



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERBANDINGAN RESPON IMUN ADAPTIF SELULAR INFEKSI  
*ASCARIS LUMBRICOIDES* DAN *WUCHERERIA BANCROFTI* PADA  
IBU HAMIL**

**SKRIPSI**

**RARA AGUNG RENGGANIS  
08060324362**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN UMUM  
JAKARTA  
JUNI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERBANDINGAN RESPON IMUN ADAPTIF SELULAR  
INFEKSI *ASCARIS LUMBRICOIDES* DAN *WUCHERERIA  
BANCROFTI* PADA IBU HAMIL**

**SKRIPSI**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

**RARA AGUNG RENGGANIS  
0806324362**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN UMUM  
JAKARTA  
JUNI 2012**

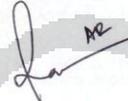
**Universitas Indonesia**

**HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rara Agung Rengganis

NPM : 0806324362

Tanda tangan : 

Tanggal : 11 Juni 2012

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Rara Agung Rengganis  
NPM : 0806324362  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul Skripsi : Perbandingan Respon Imun Adaptif Selular Infeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* pada Ibu Hamil

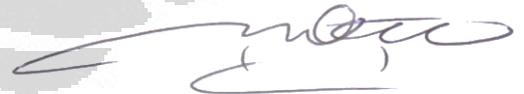
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing : Dr. Drs. Heri Wibowo, M. Biomed.



Penguji : Dr. Drs. Heri Wibowo, M. Biomed.



Penguji : dr. Isabella Kurnia Liem, M. Biomed., PhD,PA



Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 11 Juni 2012

**Universitas Indonesia**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkah dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. terselesaikannya skripsi ini tidak luput dari doa, bimbingan, dan dukungan berbagai pihak. Untuk itu melalui kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Drs. Heri Wibowo, MS, sebagai pembimbing dalam penyusunan skripsi ini yang selalu sabar dan tanpa lelah membimbing dan memberikan masukan serta nasehat membangun kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr.dr. Saptawati Bardosono, M.Sc, sebagai Ketua Modul Riset dan para staf Modul Riset atas dukungan dan motivasi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Dr.dr. Ratna Sitompul, Sp. M (K), sebagai Dekan FKUI atas segala bantuan selama penulis menyelesaikan pendidikan di FKUI.
4. dr. Tjahjani Mirawati Sudiro Ph.D, sebagai pembimbing akademis penulis yang memberikan motivasi kepada penulis selama penulis menjalani pendidikan.
5. Kedua orangtuaku tercinta Dr. Sanusi Hasibuan, M.Kes dan Dra. Dini Harpina Suci yang tanpa lelah selalu mendoakan, memberi semangat, nasehat dan masukan serta memberi dukungan moral dan materil kepada penulis sehingga penulis mampu menjalani pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini.
6. Adikku tersayang Cindy Swara Pasca yang menjadi tempat penulis berbagi cerita suka dan duka. Terima kasih atas doa dan motivasinya.
7. Kakek dan nenekku, sanak saudara serta sepupu-sepupuku atas doa, dukungan dan semangat yang tidak pernah lupa diberikan kepada penulis.
8. Rekan-rekan risetku yang telah saling membantu untuk menyelesaikan skripsi ini.
9. Pihak-pihak lain yang membantu terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penulisan skripsi ini, karena itu penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu kedokteran dan masyarakat.

Jakarta, 11 Juni 2012

Rara Agung Rengganis

**Universitas Indonesia**

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rara Agung Rengganis  
NPM : 0806324362  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Skripsi

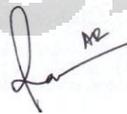
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: ” Perbandingan Respon Imun Adaptif Selular Infeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* pada Ibu Hamil” beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 11 Juni 2012

Yang menyatakan,



Rara Agung Rengganis

## ABSTRAK

Nama : Rara Agung Rengganis  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul : Perbandingan Respon Imun Adaptif Selular Infeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* pada Ibu Hamil

Kecacingan merupakan penyakit yang masih mengancam kesehatan. Kecacingan paling umum disebabkan nematoda usus diikuti *schistosomiasis* dan filariasis. Nematoda usus utama penyebab kecacingan adalah *Ascaris lumbricoides*. Penyebab utama filariasis adalah *Wuchereria bancrofti* (90% kasus). Infeksi kedua cacing tersebut dalam tubuh manusia menyebabkan peningkatan aktivitas sel Th2 dalam mensekresi IL-4 dan IL-5 yang akan mengaktifkan sel-sel imun lain untuk mengeliminasi parasit. Kedua jenis cacing ini hidup di tempat yang berbeda di dalam tubuh manusia. Karena itu, sangat menarik untuk diketahui apakah terdapat perbedaan antara respon imun adaptif selular yang timbul pada infeksi *Ascaris lumbricoides* yang hidup di lumen usus dan *Wuchereria bancrofti* yang hidup di jaringan. Penelitian dilakukan dengan desain *cross sectional* dengan menggunakan data dari penelitian utama berjudul “Pola Respon terhadap Antigen Tetanus Toxoid dari Bayi yang Lahir dari Ibu dengan Infeksi Cacing”. Respon imun selular 3 kelompok penelitian, yaitu terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat dibandingkan dengan melihat data kadar sitokin IL-5 yaitu sebelum distimulasi, setelah distimulasi antigen *BmA* dan setelah distimulasi dengan antigen *Ascaris lumbricoides*. Dari 286 data wanita hamil yang tersedia dari penelitian utama, didapatkan 82 data yang memenuhi kriteria penelitian dan dianalisis. Hasil penelitian menunjukkan profil sitokin IL-5 sebelum distimulasi antara kelompok kasus terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* tidak berbeda bermakna ( $p=0,60$ ). Kadar IL-5 setelah distimulasi antigen *BmA* dan *Ascaris lumbricoides* ketiga kelompok penelitian pun tidak berbeda bermakna. ( $p=0,07$ ;  $p=0,92$ ). Maka disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara respon imun adaptif selular infeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* pada ibu hamil.

Kata kunci: Respon imun adaptif selular, *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti*, Ibu hamil

**ABSTRACT**

Name : Rara Agung Rengganis  
Study Program : General Medicine  
Title : Comparison of Adaptive Cellular Immune Response in *Ascaris lumbricoides* and *Wuchereria bancrofti* Infection in Pregnant Women.

Worm infection is one of diseases which still harm population's health. The most common worm infection is caused by intestinal nematode followed by *schistosomiasis*, and filariasis. The most common intestinal nematodes causing worm infection is *Ascaris lumbricoides*. The main cause of filariasis is *Wuchereria bancrofti* (90% cases). The two nematodes infection in human is marked by increase activity of Th2 cells which secrete IL-5 and IL-4 to activate other cells to eliminate worms. The two nematodes live in different place in human. Because of that, it is very interesting to know if there were differences of adaptive cellular immune response between the two worms infection. The study design was cross sectional and the data was from study titled "Immunological Consequence of Vaccination Tetanus Toxoid in Indonesian Children Born to Mothers Chronically Infected with Helminthes". Adaptive cellular immune response between three groups, infected with *Ascaris lumbricoides*, infected with *Wuchereria bancrofti*, and health, were compared using IL-5 profile data before stimulation, after *BmA* stimulation and after *Ascaris lumbricoides* antigen. From 286 data, there were 82 data met the study criteria for analysis. The result showed that there was no significant difference of adaptive cellular immune response, which showed by IL-5 profile between group with infection *Ascaris lumbricoides* and *Wuchereria bancrofti* before stimulation ( $p=0,6$ ). After stimulated by *BmA* and *Ascaris lumbricoides* antigen, there was no significant difference of IL-5 profile between the three groups. ( $p=0,07$ ;  $p=0,92$ ). In conclusion, there was no significant difference of adaptive cellular immune response between *Ascaris lumbricoides* infection and *Wuchereria bancrofti* infection in pregnant women.

Keywords: Adaptive cellular immune response, *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti*, Pregnant women.

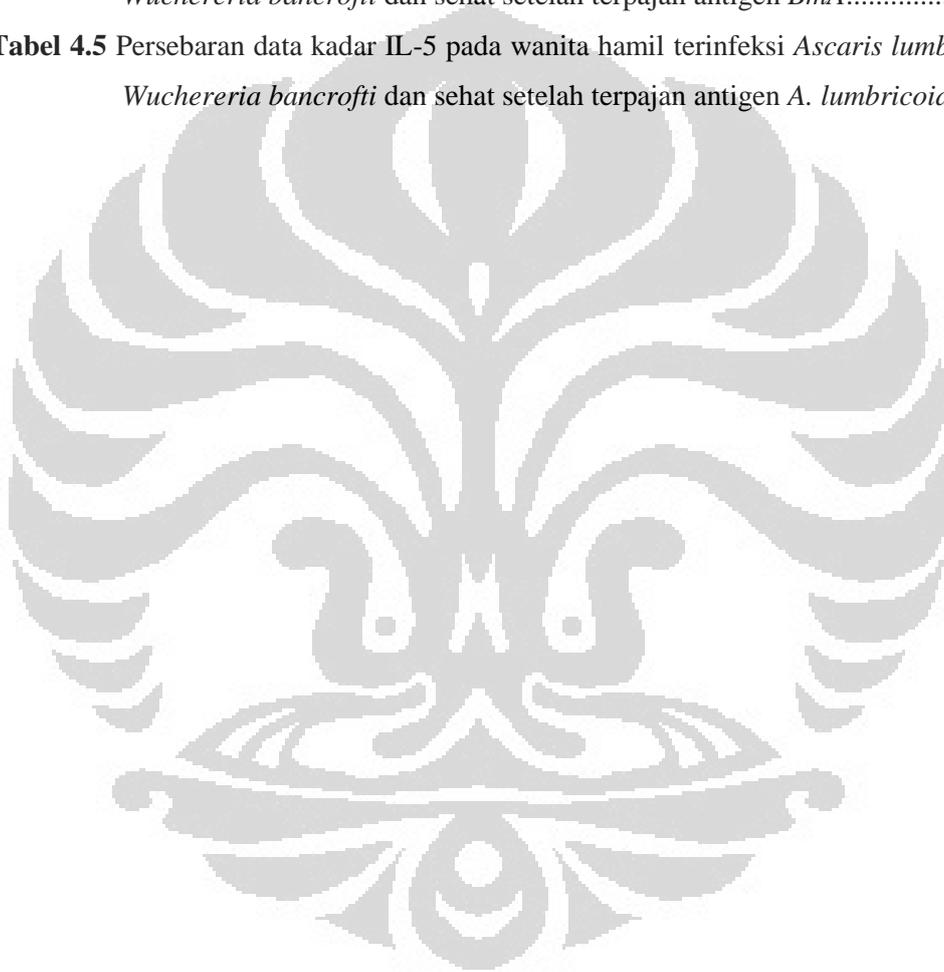
## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
ABSTRAK.....	vi
<i>ABSTRACT</i> .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
<b>1.PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Hipotesis.....	4
1.4. Tujuan Umum.....	4
1.5. Tujuan Khusus.....	4
1.6. Manfaat Penelitian.....	5
1.6.1. Bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat .....	5
1.6.2. Bagi perguruan tinggi .....	5
1.6.3. Bagi peneliti.....	5
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1. Askariasis .....	6
2.1.1.Morfologi <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	6
2.1.2.Siklus Hidup <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	7
2.1.3.Epidemiologi Askariasis.....	9
2.1.4.Patogenesis Infeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	10
2.1.5.Gejala Klinis Askariasis .....	11
2.1.6.Diagnosis Askariasis.....	11
2.1.7.Tatalaksana Askariasis .....	12
2.2. Filariasis Limfatik .....	12
2.2.1.Morfologi <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	12
2.2.2.Siklus Hidup <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	13
2.2.3.Epidemiologi Filariasis.....	15
2.2.4.Patogenesis Infeksi <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	16
2.2.5.Diagnosis Filariasis.....	17
2.2.6.Tatalaksana Filariasis .....	17
2.3. Imunitas .....	18
2.3.1.Pengertian .....	18
2.3.2.Imunitas Nonadaptif .....	19
2.3.3.Imunitas Adaptif.....	20
2.3.3.1. Komponen Selular Imunitas Adaptif.....	21

2.3.3.2. Komponen Humoral Imunitas Adaptif.....	23
2.4. Respon Imun pada Ibu Hamil.....	24
2.5. Respon Imun terhadap Infeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	24
2.6. Respon Imun terhadap Infeksi <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	26
2.7. Kerangka Konsep.....	27
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
3.1. Desain Penelitian.....	28
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
3.3.1. Populasi Target.....	28
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	28
3.3.3. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	29
3.3.4. Besar Sampel.....	29
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	30
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	30
3.5. Cara Kerja.....	31
3.5.1. Pengambilan Data.....	31
3.5.2. Manajemen Data.....	32
3.6. Identifikasi Variabel.....	32
3.7. Analisis Data.....	32
3.8. Definisi Operasional.....	32
3.9. Masalah Etika.....	33
<b>4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>34</b>
4.1. Karakteristik Subjek.....	34
4.2. Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan Sehat.....	34
4.3. Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan Sehat Setelah Terpajan Antigen Filaria (BmA; <i>Brugian malayi Adult worm</i> ).....	37
4.4. Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan Sehat Setelah Terpajan Antigen <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	39
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>41</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>46</b>

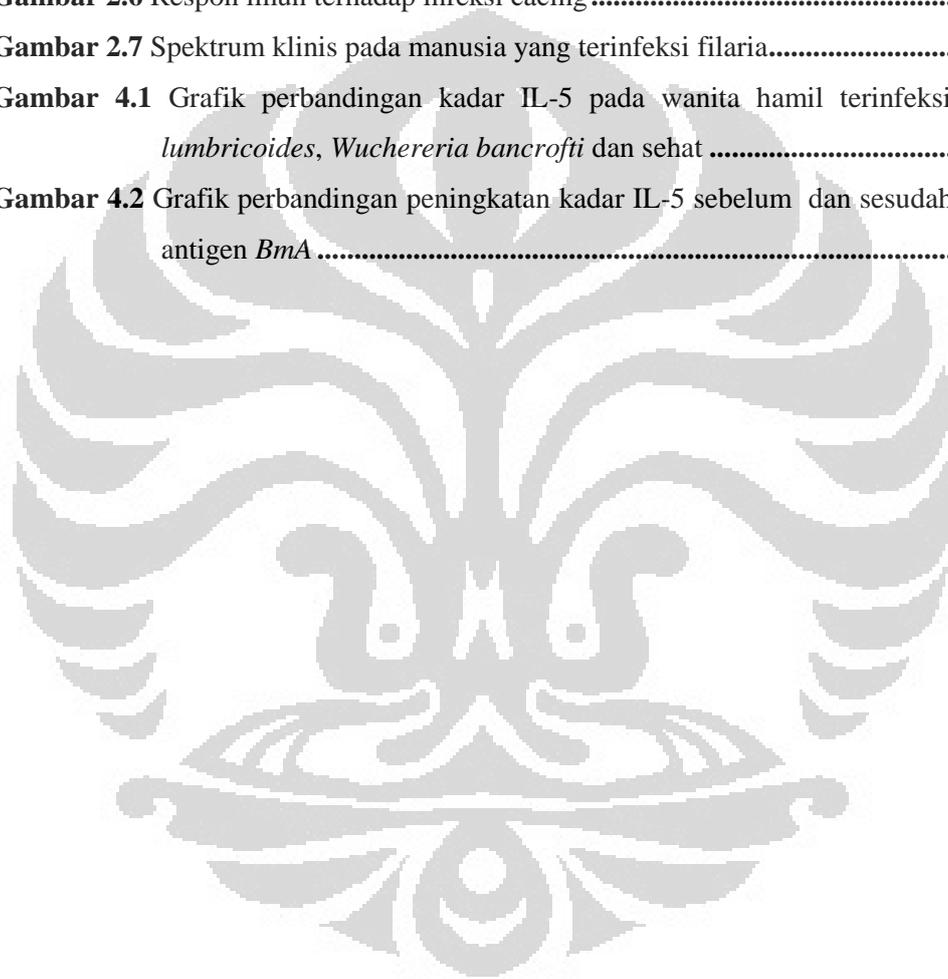
**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 4.1</b> Karakteristik ibu hamil dan status infeksi kecacingan .....	34
<b>Tabel 4.2</b> Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan sehat .....	35
<b>Tabel 4.3</b> Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan Sehat .....	35
<b>Tabel 4.4</b> Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan sehat setelah terpajan antigen <i>BmA</i> .....	37
<b>Tabel 4.5</b> Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan sehat setelah terpajan antigen <i>A. lumbricoides</i> .....	39



