

HUBUNGAN INFEKSI CACING USUS DENGAN KADAR GULA DAN LEMAK DARAH: SEBUAH STUDI LITERATUR



Skripsi
Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

CAHYA HANIFA
NIM: 1810312065

Pembimbing:

Dr. dr. Nurhayati, M. Biomed
Dra. Yustini Alioes, M. Si, Apt

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024

**HUBUNGAN INFEKSI CACING USUS DENGAN KADAR
GULA DAN LEMAK DARAH: SEBUAH STUDI LITERATUR**



Skripsi

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran**

Oleh

**CAHYA HANIFA
NIM: 1810312065**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024**

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa/dosen/tenaga kependidikan* Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Cahya Hanifa
No. BP/NIM/NIDN : 1810312065
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Tugas Akhir : ~~TA/D3/Skripsi/Tesis/Disertasi~~**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

**HUBUNGAN INFEKSI CACING USUS DENGAN KADAR GULA DAN
LEMAK DARAH: SEBUAH STUDI LITERATUR**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Padang,
Pada tanggal 11 Juli 2024
Yang menyatakan,


(Cahya Hanifa)

* pilih sesuai kondisi

** termasuk laporan penelitian, laporan pengabdian masyarakat, laporan magang, dll

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Cahya Hanifa

NIM : 1810312065



Tanda tangan :

Tanggal : 11 Juli 2024

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi ini telah disetujui oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. dr. Nurhayati, M.Biomed

NIP: 196907121998022001




Dra. Yustini Alioes, M. Si, Apt

NIP: 196006141988112001

Disahkan oleh:

Ketua Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



dr. Firdawati, M.Kes, PhD

NIP: 197207031999032002

Diketahui oleh:

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



Drs dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes





NIP: 197010021999032002

PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh Tim Penguji Skripsi
Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang, 11 Juli 2024

Tim Penguji:

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
dr. Selfi Renita Rusjdi, M.Biomed	Ketua Penguji	
dr. Fory Fortuna, Sp.BP-RE	Sekretaris	
Dr. dr. Nurhayati, M.Biomed	Anggota I	
Dra. Yustini Alioes, M. Si, Apt	Anggota II	

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi'l'alam, puji syukur penulis kepada Allah SWT, salawat beserta salam untuk Nabi Muhammad SAW., berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Infeksi Cacing Usus dengan Kadar Gula dan Lemak Darah: sebuah Studi Literatur”, yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penyusunan skripsi ini bisa diselesaikan berkat dorongan dan bimbingan berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Afriwardi, S.H., M.A., Sp.K.O. Subsp. APK (K) selaku Dekan beserta Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Dr. dr. Nurhayati, M. Biomed dan Dra. Yustini Alioes, Apt, M. Si, selaku dosen pembimbing skripsi yang bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk memberikan bimbingan, saran, dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu dr. Selfi Renita Rusjdi, M.Biomed, dr. Yulistini, M. Med. Ed, dr. Fory Fortuna, Sp.BP-RE dan dr. Rahmani Welan, M. Biomed, selaku penguji yang telah memberikan pengetahuan dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
4. Dr. dr. Efrida, M. Kes, Sp.PK(K) selaku pembimbing akademik yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk memperbaiki diri ke arah yang lebih baik.
5. Seluruh dosen pengajar, civitas akademika, beserta staf di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah membantu dan memberikan ilmu pengetahuan dan pengalaman kepada penulis.
6. Orang tua saya Ir. M. David dan Windia R., S. Si, saudari/a, teman-teman dan karib kerabat yang menginspirasi serta selalu memberikan dukungan untuk penulis.
7. Berbagai pihak lainnya yang telah turut membantu penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga penelitian ini nantinya dapat bermanfaat bagi pelayanan rumah sakit, kesehatan manusia, dunia pendidikan, instansi terkait, perkembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat luas. Semoga Allah SWT

senantiasa mencurahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu. Akhir kata, segala saran dan masukan akan penulis terima demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Padang, 11 Juli 2024

Penulis



ABSTRACT

ASSOCIATION OF GEOHELMINTH INFECTION WITH BLOOD GLUCOSE AND LIPIDS: A REVIEW

By

**Cahya Hanifa, Nurhayati, Yustini Alioes, Selfi Renita Rusjdi, Yulistini, Fory
Fortuna**

Diabetes and dyslipidemia are metabolic disorders that have increasing prevalence lately, possibly caused by unhealthy lifestyles and reduced exposure of infectious agents like intestinal helminths that affect immunoregulation. The pathophysiological mechanism of diabetes and dyslipidemia can be influenced by immunological response towards intestinal helminth infection. This study aims to provide insight into the association of geohelminth infection with blood glucose and lipids.

This study is a narrative literature review. The literature search was conducted via Google Scholar, PubMed, Cochrane, TRIP, and BMC, using inclusion and exclusion criteria. The author reviewed articles that discuss topics associated with the effects of intestinal helminth infection on insulin resistance, blood glucose, and lipids published between 2019 and 2024.

The literature review includes 13 articles. Studies found negative correlation between intestinal helminth infection with blood glucose and cholesterol, also protective features against insulin resistance; albeit few found insignificant parameter changes. Most studies show negative correlation between intestinal helminth infection with insulin resistance, diabetes, and dyslipidemia.

Keywords: *Blood Glucose, Blood Lipids, Intestinal Helminth Infection,
Geohelminth*

ABSTRAK

HUBUNGAN INFEKSI CACING USUS DENGAN KADAR GULA DAN LEMAK DARAH: SEBUAH STUDI LITERATUR

Oleh

Cahya Hanifa, Nurhayati, Yustini Alioes, Selfi Renita Rusjdi, Yulistini, Fory Fortuna

Diabetes dan dislipidemia merupakan gangguan metabolik yang kejadiannya terus meningkat beberapa tahun terakhir, terutama akibat gaya hidup yang tidak ideal dan kurangnya paparan agen infeksius seperti cacing usus yang berperan dalam regulasi imun. Patofisiologi diabetes dan dislipidemia dapat dipengaruhi oleh sel imun yang muncul sebagai respon terhadap infeksi cacing usus. Tinjauan ini dilakukan untuk mengetahui hubungan infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah.

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur naratif. Pencarian literatur dilakukan melalui pangkalan data *Google Scholar*, *PubMed*, *Cochrane*, *TRIP*, *BMC*, menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Penulis meninjau artikel yang membahas efek infeksi cacing usus terhadap resistensi insulin, kadar gula dan lemak darah yang dipublikasikan antara tahun 2019 hingga 2024.

