

# Gambaran Basofil, TNF- $\alpha$ , dan IL-9 Pada Petani Terinfeksi

## STH di kabupaten Kediri

Elfred\*<sup>1</sup>, Heny Arwati<sup>2</sup>, Suwarno<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prodi S2 Imunologi pascasarjana, Universitas Airlangga Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga Surabaya

e-mail: \*<sup>1</sup>rinaldokasimo@yahoo.co.id

### Abstrak

*Infeksi Soil Transmitted Helminth (STH) adalah salah satu infeksi cacing paling umum. Hal ini ditemukan dalam hubungan dengan kebersihan pribadi yang buruk, sanitasi yang buruk, dan di daerah-daerah yang menggunakan kotoran cacing ini sebagai pupuk. Salah satu pekerjaan yang sangat erat kaitannya dengan infeksi STH adalah pekerjaan yang berhubungan dengan tanah yaitu bertani. Infeksi *A. lumbricoides* mengaktifasi respon sel Th2 yang kemudian melepaskan sitokin IL-4, IL-9 dan IL-13 untuk merespon antigen parasit yang kemudian bersama produk sel lain akan mengeluarkan cacing dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran basofil, TNF- $\alpha$  dan IL-9 pada infeksi STH. Total Subyek penelitian ini adalah 40 orang petani, yang terdiri dari 20 orang terinfeksi dan 20 orang tidak terinfeksi di dusun Sumberagung dan Janti di Kabupaten Kediri kemudian. Hasil : Terdapat perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi sedangkan jumlah basofil dan kadar IL-9 tidak terdapat perbedaan. Kesimpulan : ada perbedaan TNF- $\alpha$  pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi sedangkan jumlah basofil dan kadar IL-9 tidak terdapat perbedaan.*

**Kata kunci :** STH, basofil, TNF- $\alpha$ , IL-9

### Abstract

*Soil Transmitted Infections helminths (STH) is one of the most common worm infection It is found in association with poor personal hygiene, poor sanitation, and in areas that use this worm droppings as fertilizer. One of the jobs that are closely related with STH infection is work related to land that is farmed. Infection STH activates Th2 cell responses which then release cytokines IL-4, IL-9 and IL-13 in response to parasite antigens are then shared another cell products will eject the adult worms. This study aims to determine the role of basophils, TNF- $\alpha$  and IL-9 on STH infections. Total subjects of this study were 40 farmers, which consisted of 20 people were infected and 20 uninfected people in the village Sumberagung and Janti in Kediri later. Results: There are differences in the levels of TNF- $\alpha$  on farmers infected and uninfected STH while the number of basophils and levels of IL-9 there is no difference. Conclusion: No difference in TNF- $\alpha$  farmers STH infected and uninfected while the number of basophils and levels of IL-9 there is no difference.*

**Keywords :** STH, basophils, TNF- $\alpha$ , IL-9

## 1. PENDAHULUAN

Keadaan iklim Indonesia yang tropis sangat berpengaruh terhadap perkembangan penyakit endemik, salah satunya infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah. Berdasarkan keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 424/Menkes/SK/VI/2006 tentang pedoman pengendalian infeksi cacing di Indonesia pada umumnya infeksi cacing masih sangat tinggi, terutama untuk penduduk golongan ekonomi kurang mampu mempunyai resiko tinggi terjangkit penyakit infeksi cacing (Ambarisa, 2015). Selain itu terdapat beberapa faktor resiko lain seperti kebersihan perumahan dan sanitasi yang kurang baik, tingkat pendidikan yang rendah, tingkat kepadatan penduduk yang tinggi serta kebiasaan hidup yang kurang baik (Noviastuti, 2015).

Infeksi kecacingan tergolong penyakit *neglected diseases* yaitu infeksi yang kurang diperhatikan dan bersifat kronis tanpa menimbulkan gejala klinis yang jelas dan dampak yang ditimbulkan baru terlihat dalam jangka panjang. *Soil Transmitted Helminth* (STH) merupakan jenis cacing yang infeksinya dapat ditularkan melalui tanah. Jenis cacing STH yang sering ditemukan menimbulkan infeksi adalah cacing gelang (*Ascaris Lumbricoides*), cacing cambuk (*Trichuris Trichiura*), dan cacing tambang (*Anciolostoma Duodenale* dan *Necator Americanus*). Beberapa dampak yang disebabkan oleh infeksi cacing tersebut adalah kekurangan gizi, gangguan tumbuh kembang dan gangguan kognitif pada anak. Apabila terjadi pada orang dewasa akan menurunkan produktivitas kerja (Adi, 2013)

Cacing *A. lumbricoides* dewasa habitatnya di lumen usus manusia tetapi dapat bermigrasi ke organ lain seperti paru dan tenggorokan. Cacing *T. trichiura* habitatnya pada usus besar khususnya sekum, cacing *A. duodenale* dan *N. americanus* habitatnya di mukosa usus halus manusia terutama mukosa duodenum dan jejunum manusia. Cacing-cacing ini dapat berada dalam waktu yang lama di dalam

saluran pencernaan manusia. Perbedaan suhu dan iklim berpengaruh terhadap perkembangan telur cacing seperti pada telur *A. lumbricoides* dan *T. trichiura* bila tingkat kelembaban rendah maka telur tidak akan berkembang dengan baik, sedangkan larva cacing akan cepat mati, oleh karena itu infeksi STH hanya ditemukan pada iklim tropis dan subtropis. Selain iklim dan suhu yang mempengaruhi infeksi STH, tingkat sosial ekonomi yang rendah dan buruknya kesadaran menjaga lingkungan menjadikan beberapa spesies STH endemik. Infeksi STH cukup tinggi di daerah pedesaan khususnya pada pekerja di daerah perkebunan atau pertanian yang setiap hari berkontak langsung dengan tanah (Samidjo, 2009).

Prevalensi infeksi STH pada anak-anak, usia sekolah dasar (SD) adalah sebesar 9%-90%, tetapi tidak menutup kemungkinan bahwa kecacingan juga diderita oleh orang dewasa. Sebanyak 46% pekerja wanita di Jakarta dan sekitarnya menderita anemia 45% dan diantaranya terbukti mengidap kecacingan (Suryodibroto, 1994).