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	7
<b>Gambar 2.2</b> <i>Ascaris lumbricoides</i> fase dewasa .....	7
<b>Gambar 2.3</b> Siklus hidup <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	9
<b>Gambar 2.4</b> <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	13
<b>Gambar 2.5</b> Siklus hidup <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	15
<b>Gambar 2.6</b> Respon imun terhadap infeksi cacing .....	25
<b>Gambar 2.7</b> Spektrum klinis pada manusia yang terinfeksi filaria.....	27
<b>Gambar 4.1</b> Grafik perbandingan kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> dan sehat .....	36
<b>Gambar 4.2</b> Grafik perbandingan peningkatan kadar IL-5 sebelum dan sesudah terpajan antigen <i>BmA</i> .....	38



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1. Hasil Output SPSS</b> .....	46
1. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5 .....	46
2. Tabel uji <i>Kruskall-Wallis</i> kadar IL-5 .....	46
3. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok sehat dan terinfeksi <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	46
4. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok sehat dan terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	47
5. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok terinfeksi <i>Ascaris lumbricoides</i> dan terinfeksi <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	47
6. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5 setelah terpajan antigen <i>BmA</i> .....	48
7. Tabel uji <i>Kruskall-Wallis</i> kadar IL-5 setelah terpajan antigen <i>BmA</i> .....	48
8. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5 setelah terpajan antigen <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	49
9. Tabel uji <i>Kruskall-Wallis</i> kadar IL-5 setelah terpajan antigen <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	49
10. Tabel uji <i>Kruskall-Wallis</i> peningkatan kadar IL-5 setelah terpajan Antigen <i>BmA</i> .....	50
11. Tabel uji <i>Kruskall-Wallis</i> peningkatan kadar IL-5 setelah terpajan antigen <i>Ascaris lumbricoides</i> .....	50
<b>Lampiran 2. Cara Kerja Penelitian Utama</b> .....	51
<b>Lampiran 3. Surat Keterangan Lulus Kaji Etik</b> .....	56
<b>Lampiran 3. Tabel Besar Sampel untuk ANOVA</b> .....	57

**DAFTAR SINGKATAN**

ADCC	: <i>Antobody Dependent Cell (mediated) Cytotoxicity</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
Al	; <i>Ascaris lumbricoides</i>
BmA	: <i>Brugia malayi Antigen</i>
IL-2	: Interleukin-2
IL-4	: Interleukin-4
IL-5	: Interleukin-5
IL-9	: Interleukin-9
IL-10	: Interleukin-10
IL-13	: Interleukin-13
IFN	: Interferon
IFN- $\gamma$	: Interferon $\gamma$
IgA	: Immunoglobulin A
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IgG4	: Immunoglobulin G4
LTD4	: Leukotrien D4
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NKT	: <i>Natural Killer T</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFA	: Protein Fase Akut
ROI	: <i>Reactive Oxygen Intermediate</i>
Tc	: T <i>cytotoxic</i>
Th1	: T <i>helper 1</i>
Th2	: T <i>helper 2</i>
Tr	: T <i>regulator</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kecacingan merupakan salah satu penyakit yang masih mengancam kesehatan penduduk dunia. Saat ini diperkirakan sekitar sepertiga dari sekitar 3 milyar orang yang hidup dengan penghasilan kurang dari 2 dolar Amerika per hari di negara-negara berkembang di daerah sub Sahara Afrika, Asia dan Amerika telah terinfeksi satu atau lebih dari satu jenis cacing.<sup>1</sup> Kecacingan paling umum disebabkan oleh infeksi nematoda usus (*ascariasis*, *trichuriasis*, dan cacing tambang), diikuti *schistosomiasis* dan filariasis limfatik.<sup>2</sup> Indonesia yang merupakan negara tropis dan berkembang, juga tidak luput dari penyakit ini. Berdasarkan “Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008” yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2009, dari hasil pemeriksaan tinja yang dilakukan pada 8 provinsi terpilih pada tahun 2008 memperlihatkan prevalensi kecacingan: Banten (60,7%), NAD (59,2%), NTT (27,7%), Kalimantan Barat (26,2%), Sumatra Barat (10,1%), Jawa Barat (6,7%), Sulawesi Utara (6,7%), dan Kalimantan Tengah (5,6%).<sup>2</sup>

Kecacingan bukan merupakan penyakit yang menimbulkan wabah yang muncul dengan tiba-tiba dan menyebabkan banyak korban, tetapi merupakan penyakit yang secara perlahan menggerogoti kesehatan manusia, menyebabkan kecacatan yang menetap, bahkan dapat menyebabkan kematian.<sup>3</sup> Infeksi nematoda usus dan *schistosomiasis* paling sering terjadi pada usia anak-anak dan remaja, dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan dan kemampuan fisik serta gangguan memori dan kognisi. *Schistosomiasis* dan infeksi cacing tambang yang terjadi pada ibu hamil dapat menyebabkan kelahiran prematur, kelahiran bayi dengan berat badan rendah, serta meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas pada ibu. Filariasis limfatik yang disebabkan oleh infeksi cacing filaria juga merupakan penyebab utama dari deformitas tungkai dan genital serta menjadi determinan utama yang menurunkan produktivitas pada pekerja.<sup>1</sup>

Universitas Indonesia

Kecacingan yang paling umum, yaitu yang disebabkan oleh nematoda usus telah mempengaruhi hampir seperempat hingga sepertiga dari populasi penduduk di dunia. Diantara nematoda usus tersebut, *Ascaris lumbricoides* adalah yang paling umum.<sup>4</sup> *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan pada tahun 2005 tingkat *ascariasis* mencapai 86 juta kasus di China, 204 juta kasus di Asia Timur dan Pasifik, 173 juta kasus di sub-Sahara Afrika, 140 juta kasus di India, 97 juta kasus di Asia Tenggara, 84 juta kasus di Amerika Latin dan Karibia dan 23 juta kasus di Afrika Utara dan Timur Tengah.<sup>5</sup> Di Indonesia, prevalensi *Ascariasis* pada anak usia sekolah dasar di 27 provinsi terpilih mencapai 13,9% pada tahun 2008.<sup>2</sup>

Selain *ascariasis*, filariasis limfatik juga masih menjadi masalah kesehatan yang berat di dunia. Diperkirakan terdapat sekitar 120 juta kasus filariasis limfatik yang tersebar di 80 negara tropis dan sub tropis seperti di daerah berkembang di India, Asia Tenggara dan sub sahara Afrika.<sup>1,3</sup> Di Indonesia sendiri kasus filariasis limfatik mengalami peningkatan selama beberapa tahun belakangan dari 6.571 kasus pada tahun 2002 menjadi 11.699 kasus pada tahun 2008.<sup>2</sup> Penyakit ini dapat disebabkan oleh tiga spesies cacing filaria, yakni *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*. Dari ketiga spesies di atas 90% kasus filariasis limfatik disebabkan oleh *Wuchereria bancrofti*.<sup>6</sup>

Baik infeksi *Ascaris lumbricoides* maupun *Wuchereria bancrofti* menimbulkan proses respon imun yang sama dalam tubuh manusia. Infeksi kedua cacing dalam tubuh manusia ditandai dengan peningkatan aktivitas sel Th2 yang dominan mensekresi IL-4 dan IL-5. IL-4 akan merangsang produksi IgE. Sedangkan IL-5 akan merangsang perkembangan dan aktivasi eosinofil. Kemudian, IgE yang berikatan dengan permukaan cacing akan diikat oleh eosinofil. Eosinofil akan teraktivasi dan mensekresi granula enzim yang dapat membunuh parasit.<sup>7</sup> Hal yang perlu diingat adalah bahwa stadium dewasa kedua jenis cacing ini hidup di tempat yang berbeda di dalam tubuh manusia di mana *Wuchereria bancrofti* hidup di dalam jaringan sedangkan *Ascaris lumbricoides* hidup di lumen saluran cerna. Oleh karena itu, sangat menarik

untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara respon imun adaptif selular yang timbul pada orang yang terinfeksi *Ascaris lumbricoides* yang hidup di lumen saluran cerna dan *Wuchereria bancrofti* yang hidup di dalam jaringan. Karena sitokin IL-4 dan IL-5 merupakan produk sel Th2, maka kadar sitokin ini dapat digunakan sebagai salah satu indikator respon imun selular adaptif pada infeksi cacing.

Mengingat masih tingginya angka kecacingan baik di dunia maupun di Indonesia, pembahasan dan penelitian mengenai berbagai aspek kecacingan termasuk respon imun yang terjadi di dalam tubuh manusia harus terus dilakukan. Untuk itulah penelitian ini dilakukan. Dengan harapan pengetahuan yang bertambah dapat diterjemahkan ke dalam teknik diagnosis, vaksin, maupun teknik pengobatan baru yang bermanfaat bagi masyarakat. Pada penelitian ini, ibu hamil diambil sebagai subjek penelitian karena ibu hamil adalah kelompok yang sangat rentan terhadap infeksi termasuk kecacingan disebabkan adanya penurunan sistem imun secara fisiologis. Selain itu, dampak buruk yang dapat terjadi pada ibu hamil akibat kecacingan juga cukup banyak seperti anemia defisiensi besi, penurunan efektifitas vaksin tetanus toksoid dan DPT, penurunan berat badan ibu hamil, perdarahan usus, defisiensi mikronutrien pada ibu hamil dan berdampak pula pada kelahiran bayi yang abnormal.<sup>1,8</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular antara infeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan) pada ibu hamil?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *BmA* antara ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan)?
- 1.2.3 Apakah terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *Ascaris lumbricoides* antara

ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan)?

### 1.3 Hipotesis

- 1.3.1 Terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular antara infeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan) pada ibu hamil.
- 1.3.2 Terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *BmA* antara ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan).
- 1.3.3 Terdapat perbedaan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *Ascaris lumbricoides* antara ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan).

### 1.4 Tujuan Umum

- 1.4.1 Diketuainya perbandingan dari respon imun adaptif selular antara infeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* pada ibu hamil.

### 1.5 Tujuan Khusus

- 1.5.1 Diketuainya sebaran subjek penelitian berdasarkan karakteristik sosio-demografis dan status infeksi cacing.
- 1.5.2 Diketuainya perbandingan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular antara infeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan) pada ibu hamil.
- 1.5.3 Diketuainya perbandingan profil sitokin IL-5 dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *BmA* antara ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan).

- 1.5.4 Diketuinya perbandingan profil sitokin dari respon imun adaptif selular setelah distimulasi dengan antigen *BmA* antara ibu hamil yang normal, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* (nematoda usus) dan *Wuchereria bancrofti* (nematoda jaringan).

## 1.6 Manfaat Penelitian

### 1.6.1 Bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat

Penelitian ini dapat menambah informasi keilmuan di bidang imunologi kedokteran dan diharapkan berperan dalam upaya meningkatkan kesehatan masyarakat terutama ibu hamil.

### 1.6.2 Bagi perguruan tinggi

- a. Realisasi tridarma perguruan tinggi dalam melaksanakan fungsinya sebagai lembaga penyelenggara pendidikan, penelitian, dan pengabdian masyarakat.
- b. Turut berperan serta mewujudkan Universitas Indonesia sebagai universitas riset dan teknologi dan mewujudkan Visi FKUI 2014 yakni menjadi fakultas kedokteran riset terkemuka di Asia Pasifik.
- c. Meningkatkan kerjasama yang harmonis serta komunikasi antara mahasiswa dan staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

### 1.6.3 Bagi peneliti

- a. Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat kelulusan bagi peneliti dalam menyelesaikan studinya di S1 Reguler Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- b. Penelitian ini merupakan media latihan peneliti sebagai mahasiswa FKUI agar memiliki pengalaman penelitian langsung di bidang kedokteran.
- c. Mengembangkan daya nalar, minat, dan kemampuan dalam bidang penelitian.

## BAB 2

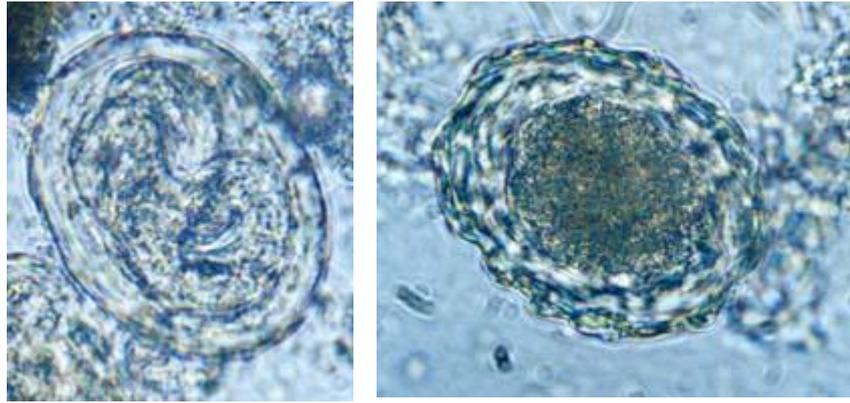
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Askariasis

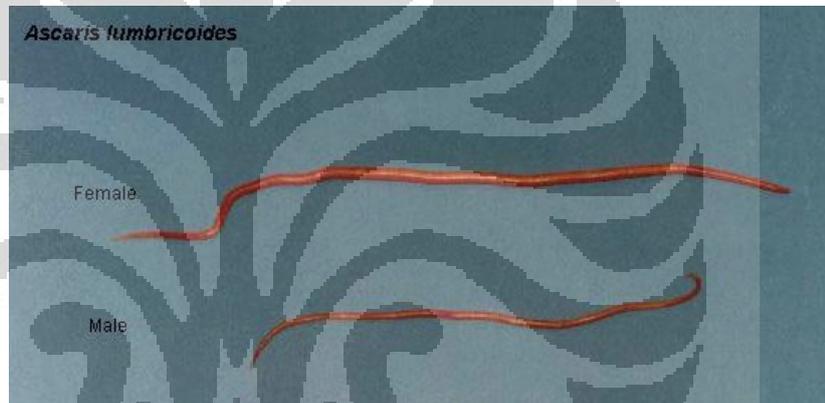
Infeksi nematoda usus telah mempengaruhi hampir seperempat hingga sepertiga dari populasi penduduk di dunia. Diantara nematode usus tersebut, *Ascaris lumbricoides* adalah yang paling umum.<sup>4</sup> Secara taksonomi, *Ascaris lumbricoides* merupakan anggota dari kingdom Animalia, filum Nematode, kelas Rhabditea, ordo Ascaridida, famili Ascarididae, genus *Ascaris* dengan spesies *lumbricoides*.<sup>9</sup>

##### 2.1.1 Morfologi *Ascaris lumbricoides*

Fase hidup dewasa dari *Ascaris lumbricoides* berbentuk cacing gelang silindris dengan ukuran cukup besar berwarna putih atau putih ke arah merah muda. Cacing jantan berbentuk lebih langsing dengan ukuran 10-30 cm dan memiliki ekor yang melengkung dengan 2 spikula tanpa bursa kopulatrik. Cacing betina berukuran sedikit lebih besar dengan panjang 20-35 cm, vulva terletak di sekitar sepertiga panjang tubuh dari kepala dan memiliki ekor yang tumpul. Keduanya memiliki karakteristik yakni secara internal mengikuti pola tubuh nematoda secara keseluruhan dan memiliki esofagus silindris yang membuka ke dalam pita mendatar mirip usus. Telur dari nematoda usus ini memiliki dinding yang tebal dan sangat resisten terhadap lingkungan luarnya. Fase telur ini juga memiliki dinding dalam tebal yang transparan.<sup>10</sup>



**Gambar 2.1** *Ascaris lumbricoides* fase telur; kiri: tidak mengandung embrio, kanan: mengandung embrio berupa larva 1 *Ascaris lumbricoides*.<sup>12</sup>