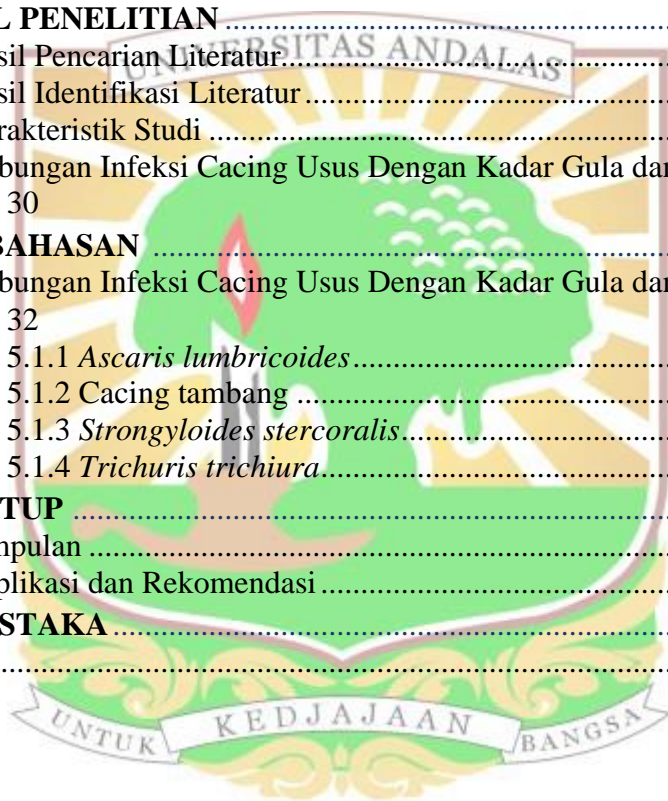
Sebanyak 13 artikel dimasukkan ke dalam tinjauan literatur. Terdapat artikel yang menemukan penurunan kadar gula dan kolesterol darah yang berhubungan dengan infeksi cacing usus, serta berefek protektif terhadap resistensi insulin; namun terdapat artikel yang menyatakan tidak terdapat hubungan signifikan antara infeksi cacing usus dengan parameter yang berhubungan dengan kadar gula dan lemak darah. Sebagian besar penelitian menunjukkan korelasi negatif infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah.

Kata kunci: Glukosa Darah, Kolesterol Darah, Infeksi Cacing Usus, *Geohelminth*

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PENGESAHAN PENGUJI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR ISTILAH	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat bagi Peneliti	3
1.4.2 Manfaat bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan	3
1.4.3 Manfaat bagi Institusi Pendidikan	4
1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Sindrom Metabolik	5
2.2 Diabetes	6
2.2.1 Definisi	6
2.2.2 Patomekanisme	6
2.2.3 Epidemiologi	8
2.2.4 Klinis	8
2.3 Dislipidemia	8
2.3.1 Definisi	8
2.3.2 Klinis	9
2.2 Infeksi Cacing Usus	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Etiologi	10
2.2.3 Faktor Risiko	10
2.2.4 Klasifikasi	10
2.2.5.1 <i>Ascaris lumbricoides</i> (Cacing Gelang)	10
2.2.5.2 <i>Necator americanus</i> dan <i>Ancylostoma duodenale</i> (Cacing Tambang)	12
2.2.5.3 <i>Trichuris trichiura</i> (Cacing Cambuk)	12
2.3 Hubungan Infeksi Cacing Usus Dengan Kadar Gula dan Lemak Darah	13
2.4 Kerangka Teori	20

BAB 3 METODE STUDI LITERATUR	21
3.1 Jenis Studi Literatur	21
3.2 Waktu Penelitian	21
3.3 Strategi Pencarian Literatur	21
3.3.1 Sumber Pangkalan Data (<i>Database</i>)	21
3.3.2 Kata Kunci	21
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	21
3.3.3.1 Kriteria Inklusi	21
3.3.3.2 Kriteria Eksklusi	22
3.4 Strategi Seleksi Literatur	22
3.4.1 Penyaringan Artikel	22
3.4.2 Pengolahan dan Analisis Data	22
3.5 Alur Penelitian	23
BAB 4 HASIL PENELITIAN	24
4.1 Hasil Pencarian Literatur.....	24
4.2 Hasil Identifikasi Literatur.....	24
4.3 Karakteristik Studi	30
4.4 Hubungan Infeksi Cacing Usus Dengan Kadar Gula dan Lemak Darah	30
BAB 5 PEMBAHASAN	32
5.1 Hubungan Infeksi Cacing Usus Dengan Kadar Gula dan Lemak Darah	32
5.1.1 <i>Ascaris lumbricoides</i>	32
5.1.2 Cacing tambang	32
5.1.3 <i>Strongyloides stercoralis</i>	33
5.1.4 <i>Trichuris trichiura</i>	33
BAB 6 PENUTUP	34
6.1 Simpulan	34
6.2 Implikasi dan Rekomendasi	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	44



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Matriks hasil pencarian literatur.....	25
Tabel 4.2 Matriks ekstraksi literatur.....	26
Tabel 4.3 Ringkasan studi	31



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Sindrom Metabolik	5
Gambar 2.2 Mekanisme imunologi yang terlibat dalam infeksi cacing usus	19
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	20
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	23



DAFTAR ISTILAH

BMI	: <i>Body Mass Index</i>
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
IDF	: <i>International Diabetes Foundation</i>
IFN- γ	: Interferon gamma
IgA	: Immunoglobulin A
IgE	: Immunoglobulin E
IgM	: Immunoglobulin M
IL-10	: Interleukin 10
IL-13	: Interleukin 13
IL-22	: Interleukin 22
IL-4	: Interleukin 4
IL-5	: Interleukin 5
IL-6	: Interleukin 6
LDL-C	: <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
PM	: Penyakit Menular
PTM	: Penyakit Tidak Menular
STH	: <i>Soil Transmitted Helminth</i>
T2DM	: <i>Type-2 Diabetes Mellitus</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
Th1	: <i>T Helper 1</i>
Th2	: <i>T Helper 2</i>
Treg	: T regulatori
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Hasil <i>Turnitin</i>	44



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik merupakan salah satu gangguan kesehatan di bidang penyakit dalam yang angka kejadiannya meningkat akhir-akhir ini. Sindrom metabolik terdiri atas sekumpulan disregulasi metabolik yang mencakup resistensi insulin, dislipidemia aterogenik, obesitas sentral, serta hipertensi. Kumpulan disregulasi metabolik ini kemudian meningkatkan risiko kejadian penyakit aterosklerosis kardiovaskuler, diabetes, serta komplikasi neurologis seperti gangguan serebrovaskular yang dapat berakibat fatal.¹⁻³

Perbaikan higiene mendukung transisi epidemiologi dari penyakit menular (PM) ke penyakit tidak menular (PTM), seperti sindrom metabolik. Terhitung pada tahun 2016, 71% angka kematian di dunia melibatkan penyakit tidak menular (PTM) seperti penyakit kardiovaskuler (31%), kanker (16%), penyakit pernafasan kronis (7%), serta diabetes (3%). Berdasarkan prevalensi diabetes, sindrom metabolik memiliki angka kejadian kira-kira tiga kali lipat dari diabetes; lebih dari satu miliar penduduk dunia terdampak oleh sindrom metabolik. Prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia sendiri mengalami peningkatan terutama pada hipertensi, obesitas, dan diabetes melitus pada beberapa tahun terakhir, yang dapat dilihat pada Riskesdas 2018. Prevalensi sindrom metabolik yakni 11,28% pada pria dan 20,38% pada wanita. Sindrom metabolik dipengaruhi oleh faktor genetik, gaya hidup, serta lingkungan.⁴⁻⁷

Terdapat berbagai faktor yang meningkatkan risiko seseorang menderita penyakit tidak menular seperti sindrom metabolik, yakni umur, gaya hidup, pola makan, serta kurangnya aktivitas fisik. Angka kejadian sindrom metabolik yang merupakan salah satu penyakit inflamasi meningkat beberapa tahun terakhir, berbanding terbalik dengan penyakit infeksi, salah satunya infeksi cacing usus. Perbaikan higiene dan lingkungan yang lebih bersih mengurangi kemungkinan paparan terhadap agen infeksius terutama di masa kanak-kanak. Transmisi epidemiologi ini sejalan dengan "*hygiene hypothesis*" yang mengaitkan meningkatnya kejadian penyakit yang berhubungan dengan disregulasi imun berkemungkinan berkaitan dengan perubahan tingkat kebersihan serta paparan

terhadap agen infeksi seperti infeksi cacing. Paparan terhadap agen infeksi yang tidak berakibat fatal berperan dalam regulasi imun, seperti dalam teori “*old friend*” dimana manusia dahulu bersimbiosis dengan mikroba dan agen infeksius di lingkungannya.⁸⁻¹²