Salah satu pekerjaan yang sangat erat kaitannya dengan infeksi STH adalah pekerjaan yang berhubungan dengan tanah yaitu bertani. Dusun Sumberagung dan Janti merupakan daerah di Kabupaten Kediri yang mayoritas penduduknya bekerja sebagai petani. Petani saat bekerja tidak menggunakan alat pelindung diri seperti sarung tangan, alas kaki seperti sandal atau sepatu yang secara langsung kontak dengan tanah, selain itu para petani juga mengonsumsi makanan tanpa terlebih dahulu mencuci tangan. Petani dapat terinfeksi cacing baik melalui oral yaitu melalui makanan dan minuman yang tercemar dan melalui penetrasi kulit dengan adanya kontak langsung dengan kotoran hewan yang digunakan sebagai pupuk tanaman (Jusuf, 2013).

Pada infeksi STH, sel CD4 mempunyai peran yang penting dan terdiferensiasi empat tipe sel T-helper yaitu Th1, Th2, Th17 dan Treg. Cacing ini mengeluarkan antigen yang akan mengaktifkan respon sel Th2. Sel Th2 mengeluarkan sitokin berupa interleukin 4 (IL-

4), IL-5, IL-9, IL-13 yang akan mengaktivasi berbagai sel epitel mukosa, eosinofil, basofil, produksi IgE, sel mast dan sel goblet hiperplasia. Bahkan basofil dan sel mast teraktivasi oleh IgE melalui *crosslinked-high-affinity Fc receptors* (FcRs) dari IgE yang berada pada permukaan sel. Kemudian kedua sel ini akan berdegranulasi dan mengeluarkan mediator inflamasi berupa sitokin antara lain TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, *mediator performed* berupa histamin, heparin, meningkatkan permeabilitas, perekrutan sel inflamasi, disertai juga produksi lendir, yang akan menghancurkan antigen parasit (Leon et al, 2011).

Peran basofil, TNF- $\alpha$  dan IL-9 masih belum banyak diteliti pada infeksi *A. lumbricoides*, oleh karena itu penelitian ini bertujuan mengetahui basofil, TNF- $\alpha$  dan IL-9 pada petani terinfeksi STH.

## 2. Soil Transmitted Helminth

Soil Transmitted Helminth (STH) adalah cacing golongan nematoda yang memerlukan tanah untuk perkembangan bentuk infeksius. Di Indonesia golongan cacing ini yang amat penting dan menyebabkan masalah kesehatan pada masyarakat adalah cacing gelang (*Ascaris Lumbricoides*), cacing cambuk (*Trichuris Trichiura*), (*Strongyloide stercoralis*), cacing tambang (*Ancylostoma doudenale* dan *Necator americanus*) (Widjaja, 2014).

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang yang memiliki berbagai faktor risiko untuk dapat menyebabkan infeksi STH menjadi berkembang, yaitu seperti iklim tropis yang lembab, kebersihan perorangan dan sanitasi yang kurang baik, tingkat pendidikan dan sosial ekonomi yang rendah, kepadatan penduduk yang tinggi serta kebiasaan hidup yang kurang baik

Infeksi STH sering ditemukan di daerah iklim hangat dan lembab yang memiliki sanitasi hygiene buruk. STH hidup di usus dan telurnya akan keluar bersama tinja hospes. Jika hospes defekasi di tanah (taman, lapangan) atau jika tinja mengandung telur yang fertil

maka telur tersebut akan tersimpan dalam tanah. Telur menjadi infeksius jika telur matang (Adi, 2013)

### **Ascaris Lumbricoides**

Infeksi *Ascaris Lumbricoides* adalah salah satu infeksi cacing paling umum. Hal ini ditemukan dalam hubungan dengan kebersihan pribadi yang buruk, sanitasi yang buruk, dan di daerah-daerah yang menggunakan kotoran cacing ini sebagai pupuk. *Ascaris Lumbricoides* secara umum dikenal sebagai cacing gelang, ini tersebar di seluruh dunia, terutama di daerah tropis dan sub tropis dengan kelembapan udara yang tinggi dan hygiene sanitasi yang rendah (Sumanto, 2013).

#### **2.1 Ascaris lumbricoides**

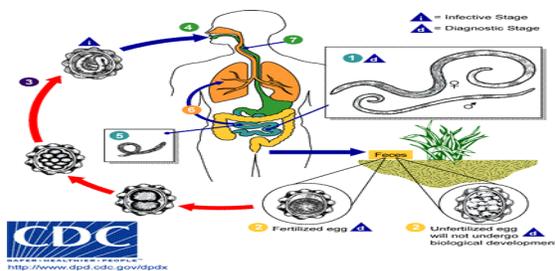
Infeksi *A. lumbricoides* sering ditemukan di daerah iklim hangat dan lembab yang memiliki sanitasi hygiene buruk. Cacing *A. lumbricoides* hidup di usus dan telurnya akan keluar bersama tinja hospes. Jika hospes defekasi di tanah (taman, lapangan) atau jika tinja mengandung telur yang fertil maka telur tersebut akan tersimpan dalam tanah. Telur mejadi infeksius jika telur matang (Adi, 2013)

Secara klinis infeksi *A. lumbricoides* akan berbeda, pada saat *A. lumbricoides* berada dalam perut dan menuju daerah ileum akan terjadi gejala yang serius. Pada infeksi akut dan sub akut, gejala infeksi akan kelihatan saat migrasi larva dan cacing dewasa ke usus dengan gejala seperti sakit perut yang parah, diare, demam, dehidrasi dan muntah

#### **Siklus Hidup Ascaris Lumbricoides**

Cacing ini keluar bersama dengan tinja penderita. Jika telur cacing dibuahi jatuh di tanah yang lembab dan suhunya optimal, telur akan berkembang menjadi telur yang infeksius yang mengandung larva cacing. Untuk menjadi infeksius diperlukan pematangan di tanah yang lembab dan teduh selama 20-24 hari dengan suhu optimum 30°C. Bentuk ini bila tertelan manusia akan menetas menjadi larva di usus halus, khususnya pada bagian usus

halus bagian atas. Dinding telur akan pecah kemudian larva keluar, menembus dinding usus halus dan memasuki vena porta hati. Dengan aliran darah vena, larva beredar menuju dinding paru, lalu menembus dinding kapiler menembus masuk dalam alveoli, migrasi larva berlangsung selama 15 hari. Setelah melalui dinding alveoli masuk ke rongga alveolus, lalu naik ke trachea melalui bronchiolus dan bronchus. Dari trachea larva menuju ke faring, sehingga menimbulkan rangsangan batuk, kemudian tertelan masuk dalam esofagus menuju ke usus halus, tumbuh menjadi cacing dewasa. Proses tersebut memerlukan waktu kurang lebih 2 bulan sejak tertelan sampai menjadi cacing dewasa. Migrasi larva cacing dalam darah mencapai organ paru disebut "lung migration". Dua bulan sejak masuknya telur infeksi melalui mulut cacing betina mulai mampu bertelur dengan jumlah produksi telurnya mencapai 300.000 butir perhari.

