga produk akhirnya ialah antibodi-antigen kompleks (Moreau dan Chauvin, 2010).

Granula-granula tersebut akan menempel pada bagian tubuh *A. lumbricoides* lalu membuat cacing tersebut mati (Wakelin, 2002). Gambar kerja sama antara IgE dan eosinofil dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Kerja sama IgE dengan eosinofil (Sumber: Abbas *et al.*, 2016)

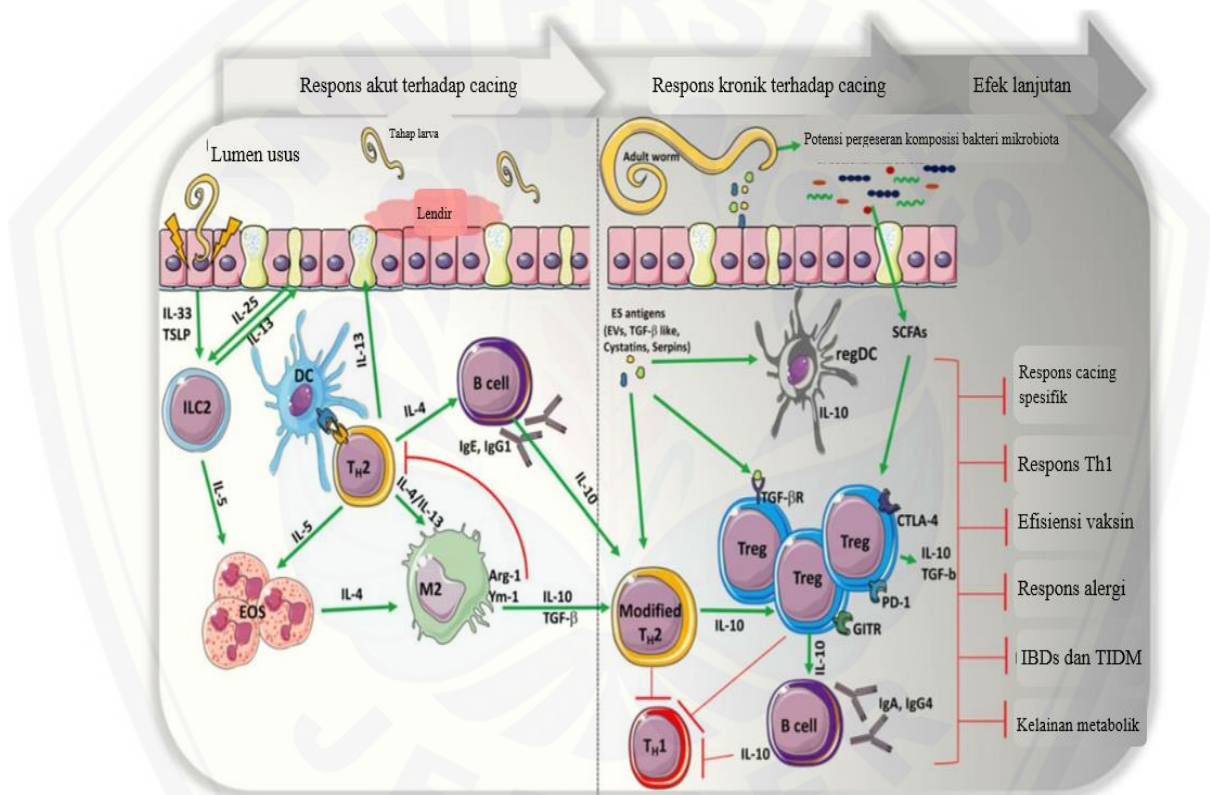
2.5 Respons Imun Akut dan Kronis pada Askariasis

Respons imun akut manusia bersifat intoleran terhadap keberadaan *A. lumbricoides*. Respons imun ini ditandai dengan peningkatan eosinofil, sel Th2, sel B, makrofag tipe 2, IL-4, IgE dan IgG1. Immunoglobulin E merupakan antibodi utama dapat proses eliminasi *A. lumbricoides*. Antibodi ini akan berikatan dengan eosinofil lalu melalui mekanisme ADCC *A. lumbricoides* akan dieliminasi (Gazzinelli-Guimaraes dan Nutman, 2018).

Respons imun kronis manusia bersifat toleran terhadap keberadaan *A. lumbricoides*. Respons imun ini ditandai dengan peningkatan sel Th2 termodifikasi, sel Treg, sel B, IgE, IgG4 dan penurunan sel Th2, sel Th1. Respons imun ini terjadi akibat tubuh terus terpapar oleh *A. lumbricoides* dan zat yang diekskresi/sekresinya. Kedua paparan tersebut membuat sel Th2 berdiferensiasi menjadi sel Th2 termodifikasi. Sel yang termodifikasi ini akan merangsang pengaktifan sel Treg. Sel Treg tersebut mempunyai fungsi untuk menurunkan respons imun sehingga tubuh menjadi hiporesponsif terhadap *A. lumbricoides*. Keadaan tersebut akan membuat *parasite feeding*, daur hidup yang komplet, reproduksi yang berhasil, dan

kelangsungan hidup *A. lumbricoides* dalam jangka panjang di dalam tubuh (Gazzinelli-Guimaraes dan Nutman, 2018).

Respons imun terhadap *A. lumbricoides* ada dua, yaitu respons imun akut dan respons imun kronis. Respons imun akut merupakan respons imun yang berperan ketika *A. lumbricoides* baru menginfeksi manusia. Respons imun kronis merupakan respons imun yang berperan ketika respons imun akut tidak mampu mengeliminasi *A. lumbricoides* (Gazzinelli-Guimaraes dan Nutman, 2018). Gambar mengenai respons imun terhadap askariasis dapat dilihat pada Gambar 2.7.