Manusia masa kini cenderung sedentari serta memiliki pola makan dengan intake kalori yang berlebihan serta *ultra-processed*, sehingga kandungan gizi bahan makanan menjadi kurang sehat, rendah mikronutrien serta tinggi kalori dari gula maupun lemak jenuh. Gaya hidup dan pola makan yang kurang ideal serta aktivitas fisik yang tidak seimbang dapat mengakibatkan disregulasi metabolisme seperti resistensi insulin dan gangguan fungsi serta deposisi sel lemak, meningkatkan risiko seseorang menderita penyakit degeneratif, terutama seperti diabetes dan dislipidemia. Resistensi insulin dan dislipidemia berhubungan dalam patofisiologinya. Akumulasi trigliserida, tingginya intake kalori, serta berkurangnya lipolisis mengakibatkan hipertrofi sel lemak. Sel lemak, atau adiposa kemudian menginduksi pelepasan sitokin hingga respons imun cenderung pro-inflamasi dan dominan Th1. Kondisi pro-inflamasi ini kemudian dapat memperparah resistensi insulin, diabetes, dan dislipidemia, membentuk suatu lingkaran setan. Sebaliknya, respons inflamasi pada infeksi cacing usus cenderung dominan ke *type-2 associated* dan Treg. Infeksi cacing usus dapat menekan respons pro-inflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin, hingga berefek protektif terhadap disregulasi metabolik seperti diabetes dan dislipidemia.^{2,13-17}

Infeksi cacing usus bersifat *self-limiting* sehingga tidak menimbulkan morbiditas yang berat. Terdapat studi yang menemukan hubungan modulasi homeostasis energi pejamu maupun adipositas dengan komposisi mikrobiota pencernaan, walau keamanan jangka panjang masih perlu diteliti lebih lanjut. Hal ini dapat berimplikasi pada pencegahan obesitas yang progresinya dapat berpengaruh terhadap diabetes dan dislipidemia. Lingkungan hidup yang terlalu steril, penyalahgunaan antibiotik, serta pola makan dan gaya hidup yang tidak ideal menjadi faktor risiko terhadap penyakit yang berhubungan dengan disregulasi imun dan metabolik.^{15,18-24}

Berdasarkan observasi tersebut, infeksi cacing usus memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai alternatif penanganan gejala sindrom metabolik. Oleh

karena itu, perlu dilaksanakan studi literatur terkait hubungan kejadian infeksi cacing usus dengan sindrom metabolik untuk menambahkan pemahaman di masa depan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah tinjauan literatur ini adalah, “Bagaimana hubungan kejadian infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Studi literatur ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah.

1.3.2 Tujuan Khusus

Berikut tujuan khusus tinjauan literatur ini:

1. Mengetahui hubungan infeksi cacing usus dengan kadar gula darah
2. Mengetahui hubungan infeksi cacing usus dengan kadar lemak darah
3. Mengetahui jenis cacing usus yang memiliki hubungan signifikan dengan kadar gula darah
4. Mengetahui jenis cacing usus yang memiliki hubungan signifikan dengan kadar lemak darah

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Studi literatur ini merupakan wujud aplikasi disiplin ilmu dan sarana bagi penulis mengasah kemampuan melakukan tinjauan penelitian, serta menempa wawasan keilmuan terutama mengenai hubungan infeksi cacing usus dengan sindrom metabolik.

1.4.2 Manfaat bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan

Diharapkan hasil tinjauan literatur ini dapat memberikan informasi ilmiah yang dapat digunakan sebagai rujukan, referensi, maupun pengembangan wawasan ilmu pengetahuan khususnya terkait hubungan infeksi cacing usus dengan sindrom metabolik.

1.4.3 Manfaat bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan hasil tinjauan literatur ini dapat menambah perbendaharaan referensi maupun sumber pembelajaran khususnya terkait hubungan infeksi cacing usus dengan sindrom metabolik.

1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat

Diharapkan hasil tinjauan literatur ini dapat meningkatkan wawasan masyarakat khususnya terkait hubungan infeksi cacing usus dengan sindrom metabolik.

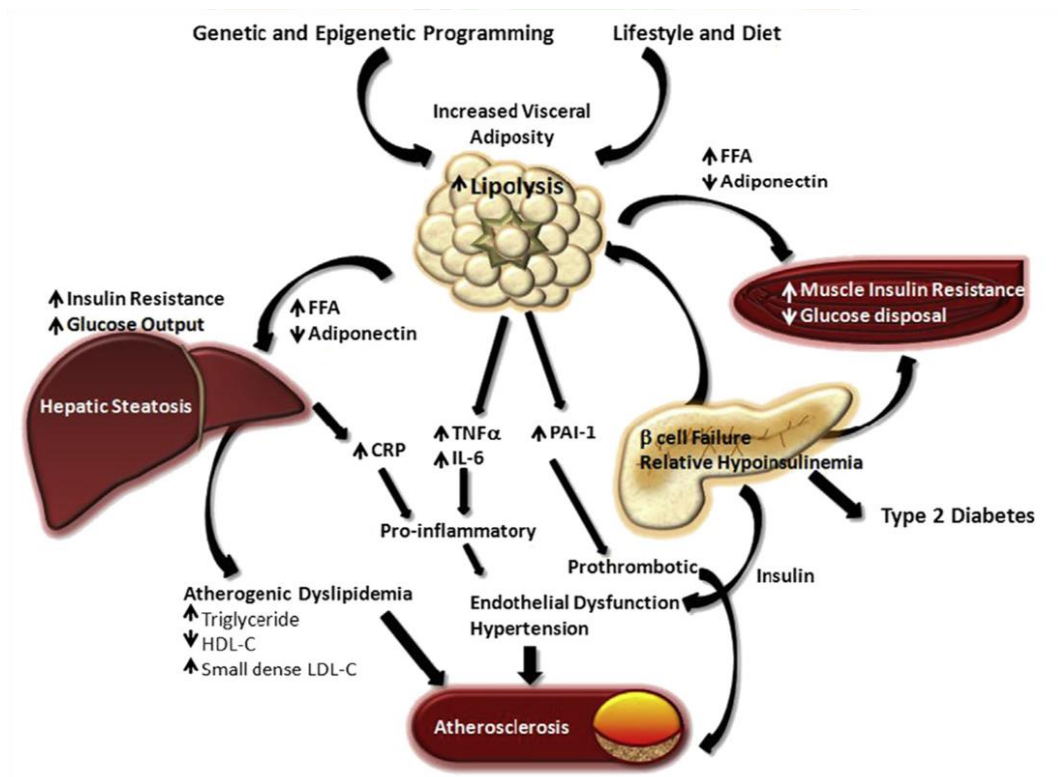


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik merupakan gabungan dari beberapa gangguan yang secara bersamaan meningkatkan risiko seseorang mengalami penyakit aterosklerosis kardiovaskuler, resistensi insulin, diabetes melitus, serta komplikasi neurologis seperti gangguan serebrovaskular. Seseorang dapat dikatakan mengalami sindrom metabolik jika ia memiliki tiga dari gejala berikut: lingkar pinggang lebih dari 40 inci (101.6 cm) pada pria dan 35 inci (88.9 cm) pada wanita; kadar trigliserida 150 mg/dl atau lebih; *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL) kurang dari 40 mg/dl pada pria atau kurang dari 50 mg/dl pada wanita; gula darah puasa 100 mg/dl atau lebih; tekanan darah sistol 130 mmHg atau lebih dan/atau diastol 85 mmHg atau lebih. Namun untuk penduduk Indonesia dapat digunakan kriteria WHO Asia Pasifik, yakni *Body Mass Index* (BMI) diatas 25 kg/m², dan/atau lingkar perut lebih dari 90 cm pada pria atau 80 cm pada wanita. Sindrom metabolik sebagai suatu kumpulan gejala termasuk dalam penyakit tidak menular (PTM).^{1,2,25}