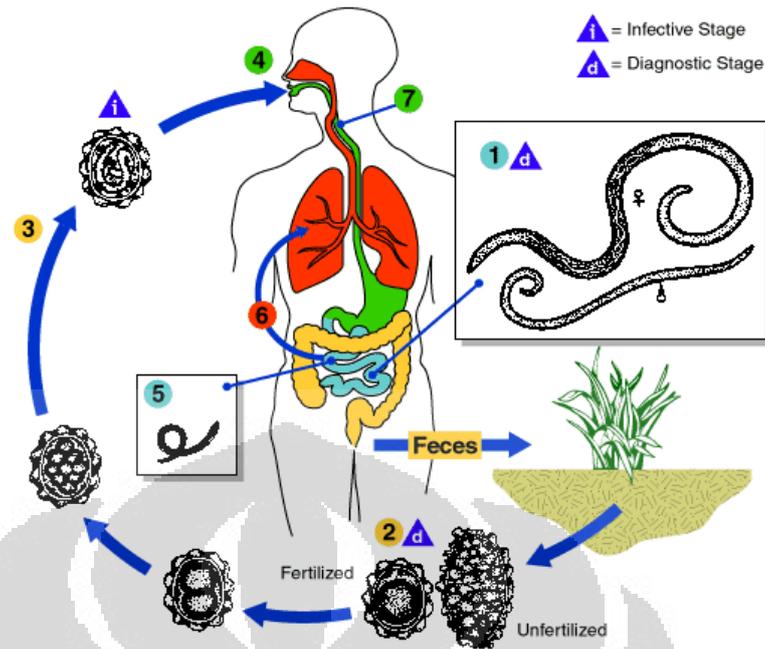
**Gambar 2.2** *Ascaris lumbricoides* fase dewasa<sup>11</sup>

### 2.1.2 Siklus Hidup *Ascaris lumbricoides*

Cacing ini memiliki siklus hidup langsung tanpa adanya pejamu perantara (*intermediate host*). Parasit dewasa hidup di dalam lumen usus halus manusia, biasanya memakan kandungan usus yang telah dicerna sebagian oleh tubuh walaupun terdapat bukti bahwa cacing ini dapat menggigit membran mukosa usus dan mengkonsumsi darah dan cairan jaringan. Cacing betina bersifat sangat profirik, menghasilkan sekitar 2 juta telur per hari. Di dalam usus, telur hanya berupa massa sel yang belum mengandung embrio. Proses diferensiasi terjadi di luar tubuh pejamu setelah telur dikeluarkan melalui

feses. Proses diferensiasi memerlukan suhu sekitar 30°C, kelembaban dan oksigen, sebelum perkembangan larva 1 muda selama sekitar 14 hari. Telur akan mengandung larva 2 setelah perkembangan selama sekitar seminggu sebelum bersifat infeksi terhadap manusia dan dapat tetap hidup di tanah selama bertahun-tahun jika kondisinya optimal.

Infeksi pada manusia terjadi ketika manusia mencerna makanan mentah seperti sayuran atau buah-buahan yang terkontaminasi telur yang bersifat infeksi ini. Telur-telur ini kemudian menetas di usus halus dan mengeluarkan larva 2 (larva rabditiform). Sebelum tumbuh menjadi cacing dewasa, larva rabditiform ini mengalami migrasi di dalam tubuh terlebih dahulu. Larva rabditiform melakukan penetrasi pada dinding usus halus, memasuki aliran darah porta dan kemudian bermigrasi ke hati, jantung, kemudian setelah 1 hingga 7 hari menuju paru-paru. Di paru-paru larva ini berubah menjadi larva matur (10-14 hari). Kemudian larva matur ini menembus dinding alveolar, naik ke cabang bronkus menuju trakea lalu ke kerongkongan dan kemudian tertelan. Setelah mencapai usus halus, larva ini akan berkembang menjadi cacing dewasa.<sup>10,12</sup>



Gambar 2.3 Siklus hidup *Ascaris lumbricoides*<sup>12</sup>

### 2.1.3 Epidemiologi Askariasis

Askariasis adalah infeksi helmin (cacing) yang paling umum dengan perkiraan prevalensi di seluruh dunia sekitar 25% (0,8-1,22 milyar orang). Sumber lain menyebutkan bahwa di seluruh dunia, hampir 1,4 milyar orang terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dengan prevalensi di antara negara berkembang dari yang terendah 4% di Pulau Mafia, Zanzibar hingga yang tertinggi 90% di beberapa daerah di Indonesia. Berbagai faktor termasuk kebiasaan lokal seperti kebiasaan makan tanah gundukan rayap di Kenya diperkirakan menyebabkan terjadinya askariasis di beberapa populasi. Faktor resiko lain adalah kepemilikan hewan peliharaan seperti anjing dan kucing yang telah tercatat menjadi salah satu faktor resiko. Tingkat komplikasi sekunder dari kejadian askariasis berkisar antara 11-67% dengan obstruksi usus dan bilier menjadi kasus komplikasi sekunder yang tertinggi.<sup>4</sup>

Prevalensi askariasis tertinggi terjadi pada anak usia 2-10 tahun dengan intensitas tertinggi terjadi pada anak usia 5-15 tahun yang mengalami infeksi simultan dengan cacing lainnya seperti *Trichuris trichiura* dan cacing tambang. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan pada tahun 2005 tingkat infeksi Askariasis: 86 juta kasus di China, 204 juta kasus di Asia Timur dan Pasifik, 173 juta kasus di sub-Sahara Afrika, 140 juta kasus di India, 97 juta kasus di Asia Tenggara, 84 juta kasus di Amerika Latin dan Karibia dan 23 juta kasus di Afrika Utara dan Timur Tengah. Di Indonesia sendiri infeksi cacing usus umum ditemukan pada wanita hamil di daerah Purworejo, Jawa Tengah. 70% wanita hamil tersebut setidaknya terinfeksi satu spesies patogenik yang ditemukan pada specimen tinjanya.<sup>13</sup>

#### **2.1.4 Patogenesis Infeksi *Ascaris lumbricoides***

Terdapat dua fase dalam infeksi *Ascaris lumbricoides* yakni fase migrasi paru-darah dari larva dan fase usus cacing dewasa. Selama migrasi melalui paru, larva dapat menyebabkan terjadinya pneumonia. Gejala yang dapat timbul diantaranya demam yang tidak terlalu tinggi, batuk, sesak napas, dsb. Jumlah cacing yang banyak juga dapat menimbulkan reaksi alergi. Eosinofilia biasanya muncul. Manifestasi klinis ini dikenal dengan sebutan sindrom *Loeffler*. Adanya sejumlah cacing dewasa pada lumen usus halus biasanya tidak menimbulkan gejala tertentu, tetapi dapat menimbulkan nyeri abdomen atau kolik yang bersifat intermiten terutama pada pasien anak. Jika jumlah cacing sangat banyak, hal ini dapat menimbulkan adanya malnutrisi. Cacing dewasa juga dapat menyumbat lumen apendiks dan duktus biliaris bahkan menyebabkan perforasi pada dinding usus.<sup>5, 14</sup>

### 2.1.5 Gejala Klinis Askariasis

Gejala awal dari Askariasis selama migrasi paru fase awal dapat berupa batuk, sesak, mengi dan nyeri dada. Nyeri perut, distensi, kolik, mual, anoreksia dan diare intermiten dapat merupakan manifestasi dari obstruksi parsial atau komplis usus oleh cacing dewasa. Jaundis, mual, muntah, demam dan nyeri perut yang berat dapat menjadi petunjuk terjadinya kolangitis, pancreatitis atau apendisitis. Nyeri pada abdomen terutama pada kuadran kanan atas, hipogastrium atau kuadran kanan bawah dapat menunjukkan adanya komplikasi dari askariasis. Bukti defisiensi nutrisi terutama vitamin A dan C serta protein disebabkan askariasis telah diobservasi secara prospektif.<sup>14</sup>

### 2.1.6 Diagnosis Askariasis

Diagnosis infeksi *Ascaris lumbricoides* biasanya ditegakkan melalui identifikasi telur pada tinja melalui pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan darah tepi untuk melihat eosinofilia, pemeriksaan radiologi dapat berupa foto polos maupun usg, dan pemeriksaan serologi. Dalam pemeriksaan tinja untuk menemukan telur *Ascaris lumbricoides* perlu diingat bahwa telur cacing tidak akan ditemukan di dalam tinja 40 hari setelah infeksi cacing dan apabila seseorang terinfeksi cacing jantan saja maka tidak akan ditemukan adanya telur. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan darah tepi. Pada pemeriksaan ini akan ditemukan eosinofilia terutama pada fase larva memasuki paru sebelum masuk ke saluran cerna. Pemeriksaan foto polos dapat mendeteksi keberadaan cacing dewasa pada saluran cerna terutama pada infeksi berat.<sup>16</sup>

### 2.1.7 Tatalaksana Askariasis

Albendazole 400 mg dosis tunggal oral merupakan obat pilihan. Dapat juga diberikan tepai alternatif mebendazole, namun tidak direkomendasikan pada wanita hamil. Pada wanita hamil digunakan pirantel pamoat. Terapi obat hanya mempengaruhi cacing dewasa. Jika pasien tinggal di daerah endemik atau baru direlokasi, maka pasien harus di reobservasi dalam waktu 3 bulan dan diobati kembali jika terdapat telur di dalam tinja.<sup>16</sup>

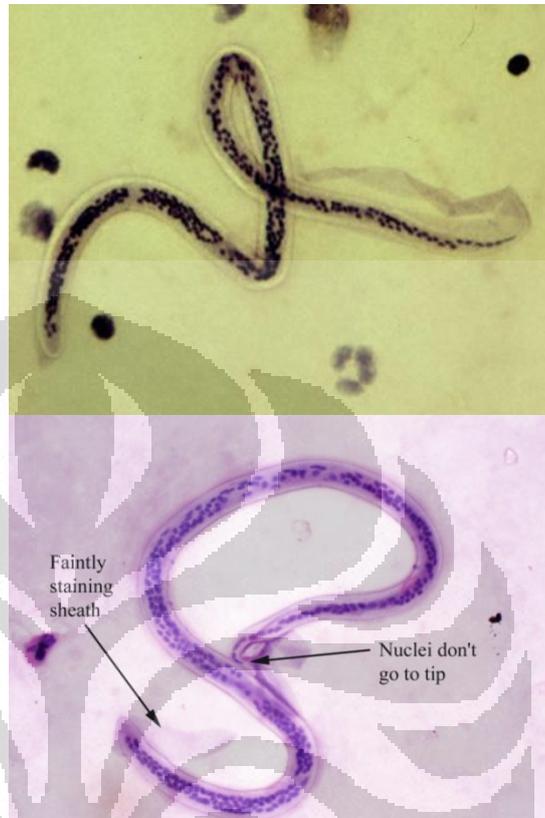
## 2.2 Filariasis Limfatik

Filariasis limfatik merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh nematoda darah-jaringan dari genus *Filaria* berupa cacing mikroskopik yang berbentuk seperti benang.<sup>17</sup> Infeksi ini dapat ditularkan melalui gigitan berbagai spesies nyamuk. Terdapat tiga spesies *Filaria* yang dapat menyebabkan filariasis yakni: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, dan *Brugia timori*.<sup>17,18</sup> Di antara ketiganya yang paling sering menyebabkan filariasis pada manusia adalah *Wuchereria bancrofti*, yaitu sekitar 90% kasus.<sup>6, 17,19</sup>

### 2.2.1 Morfologi *Wuchereria bancrofti*

Cacing dewasa jantan berukuran  $\pm 40$  mm x 0,1 mm, memiliki ekor melingkar dan mempunyai dua spikula. Cacing betina berukuran 65-100 mm x 0,25 mm dan ekor lurus berujung tumpul. Cacing betina dapat mengeluarkan mikrofilaria yang bersarung berukuran 250-300 mikron x 7-8 mikron. Mikrofilaria memiliki sarung pucat, lekuk badan halus panjang ruas kepala sama dengan lebarnya, inti halus dan teratur. Larva stadium I berbentuk seperti sosis, ekornya panjang dan lancip. Larva stadium II panjangnya 450 mikron, berbentuk gemuk dan lebih panjang dari larva stadium I. Larva

stadium III memiliki panjang 1200 mikron, bentuk langsing, pada ekor terdapat tiga buah papil.<sup>19,20</sup>



**Gambar 2.4** *Wuchereria bancrofti*

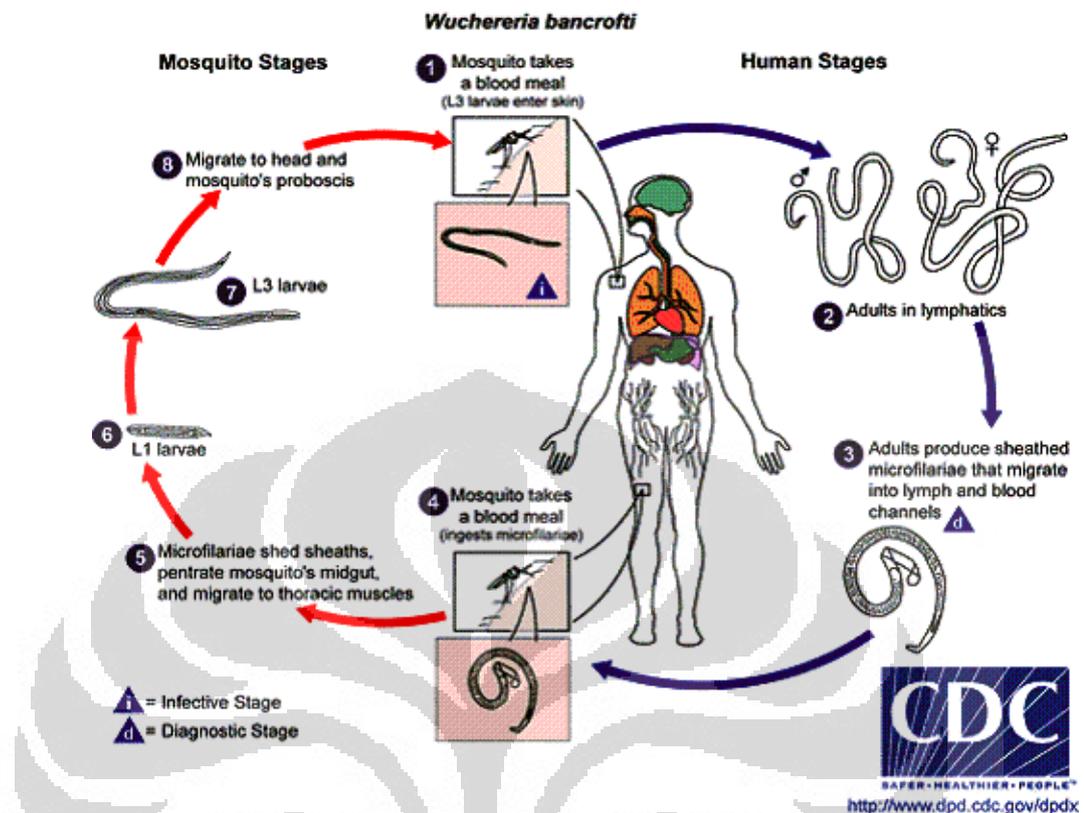
### 2.2.2 Siklus Hidup *Wuchereria bancrofti*

Daur hidup *Wuchereria bancrofti* memerlukan waktu yang cukup panjang. Masa pertumbuhannya di dalam tubuh nyamuk lebih kurang selama 2 minggu. Pada manusia waktunya belum diketahui pasti. Diperkirakan sekitar 7 bulan. Mikrofilaria yang masuk ke dalam aliran darah tepi manusia dapat terhisap oleh nyamuk. Setelah terhisap oleh nyamuk, mikrofilaria kehilangan selubungnya dan menembus usus untuk mencapai otot torakik nyamuk. Kemudian pada tempat tersebut mikrofilaria berkembang menjadi larva tahap satu (L1) dalam 8 hari menjadi larva tahap 2 (L2). L2 ini berukuran pendek dan berbentuk seperti sosis. Setelah 2-4 hari, perkembangan usus

mikrofilaria telah sempurna, dan L2 menjadi memanjang dan lebih ramping, menjadi larva tahap tiga (L3) yang infeksi. L3 infeksi ini kemudian bermigrasi melalui hemokel mencapai probosis nyamuk. Kemudian L3 dapat menginfeksi manusia lain ketika nyamuk menghisap darah pejamu tersebut. Mikrofilaria ini dapat masuk ke kulit melalui luka yang disebabkan oleh nyamuk.<sup>19,22</sup>

Saat nyamuk yang terinfeksi menghisap darah manusia, larva tahap 3 (L3) filarial akan masuk melalui ke kulit pejamu. Larva kemudian berkembang menjadi cacing dewasa yang biasanya berdiam di sistem limfatik. Cacing dewasa memproduksi mikrofilaria, yang berselubung dan memiliki periode nokturnal. Mikrofilaria dapat masuk ke jaringan sekitar limfe, namun akan masuk ke dalam aliran darah melalui duktus torakikus. Periode nokturnal mikrofilaria muncul di dalam darah tepi tergantung dari distribusi geografis. Periode nokturnal ini merupakan keadaan dimana mikrofilaria dapat ditemukan dalam jumlah banyak di dalam darah tepi pada saat malam hari. Pada umumnya, mikrofilaria dengan jumlah tertinggi dapat ditemukan sekitar pukul 22.00 – 02.00.<sup>24</sup> Selain dari periode tersebut, mikrofilaria hampir atau hilang sama sekali dari peredaran darah tepi. Selama siang hari, mikrofilaria terkonsentrasi pada pembuluh darah di jaringan dalam tubuh, terutama pada kapiler paru.