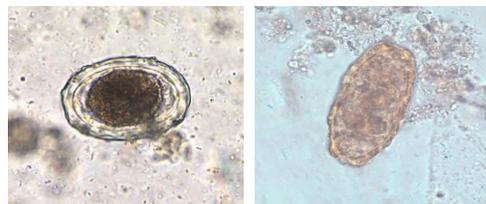


Gambar 1. Siklus hidup *Ascaris lumbricoides*

### Morfologi *Ascaris Lumbricoides*

Cacing *A. lumbricoides* berukuran besar, berwarna putih kecoklatan atau kuning pucat. Cacing jantan mempunyai ukuran 10-31 cm, ekor melingkar, dan memiliki 2 spikula dengan diameter 2-4 mm. Sedangkan cacing betina mempunyai ukuran 22-35 cm terkadang sampai 39 cm dengan diameter 3-6 mm, ekor lurus pada bagian 1/3 anterior, dan memiliki cincin kopulasi. Baik cacing jantan, maupun betina memiliki mulut terdiri atas tiga buah bibir yaitu satu bibir di bagian dorsal dan dua

bibir lainnya terletak subventral. Selain ukurannya lebih kecil dari betina, cacing jantan mempunyai ujung posterior yang runcing dengan ekor melengkung ke arah ventral. Bentuk tubuh cacing betina membulat (conical) dengan ukuran badan yang lebih besar dan lebih panjang daripada cacing jantan dan bagian ekor yang lurus, tidak melengkung. Cacing *A. lumbricoides* memiliki 4 macam telur yang dapat dijumpai di feses, yaitu telur *fertilized egg* (telur yang dibuahi), telur *unfertilized* (telur yang tidak dibuahi), *decorticated* (telur yang sudah dibuahi tetapi tidak ada lapisan albuminnya) dan telur infeksius (telur yang mengandung larva). *Fertilized egg* berbentuk lonjong berukuran 45-70 mikron x 35-50 mikron dengan kulit telur tak berwarna. *Unfertilized egg* dapat ditemukan jika dalam usus penderita jika dalam usus penderita hanya terdapat cacing betina saja. Bentuk telur ini lebih lonjong dan lebih panjang dibanding ukuran *fertilized egg* dengan ukuran sekitar 80-55 mikron. Telur ini tidak mempunyai rongga di kedua kutubnya.



Gambar 2. Telur cacing fertilized dan unfertilized

### Diagnosis *Ascaris lumbricoides*

Diagnosis askariasis dapat dilakukan dengan cara pemeriksaan laboratorium. Diagnosis ini ditegakkan apabila ditemukan telur cacing dalam tinja, larva dalam sputum, cacing dewasa keluar dari mulut, anus atau hidung. Tingkat infeksi askariasis dapat ditentukan dengan memeriksa jumlah telur per gram tinja atau jumlah cacing betina yang ada dalam tubuh penderita. Satu ekor cacing betina per hari menghasilkan 200.000 telur atau 2000-3000 telur per gram tinja (Sumanto, 2013).

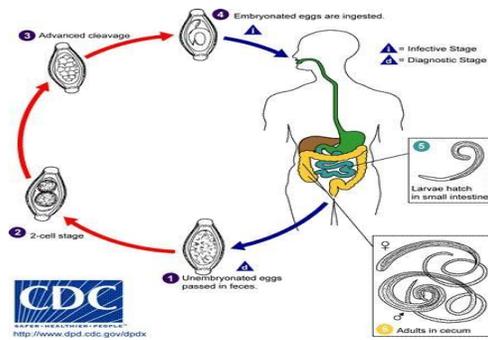
## 2.2 Trichuris Trichiura

Trichiuriasis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *T. trichiura*, salah satu cacing yang dalam kelompok STH. Cacing ini mempunyai tubuh mirip cambuk, sehingga cacing ini disebut cacing cambuk (*whipworm*). Cacing cambuk tersebar luas di daerah tropis di daerah berhawa panas, lembab dan hanya dapat ditularkan dari manusia ke manusia melalui *Fecal oral transmission* atau melalui makanan yang terkontaminasi tinja. Prevalensi cacingan ini di Indonesia bervariasi antara 60-90% cacing *T. trichiura* dewasa meletakkan diri pada mukosa usus penderita, terutama di daerah sekum dan kolon, dengan membenamkan kepalanya di dalam dinding usus. Meskipun demikian cacing ini dapat ditemukan hidup di apendiks dan ileum bagian distal (Sumanto, 2013)

Pada Infeksi *T. trichiura* yang ringan dapat menyebabkan asymptomatic dan Trichuris Dysentery Syndrome (DTS) dan anemia. Pada anemia yang disebabkan *T. trichiura*, cacing memakan sel darah meskipun infeksi ringan, lesi usus besar dan menghisap sari-sari makanan

### Siklus Hidup

Telur yang keluar bersama tinja dalam keadaan belum matang, tidak infeksi. Telur ini perlu pematangan dalam tanah selama 3-5 minggu sampai terbentuk telur infeksi yang berisi embrio di dalamnya. Jika telur yang infeksi tertelan oleh manusia maka di dalam usus halus dinding telur pecah dan larva keluar menuju sekum lalu berkembang menjadi cacing dewasa. Pada bagian proksimal usus halus, telur menetas keluar larva dan menetap 3-10 hari. Setelah dewasa cacing akan turun ke usus besar dan menetap selama beberapa tahun. Waktu yang diperlukan sejak telur infeksi tertelan sampai cacing betina menghasilkan telur adalah 30-90 hari. Cacing *T. trichiura* dewasa dapat hidup beberapa tahun lamanya di dalam usus manusia.