Gambar 2.1: Patofisiologi Sindrom Metabolik³

2.2 Diabetes

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang disebabkan oleh gangguan pengaturan kadar glukosa darah. Hal ini dapat diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, dan/atau resistensi terhadap insulin. Kondisi hiperglikemi kronik ini kemudian dapat mengakibatkan kerusakan sistem organ, hingga menimbulkan komplikasi yang berakibat kecacatan maupun mengancam nyawa. Komplikasi dapat berupa mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati, neuropati, maupun makrovaskuler yang meningkatkan risiko gangguan kardiovaskuler. Terdapat berbagai jenis DM, diantaranya DM tipe 1 (T1DM) yang sering ditemui pada anak maupun remaja, dan DM tipe 2 (T2DM) yang sering ditemukan pada dewasa maupun lansia.^{26,27}

2.2.1 Resistensi Insulin

Insulin merupakan hormon yang berperan dalam regulasi gula darah, metabolisme lemak, serta protein. Makanan yang dicerna dipecah, contohnya karbohidrat yang mengandung glukosa. Hal ini meningkatkan kadar gula darah yang kemudian memicu peningkatan sekresi serta pelepasan insulin ke dalam darah oleh pankreas. Insulin kemudian meningkatkan *uptake* glukosa oleh sel, menurunkan gula darah yang beredar.²⁸⁻³⁰

Insulin diproduksi oleh sel β pankreas, sehingga kerusakannya mengganggu kontrol intrinsik tubuh terhadap kadar glukosa. Pada T1DM, kerusakan sel β pankreas biasanya akibat proses autoimun, sehingga kadar insulin sangat rendah. T2DM diakibatkan oleh respon terhadap insulin yang inadekuat, dikenal dengan istilah resistensi insulin. Gangguan keseimbangan kadar insulin dengan sensitivitas terhadap insulin mengakibatkan hiperglikemi. Faktor risiko resistensi insulin diantaranya obesitas, kurangnya aktivitas fisik, pola makan tinggi kalori, dan usia lanjut.^{26,27}

Resistensi insulin dapat disebabkan oleh asam lemak berlebih dan sitokin proinflamasi, mengakibatkan gangguan transpor glukosa dan meningkatkan pemecahan lipid dan pelepasan asam lemak bebas serta disregulasi adipokin. Asam lemak bebas dapat menghambat masuknya glukosa ke dalam sel otot rangka. Respon maupun produksi insulin yang inadekuat direspon oleh tubuh dengan peningkatan glukagon, hingga berkontribusi terhadap hiperglikemi.³¹⁻³⁶

Resistensi insulin terjadi ketika sel tidak merespons terhadap insulin dengan benar. Kadar gula darah yang masih tinggi mengakibatkan pankreas tetap mensekresikan insulin sebagai usaha kompensasi. Kondisi ini makin parah jika gula darah tetap tinggi disertai hiperinsulinemia; sel makin resisten terhadap insulin serta pankreas rusak karena overkompensasi. Rusaknya pankreas mengakibatkan berkurangnya produksi insulin. Tingginya gula darah kemudian berlanjut ke kondisi diabetes. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh mutasi reseptor insulin, transporter glukosa, protein pensinyal, maupun dari gaya hidup yang kurang aktivitas fisik, pola makan, terapi obat-obatan, toksisitas glukosa akibat hiperglikemi, asam lemak bebas berlebih, meningkatnya antagonis insulin, berkurangnya produksi GLUT-4 dan usia lanjut. Konsentrasi dan afinitas reseptor insulin diatur oleh kadar insulin, kondisi fisiologis dan penyakit, serta obat-obatan.^{30,33-36}

Resistensi insulin berpotensi diperparah oleh konsumsi fruktosa tambahan non-organik yang berlebihan, inflamasi kronis, kurang aktivitas fisik, serta gangguan mikrobiota pencernaan. Resistensi insulin juga dapat diakibatkan oleh tingginya asam lemak bebas di darah, sehingga sel tidak merespons secara adekuat terhadap insulin. Asam lemak bebas dapat meningkat akibat konsumsi makanan yang berlebihan dan kalori yang terlalu tinggi, lemak tubuh yang berlebih, serta obesitas. Lemak visceral yang dapat dihitung melalui lingkar pinggang dapat melepaskan asam lemak bebas serta hormon pro-inflamasi yang berkontribusi terhadap resistensi insulin. Akumulasi lemak berlebihan merekrut makrofag serta meningkatkan produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. TNF- α menekan aktivitas reseptor insulin yang melibatkan fosforilasi serin IRS1. Infiltrasi makrofag dapat dibagi menjadi 2 kondisi polarisasi, M1 yang pro-inflamasi dan M2 yang anti-inflamasi. M1 distimulasi oleh mediator pro-inflamasi seperti LPS, TNF- α serta IFN- γ . Makrofag kemudian memproduksi dan mensekresi TNF- α , IL-1, IL-6, memperparah respons inflamasi.^{25,31,35,37-39}

2.2.2 Epidemiologi

Diabetes merupakan salah satu gangguan kesehatan yang angka kejadiannya tinggi di dunia. Prevalensi diabetes di dunia terhitung tahun 2015 menurut *International Diabetes Foundation Diabetes Atlas* yakni 8,8% (415 juta

jiwa), diperkirakan akan meningkat menjadi 10,4% (642 juta jiwa) pada 2040. Lebih dari setengah penderita diabetes merupakan penduduk wilayah Asia Tenggara dan Karibia. Diperkirakan seperempat populasi dunia menderita sindrom metabolik, sekitar tiga kali lipat dari kejadian diabetes. Dengan kata lain, lebih dari satu miliar penduduk dunia terdampak sindrom metabolik.⁵

Angka kejadian DM di Sumatera Barat sedikit lebih rendah dari rerata prevalensi di Indonesia; berdasarkan diagnosis dokter terhitung 1,2% (rata-rata nasional 1,5%) menurut Laporan Nasional Riskesdas 2018.⁷