Namun demikian, terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi periode nokturnal ini. Disebutkan bahwa perubahan jadwal tidur pejamu dapat menyebabkan perubahan periode, sehingga menyebabkan mikrofilaremia diurnal. Pengetahuan akan periode mikrofilaremia ini penting dalam penegakkan diagnosis.<sup>19</sup>



**Gambar 2.5 Siklus hidup *Wuchereria bancrofti***

### 2.2.3 Epidemiologi Filariasis

Penyakit filariasis umumnya ditemukan di daerah khatulistiwa yang beriklim tropis dan subtropis. Tercatat, di dunia terdapat sekitar 120 juta kasus filariasis limfatik yang tersebar di 80 negara tropis dan sub tropis seperti di daerah berkembang di India, Asia Tenggara dan sub sahara Afrika.<sup>1,3</sup>

Di Indonesia sendiri kasus filariasis limfatik mengalami peningkatan selama beberapa tahun belakangan dari 6.571 kasus pada tahun 2002 menjadi 11.699 kasus pada tahun 2008.<sup>2</sup> Daerah endemis biasanya di daerah dataran rendah seperti pantai, pedesaan, rawa-rawa, hutan, dsb. Daerah kumuh yang padat penduduk dan banyak genangan air juga berhubungan dengan filariasis.<sup>23,24</sup> Di Indonesia penyakit ini banyak

ditemukan di daerah pedesaan. Secara umum filariasis tersebar luas di daerah Sumatera dan sekitarnya, Jawa, Kalimantan, NTT, Maluku dan Irian Jaya.<sup>23</sup>

#### 2.2.4 Patogenesis Infeksi *Wuchereria bancrofti*

Infeksi *Wuchereria bancrofti* menunjukkan gejala klinis dengan spektrum yang luas, meliputi infeksi yang tidak menunjukkan gejala, ringan sampai berat inflamasi granulomatosa limfatik kronik, hingga reaksi obstruksi granulomatosa. Setelah gigitan nyamuk yang infeksius, cacing membutuhkan waktu 6-12 bulan untuk matang dan untuk cacing betina memulai produksi mikrofilaria. Mikrofilaria dapat baru dikeluarkan hingga 10 tahun pada tidak adanya reinfeksi.<sup>19</sup>

Pada fase asimtomatik biasanya pasien menunjukkan mikrofilaremia yang tinggi. Pada pasien, terjadi supresi sel Th1 akibat dari sitokin IL-4 yang dikeluarkan oleh sel Th2 dan terjadi depresi IFN- $\gamma$ . Namun, setelah beberapa tahun, hiporesponsifitas ini menurun dan reaksi inflamasi dapat meningkat. Maka dari itu, dua fase filariasis adalah hiporesponsifitas dan penyakit limfatik kronik.<sup>19</sup> Pada fase inflamatorik akut. Pada fase ini, terjadi respons inflamasi akibat antigen yang dikeluarkan oleh cacing dewasa, khususnya cacing betina. Cacing dewasa yang berada pada saluran limfa menyebabkan dilatasi saluran dan gangguan aliran limfa. Hal ini menyebabkan terjadinya limfedema. Pasien dengan limfedema memiliki serangan periodik berupa inflamasi pada kanal limfa dan limfadenitis. Serangan ditandai dengan demam dan menggigil, pembengkakan akut, kulit ekstremitas yang mengalami limfedema terasa hangat dan nyeri, rasa nyeri disepanjang jalur limfatik superfisial, dan limfe nodus yang sakit. Serangan ini bisa terjadi selama 5-7 hari. Gejala tambahan

lain yang dapat menyertai pada fase akut adalah orkitis, epididimitis, dan hidrokel.<sup>19</sup>

Pada fase obstruktif, terjadi varises limfe, limfe skrotum, hidrokel, kiluria, dan elefantiasis. Varises limfe terjadi akibat dari adanya varises pada duktus limfatikus, yang disebabkan oleh gangguan arus balik limfe karena obstruksi. Hal ini menyebabkan duktus yang terlibat berdilatasi. Hal ini menyebabkan kiluria, atau adanya limfe pada urin.

Serangan inflamasi limfatik akut berulang diduga menyebabkan terjadinya elefantiasis. Keadaan ini merupakan limfedema kronik yang disertai dengan infiltrasi jaringan ikat masif dan penebalan kulit. Pada pria, biasanya terjadi di skrotum, tungkai kaki, dan lengan. Sedangkan pada wanita, biasanya terjadi pada tungkai kaki dan lengan, dan lebih jarang terjadi pada vulva dan mammae. Kulit menjadi menebal dan kering. Adanya invasi bakteri atau jamur dapat memperburuk masalah. Pada keadaan ini, biasanya tidak dijumpai mikrofilaria.<sup>19</sup>

### **2.2.5 Diagnosis Filariasis**

Diagnosis filariasis dapat ditegakkan dengan melihat adanya mikrofilaria pada sedian apus darah tebal ketika periode mikrofilaremia di darah tepi. Selain itu, teknik diagnosis PCR juga dapat digunakan untuk mendeteksi filarial DNA. Namun, karena banyak orang yang terinfeksi amikrofilaremia, maka deteksi antigen cacing dewasa menjadi paling berguna dalam menegakkan diagnosis.<sup>19</sup>

### **2.2.5 Tatalaksana Filariasis**

Tujuan pemberian farmakoterapi pada pasien filariasis limfatik adalah untuk mengeradikasi infestasi, menurunkan morbiditas dan mencegah komplikasi. Sejumlah studi terbaru

telah memvalidasi penggunaan regimen dosis tunggal ivermectin dan albendazole untuk program kontrol dan eliminasi berskala besar serta mengurangi mikrofilaremia, antigenemia dan manifestasi klinis filariasis.<sup>25</sup>

## 2.3 Imunitas

### 2.3.1 Pengertian

Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama infeksi.<sup>7</sup> Imunitas juga mengacu kepada kemampuan tubuh untuk mengeliminasi benda asing atau sel-sel yang dianggap abnormal yang potensial berbahaya. Berikut ini adalah beberapa aktivitas yang berkaitan dengan sistem imun yang berperan penting dalam melindungi tubuh<sup>26</sup>:

- Pertahanan terhadap patogen yang menginvasi (baik virus, bakteri maupun parasit)
- Pengeluaran sel-sel yang telah aus dan debris jaringan seperti pada proses penyembuhan luka.
- Identifikasi dan destruksi sel abnormal atau mutan yang berasal dari tubuh sendiri.
- Respon imun yang menimbulkan respon alergi dan proses auto imun.
- Penolakan sel-sel jaringan asing.

Imunitas didapatkan melalui sistem imun yang bekerja dalam tubuh. Sistem imun adalah gabungan sel, molekul-molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi.<sup>26,27</sup> Reaksi yang dikordinasi sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut sebagai respon imun.<sup>7</sup> Respon imun dapat dibagi menjadi respon imun nonspesifik (nonadaptif) dan respon imun spesifik (adaptif). Mekanisme dan perbedaan antara kedua respon imun tersebut terutama menyangkut masalah selektifitas dan waktu timbulnya respon. Respon imun adaptif biasanya muncul lebih lambat dari respon imun nonadaptif dan

bersifat selektif terhadap benda asing yang telah dijumpai sebelumnya. Meskipun berbeda, keduanya bekerja sama dan tidak dapat dipisahkan satu dan yang lainnya.<sup>7,26</sup>

### 2.3.2 Imunitas Nonadaptif

Imunitas nonadaptif selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk ke dalam tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Disebut nonadaptif karena tidak ditujukan pada mikroba tertentu dan telah berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifisitas dan mampu melindungi tubuh dari banyak jenis patogen.<sup>7</sup> Respon imun nonadaptif diantaranya<sup>26</sup>:

- Peradangan, suatu respon nonspesifik, terhadap cedera jaringan dimana sel-sel fagosit (netrofil dan makrofag) menjadi pemeran utama, dibantu beberapa sel imun lain.
- Interferon, sekelompok protein yang secara nonspesifik mempertahankan tubuh dari infeksi virus.
- Sel NK, sel jenis khusus menyerupai limfosit yang secara spontan dan relatif nonspesifik melisiskan sel pejamu yang terinfeksi virus dan sel kanker
- Sistem komplemen, suatu kelompok plasma protein inaktif yang jika diaktifkan secara sekuensial akan menghancurkan sel asing dan menyerang dengan menyerang membrane plasma. Sistem komplemen dapat bekerja secara nonspesifik diaktifkan oleh adanya benda asing. Sistem ini juga dapat diaktifkan oleh antibodi yang dihasilkan sebagai bagian dari respon imun spesifik terhadap mikroorganisme tertentu.

Sistem imun nonadaptif terdiri dari pertahanan fisik atau mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral dan selular.. Pertahanan fisik meliputi kulit, selaput lendir, silia saluran napas, batuk dan bersin yang merupakan pertahanan terdepan terhadap infeksi. Pertahanan biokimia juga berperan penting disebabkan walaupun beberapa mikroba tidak dapat menembus kulit yang sehat, namun beberapa dapat masuk ke dalam tubuh melalui kelenjar sebaceous dan folikel rambut. pH asam keringat dan sekresi sebaceous dan berbagai asam lemak yang dilepaskan kulit memiliki efek denaturasi terhadap membrane sel sehingga dapat mencegah infeksi yang dapat terjadi melalui kulit. Lisozim dalam keringat, ludah, air mata dan air susu ibu juga dapat melindungi tubuh terhadap berbagai kuman gram positif. Bahan yang disekresi mukosa saluran napas dan telinga juga melindungi tubuh secara biokimiawi.<sup>7,27</sup>

Sistem imun nonadaptif juga menggunakan berbagai molekul larut diantaranya peptide antimikroba, seperti defensin, katelisin dan IFN dengan efek antiviral yang diproduksi di tempat cedera, maupun yang berasal dari sirkulasi seperti komplemen dan PFA. Pertahanan selular pada imunitas nonadaptif meliputi fagosit, sel NK, sel mast dan eosinofil.<sup>7</sup>

### **2.3.3 Imunitas Adaptif**

Berbeda dari sistem imun nonadaptif, sistem imun adaptif mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali terpajan dengan tubuh segera dikenal oleh sistem imun adaptif. Paparan tersebut menimbulkan sensitisasi sehingga antigen yang sama dan masuk tubuh untuk kedua kalinya akan lebih cepat dikenal dan kemudian dihancurkan.<sup>7,26</sup> Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh, sistem imun adaptif dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun nonadaptif. Namun

pada umumnya terjalin kerja sama dengan kedua sistem imun, seperti antara komplemen-fagosit-antibodi dan antara makrofag-sel T.<sup>7</sup>

Imunitas adaptif mempunyai beberapa sifat yang membedakannya dengan sistem imun nonadaptif, yaitu spesifik dan memori. Spesifik artinya imunitas adaptif dapat membedakan bermacam-macam antigen yang dimiliki mikroba. Dasar dari kemampuan ini adanya distribusi reseptor secara klonal, total populasi limfosit terdiri dari banyak klon dan tiap klon itu menghasilkan reseptor antigen yang berbeda dari klon lain.<sup>26,28</sup>

Memori berarti sistem imun adaptif memiliki kemampuan untuk mengenali antigen yang sudah pernah ditemui sebelumnya, bahkan lebih cepat. Respon awal terhadap antigen disebut sebagai respon imun primer, dimediasi oleh limfosit naif yang belum pernah terpapar dengan antigen. Pertemuan yang berikutnya disebut respon imun sekunder, yang lebih cepat, lebih besar dan lebih efektif untuk mengeliminasi antigen.<sup>28</sup>

Sistem imun adaptif terdiri dari sistem humoral dan selular. Pada imunitas adaptif humoral, sel B melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraselular. Pada imunitas selular, sel T mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba yang masuk.<sup>7</sup>

### **2.3.3.1 Komponen Selular Imunitas Adaptif**

Limfosit T atau sel T berperan dalam sistem imun adaptif selular. Sel tersebut juga berasal dari asal sel yang sama seperti sel B. Pada orang dewasa, sel T dibentuk di dalam sumsum tulang, tetapi proliferasi dan diferensiasinya terjadi di kelenjar timus. 90-95% dari semua sel T dalam timus tersebut mati dan hanya 5-10%

menjadi matang dan selanjutnya meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi.<sup>7</sup>

Faktor timus yang disebut timosin ditemukan di peredaran darah sebagai hormon asli dan mempengaruhi diferensiasi sel T di perifer. Berbeda dengan sel B, sel T memiliki beberapa subset yaitu sel CD4 (Th1 dan Th2), CD8 atau CTL atau Tc dan Ts. Fungsi utama sistem imun adaptif selular ialah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraselular, virus, jamur dan keganasan. Sel CD4 mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag yang menghancurkan mikroba. Sel CD8 memusnahkan sel terinfeksi.<sup>7</sup>

Sel T terdiri atas sel CD4, CD8, sel T naïf, NKT dan Tr/ T reg. Sel T naïf yang terpajan dengan kompleks antigen MHC dan dipresentasikan APC atau rangsangan sitokin spesifik, akan berkembang menjadi subset sel T berupa CD4 dan CD8 dengan fungsi efektor yang berlainan.<sup>7</sup>

Sel T naïf adalah sel T yang belum pernah terpajan antigen. Sel naïf yang terpajan antigen akan berkembang menjadi sel Th0 yang selanjutnya dapat berkembang menjadi sel efektor Th1 dan Th2 yang dapat dibedakan atas dasar jenis sitokin yang dihasilkannya. Sel Th merupakan subset sel T yang diperlukan dalam induksi respon imun terhadap antigen asing. Antigen yang ditangkap, diproses dan dipresentasikan makrofag dalam konteks MHC-II ke sel CD4. Selanjutnya sel CD4 diaktifkan dan mengekspresikan IL-2R disamping memproduksi IL-2. Sel CD4 yang berproliferasi dan berdiferensiasi, berkembang menjadi subset sel Th1 atau sel Th2, mensintesis sitokin yang dapat

mengaktifkan fungsi sel imun lain seperti sel CD8, sel B, makrofag dan sel NK.<sup>7</sup>

### 2.3.3.2 Komponen Humoral Imunitas Adaptif

Pemeran utama dalam sistem imun adaptif humoral adalah limfosit B atau sel B. Sel B berasal dari sel asal multipoten di sumsum tulang. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibody. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan di dalam serum. Fungsi antibody ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraselular, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya.<sup>7</sup>