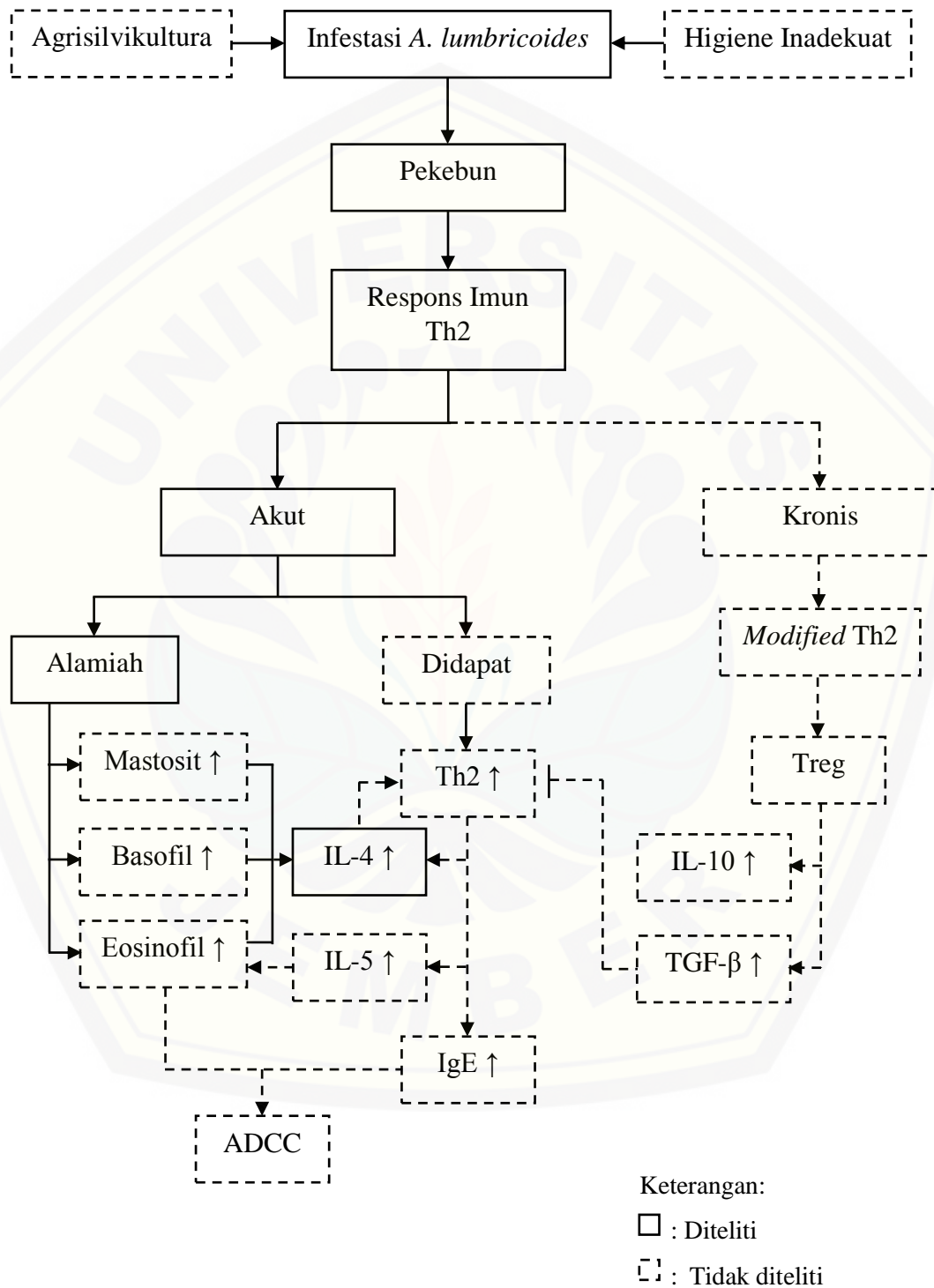


IBDs: *Inflammatory Bowel Diseases*; T1DM: *Type 1 Diabetes or Metabolic Disease*

Gambar 2.7 Respons imun terhadap askariasis (Sumber: Gazzinelli-Guimaraes and Nutman, 2018)

2.6 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini disampaikan melalui Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Skema kerangka konsep

Risiko askariasis berkaitan dengan faktor pekerjaan. Pekerjaan yang kontak langsung dengan tanah (agrisilvikultura) memiliki risiko tinggi terinfeksi *A. lumbricoides*. Pekebun merupakan salah satu pekerjaan yang sangat sering kontak langsung dengan tanah sehingga pekebun merupakan salah satu pekerjaan yang berisiko tinggi terinfeksi *A. lumbricoides*.

Ascaris lumbricoides yang masuk ke dalam tubuh pejamu akan merangsang respons imun. Respons imun yang keluar pertama kali ialah respons imun alamiah, yaitu eosinofil, basofil, dan mastosit. Sel-sel tersebut akan menyekresikan sitokin Th2, yaitu IL-4. Sitokin tersebut akan merangsang Th0 untuk berdiferensiasi menjadi Th2. Th2 yang dihasilkan akan menyekresi sitokin-sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. IL-4 yang dihasilkan mempunyai fungsi yaitu merangsang keluarnya Th2 lebih banyak lagi, sedangkan IL-5 akan menginduksi proliferasi dan aktivasi eosinofil sehingga kadar eosinofil meningkat drastis. Th2 juga menghasilkan antibodi-antibodi terhadap *A. lumbricoides*, terutama IgE. Antibodi tersebut akan bekerja sama dengan eosinofil untuk mengeliminasi parasit di dalam tubuh melalui mekanisme ADCC.

Paradigma baru menganggap bahwa *A. lumbricoides* dapat mengatur memanipulasi sistem imun tubuh. Alasan cacing melakukan hal tersebut ialah agar dapat bertahan di dalam tubuh pejamu dalam waktu lama. Paparan persisten *A. lumbricoides* dan antigen ES menimbulkan respons Th2 yang terbatas sehingga sel Th2 menjadi termodifikasi. Sel yang termodifikasi tersebut akan mengaktifasi Treg untuk memproduksi IL-10 dan TGF- β . TGF- β yang dihasilkan akan menekan respons imun selular, yaitu Th1 dan Th2. Regulasi ini memungkinkan terjadinya infeksi kronis yang bersifat asimtom dengan ciri terjadinya respons limfoproliferatif parasit spesifik yang anergik dan supresi imunitas.

2.7 Hipotesis

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan dalam pendahuluan dan tinjauan pustaka maka hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan kadar IL-4 antara pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides*.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Metode penelitian ini adalah metode kuantitatif yang menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus-Desember 2019.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah para pekebun yang tinggal di wilayah perkebunan di rural Jember. Wilayah perkebunan tersebut ialah perkebunan Gunung Pasang, perkebunan Sumber Wadung, dan perkebunan Garahan Kidul.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan pada penelitian ini ialah beberapa sampel penelitian sebelumnya. Sampel tersebut ialah pekebun yang tinggal di wilayah perkebunan Gunung Pasang, Sumber Wadung, dan Garahan Kidul serta bersedia menjadi subyek penelitian. Subyek penelitian dari wilayah perkebunan Gunung Pasang berasal dari penelitian Muttaqien (2019), subyek penelitian dari wilayah perkebunan Sumber Wadung berasal dari penelitian Cahyani (2019), dan subyek penelitian dari wilayah perkebunan Garahan Kidul berasal dari penelitian Nundrisari (2019). Total pekebun yang bersedia menjadi subyek penelitian pada penelitian sebelumnya sebesar 230 pekebun. Penelitian sebelumnya mengambil feses dan darah pekebun sebagai unit eksperimen. Feses digunakan untuk

mengetahui jumlah pekebun yang sehat dan terinfeksi STH, sedangkan darah digunakan untuk mengetahui jumlah leukosit, eosinofil, dan hemoglobin. Penelitian ini mengambil unit eksperimen berupa plasma darah dari pekebun yang menjadi subyek penelitian pada penelitian sebelumnya.

a. Besar Sampel

Penelitian ini tidak mengambil seluruh subyek penelitian tahun lalu, melainkan hanya mengambil 40 subyek penelitian sebagai sampel penelitian. 40 responden ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok askariasis sebanyak 20 sampel dan kelompok sehat sebanyak 20 sampel. Alasan menggunakan besar sampel sebanyak 40 karena terdapat keterbatasan biaya dalam penelitian ini.

b. Teknik Pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *probability sampling* dengan metode *stratified random sampling*. Kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini sebagai berikut.

1) Kriteria Inklusi, yaitu:

- a) bekerja sebagai pekebun di Desa Gunung Pasang, Garahan Kidul dan Sumber Wadung serta bersedia menjadi responden dengan mengisi *informed consent*;
- b) pekebun berusia lebih dari 18 tahun;
- c) pekebun bersedia diambil darahnya pada waktu yang telah ditentukan.

2) Kriteria Eksklusi, yaitu:

- a) pekebun yang memiliki riwayat alergi, keganasan, infeksi (TBC, HIV, malaria, hepatitis), dan vaskulitis;
- b) pekebun yang memiliki riwayat penggunaan obat seperti antihistamin, kortikosteroid, dan antibiotik.

3.4 Jenis Data

Penelitian ini menggunakan jenis data primer, yaitu kadar IL-4 pada pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides*.

3.5 Definisi Operasional Variabel dan Skala Pengukuran

Definisi operasional beserta skala pengukuran dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi operasional

NO	Variable	Definisi	Skala Pengukuran	Metode Pengukuran
1	Kadar IL-4	Besarnya nilai sitokin IL-4 plasma darah pada pekebun.	Rasio	Metode ELISA
2	Pekebun	Manusia yang bekerja di wilayah perkebunan Jember. Pekebun pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok sehat dan kelompok terinfestasi <i>A. lumbricoides</i> . Kelompok sehat pada penelitian ini ialah kelompok yang lolos dari kriteria eksklusi dan tidak menderita askariasis, sedangkan kelompok askariasis ialah kelompok yang lolos dari kriteria eksklusi dan telah terdiagnosis askariasis. Metode diagnosis yang digunakan untuk mendiagnosis askariasis ialah Flotasi dan Sedimentasi. Adanya telur <i>A. lumbricoides</i> pada feses menandakan pekebun tersebut terinfestasi <i>A. lumbricoides</i> .	Nominal - Kelompok pekebun yang sehat - Kelompok pekebun yang terinfestasi <i>A. lumbricoides</i>	Flotasi dan Sedimentasi

3.6 Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode ELISA. Alat dan bahan yang telah digunakan pada penelitian ini adalah *ELISA kit*, *ELISA Reader* dengan panjang gelombang $450 \pm 10 \text{ nm}$, inkubator dengan suhu $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$, tisu, *precision pipettes*, *disposable pipette tips*, *clean tubes*, H₂O, dan sampel plasma pekebun. *ELISA kit* berisi reagen standar (1280ng/L), *Pre-coated ELISA Plate*, Standard Diluent, Streptavidin-HRP, *stop solution*, *substrate solution A*, *substrate solution B*, larutan buffer, *Biotinylated human IL-4 Antibody*, *User Instruction*, *sealer*, *Zipper bag*.