2.2.3 Klinis

Pasien penderita bisa tidak mengalami gejala tidak berarti, maupun gejala klinis seperti poliuria, polidipsia, berkurangnya berat badan. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan dehidrasi, aroma buah pada pasien ketosis, infeksi berulang, serta melambatnya penyembuhan luka. Diagnosis diabetes dapat dilakukan melalui gula darah puasa (GDP) terhitung lebih dari 126 mg/dL, tes toleransi gula darah, kadar gula darah random lebih dari 200 mg/dL, serta kriteria hemoglobin terglikasi HbA1C lebih dari 6,5%. Terkait resistensi insulin dapat dilakukan pengecekan HOMA-IR, dihitung dengan rumus kadar insulin puasa ($\mu\text{U/dL}$) \times gula darah puasa (mmol/L)/22.5. Tatalaksana DM dilakukan melalui penyesuaian pola makan, aktivitas fisik, monitoring kadar gula darah, serta farmakologis. Obat-obatan menargetkan sensitivitas terhadap insulin, meningkatkan sekresi insulin, maupun analog insulin.^{26,27,40}

2.3 Dislipidemia

2.3.1 Definisi

Dislipidemia merupakan gangguan keseimbangan kadar lipid pada darah. Lipid ini terdiri dari kolesterol LDL, HDL, serta trigliserida. Dislipidemia dapat meningkatkan risiko gangguan kardiovaskuler. Dislipidemia dapat dikelompokkan menjadi 2 jenis: dislipidemia primer yang diturunkan / akibat mutasi genetik yang mempengaruhi metabolisme lipid, dan dislipidemia sekunder yang didapat / akibat faktor gaya hidup maupun kondisi medis yang mempengaruhi kadar lipid. Kondisi dislipidemia terdiri dari kolesterol LDL yang tinggi, kadar HDL yang rendah, tingginya trigliserida, maupun kolesterol total yang tinggi.^{41,42}

Dislipidemia merupakan suatu kondisi ketika kadar kolestrol, trigliserida plasma meningkat, dan HDL-C rendah. Dislipidemia dapat diakibatkan oleh mutasi gen yang mengakibatkan gangguan produksi maupun regulasi penyingkiran lipid dan lipoprotein. Gaya hidup juga berkontribusi terhadap dislipidemia, terutama *intake* kalori dan lemak. Selain itu, diabetes juga berperan signifikan, biasanya pasien memiliki kombinasi trigliserida yang cenderung aterogenik, yakni rasio LDL yang lebih tinggi dibanding HDL. Progresi dislipidemia dapat menyebabkan akselerasi reaksi inflamasi.⁴³⁻⁴⁵

2.3.2 Klinis

Kriteria kadar lemak yang normal sebagai berikut: kolesterol LDL kurang dari 100 mg/dL, HDL lebih dari 40 mg/dL pada pria, 50 mg/dL pada wanita, trigliserida kurang dari 150 mg/dL, serta kolesterol total kurang dari 200 mg/dL. Sebagian pasien tidak begitu menampilkan gejala klinis, namun pada pasien yang mengalami dislipidemia parah ataupun tidak terkontrol dapat tampak xanthoma, arcus senilis, iskemia tungkai bawah, angina, TIA ataupun stroke. Evaluasi dapat ditarik dari pemeriksaan kolesterol total, LDL, HDL, serta trigliserida. Tatalaksana dilakukan dengan perubahan pola makan, aktivitas fisik, pengaturan berat badan, mengurangi rokok, serta farmakologis. Obat-obatan yang digunakan diantaranya statin, fibrat, niasin/asam nikotinat, serta resi pengikat asam empedu.⁴¹⁻⁴³

2.2 Infeksi Cacing Usus

2.2.1 Definisi

Istilah "helminth" berasal dari bahasa Yunani yang berarti cacing. Lebih dari seperempat populasi dunia, sekitar 2 milyar orang terjangkit parasit helminth, dan ia merupakan salah satu beban utama di negara berkembang, terutama di populasi kanak-kanak. Terdapat 2 filum helminth, yakni nematoda dan platihelminthes. Nematoda salah satunya dikenal sebagai "roundworm", termasuk didalam geohelminth (*soil-transmitted helminth*). Geohelminth memasuki tubuh manusia melalui tanah yang terkontaminasi oleh telur contohnya *A. lumbricoides* dan/atau *T. trichiura*; beberapa spesies menembus kulit secara langsung, seperti larva cacing tambang. Infeksi yang diakibatkan parasit-parasit ini pada sistem pencernaan dikenal dengan istilah infeksi cacing usus, ataupun helminthiasis untuk infeksi oleh parasit cacing secara umum.⁴⁶

2.2.2 Etiologi

Infeksi geohelminth sering kali berkaitan dengan pendapatan yang rendah, kebersihan yang kurang terjaga, sanitasi yang kurang memadai, akses air bersih terbatas, iklim tropis, serta ketinggian rendah.⁴⁷ Parasit cacing dapat ditransmisikan secara fekal-oral (*A. lumbricoides* dan *T. trichiura*) ataupun penetrasi kulit (*A. duodenale* dan *N. americanus*).⁴⁶

2.2.3 Faktor Risiko

Geohelminth membutuhkan tanah dalam perkembangannya. Kecacingan sebagai penyakit memiliki faktor risiko di antaranya perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS) yang belum optimal, fasilitas sanitasi mandi-cuci-kakus (MCK) kurang baik, usia <5 tahun, kebiasaan bermain di tanah, tinggal di lingkungan tropis, riwayat lingkungan banjir, sosial ekonomi rendah, serta kepadatan pemukiman tinggi.

2.2.4 Klasifikasi

Berikut beberapa jenis cacing yang sering didapati menginfeksi sistem pencernaan manusia;

a. *Ascaris lumbricoides* (Cacing gelang)

Ascaris lumbricoides merupakan salah satu cacing gilig/roundworm, yang memiliki ciri fisik bulat. *A. lumbricoides* merupakan nematoda yang menginfeksi usus halus manusia. Mayoritas infeksi terjadi di Asia timur, selatan serta Afrika sub-sahara. *A. lumbricoides* sering kali ditemukan di daerah tropis dan subtropis, terutama di negara berkembang. Hal ini diperparah oleh kontaminasi tanah oleh feses manusia, penggunaan feses dengan pengolahan yang kurang baik sebagai pupuk, serta kontaminasi makanan dan air hingga transmisi bentuk infeksius cacing meluas.^{48,49}

A. lumbricoides merupakan nematoda terbesar yang dapat menginfeksi manusia, cacing dewasa memiliki panjang 15-35 cm dan berwarna putih. Telur askaris berbentuk oval dengan dinding tebal tiga lapis. Cacing betina dewasa mengeluarkan telur yang matang menjadi larva infeksius dalam waktu 2-3 minggu. Telur infeksius dapat masuk ke dalam tubuh manusia secara per oral. Larva *A. lumbricoides* kemudian masuk ke dalam usus halus, lalu menembus dinding usus halus menuju pembuluh darah dan limfe hingga ke paru. Larva kemudian

bermigrasi ke bronkus, faring, lalu tertelan ke esofagus hingga ke usus halus. Larva menjadi cacing dewasa dalam 60-75 hari. Cacing dewasa dapat bertahan dalam usus halus selama bertahun-tahun. Telur matang berkembang menjadi cacing dewasa bertelur dalam kurun waktu sekitar 2 bulan.⁵⁰