Gambar 2. Siklus hidup *Trichuris trichiura*

### Morfologi

Cacing *T. trichiura* memiliki bentuk sangat khas, mirip cambuk dengan tiga per lima panjang tubuh bagian anterior berbentuk langsing seperti tali cambuk, sedangkan dua per lima bagian tubuh posterior lebih tebal mirip pegangan cambuk. Cacing jantan memiliki panjang 30-45 mm, bagian posterior melengkung kedepan sehingga membentuk satu lingkaran penuh. Pada bagian posterior ini terdapat satu spikulum yang keluar melalui selaput retraksi cacing betina panjangnya 30-50 mm ujung posterior tubuhnya membulat tumpul. Organ kelamin tidak berpasangan dan berakhir di vulva yang terletak pada tempat tubuhnya mulai menebal.

Telur berukuran 50x25 mikron, memiliki bentuk seperti tempayan, pada kedua tutupnya terdapat operculum yaitu semacam penutup yang jernih dan menonjol. Dinding telur terdiri atas dua lapis, bagian dalam berwarna jernih bagian luar berwarna kecoklatan. Dalam sehari, 1 ekor cacing betina dapat menghasilkan 3.000-4.000 telur.



Gambar 3. Cacing dan telur *T. trichiura*

## Diagnosis

Diagnosis trichuriasis dapat ditegakkan diagnosis nya berdasarkan penemuan telur dalam tinja atau menemukan cacing dewasa pada anus. Tingkat infeksi ditemukan dengan memeriksa jumlah telur pada setiap gram tinja

### 2.3 Hookworm (*A. duodenale* dan *N. americanus*)

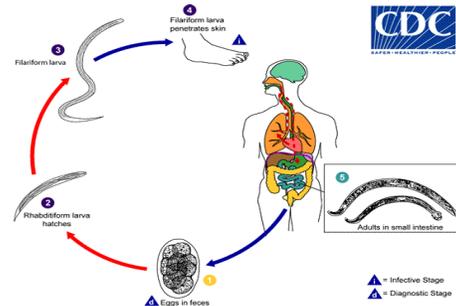
Infeksi cacing *hookworm* banyak ditemukan di negara tropis dan sub tropis yang bersuhu tropis dan mempunyai kelembaban tinggi. Cacing *A. Duodenale* menimbulkan ankilostomiasis, cacing dewasa *N. americanus* menimbulkan nekatoriasis. Cacing *N. Americanus* ditemukan terutama di beberapa negara barat dan juga negara-negara tropis seperti Afrika, Asia Tenggara, Indonesia, Australia, kepulauan pasafik, dan beberapa bagian amerika. Cacing *A. duodenale* tersebar terutama di mediterania, Asia utara, India utara, Cina dan Jepang. Infeksi ini banyak dijumpai pada pekerja tambang. Cacing *hookworm* dewasa hidup dalam usus halus terutama di jejunum dan duodenum manusia dengan cara menggigit membran mukosa menggunakan giginya dan menghisap darah yang keluar dari luka gigitan.

Infeksi *hookworm* menunjukkan gejala seperti kekurangan zat besi. Pada anemia defisiensi besi ini yang berlangsung terus menerus menunjukkan kekurangan darah disertai infeksi usus kronis. Parasit memakan sel darah dan akan mengakibatkan kekurangan darah dapat berlangsung terus menerus

### Siklus hidup

Daur hidup *hookworm* hanya membutuhkan satu hospes defenitif yaitu manusia. Tidak ada hewan yang bertindak sebagai hospes reservoir. Telur keluar bersama tinja pada tanah yang cukup baik, suhu optimal 23-33°C, dalam 24-48 jam akan menetas, keluar larva rhabditiform berukuran (250-300) x 17 m. Mulut larva ini terbuka dan aktif makan sampah organik atau bakteri pada tanah sekitaran tinja. Setelah berganti kulit dua

kali, larva rhabditiform dalam waktu seminggu berkembang menjadi larva filariform yang tidak infeksi yang tidak dapat makan di tanah. Larva filariform mempunyai bentuk lebih kurus dan panjang dibandingkan larva rhabditiform. Larva filariform mencari hospes yaitu manusia yang selanjutnya akan menginfeksi kulit mausia, pembuluh darah dan limfe selanjutnya masuk kedalam darah mengikuti aliran darah menuju jantung dan paru-paru. Kemudian menembus dinding kapiler masuk ke dalam alveolus. Sesudah berganti kulit dua kali larva cacing mengadakan migrasi ke bronki, trakea dan faring akhirnya tertelan masuk dalam saluran eosofagus. Di dalam eosofagus larva berganti kulit untuk ketiga kalinya, migrasi larva berlangsung sekitar 10 hari. Dari eosofagus larva masuk ke usus halus berganti kulit yang keempat kalinya lalu tumbuh menjadi cacing dewasa jantan dan betina. Dalam satu bulan cacing betina sudah mampu bertelur untuk melanjutkan keturunannya.



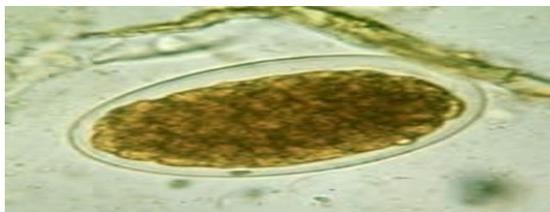
Gambar 4. Siklus hidup *hookworm*

### Morfologi

Cacing *hookworm* dewasa memiliki bentuk silindris berwarna keabuan dengan ukuran panjang cacing betina sampai 9-13 mm, sedangkan cacing jantan berukuran antara 5-11 mm. Pada ujung posterior cacing jantan terdapat bursa kopulatrix yang merupakan suatu alat bantu kopulasi. Cacing *hookworm* dapat dibedakan morfologinya berdasarkan bentuk tubuh, rongga mulut (buccal capsule) dan bursa kopulatriksnya. *Necator americanus* menyerupai bentuk S sedangkan *Ancylostoma duodenale* menyerupai bentuk C. *Necator americanus* memiliki buccal capsule sempit,

pada dinding ventral terdapat sepasang benda pemotong berbentuk bulan sabit (semilunar cutting plate) sedangkan sepasang lagi kurang nyata berada di dinding dorsal. *Ancylostoma duodenale* memiliki buccal capsule yang lebih besar dibandingkan *Necator americanus*, memiliki dua pasang gigi ventral yang runcing (triangular cutting plate) dan sepasang gigi dorsal rudimenter.

