

Peningkatan Interleukin-4 Pada Pekebun dengan Askariasis di Wilayah Rural Jember

Increased Interleukin-4 in Farmers With Ascariasis in Rural Jember

Adiz Dwiputra Rahmadhan Amanullah, Yunita Armiyanti*), Bagus Hermansyah,

Dina Helianti, Yudha Nurdian

Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

*E-mail: yunita.fk@unej.ac.id

ABSTRACT

Ascaris lumbricoides is nematode which often infest human in the world. The infestation of *A. lumbricoides* in the human will trigger the formation of Th2 immune responses through increased interleukin-4 released by innate immune cells. Th2 immune response generates B lymphocyte cells to produce IgE antibodies to eliminate *A. lumbricoides*. Therefore, IL-4 is a marker of Th2 immune response. The purpose of this study was to determine the prevalence of ascariasis and an increase of IL-4 in planters infested with *A. lumbricoides* as a marker of Th2 immune response. Our study was observational analytic with cross sectional design. 230 planters who were willing to be involved in the study gave stool samples for the diagnosis of ascariasis. 20 people who were positive for ascariasis and 20 people who were negative selected randomly for blood plasma samples. IL-4 levels in blood plasma were measured using ELISA. Differences in IL4 levels between positive and negative ascariasis were analyzed by the Mann Whitney statistical test with p value ≤ 0.05 . The prevalence of ascariasis among planters in rural area of Jember was 16,52% which was included low prevalence. Univariate analysis showed that the mean and median levels of IL-4 ascariasis were greater than those of healthy planters. Mann Whitney test results showed that there were differences in levels of IL-4 between ascariasis and healthy planters ($p \leq 0.05$). Increased levels of IL-4 in planters with ascariasis indicate that *A. lumbricoides* infection triggers the formation of Th2 immune response as a mechanism for eliminating *A. lumbricoides*.

Keywords: Interleukin-4, *A. lumbricoides*, Th2 immune response.

PENDAHULUAN

Ascaris lumbricoides merupakan salah satu nematoda yang sering menginfestasi manusia di dunia. Ada sekitar 807 juta orang di dunia telah terinfestasi *A. lumbricoides* dan 69% dari angka tersebut berasal dari Benua Asia (Wang *et al.*, 2016). Negara yang beriklim tropis, seperti Indonesia dan subtropis diduga memiliki prevalensi lebih tinggi dibandingkan dengan negara beriklim lain (Bundy *et al.*, 2018). Prevalensi askariasis di wilayah Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 10-20% (Pullan *et al.*, 2014). Manusia yang terinfestasi *A. lumbricoides* di dunia sering terabaikan padahal terinfestasi *A. lumbricoides* akan membuat produktifitas kerja menurun. Manusia yang terinfestasi *A. lumbricoides* akan kehilangan kalori dan protein dari makanan yang dimakan. Hal tersebut dapat terjadi karena *A. lumbricoides* menyerap kalori dan protein (Eidwina *et al.*, 2016). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017) memperkirakan bahwa kerugian akibat hilangnya kalori dan protein pada penderita askariasis sebesar 177,5 miliar rupiah per tahun (Kemenkes, 2017). Hilangnya protein dan

kalori tersebut akan berdampak pada penurunan produktifitas manusia.

Berprofesi sebagai pekebun di negara yang beriklim tropis seperti Indonesia akan meningkatkan risiko terinfestasi *A. lumbricoides*. Pekebun merupakan salah satu pekerjaan yang sering kontak langsung dengan tanah. Tanah digunakan oleh *A. lumbricoides* untuk mematangkan telurnya dan sebagai jalur penularan infeksi (Nurdian & Kurniawati, 2005; Betson & Stothard, 2016). Semakin sering pekebun kontak langsung dengan tanah, maka semakin tinggi kemungkinan telur *A. lumbricoides* mengontaminasi kuku tangan pekebun dan termakan oleh pekebun.