Sel B dapat diaktifkan sel T dengan dua cara yakni T dependen dan T independen. Pada T dependen, setelah antigen diikat mIg, sel B memakan antigen, memroses dan mengekspresikan epitop antigen di celah MHC dan mempresentasikannya ke sel T. Sel T memodulasi fungsi sel B melalui beberapa cara diantaranya dengan menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-2 yang meningkatkan proliferasi sel B dan diferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibody. Aktivasi sel B oleh antigen protein larut juga memerlukan bantuan sel Th.<sup>7</sup>

Pada keadaan tertentu sel B juga dapat memberikan respon dan berproliferasi melalui mekanisme yang tidak memerlukan sel T, biasanya pada antigen dengan epitop yang berulang dan panjang sehingga memungkinkan terjadinya ikatan silang dengan reseptor immunoglobulin pada permukaan sel B.<sup>7</sup>

## 2.4 Respon Imun pada Ibu Hamil

Defisiensi imun selular dapat ditemukan pada kehamilan. Keadaan ini mungkin diperlukan untuk untuk kelangsungan hidup fetus yang merupakan alograf dengan antigen paternal. Hal tersebut antara lain akibat peningkatan aktivitas sel Ts atau efek supresif faktor humoral yang dibentuk trofoblas. Plasenta melepas sitokin Th2 yang mencegah respon sel Th1 berupa penolakan janin yang mengandung antigen asal ayah. Selama hamil juga terjadi penurunan aktivitas sel Th1 atas pengaruh estrogen.<sup>7</sup>

Estrogen memiliki efek fisiologis yang berhubungan dengan reproduksi seperti uterus dan menyiapkan sekresi air susu. Selain itu, estrogen yang kadarnya dipertahankan tinggi pada masa kehamilan menunjukkan efek sebaliknya terhadap sel B, meningkatkan sintesis IgG dan IgA selama hamil. Diduga bahwa sejumlah IgG dapat menembus sawar darah plasenta, IgG juga ditemukan dalam air susu ibu yang melindungi bayi terhadap infeksi. Meskipun selama kehamilan wanita mengalami supresi sel T namun wanita tidak menunjukkan infeksi yang lebih sering, hal ini menunjukkan peran besar dari immunoglobulin terhadap infeksi.<sup>7</sup>

## 2.5 Respon Imun terhadap Infeksi *Ascaris lumbricoides*

Sama seperti infeksi cacing pada umumnya, respon pejamu terhadap infeksi cacing bersifat kompleks karena pastogen yang lebih besar dan tidak dapat ditelan oleh fagosit. Pertahanan terhadap banyak infeksi cacing diperankan oleh aktivasi sel Th2. Cacing merangsang subset Th2 sel CD4 yang melepas IL-4 dan 5. IL-4 merangsang produksi Ig E dan IL-5 merangsang perkembangan dan aktivasi eosinofil. Ig E yang berikatan dengan permukaan cacing diikat eosinofil. Selanjutnya eosinofil teraktivasi dan mensekresi granul enzim yang akan menghancurkan parasit. Eosinofil lebih efektif dibandingkan dengan leukosit lainnya karena eosinofil mengandung



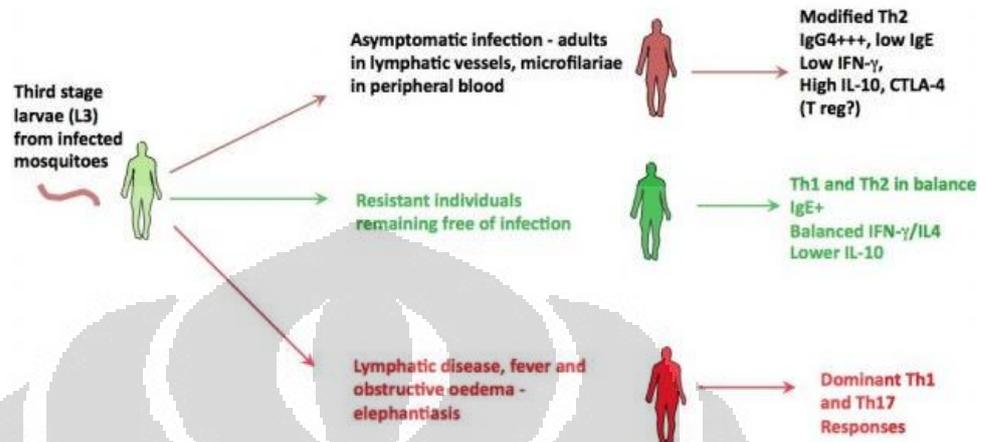
## 2.6 Respon Imun terhadap Infeksi *Wuchereria bancrofti*

Filariasis limfatik dan sumbatan saluran limfe oleh parasit dapat menimbulkan respons imunitas seluler kronis, fibrosis, dan limfedema berat. Munculnya mikrofilaria dalam darah menyebabkan sitokin Th2 menjadi dominan, disertai dengan menghilangnya respons sel T dan peningkatan sintesis IgG4. Induksi toleransi sel T diduga terjadi dalam subset Th1. Respons Th1 dan Th2 terhadap filariasis ditemukan pada individu yang imun terhadap infeksi ulang. Maka dari itu, respons kedua Th dianggap penting untuk proteksi pejamu dan patogenesis filariasis. Pada infeksi filarial sel T naif lebih dominan berkembang kearah limfosit Th2 yang secara dominan menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 yang akan menginduksi proliferasi sel B dan membentuk IgE dan IgG4. Produksi IgG4 berkaitan erat dengan produksi IgE. Bila level IgG4 menurun maka IgE spesifik akan meningkat. Respon IgG4 akan meningkat bila dirangsang oleh antigen dan berhubungan dengan kadar antigen.<sup>7,30</sup>

Pada daerah endemis filariasis didapatkan tiga pola respon imun spesifik terhadap paparan filaria, yaitu:

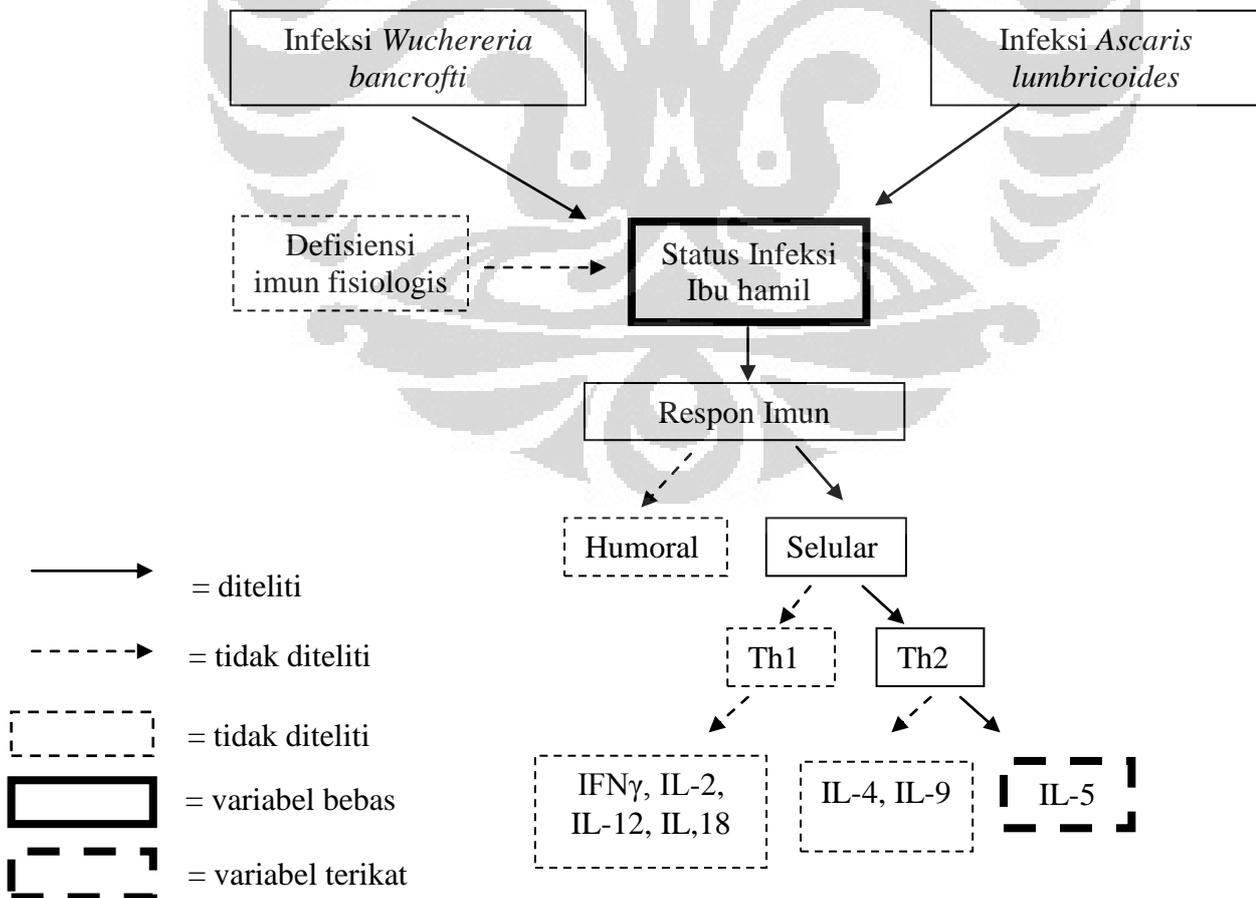
- Individu yang resisten terhadap infeksi yang mengalami *silent infection* yang ditandai dengan respon Th1 dan Th2 yang seimbang. Profil antibodi dalam keadaan ini digambarkan dengan antibodi IgG4 yang rendah dan IgE yang meningkat.
- Individu dengan mikrofilaremia asimtomatik. Pada kelompok ini terlihat bahwa respon Th2 yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan respon Th1, mengekspresikan kadar IL-10 yang tinggi sebagai indikasi aktivitas T regulator yang kuat dan profil antibody Th2 yang didominasi oleh antibodi IgG4 dengan IgE yang relative rendah
- Individu dengan gejala klinis yang menunjukkan respon Th1 yang tidak terkontrol yang memicu respon inflamasi yang tidak

terkontrol. Kelompok ini memiliki IgE yang lebih tinggi dibanding IgG4.<sup>24</sup>



Gambar 2.7 Spektrum klinis pada manusia yang terinfeksi filaria<sup>34</sup>

2.7 Kerangka Konsep



## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Desain penelitian dari studi ini adalah *cross sectional*. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul “Pola Respon terhadap Antigen Tetanus Toxoid dari Bayi yang Lahir dari Ibu dengan Infeksi Cacing”.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Departemen Parasitologi dari bulan Mei hingga Juni tahun 2012. Adapun penelitian utama dari penelitian ini dilakukan di daerah endemik cacing, yaitu di desa Jati Sampurna dan desa Jati Karya di kecamatan Pondok Gede, Bekasi Jawa Barat dari tahun 2001-2008.

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi target pada penelitian ini sama dengan populasi target pada penelitian utama.

##### **3.3.1 Populasi Target**

Ibu hamil

##### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Data ibu hamil yang didapatkan dari penelitian utama, yaitu berasal dari ibu hamil yang berdomisili di desa Jati Sampurna dan Jati Karya, Kecamatan Pondok Gede, Bekasi, Jawa Barat.

##### **3.3.3 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah data ibu hamil dari penelitian utama yang dipilih berdasarkan teknik *consecutive sampling*, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi.

### 3.3.4 Besar Sampel

Besar sampel diprediksi berdasarkan ekspresi kadar IgE dari penelitian utama. Kadar IgE digunakan karena ekspresinya dimediasi oleh respon imun selular (Th2) melalui IL4 dan IL5. Karena respon imun selular *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti* akan dibandingkan dengan orang normal, maka akan digunakan formula Uji Hipotesis Analisis Varian (ANOVA). Besar sampel pada analisis varian dapat dihitung dengan menggunakan *effect size*. Jika  $\delta$  adalah rasio antara beda rata-rata terbesar antar kelompok (beda rata-rata log kadar IgE total antara kelompok filaria dan kelompok sehat (tanpa filarial dan askariasis) dengan standar deviasi (s), data kadar IgE total diperoleh dari literatur penelitian:

$$d = \frac{\delta}{s}$$

$$d = \frac{3,17 - 2,70}{0,55} = \frac{0,47}{0,55} = 0,85$$

Maka *effect size* dapat dihitung menurut asumsi dispersi rata-rata masing-masing kelompok dengan rumus:

$$f = d \times \frac{1}{2} \sqrt{\frac{(k+1)}{3(k-1)}}$$

$$f = 0,85 \times \frac{1}{2} \sqrt{\frac{(3+1)}{3(3-1)}}$$

$$f = 0,347$$

Dimana  $k$  = jumlah kelompok. Setelah *effect size* diketahui, besar sampel dapat dilihat pada table “Besar Sampel untuk Uji Varians (Anova)” dan diperoleh **36** sampel untuk masing-masing kelompok yang diuji.

### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.4.1 Kriteria Inklusi

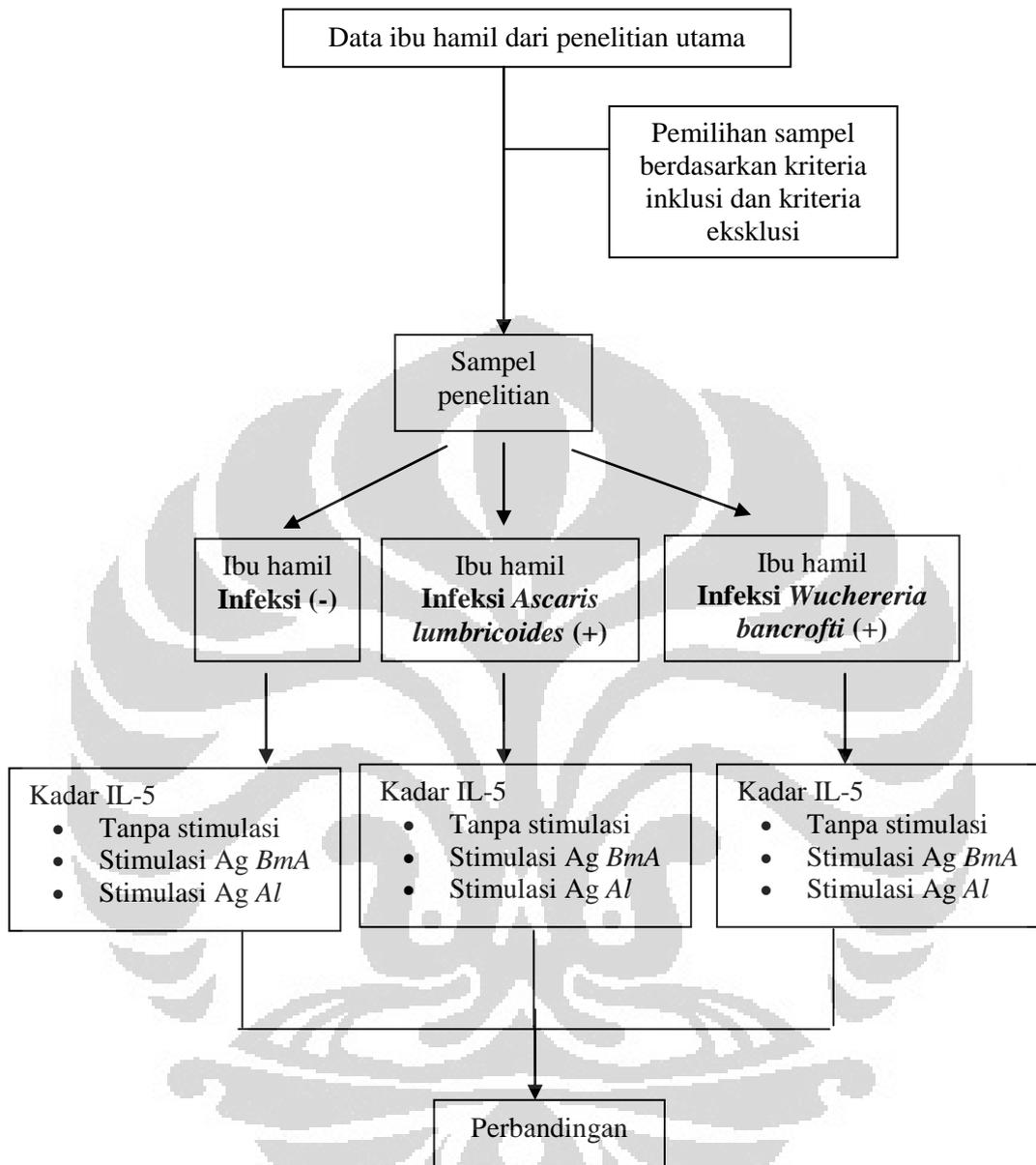
- a. Ibu hamil yang memiliki hasil pemeriksaan status infeksi lengkap (melakukan pemeriksaan tinja dan darah).
- b. Pada ibu hamil yang dinyatakan positif terinfeksi *Wuchereria bancrofti* harus disertai kadar IgG4 yang tinggi.\*
- c. Pada ibu hamil yang dinyatakan sehat dan yang dinyatakan positif terinfeksi *Ascaris lumbricoides* harus disertai kadar IgG4 yang rendah.\*