Pada pemeriksaan tinja di bawah mikroskop sinar bentuk telur berbagai spesies cacing tambang mirip satu dengan yang lainnya, sehingga sulit dibedakan. Telur berbentuk oval tidak berwarna, berukuran 40-60 m. Bentuk *Necator americanus* tidak dapat dibedakan dari *Ancylostoma duodenale*. Jumlah telur per hari yang dihasilkan seekor cacing betina *Necator americanus* sekitar 9.000-10.000 sedangkan pada *Ancylostoma duodenale* 10.000-20.000. Cacing hookworm mempunyai dua stadium larva yaitu larva rhabditiform yang tidak infeksi dan larva filariform yang infeksi. Larva rhabditiform bentuknya agak gemuk dengan panjang sekitar 250 mikron, sedangkan larva filariform yang berbentuk langsing panjang tubuhnya sekitar 600 mikron. Selain itu bentuk rongga mulut (buccal cavity) larva rhabditiform tampak jelas, sedangkan pada filariform tidak sempurna sudah mengalami kemunduran. Esofagus larva rhabditiform pendek ukurannya dan membesar di bagian posterior sehingga berbentuk bola (bulbus esophagus). Esofagus larva filariform lebih panjang dibanding ukuran panjang larva rhabditiform



Gambar 5. Telur cacing hookworm

### Diagnosis

Gejala klinis biasanya tidak spesifik sehingga untuk menegakkan diagnosis infeksi kecacingan perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk dapat menemukan telur

cacing tambang di dalam tinja ataupun larva cacing hookworm di dalam biakan atau tinja yang sudah agak lama. Diagnosis banding untuk infeksi cacing tambang adalah penyakit penyebab lain seperti anemia, beri-beri, dermatitis, asma bronkiale tuberculosis dan penyakit gangguan perut lainnya. Pada pemeriksaan darah penderita infeksi cacing hookworm menunjukkan gambaran hemoglobin yang menurun sampai kurang dari 11,5 g/dl pada penderita perempuan dan kurang dari 13,5 dl/g pada penderita laki-laki. Selain itu gambaran darah juga menunjukkan MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) yang kurang dari 31-36 g/dl. Hapusan darah tepi menunjukkan gambaran hipokromik mikrositer, leucopenia dengan limfositosis relative dengan jumlah leukosit kurang dari 4.000/ml, eosinofil dapat mencapai 30% dan anisitosis atau poikilositosis.

Tubuh manusia merupakan mekanisme pertahanan yang mencegah masuk dan menyebarnya agen infeksi yang disebut sistem imun. Respon imun diperantarai oleh berbagai sel molekul larut dan sel-sel utama yang terlibat dalam sistem imun yaitu limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, makrofag), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), sel-sel jaringan, dan lain-lain

### 2.4 Sistem imun humoral

Peran utama sistem imun humoral adalah limfosit B atau sel B. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi, dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Fungsi utama antibodi ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus, dan bakteri serta menetralkan toksinnya

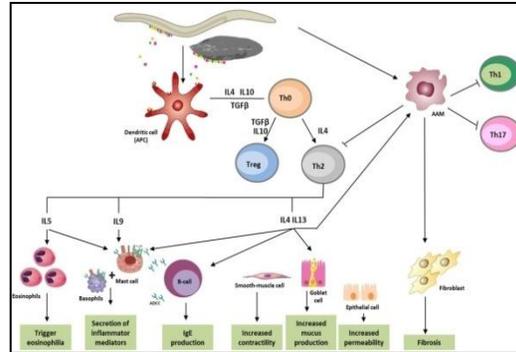
#### 2.4.1 Sistem imun seluler

Limfosit T atau sel T berperan pada sistem imun seluler. Sel T terdiri atas beberapa subset

sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel CD4+ (Th1, Th2, Th17, Treg), CD8. Fungsi utama sistem imun seluler ialah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit, dan keganasan. Sel CD 4 mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag atau sel dendritik untuk menghancurkan mikroba. Sel CD 8 memusnahkan sel terinfeksi. Th1 memproduksi IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Th2 memproduksi IL-4 dan IL-5. Treg melepas TGF- $\beta$  dan IL-10 dimana IL-10 menekan fungsi APC dan aktivasi makrofag atau sel dendritik sedang TGF- $\beta$  menekan proliferasi sel T dan aktivasi makrofag atau sel dendritik.

#### 2.4.2 Respon imun terhadap infeksi STH

Infeksi cacing memicu terpolarisasinya sel Th0 ke arah Th2 dengan menekan produksi dari Th1. Treg melepaskan TGF- $\beta$  dan IL-10 dimana IL-10 menekan fungsi APC dan aktivasi makrofag atau sel dendritik sedangkan TGF- $\beta$  menekan proliferasi sel T dan aktifasi makrofag atau sel dendritik. Antigen dari cacing dikenali oleh sel dendritik, sebagai APC terhadap sel T. Sitokin seperti IL5 dilepaskan akan memicu eosinofil dan IL-4 menstimulus produksi IgE yang berfungsi dalam opsonisasi parasit sehingga Th2 merupakan mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan terhadap infeksi parasit selain itu juga IL-4, IL-9, IL-13, IgE yang akan menempel pada Fc $\epsilon$ RI (high-affinity Fc receptors for IgE), kemudiin akan mengaktifkan basofil dan sel mast yang akan menyebabkan sekresi dari mediator inflamasi berupa TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 meningkatkan *smooth-muscle-cell motility*, sehingga menstimulus masuk ke dalam usus, dan meningkatkan sekresi oleh *goblet-cells* dan akan ekspulsi cacing keluar tubuh (Montaner, 2014).