Patologi *A. lumbricoides* dapat diakibatkan oleh migrasi larva maupun cacing dewasa, yang juga dipengaruhi oleh beban kecacingan. Pada penderita askariasis dapat ditemukan gejala gastrointestinal seperti mual, penurunan nafsu makan, diare maupun konstipasi, hepatomegali, serta ileus obstruksi. Gangguan nutrisi dan atau pertumbuhan pada anak juga bisa muncul, serta gejala alergi seperti urtikaria dan gatal. Gangguan oleh ascariis terjadi akibat reaksi hipersensitivitas tipe I terhadap larvanya, seperti pada sindrom Loeffler. Sindrom Loeffler dapat terjadi karena migrasi cacing ke paru. Pada pemeriksaan penunjang darah perifer dapat muncul eosinofilia, sedangkan pada pemeriksaan feses bisa didapati telur cacing maupun cacing dewasa. Terapi farmakologi askariasis dapat berupa pirantel pamoat atau albendazol dosis tunggal atau mebendazol 3 hari.⁵¹⁻⁵⁴

Pasien yang pernah terinfeksi *A. lumbricoides* kebanyakan menampilkan sensitivitas terhadap antigen *A. lumbricoides* hingga menampilkan gejala atopi dan reaksi hipersensitivitas segera ketika terpapar; Namun studi epidemiologi menunjukkan adanya efek protektif infeksi cacing terhadap alergi dan asma, walau bukti efek ini kurang konsisten. Terdapat postulat bahwa cacing geohelminth di daerah endemik meningkatkan risiko alergi, sebaliknya menurunkan risiko alergi di daerah dengan endemisitas rendah. Waktu pemaparan dengan matangnya sistem imun berkemungkinan mempengaruhi. Penanganan dengan albendazol tampak tidak berhubungan dengan risiko atopi maupun alergi pada anak sekolah.⁵³

Manusia dapat memperoleh imunitas parsial terhadap reinfeksi askaris. mekanisme imun yang terlibat terutama yakni reaksi humoral yang berhubungan dengan profil tipe Th2 yang terpolarisasi dan ditujukan ada larva yang bermigrasi; sedangkan reaksi terhadap cacing dewasa merupakan reaksi seluler.^{55,56}

Antigen cacing yang menimbulkan antibodi dilepaskan pada masa diantara stage larva kedua dan ketiga, ditandai dengan meningkatnya IgE dan eosinofilia perifer. Respons lebih lanjut dihasilkan di pencernaan diantara larva stage 4 dan dewasa, dimana terlihat berkurangnya beban kecacingan.⁵⁷

b. *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale* (Cacing tambang)

Penyakit cacing tambang terjadi akibat infestasi *Necator americanus* atau *Ancylostoma duodenale*. Prevalensi *Necator americanus* lebih tinggi di Indonesia. Telur cacing tambang menetas dalam 1-2 hari dan menjadi larva infeksius atau larva rhabditiform jika berada di kondisi yang hangat, lembab, dan basah. Larva rhabditiform kemudian menjadi larva infeksius yang dapat menembus kulit lalu bermigrasi ke paru, saluran nafas atas, hingga tertelan di esofagus menuju ke usus halus dan kemudian berkembang menjadi cacing dewasa.⁵⁸

Penanda infeksi cacing tambang terkait dengan anemia progresif yang berhubungan dengan dispepsia gastrik dan intestinal namun bukan dengan *wasting*, yang dapat disertai eosinofilia 7-14%. Albumin serum turun pada infeksi berat. Penderita infeksi cacing tambang dapat mengalami berbagai gejala. Secara dermatologis muncul rasa gatal pada kulit, erupsi makulopapular fokal yang diakibatkan oleh larva menembus kulit, juga dapat menimbulkan cutaneous larva migrans. Secara gastrointestinal muncul anoreksia, mual, muntah, diare, nyeri perut, menurunnya berat badan, perut terasa kembung, flatulensi. Selain itu pasien juga bisa tampil anemik, pucat, bahkan gejala pneumonitis seperti batuk darah karena kerusakan kapiler paru.⁵⁹

Pada pemeriksaan penunjang darah perifer dapat muncul anemia mikrositik hipokrom, eosinofilia. Sedangkan pada pemeriksaan feses dapat ditemukan telur maupun cacing dewasa. Terapi farmakologi infeksi cacing tambang dapat berupa albendazol maupun mebendazol, didukung dengan nutrisi kaya zat besi maupun suplementasi.^{58,60}

c. *Trichuris trichiura* (Cacing Cambuk)

Infestasi cacing cambuk *Trichuris trichiura* pada manusia dikenal dengan istilah trichuriasis. Trichuriasis merupakan salah satu infeksi cacing geohelminth yang seringkali menjangkiti manusia. *T. trichiura* biasanya ditemukan di daerah tropis dengan curah hujan yang tinggi, iklim hangat dan sanitasi yang kurang baik. Infeksi ringan hanya menimbulkan sedikit gejala klinis; namun infeksi berat menimbulkan gangguan pencernaan, prolaps anus, anemia, stunting, maupun gangguan kecerdasan. Infeksi *T. trichiura* terjadi pada pasien dengan infestasi cacing dalam jumlah besar dan imunitas yang kurang memadai.⁶¹

Telur *T. trichiura* berbentuk seperti tempayan, dinding tebal, kedua ujung jernih. Telur *T. trichiura* yang dikeluarkan melalui feses berkembang menjadi infeksius dalam kurun waktu 1-2 minggu di tanah. Telur infeksius yang masuk secara oral dan berkembang menjadi larva melekat pada usus halus, kemudian berkembang menjadi cacing dewasa di sekum dan kolon proksimal. Bagian posterior cacing melekat hingga dapat merusak mukosa usus sehingga terjadi pendarahan kronis.^{57,61}

Penderita trichuriasis dapat mengalami gejala gastrointestinal seperti nyeri perut, mual, muntah, diare konstipasi, kembung, flatulensi, penurunan berat badan, tinja lembek disertai mukus dan atau darah yang juga dapat disertai gejala anemik. Pada anak bisa didapati gejala malnutrisi, serta gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Penanganan farmakologi yakni albendazol kombinasi.^{57,61}

Patologi infeksi *T. trichiura* erat kaitannya dengan besarnya beban kecacingan. Trichuriasis terkait dengan infeksi berat diperkirakan terjadi akibat respons imun akut serta peningkatan fibronektin dan viskositas plasma, dengan rendahnya IGF-1, procollagen, namun TNF- α yang tinggi. Respons imun pasien daerah endemik mencakup IgA, IgM, IgG, dan IgG. Kerusakan mukosa oleh *T. trichiura* berdampak pada invasi seperti shigellosis dan *Entamoeba histolytica*, memperparah ulserasi. Infeksi dapat memperparah kolitis yang disebabkan oleh infeksi cacing cambuk.⁶²⁻⁶⁶

2.3 Hubungan Infeksi Cacing Usus dengan Kadar Gula dan Lemak Darah

"*Hygiene hypothesis*" yang semula diformulasikan oleh Strachan menyampaikan bahwa peningkatan cepat penyakit atopik beberapa dekade terakhir ini kemungkinan diakibatkan oleh rendahnya insiden penyakit infeksi di masa kanak-kanak yang ditransmisikan oleh kontak dengan saudara yang lebih tua (*older sibling*) yang tidak higienis; namun beberapa penggunaan istilah ini tidak didukung oleh survei bukti yang lebih luas. Setelah itu mulai terbentuk pula konsensus seputar perubahan gaya hidup yang berarti berujung pada berkurangnya pajanan terhadap mikroba maupun spesies tertentu seperti cacing usus yang penting dalam pembentukan mekanisme imunoregulasi.⁶⁷ Beberapa studi mengajukan peninjauan ulang terkait istilah ini untuk menghindari kesalahpahaman maupun interpretasi yang kurang tepat.⁶⁸