\* IgG 4 yang tinggi dimasukkan pada kriteria subjek dengan positif infeksi *Wuchereria bancrofti* karena berhubungan dengan polarisasi respon imun menuju Th2 dengan peningkatan sekresi IgG4 terutama pada individu yang rentan terhadap infeksi (mikrofilaremia asimtomatik).<sup>24,31</sup> Dan IgG4 yang rendah dijadikan salah satu syarat pada subjek yang terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan sehat karena pada seseorang yang terlihat sehat dan tidak menunjukkan gejala klinis filariasis limfatik dapat ditemukan kadar IgG4 yang tinggi yang menunjukkan mikrofilaremia asimtomatik atau pernah terinfeksi *Wuchereria bancrofti*.<sup>32,33</sup> Pada data, variabel numerik kadar IgG4 diubah menjadi variabel nominal dengan menentukan titik potong (*cut off point*)

#### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Ibu hamil yang mempunyai status infeksi gabungan
- b. Ibu hamil yang tidak mempunyai data kadar IL-5

### 3.5 Cara Kerja



#### 3.5.1 Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari studi, “Pola Respon terhadap Antigen Tetanus Toxoid dari Bayi yang Lahir dari Ibu dengan Infeksi Cacing”. Karena penelitian ini bertujuan untuk melihat perbandingan antara respon imun selular melalui profil sitokin IL-5 pada tiga kelompok ibu, yaitu sehat, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti*, baik tanpa stimulasi maupun

dengan stimulasi antigen *BmA* dan *Ascaris lumbricoides*; maka, data yang digunakan adalah data umur, status infeksi cacing, kadar IL-5, dan kadar IgG4. Cara penetapan status infeksi, kadar sitokin dan stimulasi antigen dapat dilihat pada lampiran 2.

### 3.5.2 Manajemen Data

Setelah didapatkan data sampel yang diperlukan, sampel dibagi menjadi 3 kelompok ibu, yaitu sehat, terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti*). Kadar IL-5 baik tanpa stimulasi maupun dengan stimulasi antigen *BmA* dan *Ascaris lumbricoides* pada ketiga kelompok ini dibandingkan. Beberapa data, seperti data kadar IgG4 yang merupakan data numerik diolah menjadi data nominal untuk memudahkan proses pemilihan dan pengelompokan sampel dengan cara menetapkan *cutoff point*.

### 3.6 Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas : status infeksi cacing pada ibu hamil
- b. Variabel terikat : respon imun selular adaptif (yang dilihat melalui kadar sitokin IL-5)

### 3.7 Analisis Data

Variabel keluaran dari penelitian ini adalah kadar sitokin dari respon imun selular berupa IL-5 sebagai penanda aktivitas Th2. Kadar sitokin tersebut akan dibandingkan dari kelompok terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, kelompok terinfeksi *Wuchereria bancrofti* dan normal. Perbandingan nilai rerata kadar sitokin dianalisis dengan uji non parametrik *Kruskall Wallis* karena varian data tidak homogen dan data tidak terdistribusi normal.

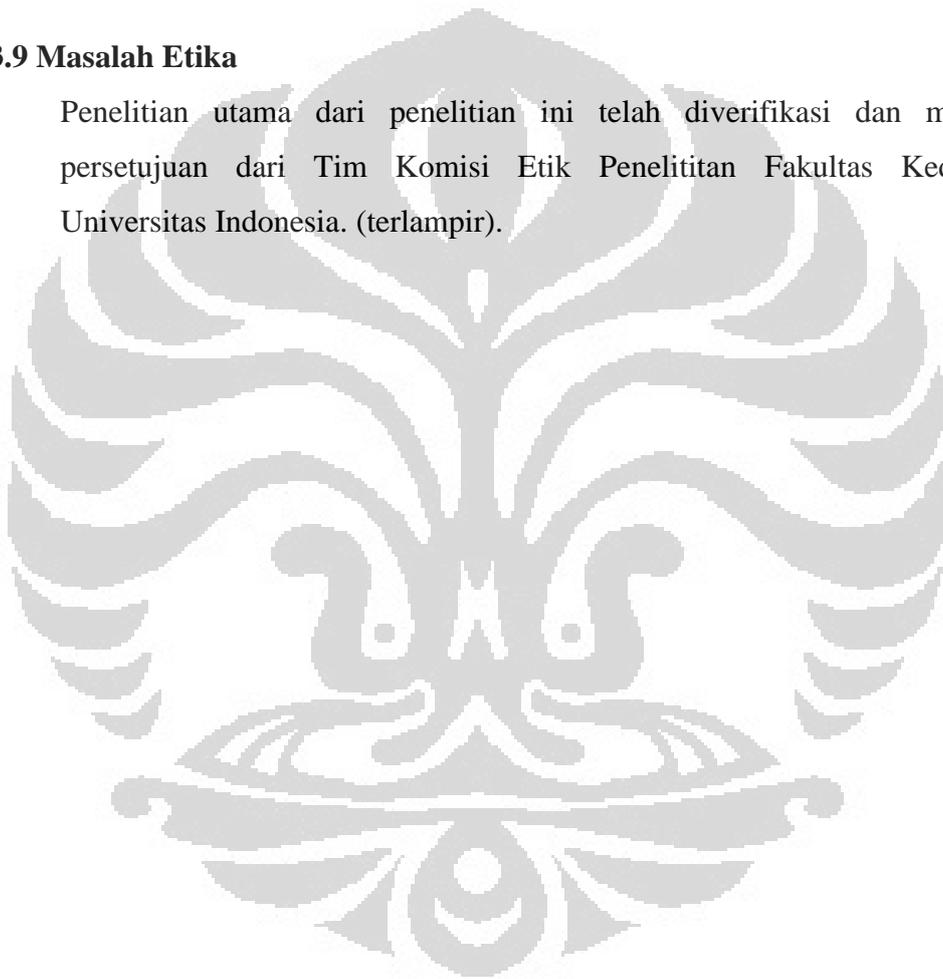
### 3.8 Definisi Operasional

- a. Status infeksi positif *Wuchereria bancrofti*: subjek dengan hasil pemeriksaan ICT (+), tidak memiliki status infeksi *Ascaris lumbricoides* dan kadar IgG4 tinggi.

- b. Status infeksi positif *Ascaris lumbricoides*: subjek dengan hasil pemeriksaan tinja (+), tidak memiliki status infeksi *Wuchereria bancrofti* dan kadar IgG4 rendah.
- c. Status sehat: subjek yang tidak memiliki status infeksi *Wuchereria bancrofti* dan infeksi *Ascaris lumbricoides* dan kadar IgG4 rendah.
- d. Respon imun selular adaptif: sitokin IL-5 yang menunjukkan aktivitas Th2

### 3.9 Masalah Etika

Penelitian utama dari penelitian ini telah diverifikasi dan mendapat persetujuan dari Tim Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (terlampir).



## BAB 4

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Karakteristik Subjek

Data ibu hamil dari penelitian utama sebanyak 286 dijadikan populasi terjangkau dalam penelitian ini. Sampel dipilih dengan teknik *consecutive sampling*. Data penelitian utama yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi penelitian ini dimasukkan ke dalam penelitian. Dari sini didapatkan 82 data yang memenuhi kriteria penelitian untuk dianalisis.

Adapun sebaran subjek ibu hamil berdasarkan karakter sosio-demografis dan status infeksi kecacingan dapat dilihat pada tabel 4.1.

**Tabel 4.1 Karakteristik ibu hamil dan status infeksi kecacingan**

Karakteristik	Jumlah	Keterangan %
Jumlah subyek		
• Desa Jati Sampurna	46	56,1
• Desa Jati Karya	36	43,9
Umur ibu hamil (tahun)		
• Minimal	16*	
• Maksimal	42*	
Status Infeksi		
• Filaria	26	31,7
• Infeksi nematoda usus	14	17,1
• Negatif	42	51,2

\* Menyatakan nilai minimal dan maksimal data umur, tidak menyatakan jumlah data.

#### 4.2 Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan Sehat

Pada data kadar IL-5 subjek penelitian dilakukan uji normalitas. Pada uji normalitas, didapatkan bahwa data tidak terdistribusi normal ( $p= 0,001$ ;  $p<0,05$ ). Kemudian diupayakan agar distribusi data normal. Pada data kemudian dilakukan transformasi berupa '*1/square root*'. Setelah ditransformasi, distribusi data tetap tidak normal. Maka uji ANOVA tidak

dapat dilakukan karena untuk melakukan uji ANOVA distribusi data harus normal dan varians data homogen. Pada data ini kemudian dilakukan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Adapun persebaran data dan uji hipotesis terhadap perbandingan kadar IL-5 pada wanita hamil ditunjukkan dalam tabel berikut.

**Tabel 4.2 Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat (pg/ml)**

Kelompok	Jumlah	Persebaran Data			<i>Kruskal-Wallis</i> (p)
		Median	Min	Max	
Sehat	42	1,4	1,4	57,6	0,012
Infeksi <i>Al</i> (+)	14	6,1	1,4	55,3	
Infeksi <i>Wb</i> (+)	26	3,7	1,4	29,5	

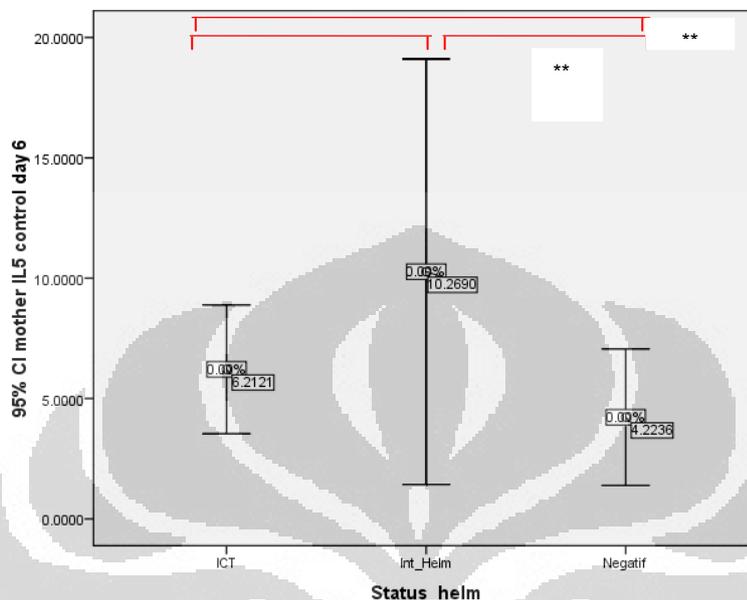
Dari uji *Kruskal-Wallis* diperoleh nilai  $p < 0,05$ , maka dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-5 yang bermakna di antara ketiga kelompok tersebut. Untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna maka dilakukan analisis *Post Hoc* yakni dengan uji *Mann-Whitney*. Dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan hasil sebagai berikut

**Tabel 4.3 Hasil uji *Mann-Whitney* kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat**

Kelompok yang dibandingkan		<i>Mann-Whitney</i> (p)
Infeksi <i>Al</i> (+)	Infeksi <i>Wb</i> (+)	0,6
Sehat	Infeksi <i>Wb</i> (+)	0,01
Sehat	Infeksi <i>Al</i> (+)	0,02

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan kadar IL-5 yang bermakna adalah antara kelompok wanita hamil sehat dan terinfeksi *Ascaris lumbricoides* serta antara kelompok wanita

hamil sehat dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti*. Sedangkan antara kelompok yang terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti* tidak terdapat perbedaan kadar IL-5 yang bermakna.



**Gambar 4.1** Grafik perbandingan kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat. Catatan : \*\* *Mann-Whitney test*  $p < 0,05$

Hasil analisis di atas menunjukkan bahwa infeksi cacing baik nematoda usus (*Ascaris lumbricoides*) maupun nematoda jaringan (*Wuchereria bancrofti*) menstimulasi sistem imun yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar sitokin IL-5 yang signifikan pada subjek yang terinfeksi baik nematoda usus (*Ascaris lumbricoides*) maupun nematoda jaringan (*Wuchereria bancrofti*) bila dibandingkan dengan subjek yang sehat.

Dari analisis juga didapatkan bahwa kadar IL-5 cenderung lebih tinggi pada subjek yang terinfeksi nematoda usus (*Ascaris lumbricoides*) daripada nematoda jaringan. Hal ini dapat disebabkan densitas atau kepadatan infeksi yang tinggi pada subjek yang terinfeksi nematoda usus *Ascaris lumbricoides*, sesuai dengan penelitian Bleay C, Wilkes CP, Peterson S, Viney ME (2007)<sup>41</sup> yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kepadatan infeksi nematoda usus *S.ratti*

dengan konsentrasi IL-4 dan IL-13. Meskipun demikian, kecenderungan ini tidak terbukti secara statistik. Hal ini terbukti dengan uji statistik yang dilakukan antara kelompok terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti* yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar IL-5 yang bermakna antara kedua kelompok.

#### 4.3 Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan Sehat Setelah Terpajan Antigen Filaria (BmA; *Brugian malayi Adult worm*)

Pada data kadar IL-5 setelah terpajan dengan dengan antigen *BmA* dilakukan uji normalitas. Hasilnya didapatkan distribusi data tidak normal ( $p= 0,000$ ;  $p<0,05$ ) sehingga dilakukan transformasi berupa logaritma agar distribusi data menjadi normal. Setelah transformasi ternyata distribusi data tetap tidak normal sehingga tidak dapat dilakukan uji ANOVA. Pada data ini kemudian dilakukan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Berikut adalah persebaran data dan uji hipotesis terhadap perbandingan kadar IL-5 setelah terpajan antigen *BmA*

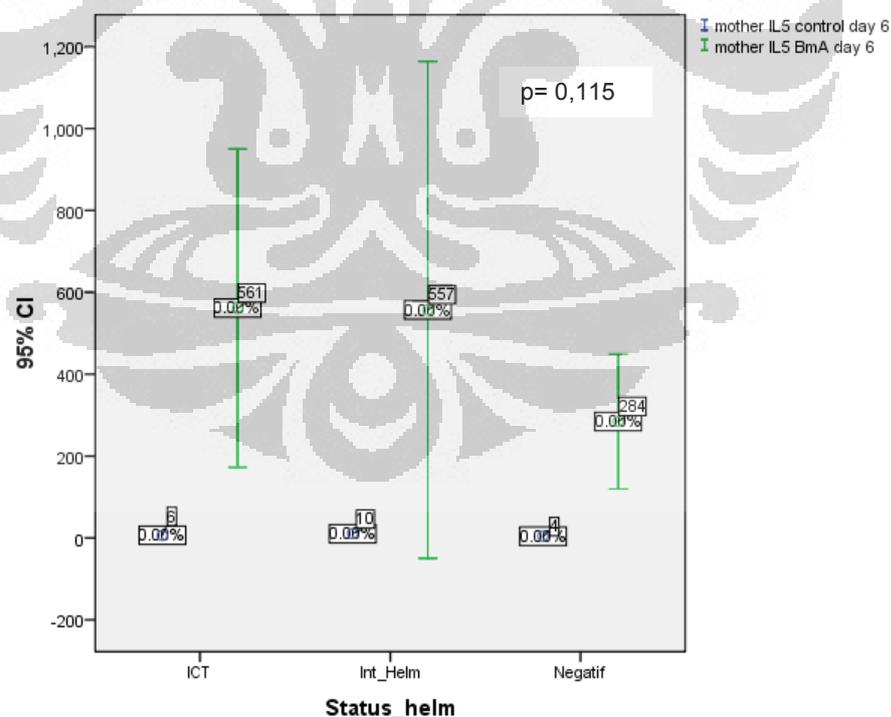
**Tabel 4.4 Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat setelah terpajan antigen *BmA* (pg/ml)**

Kelompok	Jumlah	Persebaran Data			<i>Kruskal-Wallis</i> (p)
		Median	Min	Max	
Sehat	42	41	1,4	3000	
Infeksi <i>Al</i> (+)	14	190,2	1,4	4000	0,07
Infeksi <i>Wb</i> (+)	26	232,9	5,5	4000	

Dari uji *Kruskal-Wallis* diperoleh nilai  $p>0,05$ , maka dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-5 pada ketiga kelompok tersebut setelah ketiga kelompok dipajankan dengan antigen filaria (BmA; *Brugian malayi Adult worm*). Meskipun demikian, peningkatan produksi IL-

5 pada kelompok yang terinfeksi *Wuchereria bancrofti* adalah yang tertinggi, walaupun secara statistik tidak bermakna ( $p=0,115$ ).