Gambar 6. Respon imun terhadap infeksi cacing

#### 2.5 Basofil dan imunitas pada infeksi STH

Basofil merupakan sel leukosit polimorf nuklear yang terdapat dalam darah manusia dan berjumlah tidak lebih 0,5%. Basofil diproduksi di sumsum tulang dan memasuki sirkulasi setelah matang. Hal ini berbeda dengan sel mast yang matang di jaringan. Umur basofil hanya beberapa hari tetapi dapat masuk ke dalam jaringan bila dibutuhkan seperti eosinofil. Membran sel basofil yang telah matang mengekspresikan berbagai molekul permukaan yang penting untuk fungsi basofil. Molekul-molekul tersebut adalah: imunoglobulin receptors, complement receptor, homing receptors and related molecules, reseptor untuk kemokin, reseptor untuk sitokin, CD40L, Amphiregulin, *Toll-Like Receptor*(TLR) 2, TLR 4, TLR 9, dan TLR 10. Basofil dapat diaktifkan dengan dua cara, yakni *Antibody Mediated Basophil Activation* dan *Non Antibody Mediated Basophil Activation*. *Antibody Mediated Basophil Activation* adalah aktivasi basofil karena adanya ikatan antara IgE yang melekat pada membran sel (lewat Fc $\epsilon$ RI) dengan antigen. Sedangkan *Non Antibody Mediated Basophil Activation* adalah aktivasi basofil bukan karena ikatan antara IgE yang melekat pada membran sel dengan antigen (Jatmiko, 2012)

### 2.5.1 Kemampuan basofil dalam mengenali infeksi STH

Setiap patogen mempunyai molekul tertentu yang berbeda dengan host sehingga dapat dikenali oleh sistem imun melalui *Pathogen Recognition Receptor* (PRR). Molekul ini disebut *Pathogen Associated Molecularr Pattern* (PAMP). Molekul PRR dan PAMP pada virus, bakteri, dan jamur telah diketahui akan tetapi PAMP pada cacing belum diketahui dengan sempurna, sehingga banyak dilakukan penelitian untuk mencari molekul cacing yang kemungkinan dapat berperan sebagai PAMP. Telah diketahui cacing menghasilkan zat-zat yang dikeluarkan dari tubuhnya. Berbagai jenis protein, lipid, glycan dan enzim protease telah diidentifikasi sebagai *parasite secretory* atau *excretory products*, molekul permukaan seperti chitin juga dapat dikenali oleh sistem imun. Berbagai mekanisme pengikatan molekul cacing dengan basofil telah diketahui. Pertama, molekul cacing dapat berikatan dengan basofil melalui IgE dengan cara non spesifik antigen, yakni dengan ikatan molekul cacing dengan rantai samping karbohidrat dari IgE, pada proses ini molekul cacing berfungsi sebagai super alergen. Cara kedua adalah dengan ikatan antara protease cacing dengan PAR-Like Receptor (*Protase Activated Receptors*). Cara ketiga adalah dengan adanya ikatan antara glycan-binding proteins (GBPs) dengan *helminth glycans*. Mekanisme keempat adalah ikatan antara molekul cacing dengan TLR. Metode kelima adalah ikatan antara molekul cacing dengan IgE spesifik.

Kemampuan basofil mengenal molekul cacing diperlukan untuk mengawali aktivasi basofil. Setelah basofil teraktifkan, maka ia akan mengekspresikan berbagai molekul tertentu dengan fungsi tertentu dan mengeluarkan berbagai zat yang diperlukan untuk perlawanan terhadap cacing.

### 2.5.2 Peran basofil dalam terbentuknya sel Th2

Infeksi cacing memicu terpolarisasinya sel Th0 ke arah sel Th2 dengan menekan

terbentuknya sel Th1. Konsekuensi dari polarisasi ini adalah terbentuknya IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, dan IL-13, diikuti dengan terbentuknya imunoglobulin (IgE), yang akan menempel pada membran sel eosinofil dan sel mast. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa terbentuknya sel Th2 pada pasien kecacingan ditentukan oleh pengenalan antigen cacing yang dilakukan oleh sel dendritik 2 (DC2). Proses pengenalan ini mengaktifkan DC2 yang pada gilirannya mengaktifkan sel Th2. Akan tetapi polarisasi ini tidak terjadi dengan baik bila tidak sel basofil. Penelitian menunjukkan bahwa pada binatang yang dibuat sedemikian rupa sehingga mengalami deplesi sel basofil, polarisasi ke arah sel Th2 tidak terjadi meskipun kemampuan presentase antigen oleh DC tidak hilang. Hal ini menunjukkan bahwa basofil mempunyai peran penting dalam terbentuknya sel Th2.

Apabila jaringan terinfeksi oleh cacing, maka sel basofil akan bermigrasi ke arah jaringan tersebut. Basofil yang direkrut akan teraktifkan oleh beberapa sitokin dan antigen cacing. Setelah teraktifkan, basofil melakukan endositosis antigen cacing dan memprosesnya untuk dipresentasikan ke permukaan membran sel melalui MHC II (Major Histocompatibility Complex Class II), dalam hal ini basofil berperan sebagai APC (Antigen Presenting Cell). Selanjutnya basofil akan bermigrasi ke draining lymphonodi (dLN) untuk mengadakan kontak dengan sel Th0. Kontak antara sel Th0 dengan basofil terjadi melalui ikatan antara TCR (T Cell Receptor) dengan antigen yang direpresentasikan oleh basofil. Setelah berikatan maka sel Th0 akan terpolarisasi ke arah sel Th2 dengan bantuan IL4 dan *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) yang dihasilkan oleh basofil.

Kemampuan basofil mengenal molekul cacing diperlukan untuk mengawali aktivasi basofil. Setelah basofil teraktifkan, maka ia akan mengekspresikan berbagai molekul dengan fungsi tertentu dan mengeluarkan berbagai zat yang diperlukan untuk perlawanan terhadap cacing

### 2.5.3 Peran basofil sebagai produksi TNF- $\alpha$ dalam mediator inflamasi pada infeksi STH

Pada infeksi kecacingan, sel CD4 mempunyai peran yang penting dan terdapat pada empat tipe sel T-helper yaitu Th1, Th2, Th17 dan Treg. Pada infeksi cacing ini antigen yang dikeluarkan akan mengaktifasi respon sel Th2. Sel Th2 mengeluarkan sitokin berupa interleukin 4 (IL-4), IL-5, IL-9, IL-13 yang akan mengaktifasi berbagai sel epitel mukosa, eosinofil, basofil, produksi IgE, sel mast dan sel goblet hiperplasia. Bahkan basofil dan sel mast teraktifasi oleh IgE melalui *crosslinked-high-affinity Fc receptors* (FcRs) dari IgE yang berada pada permukaan sel. Kemudian kedua sel ini akan mendegradulasi dan mengeluarkan mediator inflamasi berupa sitokin, *mediator performed* antara lain TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, histamin, heparin, *resulting in smooth muscle hypercontractibility*, meningkatkan permeabilitas, perekrutan sel inflamasi, disertai juga produksi lendir, yang akan menghancurkan antigen parasit (leon et all, 2011).