Adanya *A. lumbricoides* di dalam tubuh manusia akan merangsang respons imun T helper tipe 2 (Th2) (Gazzinelli-Guimaraes & Nutman, 2018). Salah satu sitokin yang memiliki peranan penting dalam imunitas Th2 ialah Interleukin-4 (IL-4). Sitokin ini akan merangsang diferensiasi Th0 menjadi Th2. Th2 yang terbentuk akan merangsang sel B untuk mengeluarkan antibodi, seperti IgE. Antibodi ini akan bekerja sama dengan sel-sel fagositosis untuk membasmi keberadaan

A. lumbricoides (Gazzinelli-Guimaraes & Nutman, 2018). Selain itu, Th2 juga memiliki fungsi menghasilkan sitokin yang salah satunya IL-4, dan dapat dikatakan sebagai petanda respon imun Th2 (Luzina *et al.*, 2012). Penelitian IL-4 pada komunitas pekebun askariasis belum banyak diteliti di Indonesia, khususnya di Jember. Tujuan penelitian ini ialah mengetahui adanya peningkatan IL-4 pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* sebagai gambaran respon imun pada askariasis.

METODE

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Populasi penelitian ini ialah pekebun yang telah bersedia terlibat dalam penelitian dan bekerja di tiga wilayah perkebunan di Jember, yaitu perkebunan Gunung Pasang, Sumber Wadung, dan Garahan Kidul. Pekebun yang bersedia terlibat dalam penelitian berjumlah 230 orang. Seluruh pekebun tersebut diambil fasesnya untuk mendiagnosis pekebun yang askariasis, dengan menggunakan metode kualitatif, yaitu flotasi/sedimentasi. Selanjutnya secara acak dipilih 20 pekebun yang positif askariasis dan 20 pekebun yang negatif. Plasma darah pekebun tersebut diambil untuk diukur kadar IL-4nya menggunakan ELISA. Data dianalisis dengan uji univariat dan Mann Whitney untuk mengetahui perbedaan kadar IL-4 antara pekebun askariasis dengan pekebun sehat. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada bulan Agustus hingga Desember 2019. Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapat *ethical clearance* dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember nomer 1174/UN25.1.11/KE/2018.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subyek dan lokasi penelitian menunjukkan wilayah perkebunan yang paling banyak dipakai sebagai sampel penelitian ialah Sumber Wadung dengan subyek penelitian sebesar 21 (52,5%), sedangkan wilayah dengan sampel askariasis terbanyak ialah Gunung Pasang dengan subyek penelitian sebesar 9 (22,5%). Penelitian pada pekebun di wilayah yang sama juga pernah dilakukan dan menyimpulkan bahwa prevalensi infeksi STH pada daerah tersebut berkategori menengah (>20%) (Sampe, 2019). Hal ini menandakan bahwa wilayah perkebunan Gunung Pasang merupakan daerah endemis askariasis.

Jenis kelamin responden terbanyak yang digunakan sebagai sampel penelitian ini ialah perempuan, dengan jumlah subyek penelitian sebesar 35 (87,5%). Selain itu, perempuan juga menjadi jenis kelamin terbanyak dalam subyek

penelitian ini, yaitu sebesar 15 (37,5%). Hal ini disebabkan karena sebagian besar pekerja perkebunan di wilayah Jember memiliki jenis kelamin perempuan (Primadana *et al.*, 2019). Oleh karena itu, secara tidak langsung membuat populasi perempuan memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi *A. lumbricoides* daripada populasi laki-laki.

Jenis pekerjaan yang paling banyak menjadi responden penelitian ialah perawat pohon kopi, dengan jumlah subyek penelitian sebesar 20 (50%). Jenis pekerjaan yang paling banyak terinfeksi *A. lumbricoides* ialah perawat pohon kopi dengan jumlah subyek penelitian sebesar 11 (27,5%). Jenis pekerjaan pembibitan kopi dan perawat pohon kopi merupakan jenis pekerjaan yang sering kontak dengan tanah. Seluruh pekebun dengan jenis pekerjaan pembibitan kopi telah terinfeksi *A. lumbricoides*. Jumlah pekebun yang askariasis lebih banyak daripada pekebun yang sehat pada pekebun dengan jenis pekerjaan perawat pohon kopi. Penelitian pada petani menunjukkan bahwa petani yang tidak memakai alat pelindung diri saat bekerja lebih banyak mengalami cacingan daripada petani yang memakai APD (Wijaya *et al.*, 2016). Berdasarkan data tersebut pekebun yang pekerjaannya sering kontak dengan tanah lebih berisiko terinfeksi *A. lumbricoides* dibandingkan pekebun yang pekerjaannya tidak sering kontak dengan tanah. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Prevalensi askariasis pada pekebun dari tiga perkebunan Sumber Wadung, Gunung Pasang dan Garahan Kidul sebesar 16,52% (38 orang). Prevalensi askariasis pada pekebun di rural Jember dapat dilihat pada Tabel 2.