Meningkatnya insidensi penyakit akibat disregulasi imun di negara industri awalnya diteorikan berhubungan dengan pengurangan insidensi penyakit infeksi, namun studi epidemiologi menemukan hubungan dengan gangguan imunoregulasi, di antaranya terkait sel Th1 dan Th2 yang di kontrol oleh sel Treg. Sel Treg dapat diinduksi oleh patogen seperti helminth, mikobakteri saprofitik, laktobasili yang menstimulasi respons sel Treg. Hal ini dapat mengakibatkan perbaikan respons imun yang menyimpang yang sering ditemukan pada penyakit inflamasi seperti alergi dan IBD.⁶⁸ Namun patogen yang berpotensi menjadi profilaksis terhadap penyakit inflamasi ini sudah jarang didapati pada masyarakat masa kini, dengan standar hidup yang lebih tinggi dan lebih higienis, berefek pada pajanan terhadap mikrobiota "*old friend*" yang berkurang, sehingga dapat mengakibatkan gangguan keseimbangan sistem imun, maupun gangguan pembentukan alur regulasi imun. Hal ini tampak pada penderita penyakit yang berkaitan dengan gangguan imunologis yang memiliki aktivitas sel Treg yang berkurang.⁶⁸

Beberapa studi epidemiologi mendukung mekanisme yang tampak berperan dalam perubahan keseimbangan Th1, Th2, serta respons sel T regulatori yang terpicu oleh aktivasi sel imun yang berubah ataupun hilang.⁶⁹ Beberapa patogen seperti cacing usus yang menimbulkan mekanisme imunoregulasi pejamu, dapat memperbaiki respons imun yang berlebihan pada kondisi alergi dan IBD. Berkurangnya pajanan terhadap "*old friend*" ini dapat memberi penjelasan peningkatan insidensi penyakit imunodisregulasi. Penggunaan probiotik, prebiotik, penggunaan vaksin imunoregulatori yang berasal dari cacing usus maupun mikroba, berkemungkinan untuk menjadi pendekatan untuk pencegahan penyakit.⁶⁸

Perubahan pajanan mikroorganisme berakibat pada gangguan regulasi sistem imun, sehingga beberapa penyakit inflamasi meningkat. Konsep ini berawal dari penyakit alergi, namun berkembang ke autoimunitas, IBD, penyakit peradangan saraf, aterosklerosis, depresi yang berkaitan dengan sitokin inflamasi yang meningkat, serta beberapa kanker.⁷⁰

"*Hygiene hypothesis*" awalnya bertumpu pada asumsi bahwa manusia beradaptasi pada lingkungan yang tinggi populasi patogen yang tidak lagi muncul di negara industri. Proteksi terhadap berbagai patogen "*old friend*" dapat mendukung perkembangan penyakit degeneratif/PTM. Studi epigenetik pada

penyakit inflamasi kronis menunjukkan gen yang terlibat sebagai marker, bukan penyebab polimorfisme. Perkembangan di bidang imunologi molekuler maupun genetik populasi memberikan pandangan yang lebih menjurus ke evolusi dan ko-evolusi interaksi pejamu-patogen hingga ke dasar "*hygiene hypothesis*".⁷¹

Interaksi dengan mikrobioma alam dan manusia berperan penting dalam regulasi imun. Perubahan gaya hidup maupun pajanan lingkungan, urbanisasi yang marak, perubahan pola makan dan penggunaan antibiotik terlibat dalam mikrobiom manusia, yang dapat berujung ke kegagalan imunotoleransi dan peningkatan risiko penyakit alergi.⁷²

Oleh karena itu, perlu dilakukan restorasi mikrobioma dengan strategi⁷³, yakni memfokuskan ke fungsional mikroba untuk kesehatan hospes, yakni manusia^{72,74}. Hal ini dapat dilaksanakan seperti dengan melahirkan normal maupun *swabbing* neonatus dengan cairan vagina ibu yang dinilai aman, bayi menyusui kepada ibu, meningkatkan interaksi fisik dan sosial, kegiatan olahraga dan luar ruangan, mengurangi waktu dalam ruangan, perubahan pola makan, serta mengurangi penggunaan antibiotika ataupun sesuai keperluan. Hal ini bertujuan untuk mengurangi penyakit alergi. Pencegahan sedari dini dapat dilakukan, yakni dengan promosi pendekatan penilaian risiko maupun *targeted hygiene*. Ini akan memberikan kerangka untuk memaksimalkan perlindungan terhadap pajanan patogen, namun tetap menyebarkan mikroba penting di anggota keluarga.⁷²

Terdapat beberapa perkembangan terbaru yang menemukan peranan sel imun humoral dan adaptif yang menentang paradigma lama terkait Th1/Th2; kemampuan pengaplikasian "*hygiene hypothesis*" terhadap fenotip alergi maupun asma baru dengan endotip patomekanistik yang beragam, serta pengetahuan terkini yang diperoleh dari studi epigenetik yang berujung ke pemahaman yang lebih baik terkait mekanisme yang terlibat dalam artian akibat lingkungan terhadap sistem biologis. "*hygiene hypothesis*" yang terus berkembang berkemungkinan memberikan penjelasan yang lebih umum mengenai beban kesehatan di negara industri serta terkait perubahan global.¹⁰

Masa pertumbuhan anak di lingkungan yang terlalu higienis berefek negatif terhadap perkembangan imunnya, meningkatkan predisposisi terhadap penyakit yang berkaitan dengan imunologis. Ketiadaan pajanan terhadap cacing usus di era

modern menjadi faktor lingkungan yang berkontribusi penting dalam perkembangan penyakit tersebut. Cacing usus berinteraksi dengan imunitas alami maupun adaptif pejamu dalam stimulasi sirkuit regulasi imun serta meredam jalur efektor yang mengakibatkan inflamasi yang menyimpang.⁷³

Pada awal infeksi, saat larva bermigrasi melalui mukosa usus, sel epitel mensekresi beberapa alarmin yang mendukung aktivasi dan diferensiasi ILC2 dan Th2 hingga disekresikan berbagai sitokin, di antaranya IL-4, IL-5 dan IL-13. Sitokin *type 2 associated* ini mengakibatkan hiperplasia sel goblet, hipersekresi mukus, eosinofilia, serta diferensiasi makrofag M2, serta induksi kadar IgG1 dan IgE yang tinggi. Respons akut terhadap infeksi cacing mirip dengan respons alergi. Paparan berkelanjutan terhadap parasit cacing dan antigen ekskresi/sekresi cacing selama infeksi mengakibatkan respons tipe 2 *modified* sehingga memodulasi respons Th1 dan juga induksi ekspansi sel Treg natural yang mengekspresikan sumber IL-10. Infeksi cacing kronis juga mengubah susunan bakteri pencernaan sehingga lebih banyak asam lemak rantai pendek yang bersumber dari mikroba yang kemudian juga mengaktifasi dan mendukung ekspansi sel Treg. Perubahan regulasi ini khas pada infeksi kronis jangka lama yang asimtom, dimana respons limfoproliferatif spesifik parasit anergik/ berkurang, namun juga menekan imunitas terhadap patogen *bystander*, alergen, vaksin, atau inflamasi yang tidak berhubungan, gangguan autoimun maupun metabolik.⁷⁵

Infeksi parasit cacing dapat mengakibatkan berbagai dampak. Secara tidak langsung, parasit cacing menimbulkan respons imun oleh inang.