3.7 Prosedur penelitian

3.7.1 Uji Kelayakan Etik

Peneliti telah mengajukan permohonan persetujuan etik kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini telah dilaksanakan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.7.2 Cara Kerja

a. Pengambilan darah vena sebagai berikut.

- 1) Alat-alat untuk pengambilan darah dipersiapkan.
- 2) Torniquet pada lengan atas pasien dipasang.
- 3) Lengan pasien diminta untuk mengepal.
- 4) Vena pada bagian *fossa cubiti* dicari.
- 5) Vena tersebut didisinfeksi dengan menggunakan kapas alkohol.
- 6) Bagian yang terlihat vena tersebut ditekan menggunakan jari.
- 7) Bagian tersebut ditusuk menggunakan jarum spuit, penusukan tersebut dilakukan dengan perlahan dan posisi lubang jarum mengarah keatas.
- 8) Bagian pangkal spuit ditarik, penarikan tersebut dilakukan secara perlahan sampai volume darah 3 ml.
- 9) Torniquet dilepas setelah itu, kapas kering diletakan diatas jarum spuit.
- 10) Jarum spuit ditarik dari lengan pasien, penarikan tersebut dilakukan secara perlahan.
- 11) Luka bekas suntikan ditekan menggunakan kapas, penekanan tersebut dilakukan selama beberapa menit.
- 12) Jarum spuit ditutup dan dilepaskan jarumnya kemudian darah dialirkan perlahan ke dalam tabung yang sudah berisi larutan antikoagulan EDTA.
- 13) Tabung tersebut disentrifuge selama 15 menit pada 1000×rpm di suhu 2-8 °C.
- 14) Setelah selesai disentrifuge, supernatannya diambil lalu ditaruh di tabung lain untuk dijadikan sampel penelitian.
- 15) Tabung-tabung tersebut ditandai berdasarkan kode sampel yang sudah ada.

b. Pemeriksaan IL-4

Kadar IL-4 dihitung menggunakan ELISA. Panduan yang digunakan pada penelitian ini ialah panduan dari *Bioassay Technology Laboratory*, sebagai berikut.

- 1) Reagen, larutan standard, dan sampel plasma dipersiapkan.
- 2) Sebanyak 50 μ L larutan standard dan 50 μ L streptavidin-HRP dimasukkan ke dalam *well* standard.
- 3) Sebanyak 40 μ L sampel plasma, 10 μ L Anti-IL-4, dan 50 μ L streptavidin-HRP ditambahkan ke dalam *well* sampel.
- 4) ELISA plate ditutup menggunakan *sealer* lalu diinkubasi 60 menit pada suhu 37°C.
- 5) *Sealer* dibuka lalu ELISA *plate* dibilas 5 kali menggunakan larutan buffer sebanyak 0,35 μ L setiap melakukan bilasan. Pengulangan pembilasan dilakukan setiap 30 detik.
- 6) ELISA *plate* dikeringkan dengan cara membalikkan *plate* ke arah tisu.
- 7) Sebanyak 50 μ L substrat A dan 50 μ L substrat B ditambahkan ke seluruh *well*.
- 8) ELISA *plate* ditutup menggunakan *sealer*, penutupan tersebut dilakukan selama 10 min pada suhu 37°C di ruangan gelap.
- 9) Sebanyak 50 μ L *stop solution* ditambahkan ke setiap *well*, lalu terlihat perubahan warna *well* dari warna biru menjadi warna kuning.
- 10) ELISA *reader* diatur panjang gelombangnya menjadi 450nm.
- 11) ELISA Plate ditaruh di ELISA *reader* untuk dibaca.

3.8 Analisis Data dan Pengujian Hipotesis

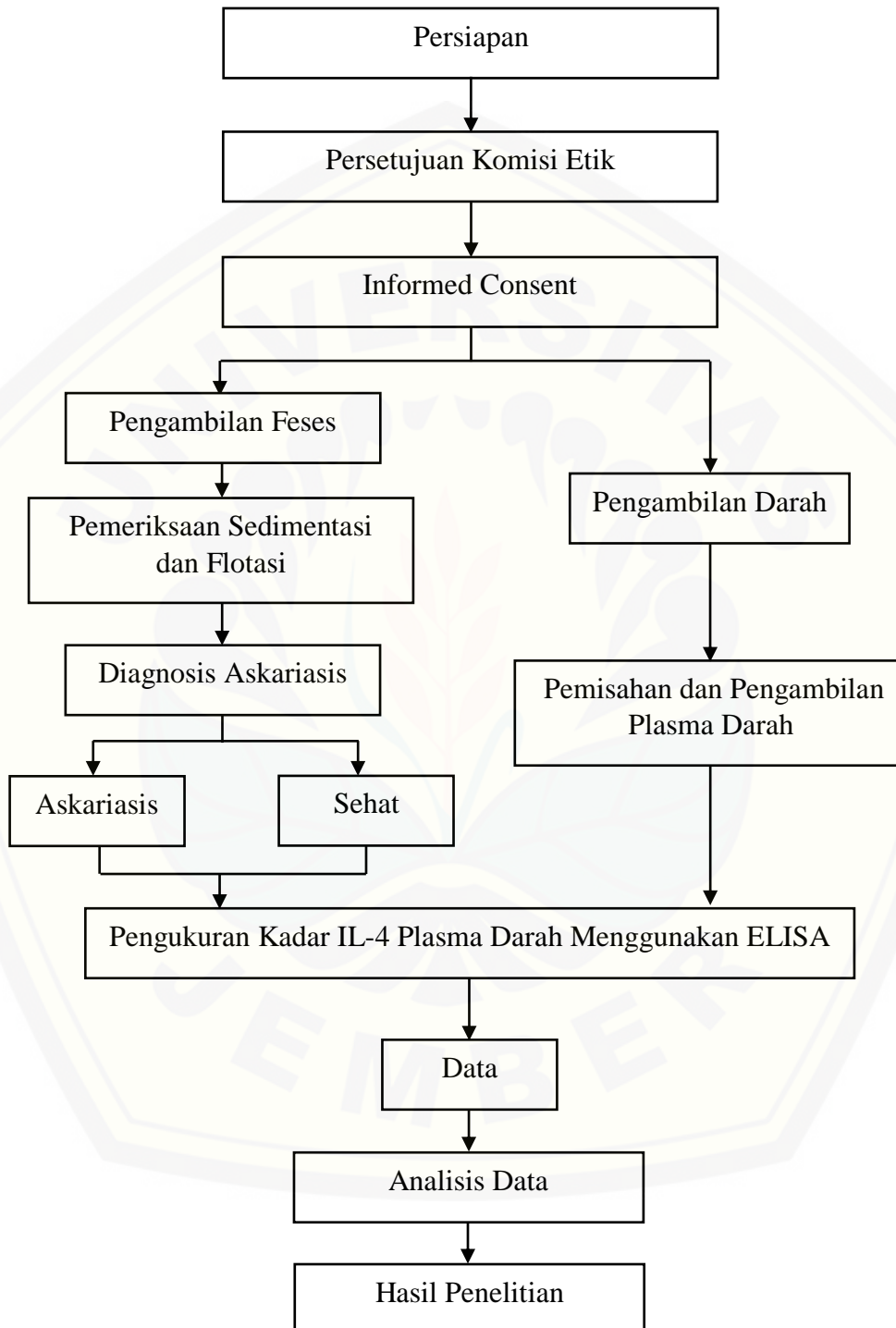
Data yang telah diperoleh dari penelitian ini ialah kadar IL-4 pada pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* dalam bentuk data rasio. Analisis data pada penelitian ini menggunakan aplikasi *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versi 24. Analisis data yang telah dilakukan pada penelitian ini berupa analisis univariat dan analisis bivariat. Data yang telah dianalisis univariat ialah prevalensi askariasis pekebun, karakteristik sampel penelitian, dan kadar IL-4 pada pekebun; sedangkan data yang dianalisis bivariat ialah komparasi kadar IL-4 pekebun. Analisis bivariat yang digunakan untuk

membandingkan kadar IL-4 pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* ialah *Mann Whitney* dengan nilai signifikansi (p) < 0,05 yang sebelumnya didahului oleh uji normalitas berupa *Saphiro Wilk* dengan nilai signifikansi (p) < 0,05. Uji normalitas digunakan sebagai syarat menggunakan analisis *Mann Whitney*, yaitu data berbentuk rasio.