Jumlah pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* di ketiga wilayah tersebut sebesar 16,52%. Menurut Kemenkes RI (2017) prevalensi cacingan yang kurang dari 20% termasuk dalam kategori rendah (Kemenkes, 2017). Besar prevalensi tersebut selaras dengan pernyataan Pullan *et al.* (2014) yang menyatakan bahwa prevalensi askariasis di Indonesia sebesar 10-20%.

Nilai rata-rata dan median kadar IL-4 pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* lebih tinggi dibandingkan pekebun yang sehat. Nilai rata-rata kadar IL-4 pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* sebesar 284,78 ng/L. Nilai median kadar IL-4 pekebun yang terinfeksi *A. lumbricoides* sebesar 60,57 ng/L. Kadar IL-4 plasma darah dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

No	Karakteristik	Sehat		Askariasis	
		n	%	n	%
1	Wilayah Perkebunan				
	Gunung Pasang	3	7,5%	9	22,5%
	Garahan Kidul	3	7,5%	4	10%
	Sumber Wadung	14	35%	7	17,5%
	Total	40	50%	40	50%
2	Jenis Kelamin				
	Laki-laki	-	0%	5	12,5%
	Perempuan	20	50%	15	37,5%
	Total	40	50%	40	50%
3	Jenis Pekerjaan				
	Karyawan administrasi	1	2,5%		2,5%
	Pemetik kopi	2	5%	1	2,5%
	Pemangkas kopi	8	20%	5	12,5%
	Pembibitan kopi	-	0%	2	5%
	Perawat Pohon Kopi	9	22,5%	11	27,5%
	Total	40	50%	40	50%

Tabel 2. Prevalensi askariasis di Jember

No	Keterangan	Jumlah	
		(Frekuensi)	(%)
1	Sehat	192	83,48%
2	Terinfestasi <i>A. lumbricoides</i>	38	16,52%
	Total	230	100%

Tabel 3. Kadar IL-4 plasma darah

No	Keterangan	Jumlah			
		N	Mean	Median	Simpangan Baku
1	Sehat	20	17,58	18,07	±16,24
2	Terinfestasi <i>A. lumbricoides</i>	20	284,78	60,57	±436,22
	Total	40	181,19	29,14	±333,37

Uji analisis data yang digunakan pada penelitian ini ialah *Mann Whitney*, namun sebelumnya perlu dilakukan uji normalitas. Uji normalitas yang digunakan pada penelitian ini ialah *Saphiro Wilk*. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa kadar IL-4 pekebun sehat dan kadar IL-4 pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* tidak memiliki distribusi data yang normal ($p < 0,05$). Tabel hasil uji normalitas dapat dilihat pada Tabel 3. Data yang berupa rasio dan tidak memiliki distribusi yang normal menentukan uji analisis yang dipakai, yaitu *Mann Whitney*. Hasil uji analisis

tersebut menunjukkan terdapat perbedaan kadar IL-4 yang signifikan antara pekebun yang sehat dan pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* ($p < 0,05$).