Hasil ini memperlihatkan bahwa subjek penelitian yang berstatus sehat dan terinfeksi *Ascaris lumbricoides* juga menunjukkan produksi IL-5 yang tinggi hampir sama dengan kelompok subjek yang berstatus terinfeksi *Wuchereria bancrofti*. Ini dapat dijelaskan karena pada infeksi filaria, sel yang terinfeksi cacing dewasa memperlihatkan produksi IL-4 yang tinggi. Hal ini terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Lawrence RA, Allen JE, Osborne J, Maizels RM (1994)<sup>42</sup>. Penelitian ini dilakukan untuk melihat perbandingan respon sitokin dan imunoglobulin pada mencit yang diimplantasi dengan antigen filaria dewasa (*Brugia malayi*) dan mikrofilaria. Hasil dari penelitian ini memperlihatkan bahwa mencit yang terinfeksi mikrofilaria mensekresi IFN- $\gamma$  dengan kadar yang tinggi selama infeksi dan hanya sejumlah kecil IL-4 pada awal infeksi. Sedangkan pada mencit yang terinfeksi cacing dewasa terlihat produksi IL-4 yang tinggi dan produksi IFN- $\gamma$  yang tidak berarti.



**Gambar 4.2 Grafik perbandingan peningkatan kadar IL-5 sebelum dan sesudah terpajan antigen *BmA*.**

#### 4.4 Perbandingan Kadar IL-5 pada Wanita Hamil Terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan Sehat Setelah Terpajan Antigen *Ascaris lumbricoides*

Pada data hasil pengukuran kadar IL-5 setelah terpajan dengan dengan antigen *Ascaris lumbricoides* sampel, dilakukan uji normalitas. Hasilnya didapatkan distribusi data tidak normal ( $p= 0,000$ ;  $p<0,05$ ). Pada data kemudian dilakukan transformasi berupa logaritma agar distribusi data normal. Setelah ditransformasi, distribusi data juga tidak normal. Maka uji ANOVA tidak dapat dilakukan. Kemudian dilakukan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Berikut adalah persebaran data dan uji hipotesis terhadap perbandingan kadar IL-5 setelah terpajan antigen *Ascaris lumbricoides*.

**Tabel 4.5 Persebaran data kadar IL-5 pada wanita hamil terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat setelah terpajan antigen *Ascaris lumbricoides* (pg/ml)**

Kelompok	Jumlah	Persebaran Data			<i>Kruskal-Wallis</i> (p)
		Median	Min	Max	
Sehat	42	7,2	1,4	582,7	
Infeksi <i>Al</i> (+)	14	8,8	1,4	936,4	0,917
Infeksi <i>Wb</i> (+)	26	7,5	1,4	3000	

Dari uji *Kruskal-Wallis* diperoleh nilai  $p>0,05$ , maka dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-5 pada ketiga kelompok tersebut setelah ketiga kelompok dipajankan dengan antigen *Ascaris lumbricoides*. Hal ini dapat dijelaskan karena baik *Ascaris lumbricoides* maupun *Wuchereria bancrofti* berasal dari filum yang sama yakni nematoda sehingga terdapat kesamaan struktur antigen yang mampu memicu respon imun yang hampir sama saat menginfeksi host.

Hal ini juga dapat disebabkan pada penelitian ini status infeksi *Ascaris lumbricoides* hanya didasarkan pada pemeriksaan tinja dengan

menemukan telur dan pemeriksaan mikroskopik. Apabila seseorang terinfeksi cacing jantan saja (*single infection*) atau mengalami infeksi dengan kepadatan cacing yang rendah (*low density infection*), maka telur dapat menjadi tidak terdeteksi di dalam tinja padahal orang tersebut terinfeksi. Selain itu, ketidakbermaknaan dapat diakibatkan jumlah sampel pada kelompok terinfeksi *Ascaris lumbricoides* tidak mencapai jumlah yang diperlukan sesuai dengan yang diperhitungkan pada besar sampel, sehingga tidak adekuat untuk melihat kecenderungan peningkatan kadar IL-5 pada kelompok yang terinfeksi *Ascaris lumbricoides*.



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Subjek yang terinfeksi *Ascaris lumbricoides* adalah 17,1%, terinfeksi *Wuchereria bancrofti* 31,7% , dan negatif adalah 51,2%.
2. Tidak terdapat *perbedaan* respon imun adaptif selular yang dilihat melalui kadar sitokin IL-5 antara kelompok kasus terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan *Wuchereria bancrofti*.
3. Tidak terdapat perbedaan kadar IL-5 antara kelompok kasus terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat setelah ketiga kelompok dipajankan dengan antigen filaria (BmA).
4. Tidak terdapat perbedaan kadar IL-5 antara kelompok kasus terinfeksi *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti* dan sehat setelah ketiga kelompok dipajankan dengan antigen *Ascaris lumbricoides*.

#### 5.2 Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan respon imun selular antara nematoda usus dan nematoda jaringan dengan menggunakan indikator lainnya.
2. Penyempurnaan metode penelitian agar hasil penelitian bebas dari faktor perancu sehingga hasil penelitian menjadi lebih baik.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada subjek lain dari daerah dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mendapatkan data yang lebih valid dan menggambarkan kondisi yang sesungguhnya.

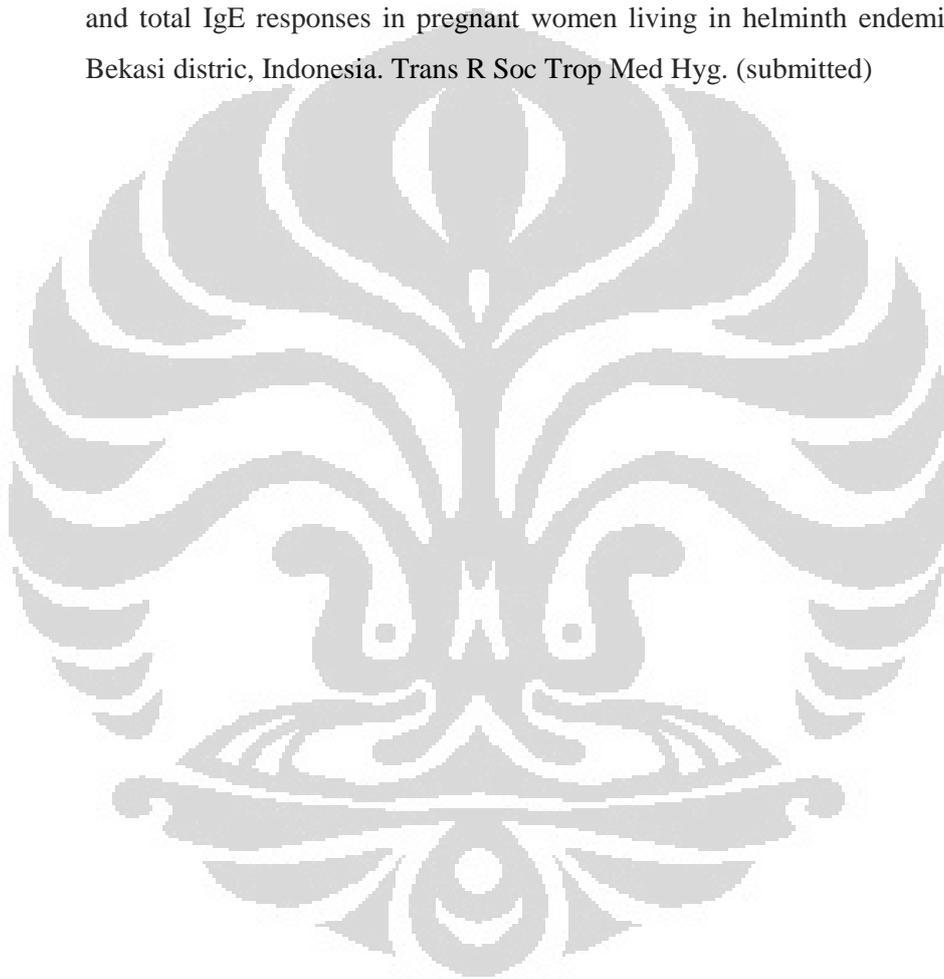
## DAFTAR PUSTAKA

1. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infection: the great neglected tropical disease. *The journal of clinical investigation*. 2008; 118 (4): 1311-21.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008. Jakarta (Indonesia). Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2009.
3. Sudomoo M. Penyakit parasitik yang kurang diperhatikan di Indonesia Jakarta (Indonesia): Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
4. Laskey AD, Ezenkwele UA, Weiss EL. *Ascaris lumbricoides*. [Internet]. USA; 2010 [diperbaharui tanggal 25 Mei 2010; disitasi pada tanggal 3 Agustus 2011 pukul 7.30]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/788398-overview#showall>.
5. Haburchak DR, Cunha BA. *Ascariasis*. [Internet]. USA; 2011 [diperbaharui tanggal 21 November 2011; disitasi tanggal 3 Agustus 2011 pukul 7.30]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/212510-clinical#showall>.
6. Pani SP, Kumaraswami V, Das LK. Epidemiology of lymphatic filariasis with special reference to urogenital-manifestations. *Indian J Urol*. 2005; 21:44-9.
7. Rengganis I, Baratawajaya. *Imunologi dasar edisi 9*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010.
8. Ropitasari. Penanganan kecacingan dalam kehamilan. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret [Internet]. 2010 [Disitasi pada tanggal 3 Agustus 2011 pukul 7.30]. Diunduh dari : <http://www.scribd.com/doc/44123295/Penanganan-Kecacingan-Dalam-Kehamilan>.
9. Keas BE. Taxonomy of *Ascaris lumbricoides*. [Internet]. USA; 2010 [diperbaharui tanggal 25 Mei 2010; disitasi pada tanggal 3 Agustus 2011 pukul 7.45]. Diunduh dari : <https://www.msu.edu/course/zol/316/alumtax.htm>.
10. Schistosomiasis Research Group University of Cambridge. Nematode examples [Internet]. United Kingdom; 2010 [disitasi pada tanggal 3 Agustus 2011 pukul 7.45]. Diunduh dari : [http://www.path.cam.ac.uk/~schisto/general\\_parasitology/parasitology\\_nematode\\_examples.html](http://www.path.cam.ac.uk/~schisto/general_parasitology/parasitology_nematode_examples.html).
11. Darben P. The parasitology image lists. [Internet]. USA [disitasi tanggal 3 Agustus 2011 pukul 8.30]. Diunduh dari

- <http://www.life.sci.qut.edu.au/LIFESCI/darben/figs/nematode/intnema/alumbmf.jpg>.
12. Keas BE. Life cycle and pathology of *Ascaris lumbricoides*. [Internet]. USA; 1999 [disitasi pada tanggal 3 Agustus 2011 pukul 9.28]. Diunduh dari: <https://www.msu.edu/course/zol/316/alumgut.htm>.
  13. Nurdiati DS, Sumarni S, Suyoko, Hakimi M, Winkvist N. Impact of intestinal helminth infection on anemia and Iron status during pregnancy: a community based study in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(1) : 14-22.
  14. Mangiavillano B, Carrara S, Petrone MC, Arcidiacono PG, Testoni PA. *Ascaris lumbricoides*-induced acute pancreatitis: diagnosis during EUS for a suspected small pancreatic tumor. *J Pancreas*. 2009; 10(5):570-572.
  15. Haburchak DR, Cunha BA. *Ascariasis Workup*. [Internet]. USA; 2011 [diperbaharui tanggal 21 November 2011; disitasi tanggal 12 Desember 2011 pukul 13.05]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/212510-workup#showall>.
  16. Haburchak DR, Cunha BA. *Ascariasis: treatment and management*. [Internet]. USA; 2011 [ diperbaharui tanggal 21 November 2011; disitasi tanggal 12 Desember 2011 pukul 13.05]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/212510-treatment>.
  17. Center for Diseases Control and Prevention. Parasites- lymphatic filariasis [Internet]. USA [disitasi tanggal 12 Desember 2011 pukul 20.00]. Diunduh dari <http://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html>.
  18. Nwoke BEB, Nwoke EA, Ukaga CN, Nwachukw MI. Epidemiological characteristics of *Bancroftian filariasis* and the nigerian environment. *Journal of Public Health and Epidemiology*. 2010; 2(6):113-117.
  19. Roberts LS, Janovy J, Gerald D. Schmidt & Larry S. Robert's Foundations of parasitology <sup>7th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2006.
  20. Partono F, Kurniawan A. *Wuchereria bancrofti*. Dalam: Parasitologi kedokteran Edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006.
  21. Prianto J, Tjahaya, Darwanto. Atlas Parasitologi Kedokteran. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2006.
  22. Center for Diseases Control and Prevention. Parasites- *Wuchereria bancrofti*. [Internet]. USA [disitasi tanggal 12 Desember 2011 pukul 20.00]. Diunduh dari :

- [http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/frames/a-filariasis/body\\_Filariasis\\_w\\_bancrofti.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/frames/a-filariasis/body_Filariasis_w_bancrofti.htm).
23. Oemijati S, Kurniawan A. Epidemiologi filariasis. Dalam: Parasitologi kedokteran edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006.
  24. Putri DF. Penurunan IgG4 anti filarial dengan Bm14-ELISA pada penduduk di daerah endemis filariasis *Brugia timori* setelah pengobatan masal DES-Albendazole. [Tesis]; 2009.
  25. Wayangankar S. Filariasis medication. [Internet]. USA; 2012 [diperbaharui tanggal 30 Mei 2012; disitasi tanggal 2 Juni 2012 pukul 20.00]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/217776-medication#showall>.
  26. Sherwood L. Pertahanan tubuh. Dalam: Fisiologi manusia dari sel ke sistem edisi 2. Jakarta: EGC; 2001.
  27. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Understanding the immune system: how it works. USA: NIH; 2003. NIH publication 03-5423.
  28. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology; function and disorders of the immune system. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
  29. Protozoan and helminthes parasites. J. Ugrad. Biol. S, 2010. [disitasi tanggal 12 Desember 2011 pukul 20.00]. Diunduh dari: [http://www.ppdictionary.com/parasites\\_1.htm](http://www.ppdictionary.com/parasites_1.htm).
  30. Tjarja A, Himawan S, Kurniawan AN. Filariasis, penyakit infeksi. Dalam: Buku saku Robbins, dasar patologi penyakit edisi 5;1999.
  31. Adjobimey T, Hoerauf A. Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010; 104(6): 455-64.
  32. Kurniawan A, Yazdanbakhsh M, Ree R, Aalbersse R, Selkirk ME, Partonoand, et al. Differential expression of IgE and IgG4 specific antibody responses in asymptomatic and chronic human filariasis. *The Journal of Immunology*. 1999; 150(9): 3941-50.
  33. Shiny C, Nagampali SA, Archana B, Farzana B, Narayanan RB. Serum antibody responses to Wolbachia surface protein in patients with human lymphatic filariasis. *Microbiol Immunol*. 2009; 53:685-93.
  34. Insitute of Immunology and Infection Research. Rick Maizels. Spectrum of outcomes in human filarial infection [Internet]. United Kingdom; [disitasi tanggal 5 Juni 2012 pukul 21.00]. Diunduh dari: <http://maizelsgroup.biology.ed.ac.uk/taxonomy/term/6>.