3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian ini dapat dijelaskan melalui Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan mengenai perbedaan kadar IL-4 pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* di rural Jember didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. kategori prevalensi askariasis pada pekebun di rural Jember termasuk rendah, yaitu 16,52%,
2. sampel penelitian yang terinfeksi *A. lumbricoides* paling banyak terdapat di daerah Gunung Pasang, berjenis kelamin perempuan, dan mempunyai jenis pekerjaan yang kontak dengan tanah,
3. kadar IL-4 pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* lebih tinggi dibandingkan kadar IL-4 pekebun yang sehat dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

Berdasarkan dari hasil penelitian ini peneliti memiliki saran sebagai berikut.

1. Saran untuk penelitian selanjutnya, penggunaan desain *cross sectional* kurang dapat menggambarkan kondisi sebenarnya. Desain penelitian prospektif lebih cocok untuk penelitian ini. Selain itu, ada juga karakteristik sampel penelitian dan waktu perhitungan unit eksperimen yang perlu diperhatikan untuk mengurangi hasil yang bias pada penelitian.
2. Saran bagi pekebun di rural Jember, dianjurkan untuk melakukan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) dan penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) bagi semua pekebun, dan dilakukan pengobatan selektif bagi pekebun yang askariasis.
3. Saran bagi pemilik perkebunan di rural Jember, perlu adanya penyuluhan mengenai PHBS dan penggunaan APD kepada pekebun agar menurunkan risiko terinfeksi *A. lumbricoides* dan perlu adanya pemberantasan askariasis pada pekebun yang terinfeksi dengan cara pemberian obat cacing kepada pekebun yang terdiagnosis askariasis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., A. H. Lichtman, dan S. Pillai. 2016. *Basic Immunology*. 5th ed. Canada: Elsevier.
- Allen, J. E. dan R. M. Maizels. 2011. Diversity and Dialogue in Immunity to Helminths. *Nature Reviews Immunology*. 11(6):375–388.
- Anovazzi, G., M. C. Medeiros, S. C. Pigossi, L. S. Finoti, T. M. Souza Moreira, M. P. A. Mayer, C. F. Zanelli, S. R. Valentini, C. Rossa-Junior, dan R. M. Scarel-Caminaga. 2017. Functionality and Opposite Roles of Two Interleukin 4 Haplotypes in Immune Cells. *Genes & Immunity*. 18(1):33–41.
- Baidowi, I. I., Y. Armiyanti, Z. Febianti, B. Hermansyah, dan Y. Nurdian. 2019. Hubungan Penggunaan Alat Pelindung Diri dengan Status Infeksi *Soil-Transmitted Helminths* pada Pekerja Kebun di Perkebunan Kaliputih Kabupaten Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 5(2): 1-8.
- Betson, M. dan J. R. Stothard. 2016. *Ascaris lumbricoides* or *Ascaris suum*: What's in a Name? *Journal of Infectious Diseases*. 213(8):1355–1356.
- Bundy, D. A. P., N. Silva, S. Horton, D. J. Hamison, G. C. Patton, G Brown. 2017. *Child and Adolescent Health and Development*. 3rd ed. Washington, DC: World Bank.
- Cahyani, D. D. 2019. Gambaran Hitung Jenis Leukosit pada Pekerja Perkebunan Sumber Wadung Kabupaten Jember yang Terinfeksi *Soil-Transmitted Helminthes*. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Chonkar, S. 2019. Morphology of Roundworm (With Diagram) <http://www.biologydiscussion.com/parasitology/parasitic-worm/morphology-of-roundworm-with-diagram/62249>. [Diakses pada 3 November 2019]
- Cooper, P. J., M. L. Barreto, dan L. C. Rodrigues. 2006. Human Allergy and Geohelminth Infections: a Review of the Literature and a Proposed Conceptual Model to Guide the Investigation of Possible Causal Associations. *British Medical Bulletin*. 79–80(1):203–218.

- Cooper, P. J. dan C. A. Figuieredo. 2013. *Immunology of Ascaris and Immunomodulation*. Dalam *Ascaris: The Neglected Parasite*. Elsevier.
- Cortés, A., C. Muñoz-Antoli, J. G. Esteban, dan R. Toledo. 2017. Th2 and Th1 Responses: Clear and Hidden Sides of Immunity Against Intestinal Helminths. *Trends in Parasitology*. 33(9):678–693.
- Cruz, L. M., M. Allanson, B. Kwa, A. Azizan, dan R. Izurieta. 2012. Morphological Changes of *Ascaris* spp. Eggs During Their Development Outside the Host. *Journal of Parasitology*. 98(1):63–68.
- Daniłowicz-Luebert, E., N. L. O'Regan, S. Steinfelder, dan S. Hartmann. 2011. Modulation of Specific and Allergy-Related Immune Responses by Helminths. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 1(1):1–18.
- Dold, C. dan C. V. Holland. 2011. *Ascaris* and Ascariasis. *Microbes and Infection*. 13(7):632–637.
- Dorshkind, K., E. Montecino-Rodriguez, dan R. A. J. Signer. 2009. The Ageing Immune System: Is It Ever Too Old to Become Young Again? *Nature Reviews Immunology*. 9(1):57–62.
- Eidwina, C. A., L. Faridah, Y. S. Ermaya, dan D. A. Gurnida. 2016. Association of Ascariasis with Nutritional and Anemic Status in Early School-Age Students. *Althea Medical Journal*. 3(1):93–98.
- Foster, N. dan H. M. Elsheikha. 2012. The Immune Response to Parasitic Helminths of Veterinary Importance and Its Potential Manipulation for Future Vaccine Control Strategies. *Parasitology Research*. 110(5):1587–1599.
- Gazzinelli-Guimaraes, P. H. dan T. B. Nutman. 2018. Helminth Parasites and Immune Regulation. *F1000Research*. 7:1685.
- Gassani, A. 2011. Hubungan Cacing Usus STH dengan Kebiasaan Bermain Tanah pada SDN 09 Pagi Paseban Tahun 2010. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- Goddey, N. O. P., I. D. Osagie, dan A. Maliki. 2010. Serum Cytokines Profiles in Nigerian Children with *Ascaris lumbricoides* Infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 3(4):288–291.
- Hermawati, I., A. Y. Cimahi, dan R. Agoes. 2016. Uji Validasi Kadar Interleukin-4 (IL-4) Sebagai Alternatif Uji Diagnosis Infeksi Kecacingan. *Majalah Kedokteran Bandung*. 48(4):211–215.
- Inclan-Rico, J. M. dan M. C. Siracusa. 2018. First Responders: Innate Immunity to Helminths. *Trends in Parasitology*. 34(10):861–880.
- Kaliappan, S. P., S. George., M. R. Francis., D. Kattula., R. Sarkar., S. Minz., V. R. Mohan., K. George., Roy, S., S. S. Ajjampur., J. Muliyl, dan G. Kang. 2013. Prevalence and Clustering of Soil-Transmitted Helminth Infections in a Tribal Area in Southern India. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 18(12), 1452-62.
- Kemenkes. 2017. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Penanggulangan Cacingan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kleiner, G., A. Marcuzzi, V. Zanin, L. Monasta, dan G. Zauli. 2013. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators of Inflammation*. 2013:1–6.
- Leles, D., S. L. Gardner, K. Reinhard, A. Iñiguez, dan A. Araujo. 2012. Are *Ascaris lumbricoides* and *Ascaris suum* a Single Species? *Parasites & Vectors*. 5(1):42.
- Luzina, I. G., A. D. Keegan, N. M. Heller, G. A. W. Rook, T. Shea-Donohue, dan S. P. Atamas. 2012. Regulation of Inflammation by Interleukin-4: A Review of “Alternatives”. *Journal of Leukocyte Biology*. 92(4):753–764.
- Mahartika, R. P., Y. Armiyanti, C. Abrori, B. Hermansyah, and Y. Nurdian. 2019. Perbedaan Kontaminasi Telur dan Larva *Soil-Transmitted Helminths* pada Lokasi Sungai, Pemukiman dan Area Perkebunan Kopi Kecamatan Silo Kabupaten Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 5(3):136-140.