### 2.6 Pengertian TNF- $\alpha$

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) merupakan salah satu sitokin yang terlibat dalam patogenesis inflamasi. Sitokin TNF- $\alpha$  ini bekerja dengan mengatur aktivasi, diferensiasi, dan proliferasi sel pada penyakit inflamasi dan mengatur keberlangsungan sel tersebut serta respon kekebalan tubuh terhadap bakteri, jamur, parasit.

Struktur TNF  $\alpha$  berupa 17 kilodalton (kDa) TNF protomers (185 asam amino panjang) yang terdiri dari dua antiparalel  $\beta$  lipid lembar dan dua antiparalel  $\beta$  lipid helai dan bentuknya seperti gulungan jelly  $\beta$  struktur. TNF- $\alpha$  tidak hanya diproduksi oleh makrofag, melainkan berbagai macam tipe sel termasuk sel limfoid, sel mast, sel endotel, fibroblast dan saraf jaringan.

#### 2.6.1 TNF- $\alpha$ pada infeksi *Ascaris lumbricoides*

Pada infeksi cacing respon imun diawali dengan pengenalan antigen cacing yang dilakukan oleh sel dendritik. Setelah dikenali oleh sel dendritik, sel dendritik mengendositososis antigen cacing dan memprosesnya untuk dipresentasikan ke permukaan membran sel melalui MHC II (*Major Histocompatibility Complex Class II*). Sel dendritik akan terswitch ke sel Th0, dimana ikatan ini antara TCR (*T Cell Receptors*) dengan antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik. Ikatan ini kemudian terpolarisasi ke sel Th1 dan Th2 tetapi pada infeksi parasit lebih ke arah Th2. Sel Th1 menghasilkan IFN- $\gamma$  (Interferon gamma), IL-12 (Interleukin 12), dan Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) yang merupakan proinflamasi sitokin tetapi pada perkembangannya di blok oleh IL-4 dimana IL-4 menekan jumlah IFN- $\gamma$ , IL-12. Sel Th2 juga melepaskan sitokin IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 yang akan meningkatkan produksi antibodi juga akan mengaktifkan sel mast dan basofil untuk mengeluarkan mediator inflamasi berupa TNF- $\alpha$ , IL-1 dan TGF- $\beta$  yang bersama produk dari sel lain akan melisis antigen parasit.

### 6.1.14 Populasi dan sampel penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah petani terinfeksi *A. lumbricoides* dan tidak terinfeksi di dusun Sumberagung dan Janti Kabupaten Kediri.

Untuk mendapatkan jumlah sampel menggunakan rumus penentuan besar sampel (Kuntoro, 2007).

$$= \left[ \frac{(Z_{\frac{1}{2}\alpha} + Z\beta)^2 \cdot \sigma^2}{0,5 \ln \frac{1 + 0,5}{1 - 0,5}} \right] + 3$$

$$\begin{aligned} Z_{\frac{1}{2}\alpha} &= 0,05 = 1,96 \\ Z\beta &= 0,20 = 0,842 \\ r &= 0,5 \quad (\text{Bila belum ada}) \end{aligned}$$

$$= \left[ \frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1 + 0,5}{1 - 0,5}} \right]^2 + 3$$

$$\begin{aligned}
 &= \left[ \frac{2,802}{0,5 \ln \left( \frac{1,5}{0,5} \right)} \right]^2 + 3 = \left[ \frac{2,802}{0,5,3} \right]^2 + 3 = \\
 &\left[ \frac{2,802}{0,549} \right]^2 + 3 = 29 \\
 n &= \frac{(1,96+0,842)^2}{33,06} \cdot 29 \\
 &= \frac{(2,802)^2 \cdot 38}{33,06} \\
 &= \frac{7,85 \cdot 38}{33,06} \\
 &= \frac{393,38}{33,06} \\
 &= 9
 \end{aligned}$$

Berdasarkan rumus besaran sampel tiap kelompok berjumlah minimal 9 orang dari yang terinfeksi *A. lumbricoides* dan tidak terinfeksi.

Sampel penelitian sebanyak 40 orang dengan rata-rata tiap dusun sebanyak 10 orang. Diambil feces untuk mengetahui petani yang terinfeksi dan tidak terinfeksi sebanyak 40 orang dan yang positif terinfeksi *Ascaris lumbricoides* sebanyak 16 orang.

### 3. METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini menggunakan metode penelitian *case control*

### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil penelitian

Tabel 1. hasil analisis hubungan basofil, TNF- $\alpha$  dan IL-9 pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi

Variabel	Terinfeksi STH	Tidak terinfeksi	Nilai p
Basofil	0,51	0,46	0,418
TNF- $\alpha$	1,30(0-13,3)	3,05(0,46-6,50)	0,019
IL-9	3,75(0,20-	3,85	0,725

	6,30)	(0,80-34,80)	
--	-------	--------------	--

Dari tabel di atas menunjukkan basofil pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi terdapat perbedaan dengan nilai  $p=0,418$  ( $p>0,05$ )

Rerata TNF- $\alpha$  pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi terdapat perbedaan dengan nilai  $p=0,019$  ( $p<0,05$ )

Rerata IL-9 pada petani terinfeksi STH dan tidak terinfeksi tidak terdapat perbedaan dengan nilai  $p=0,725$  ( $p>0,05$ )

#### 4.1 Pembahasan

Hasil data disamping menunjukkan basofil dan IL-9 pada infeksi *A. lumbricoides* tidak terdapat perbedaan dengan yang tidak terinfeksi sedangkan pada TNF- $\alpha$  terinfeksi *A. lumbricoides* menunjukkan perbedaan.

Pada infeksi STH, IgE berperan sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi. IgE bersama dengan sitokin IL-4, IL-5, IL-9 IL-13, dan sel mast akan meningkatkan aktifitas basofil. Basofil yang teraktifasi mengeluarkan mediator antara lain histamine, IL-1, TGF- $\beta$  dan beberapa sitokin TNF- $\alpha$ . Semua faktor tersebut apabila bekerja secara sinergi akan mengekspulsi cacing dari tubuh penderita. Apabila jumlah basofil tinggi maka kadar mediator yang dikeluarkan akan tinggi pula dan cukup kuat untuk ekspulsi cacing dari tubuh penderita (Montaner, 2014).