35. Bleay C, Wilkes CP, Peterson S, Viney ME. Density-dependent immune response against gastrointestinal nematode *Strobiloides ratti*. *Int J Parasitol.* 2007; 37(13-3): 1501–9.
36. Lawrence RA, Allen JE, Osborne J, Maizels RM. Adult and microfilarial stages of the filarial parasite *Brugia malayi* stimulate contrasting cytokine and Ig isotype responses in BALB/c mice. *The Journal of Immunology.* 1994; 153(3):1216-24.
37. Wibowo H, Djuardi Y, Ismid S, Yazdanbakhsh M, Sartono E, Supali T. Cytokine and total IgE responses in pregnant women living in helminth endemic area in Bekasi distric, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* (submitted)



## Lampiran 1. Hasil Output SPSS

## 1. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5

	Status Infeksi	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar IL-5	Wb	26	70.3%	11	29.7%	37	100.0%
	Al	14	60.9%	9	39.1%	23	100.0%
	Negatif	42	60.0%	28	40.0%	70	100.0%

	Status infeksi	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar IL-5	Wb	.234	26	.001	.751	26	.000
	Al	.349	14	.000	.624	14	.000
	Negatif	.384	42	.000	.345	42	.000

a. Lilliefors Significance Correction

2. Tabel uji *Kruskall-Wallis* kadar IL-5

	Status Infeksi	N	Mean Rank
Kadar IL-5	Wb	26	47.92
	Al	14	50.54
	Negatif	42	34.51
	Total	82	

	Kadar IL-5
Chi-Square	8.897
Df	2
Asymp. Sig.	.012

3. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok sehat dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti*

Ranks				
	Status Infeksi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar IL-5	Wb	26	41.62	1082.00
	Negatif	42	30.10	1264.00
	Total	68		

	Kadar IL-5
Mann-Whitney U	361.000
Wilcoxon W	1264.000
Z	-2.592
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>.010</b>

4. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok sehat dan terinfeksi *Ascaris lumbricoides*

Ranks				
	Status Infeksi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar IL-5	AI	14	36.25	507.50
	Negatif	42	25.92	1088.50
	Total	56		

	Kadar IL-5
Mann-Whitney U	185.500
Wilcoxon W	1088.500
Z	-2.330
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>.020</b>

5. Tabel uji Mann-Whitney antara kelompok terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dan terinfeksi *Wuchereria bancrofti*

	Status Infeksi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar IL-5	Wb	26	19.81	515.00
	AI	14	21.79	305.00
	Total	40		

	Kadar IL-5
Mann-Whitney U	164.000
Wilcoxon W	515.000
Z	-.524
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>.600</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.624 <sup>a</sup>

6. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5 setelah terpajan antigen *BmA*

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar IL-5 An. BmA	Wb	26	70.3%	11	29.7%	37	100.0%
	AI	14	60.9%	9	39.1%	23	100.0%
	Negatif	42	60.0%	28	40.0%	70	100.0%

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar IL-5 An. BmA	Wb	.340	26	.000	.577	26	.000
	AI	.318	14	.000	.557	14	.000
	Negatif	.296	42	.000	.570	42	.000

a. Lilliefors Significance Correction

7. Tabel uji *Kruskall-Wallis* kadar IL-5 setelah terpajan antigen *BmA*

		Status Infeksi	N	Mean Rank
Kadar IL-5 An. BmA	Wb		26	48.27
	AI		14	46.46
	Negatif		42	35.65
	Total		82	

		Kadar IL-5 An. BmA
Chi-Square		5.242
df		2
Asymp. Sig.		.073

8. Tabel nilai uji normalitas kadar IL-5 setelah terpajan antigen *Ascaris lumbricoides*

Status Infeksi	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar IL-5 An. AI Wb	26	70.3%	11	29.7%	37	100.0%
AI	14	60.9%	9	39.1%	23	100.0%
Negatif	42	60.0%	28	40.0%	70	100.0%

Status Infeksi	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar IL-5 An. AI Wb	.495	26	.000	.247	26	.000
AI	.446	14	.000	.344	14	.000
Negatif	.365	42	.000	.363	42	.000

a. Lilliefors Significance Correction

9. Tabel uji *Kruskall-Wallis* kadar IL-5 setelah terpajan antigen *Ascaris lumbricoides*

Status Infeksi	N	Mean Rank
Kadar IL-5 An. AI Wb	26	40.62
AI	14	43.79
Negatif	42	41.29
Total	82	

	Kadar IL-5 An.AI
Chi-Square	.173
df	2
Asymp. Sig.	.917

10. Tabel uji *Kruskall-Wallis* peningkatan kadar IL-5 setelah terpajan antigen

*BmA*

	Status Infeksi	N	Mean Rank
Δ IL-5	Wb	26	48.38
	AI	14	44.21
	Negatif	42	36.33
	Total	82	

	Δ IL-5
Chi-Square	4.334
df	2
Asymp. Sig.	<b>.115</b>

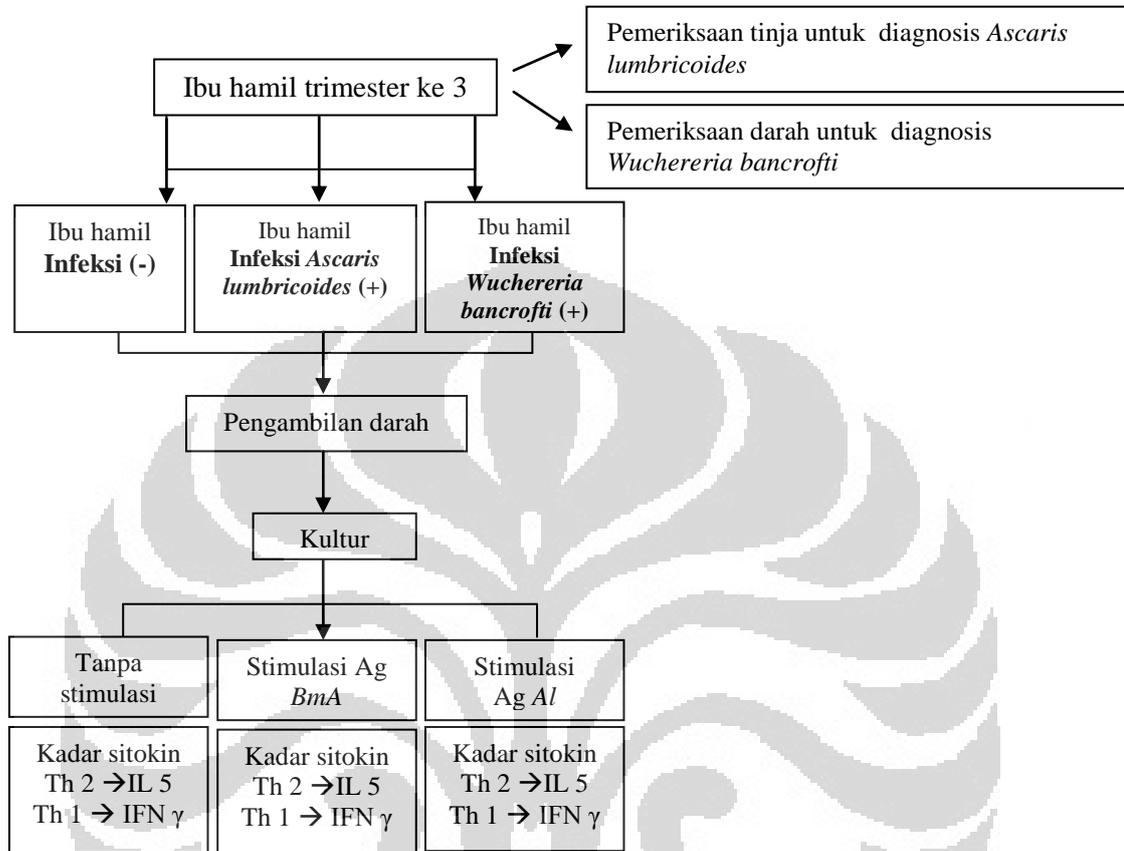
11. Tabel uji *Kruskall-Wallis* peningkatan kadar IL-5 setelah terpajan antigen

*Ascaris lumbricoides*

	Status Infeksi	N	Mean Rank
Δ IL-5	Wb	26	36.50
	AI	14	37.86
	Negatif	42	45.81
	Total	82	

	Δ IL-5
Chi-Square	2.897
df	2
Asymp. Sig.	<b>.235</b>

**Lampiran 2. Cara Kerja Penelitian Utama**  
(disadur dari penelitian utama)<sup>37</sup>



**Pengambilan Sediaan**

- a. Kuesioner; dirancang untuk mengetahui informasi dari ibu hamil mengenai : umur riwayat kehamilan, riwayat penyakit, riwayat tempat tinggal, dan status sosial ekonomi. Riwayat vaksinasi tetanus toksoid didasarkan atas kuesioner dan buku catatan pemeriksaan kesehatan dan kandungan.
- b. Sediaan tinja ibu hamil: Sediaan tinja diambil dari ibu pada usia kehamilan 34 minggu. Dengan menggunakan batang kayu (*ice cream stick*) sebanyak  $\pm 1$  gram tinja diambil dan dimasukkan kedalam tabung plastik yang telah diberi 1 cc formalin 10 %.
- c. Sediaan darah ibu hamil; Sediaan darah diambil dari ibu pada usia kehamilan 34 minggu. Dengan menggunakan *syringe*, sebanyak 5 ml darah vena diambil pada malam hari (Antara pukul 20.00-21.00)

dimasukkan kedalam tabung *vacutainer* yang mengandung antikoagulan heparin lalu dikirim ke laboratorium; 1 ml darah digunakan untuk pemeriksaan filaria berdasarkan teknik filtrasi; 2 ml darah digunakan untuk kultur; dan 2 ml darah diendapkan untuk diambil plasma.

### **Analisis Sediaan**

#### **Penetapan status infeksi parasit pada ibu hamil:**

##### **a. Status infeksi parasit usus berdasarkan pemeriksaan sediaan tinja**

Sampel tinja yang telah dikumpulkan dari masing-masing subjek disimpan dalam tabung yang mengandung formalin 10%. Pemeriksaan secara mikroskopik dilakukan untuk menemukan adanya infeksi parasit dalam usus. Status infeksi cacing usus ditetapkan dengan ditemukannya telur dan infeksi protozoa usus ditetapkan dengan ditemukannya protozoa dalam bentuk kista (vegetatif) maupun generatif

##### **b. Deteksi antigen filaria *Wuchereria bancrofti* berdasarkan teknik *Immunochromatography test (ICT)***

Pemeriksaan antigen filaria menggunakan metode ICT seperti yang telah digambarkan oleh produsen (Binnax, USA), 50 µl plasma ditetaskan pada tatakan absorban, plasma akan bergerak melalui tangkai yang telah mengandung sepasang poliklonal dan monoklonal antibodi yang akan berikatan dengan antigen filaria pada darah atau plasma seseorang yang terinfeksi filaria. Setelah didiamkan selama 15 menit kemudian test dibaca sesuai instruksi dari produsen “ Jika ditemukan adanya garis pada area T (test area) menunjukkan bahwa sampel yang di test positif mengandung antigen filaria. Test sampel dinyatakan positif jika garis yang tertera pada area T lebih tipis atau lebih tebal dari garis yang ada di area C (Control area).

### c. Deteksi mikrofilaria berdasarkan teknik filtrasi

Pemeriksaan mikrofilaria dilakukan dengan teknik filtrasi. Dengan menggunakan siring 1 ml. Filtrasi dilakukan dengan menyaring darah pada membran Millipore yang berdiameter pori 5µm. Membran selanjutnya dikeringkan dan dilanjutkan dengan fiksasi dengan meneteskan metanol pada membran. Setelah membran kering dilakukan pewarnaan Giemsa dan selanjutnya keberadaan mikrofilaria diperiksa menggunakan mikroskop

### Analisis Respon Imun Ibu Hamil

#### a. Kultur darah (*whole blood culture*)

Kultur darah dilakukan untuk melihat respon sitokin terhadap antigen filaria (*BmA; Brugian malayi Adult worm*), antigen *Ascaris lumbricoides*, antigen tetanus toksoid, PHA (*Phytohaemagglutinin*) dan kontrol (medium). 1 ml darah diencerkan 5 kali dengan menambahkan 4 ml RPMI. Sebagai media kultur RPMI sebelumnya telah ditambahkan antibiotik (natrium penicillin, streptomycine) dan pyruvate-glutamate. 100 ul darah yang telah diencerkan dimasukkan kedalam setiap sumur pada *plate* kultur (Nunc, Roskilde Plates). Kultur pada sumur *plate* dilakukan duplo untuk tiap jenis antigen. Stimulasi dilakukan dengan menambahkan 100 ul antigen BmA (konsentrasi 12.5 ug/ml), 100 ul antigen *A. lumbricoides* (konsentrasi 20 ug/ml), 100 ul antigen tetanus toksoid (konsentrasi 1.5 Lf/ml), 100 ul PHA ( konsentrasi 2 ug/ml) dan 100 ul medium sebagai kontrol negatif masing-masing kedalam sumur yang berbeda. Kultur dilakukan 2 ulangan dan tiap ulangan dilakukan pada masing-masing *plate* yang berbeda. Masukkan seluruh *plate* kultur ke dalam inkubator (5% CO<sub>2</sub> dan 37<sup>0</sup>C), kultur pada *plate* pertama

diinkubasi selama 1x24 jam, dan kultur pada *plate* kedua diinkubasi selama 6x24. Sitokin hasil kultur diambil dari supernatan. Supernatan untuk pengukuran IL-10 dan TNF $\alpha$  dilakukan dari *plate* kultur yang diinkubasi selama 1x24 jam, pengukuran IL-5, IFN- $\gamma$  dilakukan dari *plate* kultur yang diinkubasi selama 6x24 jam, kemudian kadar semua sitokin kecuali IL-5 diukur secara simultan dengan Luminex. IL-5 akan diukur terpisah dengan ELISA.

**b. Pengukuran sitokin berdasarkan Luminex (bead based multiplex cytokine assay)**

Kadar IFN- $\gamma$  diperiksa dari supernatan kultur darah 6x24 jam. Bead dengan diameter 5  $\mu\text{m}$  yang berfungsi sebagai pengganti solid phase pada metode ELISA, terlebih dahulu dilapisi dengan antibodi anti sitokin. Untuk setiap macam sitokin digunakan bead dengan fluoresensi berbeda-beda. Setelah proses pelapisan, jumlah bead dihitung dengan kamar hitung untuk mendapatkan konsentrasi bead per ml. Supernatan diletakkan pada sumur *round-bottomed plate* kultur (Nunc, Roskilde Plates) dan ditambahkan buffer HPE untuk pengenceran dua kali. Standar sitokin IFN- $\gamma$  dipersiapkan dengan melakukan pengenceran tiga kali secara bertingkat, kemudian diletakkan pada sumur. Selanjutnya campuran bead dan *biotinylated antibody* (CLB-Sanquin) anti sitokin dipersiapkan dan diteteskan ke dalam setiap sumur yang telah berisi supernatan atau standard sitokin. Plate kultur yang telah diisi dibungkus dengan kertas aluminium (karena bead sensitif terhadap cahaya) dan diletakkan pada *shaker*, selanjutnya diinkubasi semalaman pada suhu ruangan. Setelah inkubasi, dilakukan sentrifugasi pada plate dan cairan dibuang, lalu ditambahkan larutan PBS-Tween 0.05%. Pencucian ini dilakukan dua kali, kemudian ditambahkan streptavidine phycoerythrine yang telah diencerkan 25 kali. Selanjutnya plate kultur

dibungkus dengan kertas aluminium, diletakkan pada *shaker* dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan. Setelah dilakukan pencucian sekali dengan PBS-Tween 0.05%, dilakukan pengukuran *mean fluorescence intensity* dari masing-masing sitokin dengan mesin Luminex IS100.