- Maizels, R. M. dan H. J. McSorley. 2016. Regulation of the Host Immune System by Helminth Parasites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(3):666–675.
- Masure, D., J. Vlamincx, T. Wang, K. Chiers, W. Van den Broeck, J. Vercruyse, dan P. Geldhof. 2013. A Role for Eosinophils in the Intestinal Immunity against Infective *Ascaris suum* Larvae. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 7(3):e2138.
- Moller, M., M. B. Gravenor, S. E. Roberts, D. Sun, P. Gao, dan J. M. Hopkin. 2007. Genetic Haplotypes of Th-2 Immune Signalling Link Allergy to Enhanced Protection to Parasitic Worms. *Human Molecular Genetics*. 16(15):1828–1836.
- Mendoza, A. B. 2017. Genetic Regulation of the Antibody Response to the Parasite *Ascaris* spp. Colombia: University of Cartagena.
- Moreau, E. dan A. Chauvin. 2010. Immunity Against Helminths: Interactions with the Host and the Intercurrent Infections. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010:1–9.
- Motran, C. C., L. Silvane, L. S. Chiapello, M. G. Theumer, L. F. Ambrosio, X. Volpini, D. P. Celas, *et al.* 2018. Helminth Infections: Recognition and Modulation of the Immune Response by Innate Immune Cells. *Frontiers in Immunology*. 9:664.
- Muttaqien, M. A. 2019. Identifikasi Kontaminasi Tanah oleh Telur dan Larva *Soil-Transmitted Helminth* di Daerah Perkebunan Gunung Pasang Kabupaten Jember. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Nappo, G., F. Handle, F. R. Santer, R. V. McNeill, R. I. Seed, A. T. Collins, G. Morrone, Z. Culig, N. J. Maitland, dan H. H. H. Erb. 2017. The Immunosuppressive Cytokine Interleukin-4 Increases the Clonogenic Potential of Prostate Stem-Like Cells by Activation of STAT6 Signalling. *Oncogenesis*. 6(5):e342–e342.
- Nundrisari, D. 2019. Hubungan antara Sanitasi Lingkungan dan Higiene Perorangan dengan Kejadian Infeksi *Soil-Transmitted Helminthes* pada

Pekerja Perkebunan Garahan Kidul. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Nurdian, Y. 2002. Asosiasi antara Infeksi dan Kontaminan Beberapa Telur Cacing Usus yang Ditularkan Melalui Tanah serta Keadaan Gizi Anak-Anak pada Perkampungan Kumuh Kalikotok di Kota Jember. *Tesis*. Surabaya: Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Nurdian, Y. 2004. Soil Contamination by Intestinal Parasite Eggs in Two Urban Villages of Jember. *Jurnal Ilmu Dasar*. 5(1): 51-55.

Nurdian, Y. dan H. Kurniawati. 2005. Identifikasi Kontamiasi Telur dan Larva Cacing Parasit pada Tanah di Daerah Perkebunan Mumbulsari, Kabupaten Jember. *Jurnal Biomedis*. 3(1): 15-29.

Paniker, C. K. dan G. Sougata. 2013. Paniker's Textbook of Medical Parasitology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher.

Primadana, A. 2018. Hubungan antara *Soil-Transmitted Helminthiases* (STH) dan Eosinofilia sebagai Prediktor Morbiditas STH pada Pekerja Perkebunan Widodaren Jember. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Primadana, A., Y. Nurdian, D. Agustina, B. Hermansyah, dan Y. Armiyanti. 2019. Eosinophilia Sebagai Prediktor Morbiditas *Soil-Transmitted Helminthiases* pada Pekerja Perkebunan Widodaren, Jember. *Journal of Vocational Health Studies*. 03: 47-52.

Pullan, R. L., J. L. Smith, R. Jasrasaria, dan S. J. Brooker. 2014. Global Numbers of Infection and Disease Burden of Soil-Transmitted Helminth Infections in 2010. *Parasites & Vectors*. 7(1):37.

Rahmawati, Z. R. 2019. Hubungan Higienitas Perorangan Terhadap Kejadian *Soil-Transmitted Helminthiasis* pada Pekerja Perkebunan Widodaren di Kabupaten Jember. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

- Shalaby, N. dan N. Shalaby. 2016. Effect of *Ascaris lumbricoides* Infection on T Helper Cell Type 2 in Rural Egyptian Children. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 1(1):379.
- Smith, H., R. DeKaminsky, S. Niwas, R. Soto, dan P. Jolly. 2001. Prevalence and Intensity of Infections of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* and Associated Socio-Demographic Variables in Four Rural Honduran Communities. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 96(3):303–314.
- Smits, H. H. dan M. Yazdanbakhsh. 2007. Chronic Helminth Infections Modulate Allergen-Specific Immune Responses: Protection Against Development of Allergic Disorders? *Annals of Medicine*. 39(6):428–439.
- Sokol, C. L., G. M. Barton, A. G. Farr, dan R. Medzhitov. 2008. A Mechanism for the Initiation of Allergen-Induced T Helper Type 2 Responses. *Nature Immunology*. 9(3):310–318.
- Steinke, J. W. dan L. Borish. 2001. Th2 Cytokines and Asthma Interleukin-4: Its Role in the Pathogenesis of Asthma, and Targeting It for Asthma Treatment with Interleukin-4 Receptor Antagonists. *Respiratory Research*. 2(2).
- Turner, J. D., H. Faulkner, J. Kamgno, F. Cormont, J. Van Snick, K. J. Else, R. K. Grencis, J. M. Behnke, M. Boussinesq, dan J. E. Bradley. 2003. Th2 Cytokines are Associated with Reduced Worm Burdens in a Human Intestinal Helminth Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 188(11):1768–1775.
- Ul-Haq, Z., S. Naz, dan M. A. Mesaik. 2016. Interleukin-4 Receptor Signaling and Its Binding Mechanism: A Therapeutic Insight from Inhibitors Tool Box. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 32:3–15.
- Valent P., G. J. Gleich, A. Reiter, F. Roufosse, P. F. Weller, A. Hellmann, G. Metzgeroth, *et al.* 2012. Pathogenesis and Classification of Eosinophil Disorders: A Review of Recent Developments in the Field. *Expert Review of Hematology*. 5(2):157–176.
- Wang, H., M. Naghavi, C. Allen, A. Carter, D. C. Casey, F. J. Charlson, A. Z. Chen, *et al.* 2016. Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980–

2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 388(10053):1459–1544.

Weatherhead, J., M. Vaca, P. J. Cooper, A. A. Cortés, M. Chico, C. Sandoval, R. Mejia, dan S. Loor. 2017. Comparison of Cytokine Responses in Ecuadorian Children Infected with *Giardia*, *Ascaris*, or Both Parasites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 96(6):1394–1399.