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada petani terinfeksi STH lebih rendah daripada petani yang tidak terinfeksi. Hal ini kemungkinan karena infeksi yang terjadi pada petani adalah infeksi yang telah berlangsung lama dan berlangsung secara terus menerus sehingga kadar IgE tidak terlalu tinggi dan tidak terlalu kuat untuk mengaktifasi sel mast dan basofil sehingga basofil tidak dapat menghasilkan mediator TNF- $\alpha$  yang cukup kuat untuk ekspulsi cacing.

Para petani melakukan pekerjaan mulai dari kegiatan menanam, mencangkul, memupuk, dan memanen hasil. Setiap kegiatan tersebut mereka sangat beresiko terinfeksi cacing. Petani dapat terinfeksi cacing baik melalui oral yaitu melalui

makanan dan minuman yang tercemar dan melalui penetrasi kulit dengan adanya kontak langsung dengan kotoran hewan yang digunakan sebagai pupuk tanaman. Kotoran ternak mengandung telur dan larva cacing yang dapat menyebabkan gangguan pada sistem ekologis di antaranya penyebaran penyakit kecacingan terhadap manusia maupun ternak dan dalam kotoran ternak yang digunakan sebagai pupuk mengandung telur dan larva cacing yang dapat menyebabkan penyakit kecacingan terhadap manusia sehingga penularannya lebih mudah karena tangan yang kontak langsung dengan pupuk kandang menyebabkan petani terinfeksi kecacingan lewat kulit dan kuku yang kotor.

Terdapat dua hal pokok yang terkait dengan tingginya prevalensi cacing usus di Indonesia. Pertama, karena iklim tropis cocok untuk perkembangan telur menjadi suhu, kelembaban dan curah hujan yang tinggi menyebabkan tanah menjadi lembab, banyak humus dan gembur. Kedua, kebiasaan masyarakat tentang cara hidup sehat yang masih kurang. Kebiasaan para petani di dusun Sumberagung dan Janti yang tanpa memakai alas kaki saat bekerja, mengairi persawahan dengan air yang sudah tercemar telur cacing sehingga infeksi berlangsung terus menerus tanpa gejala yang jelas (Sayono, 1996).

Para petani di kedua dusun memiliki sanitasi yang kurang baik dan kebiasaan ini akan membuat para petani terpapar infeksi cacing secara berulang dan terus menerus. Siklus hidup *A. lumbricoides* di usus. Secara klinis infeksi *A. lumbricoides* akan berbeda, pada saat *A. lumbricoides* berada dalam perut dan menuju daerah ileum akan terjadi gejala yang serius. Pada infeksi akut dan sub akut, gejala infeksi akan kelihatan saat migrasi larva dan cacing dewasa ke usus dengan gejala seperti sakit perut yang parah, diare, demam, dehidrasi dan muntah (Agrawal, 2016)

## 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Pada infeksi kecacingan, sel CD4 mempunyai peran yang penting dan terdapat pada empat tipe sel T-helper yaitu Th1, Th2, Th17 dan Treg. Pada infeksi cacing ini antigen yang dikeluarkan akan mengaktifasi respon sel Th2. Sel Th2 mengeluarkan sitokin berupa interleukin 4 (IL-4), IL-5, IL-9, IL-13 yang akan mengaktifasi berbagai sel epitel mukosa, eosinofil, basofil, produksi IgE, sel mast dan sel goblet hiperplasia. Bahkan basofil dan sel mast teraktifasi oleh IgE melalui *crosslinked-high-affinity Fc receptors* (FcRs) dari IgE yang berada pada permukaan sel. Kemudian kedua sel ini akan mendegradulasi dan mengeluarkan mediator inflamasi berupa sitokin, *mediator performed* antara lain TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, histamin, heparin, *resulting in smooth muscle hypercontractibility*, meningkatkan permeabilitas, perekrutan sel inflamasi, disertai juga produksi lendir, yang akan menghancurkan antigen parasit

Pada infeksi STH di dusun Sumberagung dan Janti di Kabupaten Kediri para petani terinfeksi STH secara terus menerus dan membuat

Saran untuk pemerintahan kabupaten Kediri untuk menyediakan sarana WC umum di daerah dusun Sumberagung dan Janti

Bagi dinas kesehatan memberi penyuluhan kesehatan kepada kelompok petani untuk berperilaku hidup bersih dan sehat baik individu, masyarakat dan lingkungan, selalu menggunakan APD khususnya alas kaki dan sarung tangan sebelum kontak langsung dengan tanah agar terhindar dari infeksi cacing melalui tanah

Untuk penelitian lebih lanjut diharapkan meneliti kadar IgE, sel mast dan sitokin IL-4, IL-5, IL-13

## DAFTAR PUSTAKA

Adi dkk, 2013. *Gambaran Parasit Soil Transmitted Helminths Dan Tingkat*

*Pengetahuan, Sikap Serta Tindakan Petani Sayur Di Desa Waiheru Kecamatan Baguala Kota Ambon. Kesehatan Lingkungan : Universitas Hasanuddin*

- Bethony J, dkk. 2006. *Soil Transmitted Helminth Infection: Ascariasis, Trichuriasis, and Hookworm*. Lancer
- Dachi, R.A. 2005. *Hubungan Perilaku Anak Sekolah Dasar Terhadap Infeksi Cacing Perut Di Kecamatan Palipi Kabupaten Samosir Tahun 2005*. Jurnal Mutiara Kesehatan Indonesia. vol.1 (2), Hal 1- 7
- Jusuf, 2013 dalam Sandi, Adytri, 2014. *Gambaran Nilai Hematokrit Dengan Menggunakan Metode Mikro Pada Buruh Tani Di Desa Kandat Kabupaten Kediri*. Kediri : Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri
- Leon et all, 2011. *Immune Respon in Hookworm Infection*. Clinic Mikrobioliologi
- Montaner, 2014. "Imunity Againts Helminth : Bethony J, dkk. 2006. *Soil Transmitted Helminth Infection: Ascariasis, Trichuriasis, and Hookworm*.
- Noviastuti AR. 2015. *Soil Transmitted Helminth Infection*. Lampung : Fakultas kedokteran.
- Lancer *Interaction With The Host and The Intercurent Infection.*" J Biomed Biotech.
- Sayono, 2003. *Infeksi Cacing Usus Yang Ditularkan Melalui Tanah Pada Anak Sekolah Dasar Di Perkotaan Dan Pedesaan Di Wilayah Kerja Puskesmas Unggaran 1*, Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia, Universitas Sumatera Utara.
- Sumanto, 2013. *Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis Edisi Ke 2*. Bagian Penerbit IDAI, Jakarta.