Hasil penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan IL-4 pada pekebun dengan askariais. Hasil analisis univariat menunjukkan nilai rata-rata dan median kadar IL-4 pekebun yang terinfestasi *A. lumbricoides* lebih tinggi dibandingkan pekebun yang sehat. Hasil analisis bivariat menunjukkan nilai ($p < 0,05$), sehingga terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p \leq 0,05$) antara kadar IL-4 pekebun

yang sehat dan pekebum yang terinfestasi *A. lumbricoides*. Peningkatan kadar IL-4 pada pekebum yang terinfestasi *A. lumbricoides* selaras dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian pada anak yang terinfestasi *A. lumbricoides* di rural Mesir menyatakan bahwa anak yang terinfestasi *A. lumbricoides* memiliki kadar IL-4 dan IL-5 yang lebih tinggi dibandingkan anak yang sehat (Gassani, 2011). Penelitian lain pada anak yang terinfestasi *A. lumbricoides* di Nigeria menunjukkan terjadinya peningkatan kadar IL-4, IL-5 dan IL-10 pada anak yang terinfestasi *A. Lumbricoides* (Shalaby & Shalaby, 2016). Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian pada anak di Ekuador, yaitu terjadi peningkatan sitokin-sitokin Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-13) pada anak yang terinfestasi *A. Lumbricoides* (Goddey, *et al.*, 2010). Hasil yang sama juga didapatkan pada remaja dan orang dewasa yang terinfestasi *A. lumbricoides* di Ekuador (Weatherhead *et al.*, 2017).

Kadar IL-4 dapat dipengaruhi oleh infestasi *A. lumbricoides* dalam tubuh manusia (Cooper, Barreto and Rodrigues, 2006). *Ascaris lumbricoides* merupakan salah satu spesies cacing parasit yang mengeluarkan alergen, yaitu ABA-1 (Ul-Haq, *et al.*, 2016). Alergen tersebut akan merangsang respons imun alami yang diperankan oleh sel eosinofil, basofil, dan mastosit (Mendoza, 2017). Sel-sel tersebut akan mengeluarkan sitokin Th2, yaitu IL-4. Sitokin tersebut akan merangsang diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th2. Sel hasil diferensiasi tersebut mempunyai dua fungsi utama, yaitu mengeluarkan sitokin-sitokin dan merangsang pematangan sel B menjadi sel plasma (Goddey, *et al.*, 2010). Salah satu sitokin yang dihasilkan oleh Th2 ialah IL-4 sehingga kadar IL-4 dan Th2 akan selaras (Luzina *et al.*, 2012). Sel plasma yang dihasilkan akan merangsang pengeluaran antibodi yang salah satunya ialah IgE (Wang *et al.*, 2016). Antibodi ini akan bekerja sama dengan eosinofil untuk membasmi *A. lumbricoides* melalui respons hipersensitivitas tipe II berupa mekanisme ADCC (Masure *et al.*, 2013; Motran *et al.*, 2018). Respons imun diatas secara tidak langsung menunjukkan bahwa pada orang yang terinfestasi *A. lumbricoides* akan meningkat kadar IL-4nya, sehingga IL-4 merupakan petanda respon imun Th2 pada infeksi cacing usus.

KESIMPULAN

Pekebum yang askariasis memiliki kadar IL-4 lebih tinggi daripada pekebum yang sehat. Hal tersebut menunjukkan terbentuknya respons imun Th2 sebagai mekanisme eliminasi *A. lumbricoides*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada LP2M Universitas Jember untuk hibah keris dan Direksi PDP Kahyangan Jember yang mengizinkan dan semua pihak yang telah membantu untuk pengambilan sampel.

DAFTAR PUSTAKA

- Betson M & Stothard, JR. 2016. *Ascaris lumbricoides* or *Ascaris suum*: What's in a Name?, *J Infect Dis*, **213**(8):1355–1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799673>
- Bundy DAP, Silva N, Horton S, Hamison DJ, Patton G C & Brown G. 2017. *Child and Adolescent Health and Development*. 3rded. Washington, DC: World Bank Development), p. 265.
- Cooper P, Barreto M & Rodrigues L. 2006. Human Allergy and Geohelminth Infections: A Review of the Literature and a Proposed Conceptual Model to Guide the Investigation of Possible Causal Associations. *British Medical Bulletin*: 79–80;203–218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204485/#affiliation-1>.
- Eidwina CA, Faridah L, Ermaya YS & Gurnida DA. 2016. Association of Ascariasis with Nutritional and Anemic Status in Early School-age Students. *Althea Medical Journal*. **3**(1):93–98.
- Gassani A. 2011. *Hubungan Cacing Usus STH dengan Kebiasaan Bermain Tanah pada SDN 09 Pagi Paseban Tahun 2010*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Gazzinelli-Guimaraes PH & Nutman TB. 2018. Helminth Parasites and Immune Regulation. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1685. doi: 10.12688/f1000research.15596.1.
- Goddey NOP, Osagie ID & Maliki A. 2010. Serum cytokines profiles in Nigerian children with *Ascaris lumbricoides*

- infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Hainan Medical College. **3**(4): 288–291. doi: 10.1016/S1995-7645(10)60070-3.
- Kemendes, R. 2017. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Penanggulangan Cacingan*. Jakarta.
- Luzina IG, Keegan AD, Heller NM, Rook GAW, Shea-Donohue T & Atamas SP. 2012. Regulation of inflammation by interleukin-4: a Review of “alternatives”. *Journal of Leukocyte Biology*. **92**(4):753–764.
- Masure D, Vlamincck J, Wang T, Chiers K, Van den Broeck W, Vercruyssen J & Geldhof P. 2013. A role for Eosinophils in The Intestinal Immunity Against Infective *Ascaris suum* larvae. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. **7**(3):e2138.
- Mendoza A. 2017. *Genetic Regulation of the Antibody Response to the Parasite *Ascaris* spp.* Colombia: University of Cartagena.
- Motran CC, Silvane L, Chiapello LS, Theumer MG, Ambrosio LF, Volpini X, Celas DP & Cervi L.. 2018. Helminth Infections: Recognition and Modulation of The Immune Response by Innate Immune Cells. *Frontiers in Immunology*. **9**:664.
- Nurdian Y & Kurniawati H. 2005. Identifikasi Kontaminasi Telur dan Larva Cacing Parasit pada Tanah di Daerah Perkebunan Mumbulsari, Kabupaten Jember. *Jurnal Biomedis*. **3**:5–29.
- Primadana A, Nurdian Y, Agustina D, Hermansyah B, & Armiyanti Y. 2019. Eosinophilia sebagai Prediktor Morbiditas Soil-Transmitted Helminthiasis pada Pekerja Perkebunan Widodaren, Jember. *Journal of Vocational Health Studies*. **03**: 47-52.
- Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R & Brooker SJ. 2014. Global Numbers of Infection and Disease Burden of Soil Transmitted Helminth Infections in 2010. *Parasites & Vectors*. **7**(1):37
- Sampe S. 2019. *Gambaran jumlah eosinofil pada pekerja perkebunan gunung pasang dan kaliputih yang terinfeksi soil-transmitted helminthes*. Universitas Jember.
- Shalaby, Naglaa MS, & Nehad M. 2016. Effect of *Ascaris lumbricoides* Infection on T Helper Cell Type 2 in Rural Egyptian children. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. **12**:379–385. doi: 10.2147/TCRM.S94019.
- Ul-Haq Z, Naz S & Mesaik M. 2016. Interleukin-4 Receptor Signaling and Its Binding Mechanism: A Therapeutic Insight from Inhibitors Tool Box. *Cytokine Growth Factor Rev*. **32**:3–15. doi: doi:10.1016/j.cytogfr.2016.04.002.
- Wang H, Naghavi M, Allen C, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Chen AZ & Coates MM. 2016. Global, Regional, and National Life Expectancy, All-cause Mortality, and Cause-specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980–2015: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. **388**(10053):1459–1544.
- Weatherhead J, Cortes AA, Sandoval C, Vaca M, Chico M, Loo S, Cooper PJ & Mejia R. 2017. Comparison of Cytokine Responses in Ecuadorian Children Infected with *Giardia*, *Ascaris*, or Both Parasites. *Am J Trop Med Hyg*. **96**(6):1394–1399. doi: doi:10.4269/ajtmh.16-0580.
- Wijaya NH, Anies, Hadisaputro S. & Setyawan HS. 2016. Faktor Risiko Kejadian Infeksi Cacing Tambang pada Petani Pembibitan Albasia di Kecamatan Kemiri Kabupaten Purworejo. *JEEK. Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*. **1**(1):15-24.