Weisman, Z., A. Kalinkovich, M. Stein, Z. Greenberg, G. Borkow, D. Adlerstein, J. A. Mahdi, dan Z. Bentwich. 2017. Effects of Helminth Eradication on the Immune System. *Pathogens and Immunity*. 2(2):293.

WHO. 2017. Guideline: Preventive Chemotherapy to Control Soil-Transmitted Helminth Infections in At-Risk Population Groups. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yagi, R., J. Zhu, dan W. E. Paul. 2011. An Updated View on Transcription Factor GATA3-Mediated Regulation of Th1 and Th2 Cell Differentiation. *International Immunology*. 23(7):415–420.

Zhang, Yuan, Yaguang Zhang, W. G, dan B. Sun. 2014. *Th1/Th2 Cell Differentiation and Molecular Signals*. Dalam T Helper Cell Differentiation and Their Function. Editor B. Sun. Dordrecht: Springer Netherlands.

Zhou, C., M. Li, K. Yuan, S. Deng, dan W. Peng. 2012. Pig *Ascaris*: An Important Source of Human Ascariasis in China. *Infection, Genetics and Evolution*. 12(6):1172–1177.

Zhu, J. 2015. T Helper 2 (Th2) Cell Differentiation, Type 2 Innate Lymphoid Cell (ILC2) Development and Regulation of Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 Production. *Cytokine*. 75(1):14–24.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Lembar Persetujuan Etik Payung

 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA
Nomor : r.309/H25.1.11/KE/2019

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

PROFIL RESPON IMUN INFEKSI CACING TAMBANG PADA PEKERJA PERKEBUNAN DI JEMBER

Nama Peneliti Utama : dr. Bagus Hermasyah, M.Biomed
Name of the principal investigator

NIP : 198304052008121001

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 16 Agustus 2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed


Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal

- Peneliti mendapat ijin dari pimpinan tempat penelitian dilaksanakan.
- Subjek penelitian menandatangani *informed consent*.
- Pengambilan darah dilakukan oleh orang yang kompeten
- Hasil penelitian disampaikan kepada pimpinan tempat penelitian dilaksanakan.

Jember, 02 Agustus 2019
Reviewer



dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan memperhatikan :

1. Penelitian yang dilakukan bersifat sukarela tidak ada paksaan ataupun bujukan.
2. Kompensasi berbeda dengan bujukan.
3. Hasil penelitian harap diberitahukan kepada subjek penelitian.
4. Apabila ada variabel tambahan dari specimen yang diambil harap dilaporkan pada komisi etik.

Jember, 12 Agustus 2019

Reviewer



dr. Kristianningrum Dian Sofiana, M.Biomed

Lampiran 3.2 Surat Layak Etik

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.1.356/H25.1.11/KE/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Adiz Dwiputra Rahmadhan Amanullah
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of the Institution

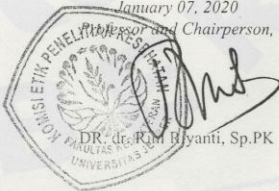

Dengan judul:
Title
"PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 ANTARA PEKEBUN YANG SEHAT DAN TERINFESTASI *Ascaris lumbricoides* DI RURAL JEMBER"
*"DIFFERENCES OF INTERLEUKIN-4 LEVELS BETWEEN HEALTHY PLANTS AND INFESTED *Ascaris lumbricoides* IN RURAL JEMBER"*

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 07 Januari 2020 sampai dengan tanggal 07 Januari 2021.

This declaration of ethics applies during the period January 07, 2020 until January 07, 2021.

January 07, 2020
Professor and Chairperson,

DR. dr. Rini Riyanti, Sp.PK


Lampiran 3.3 Surat Tugas Keris



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121
 Email : fk@unej.ac.id Website : http://www.fk.unej.ac.id

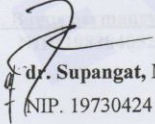
SURAT TUGAS
 Nomor : **2175** / UN25.1.11/PT/2019

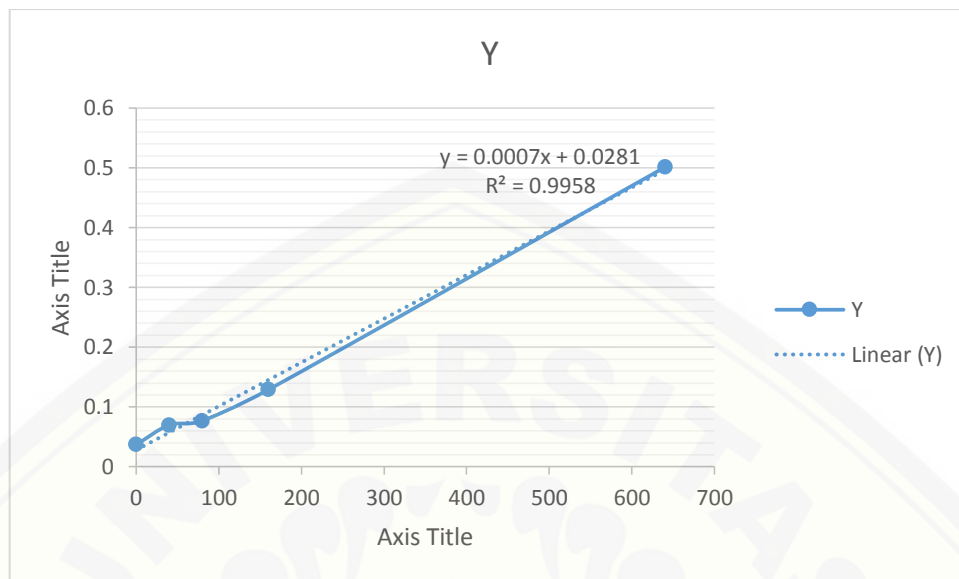
Dalam rangka pelaksanaan penelitian Dosen dan Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember, sebagaimana tersebut di bawah ini:

No.	N a m a	NIP / NIM
1.	dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed	19830405 200812 1 001
2.	Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes	19740604 200112 2 002
3.	dr. Yudha Nurdian, M.Kes	19711019 199903 1 001
4.	Adiz Dwiputra Rahmadhan A.	162010101091
5.	I Gede Aditya Arya Putra	162010101107

Judul Penelitian : **Profil Respon Imun Infeksi Cacing Tambang pada Pekerja Perkebunan Di Jember**

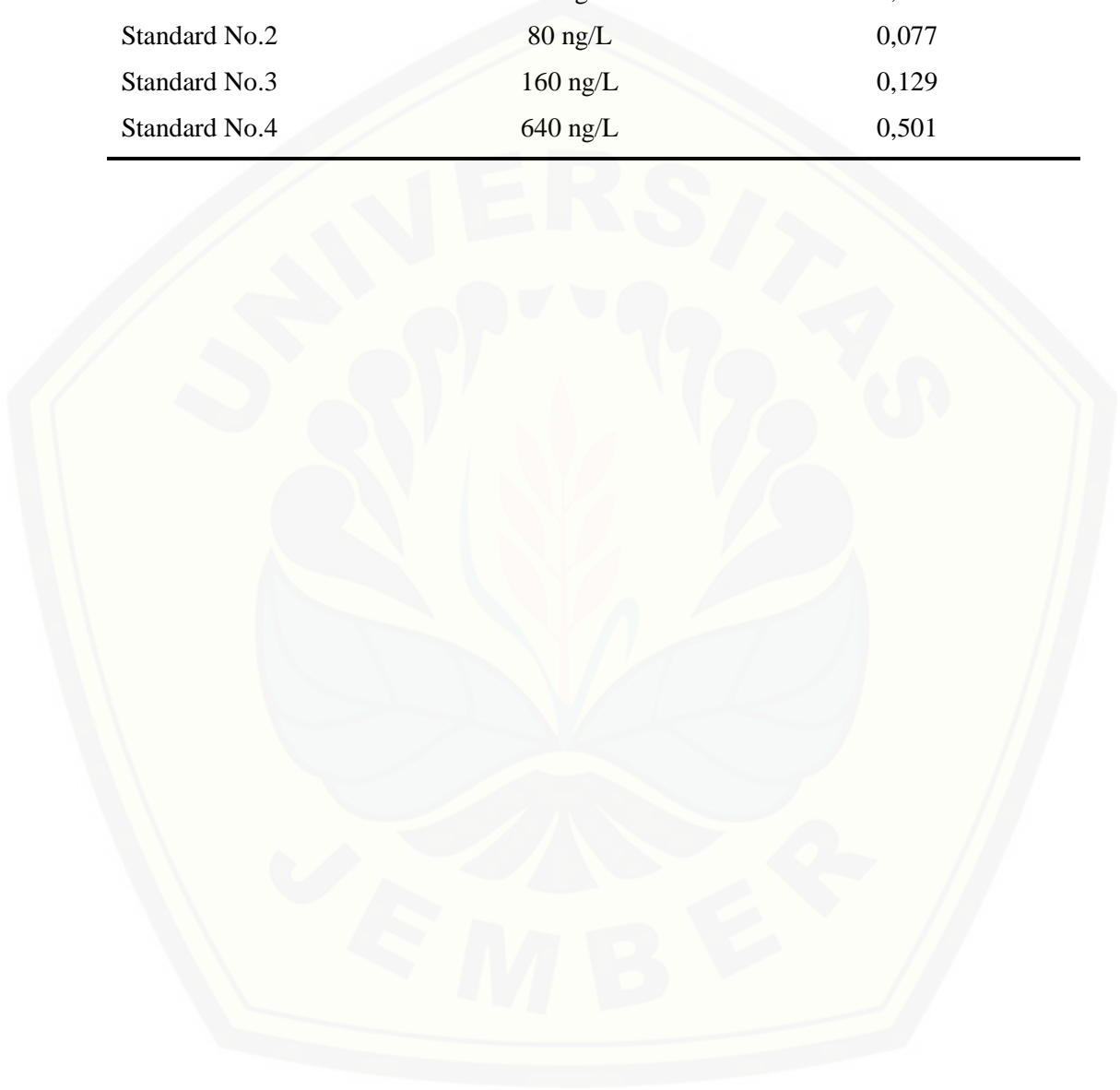
Dengan ini menugaskan kepada nama-nama yang tercantum diatas untuk melaksanakan tugas penelitian tersebut secara penuh tanggung jawab.

Jember, **25 SEP 2019**
 Dekan,

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

Lampiran 4.1 Kurva Standard

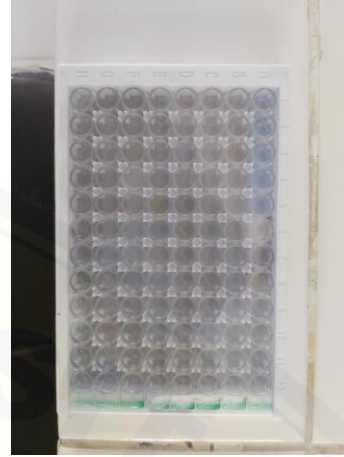
Lampiran 4.2 Nilai Standard ELISA

Keterangan	X (Nilai Kadar IL-4)	Y (Nilai Absorban)
Standard kontrol	0 ng/L	0,037
Standard No.1	40 ng/L	0,070
Standard No.2	80 ng/L	0,077
Standard No.3	160 ng/L	0,129
Standard No.4	640 ng/L	0,501



Lampiran 4.3 Dokumentasi Pengukuran dengan Metode ELISA

Gambar 1. Analis memasukkan standard, sampel, anti IL-4, dan HRP ke dalam *well* ELISA



Gambar 2. ELISA *plate* yang telah terisi standard, sampel, anti IL-4, dan HRP



Gambar 3. ELISA *plate* diinkubasi di inkubator selama 60 menit



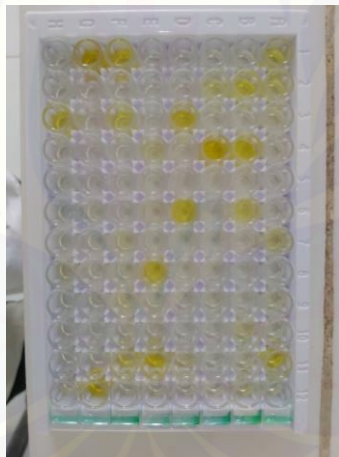
Gambar 4. Pembilasan ELISA *plate* sebanyak lima kali



Gambar 5. Analis menambahkan substrat A dan B ke dalam *well*, lalu setelah inkubasi analis menambahkan *stop solution* ke dalam *well*



Gambar 6. *Well* ELISA setelah ditambah substrat A dan B



Gambar 7. *Well* ELISA setelah ditambah *stop solution*

Lampiran 4.4 Nilai Absorban pada ELISA Reader

	1	2	3	4	5	6
A	001 0.501	002 0.324	003 0.129	004 0.077	005 0.070	006 0.037
B	014 0.046	015 0.719	016 0.042	017 1.085	018 0.027	019 0.456
C	026 0.058	027 0.253	028 0.040	029 2.234	030 0.022	031 0.038
D	038 0.022	039 0.035	040 1.017	041 0.071	042 0.024	043 0.881
E	050 0.041	051 0.049	052 0.036	053 0.218	054 0.043	055 0.068
F	062 0.958	063 0.040	064 0.455	065 0.042	066 0.038	067 0.019
G	074 2.082	075 0.031	076 0.013	077 0.037	078 0.051	079 0.068
H	086 0.031	087 0.042	088 0.661	089 0.040	090 0.043	091 0.051

7-12>> Send Result Print Exit

Gambar 1. Nilai absorban kolom 1-6

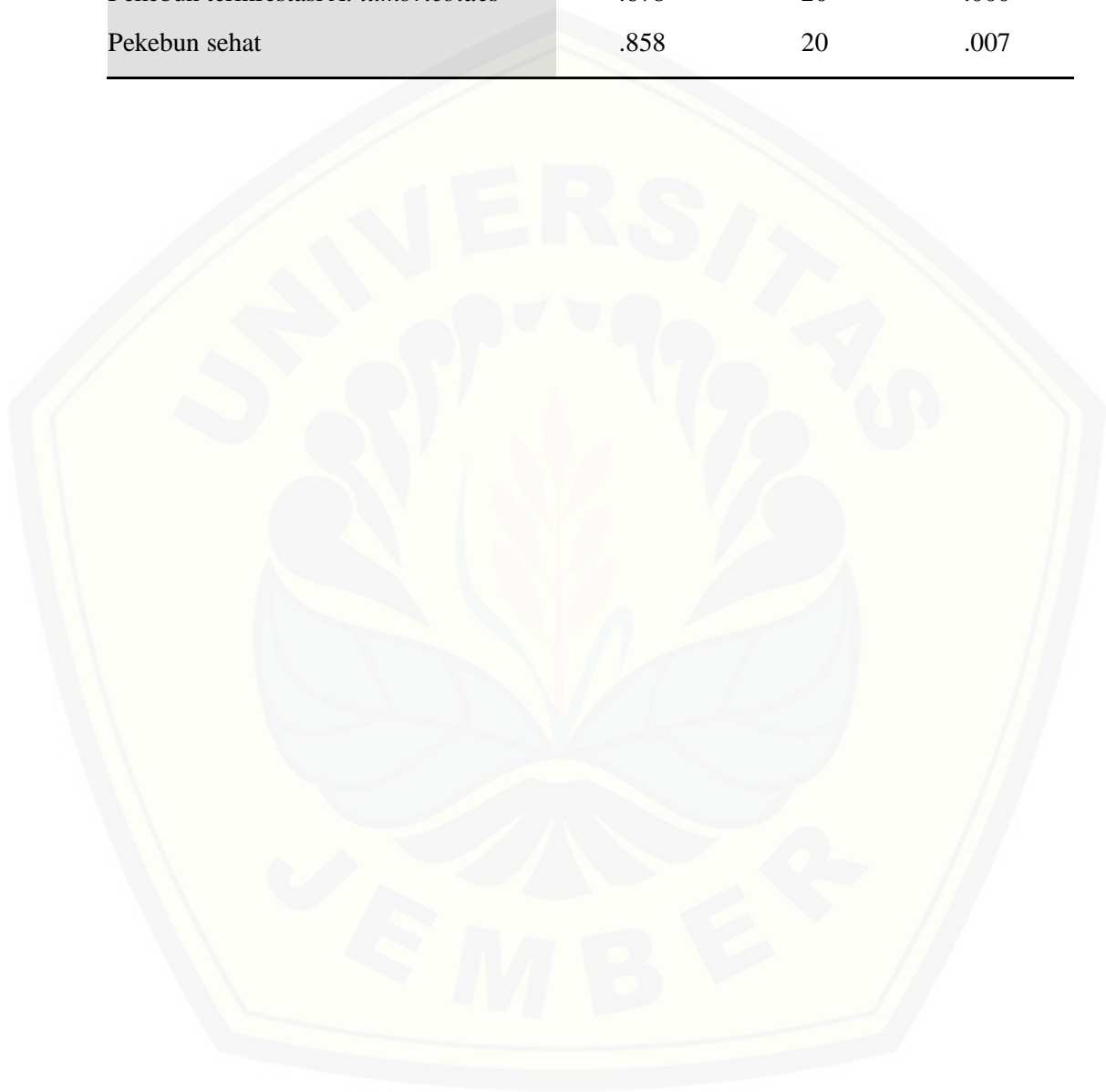
	7	8	9	10	11	12
A	007 0.262	008 0.052	009 0.106	010 0.033	011 0.684	012 0.066
B	020 0.052	021 0.040	022 0.052	023 0.171	024 0.078	025 0.166
C	032 0.013	033 0.043	034 0.090	035 0.041	036 0.051	037 0.070
D	044 0.032	045 0.047	046 0.050	047 0.035	048 0.138	049 0.073
E	056 0.037	057 0.822	058 0.067	059 0.028	060 1.030	061 0.076
F	068 0.115	069 0.071	070 0.146	071 0.041	072 0.336	073 0.072
G	080 0.058	081 0.050	082 0.053	083 0.013	084 0.056	085 1.104
H	092 0.038	093 0.113	094 0.056	095 0.063	096 0.052	097 0.076

1-6<< Send Result Print Exit

Gambar 2. Nilai absorban kolom 7-12

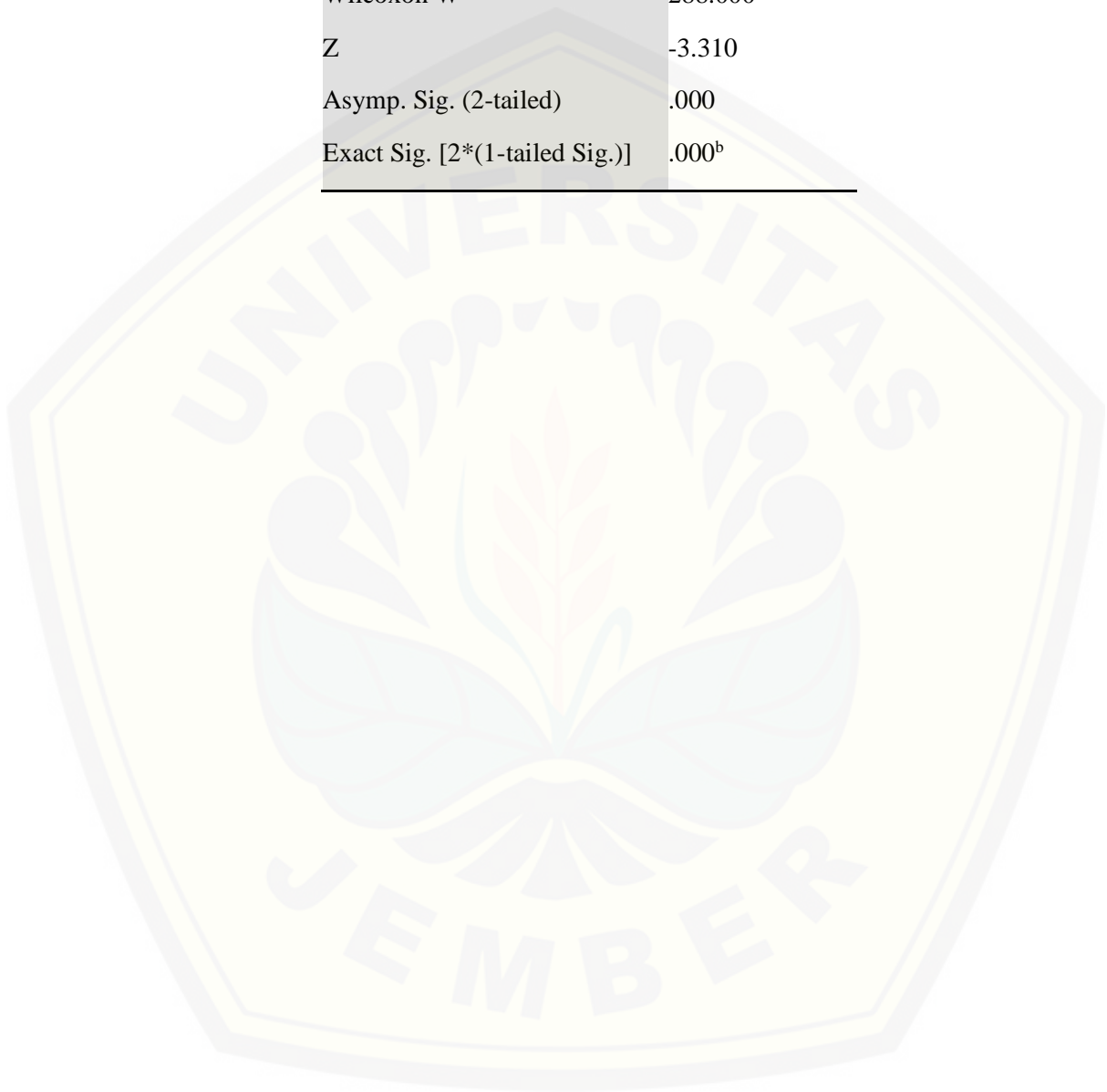
Lampiran 4.5 Hasil SPSS Uji Normalitas

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Pekebun terinfestasi <i>A. lumbricoides</i>	.678	20	.000
Pekebun sehat	.858	20	.007



Lampiran 4.6 Hasil SPSS Uji *Mann Whitney*

	Kadar IL-4
Mann-Whitney U	78.000
Wilcoxon W	288.000
Z	-3.310
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b



Lampiran 4.7 Kadar IL-4 Plasma Darah

No	Kode Sampel	Kadar IL-4	No	Kode Sampel	Kadar IL-4
1	WA3	302,71 ng/L	21	GA20	0 ng/L
2	WA4	27,71 ng/L	22	SB5	0 ng/L
3	WA7	84,14 ng/L	23	SH9	0 ng/L
4	WB7	9,85 ng/L	24	SC2	27,00 ng/L
5	WG6	1035,57 ng/L	25	GA14	0 ng/L
6	WH4	54,85 ng/L	26	SF4	30,57 ng/L
7	SA1	12,71 ng/L	27	SC7	32,00 ng/L
8	SA5	1209,14 ng/L	28	GA19	0 ng/L
9	SA7	44,14 ng/L	29	SD1	24,85 ng/L
10	SI4	1419,14 ng/L	30	SD3	32,71 ng/L
11	GB3	7,71 ng/L	31	SD4	7,00 ng/L
12	SB8	610,57 ng/L	32	SD6	11,28 ng/L
13	GC6	27,00 ng/L	33	SD10	24,14 ng/L
14	GD2	15,57 ng/L	34	SE1	32,00 ng/L
15	WC5	10,57 ng/L	35	SE3	12,00 ng/L
16	WH9	164,14 ng/L	36	WC4	0 ng/L
17	WK5	66,28 ng/L	37	SE5	52,00 ng/L
18	SA10	182,71 ng/L	38	WB4	34,14 ng/L
19	SC10	30,57 ng/L	39	SE7	32,00 ng/L
20	GF6	380,57 ng/L	40	WD8	0 ng/L