- Cacing geohelminth menimbulkan produksi sitokin IL-4, IL-5, IL-13, imunoglobulin khusus parasit, dan IgE nonspesifik, serta ekspansi dan mobilisasi sel mast, eosinofil, dan basofil. Sekumpulan respons ini dikenal sebagai respons imun Th2.
- Pada infeksi cacing tambang, *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) individu yang terinfeksi memperlihatkan peningkatan sel Treg Foxp3+ yang bersirkulasi dan mengekspresikan marker seperti CTLA-4 dan GITR, serta sitokin seperti IL-10, *transforming growth factor* β (TGF- β), dan IL-17. Respons seluler maupun sitokin sering kali bercampur dengan sitokin tipe 2 yang lebih tinggi seperti IL-13, dan IL-

5 mediator inflamasi seperti TNF- α dan interferon- γ (IFN- γ) serta sitokin regulatori seperti IL-10.

- Infeksi *S. stercoralis* berkaitan dengan level sirkulasi sitokin tipe 2 yang lebih tinggi seperti IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 serta level sirkulasi sitokin tipe 1 yang lebih rendah seperti INF- γ dan TNF- α namun berbalik setelah *deworming* dibanding individu yang tidak terinfeksi.⁷⁶
- Infeksi *A. lumbricoides* lebih cenderung pada tipe 2 dengan meningkatnya produksi sitokin tipe 2 pada individu terinfeksi.
- Infeksi *T. trichiura* memiliki ciri-ciri respons imun yang bercampur, condong ke respons regulatori dan respons imun tipe 1; tingkatan sirkulasi TGF- β merupakan prediktor infeksi *T. trichiura*.
- Respons PBMC oleh cacing gilig lebih menjurus ke respons tipe 2, namun infeksi cacing parasit jaringan lebih beragam dengan respons Treg, respons imun tipe 2 dan tipe 1 yang lebih menonjol.^{16,75,77}

Cacing tambang menyekresi faktor Xa dan VIIa/inhibitor tf, serta agen anti platelet mencegah pembekuan. Infeksi cacing tambang pada manusia ditandai dengan eosinofilia dan meningkatnya IgE serum, yang juga disertai oleh respons IgG yang kuat dan respons IgA dan IgM.⁷⁸

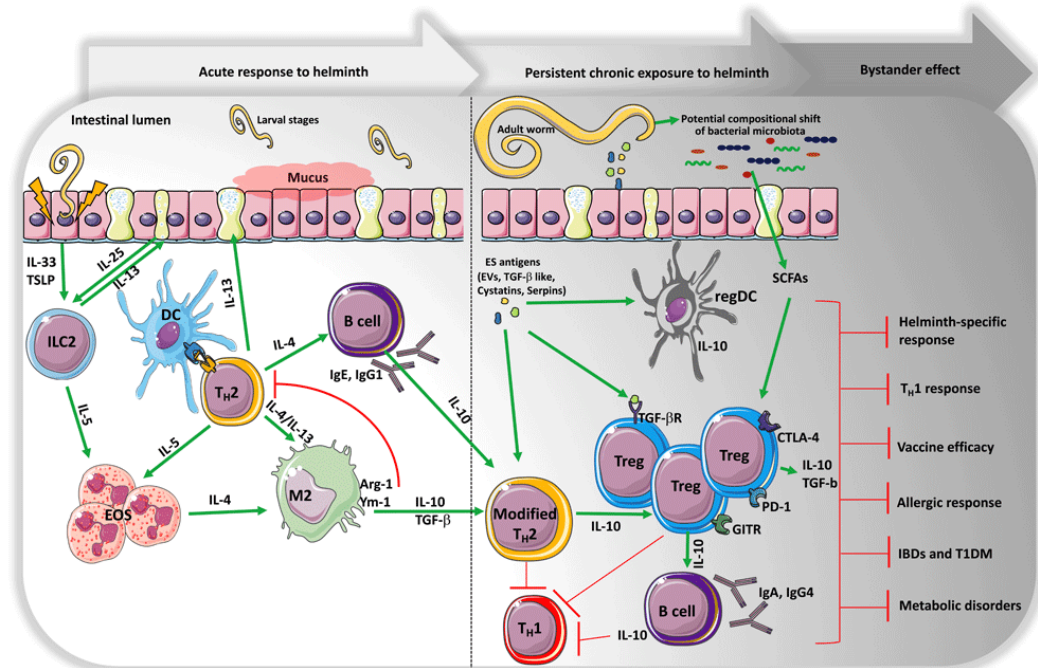
Studi pada populasi endemik memperlihatkan hubungan infeksi dengan meningkatnya Th2 yang mengatur antibodi tersebut. Dengan produksi IL-4 dan IL-5. Penelitian lainnya memperlihatkan respons sitokin yang lebih beragam, dimana pasien juga menghasilkan Th1, IFN- γ dan IL-12. Walau imunitas protektif jangka panjang belum konklusif, berbagai bukti yang didapat dari penelitian imunoepidemiologikal menunjukkan hubungan respons imun spesifik dengan tingkatan infeksi dan reinfeksi, mendukung imunitas parsial.⁷⁹⁻⁸¹

Terapi berbasis helminth sedang dikembangkan oleh berbagai perusahaan farmasi. Temuan ini kemudian diterapkan sebagai dasar infeksi eksperimental, di mana penggunaannya sebagai terapi pertama kali dilaporkan pada tahun 1939 sebagai terapi polisitemia; dilakukan dengan aplikasi 300 larva *A. duodenale* melalui kulit yang sukses menormalkan hitungan sel darah merah partisipan. Di era modern sendiri, telah berkembang uji coba menggunakan *N. americanus* yang lebih sering digunakan dibanding *A. Duodenale*. Bahkan sudah dilaksanakan sebuah trial

inokulasi eksperimental dengan beragam dosis dari cacing cambuk *Necator americanus* pada subjek manusia dengan adipositas sentral dan tanda-tanda sindrom metabolik.^{59,82}

Suatu *Cluster-Randomized Trial* di Uganda menginvestigasi dampak pengobatan antihelmin yang intensif dan standar terhadap keluaran metaboliknya, dimana ditemukan bahwa pengobatan yang intensif tidak begitu berefek pada HOMA-IR partisipan, namun menimbulkan rerata *LDL-C* yang lebih tinggi; juga didapatkan bahwa infeksi *S. mansoni* maupun *Strongyloides* berhubungan dengan *LDL-C* yang lebih rendah, sedangkan infeksi *S. mansoni* diduga memiliki hubungan dengan kadar kolesterol total yang lebih rendah; dimana infeksi *S. mansoni* yang sedang hingga berat terdeteksi berhubungan dengan rendahnya kadar trigliserida, *LDL-C*, maupun tekanan darah diastol.⁸³ Bahkan terdapat agen isolat helminth yang sedang direview oleh FDA AS dan Eropa, dan juga prototipe vaksin helminth terhadap penyakit yang terkait dengan imun seperti penyakit *Crohn's*, kolitis ulseratif, sklerosis multipel, asma, alergi makanan, serta rinitis alergi. Infeksi helminth tidak begitu bermanifestasi menjadi penyakit yang berisiko; namun terdapat beberapa spesies seperti *S. mansoni* yang dapat menimbulkan fibrosis hati, hipertensi porta, serta *Strongyloides* yang ber-multiplikasi di pencernaan dan invasif terhadap hospes yang terganggu imunitasnya; sehingga berkemungkinan mengganggu efisiensi vaksin.⁷³

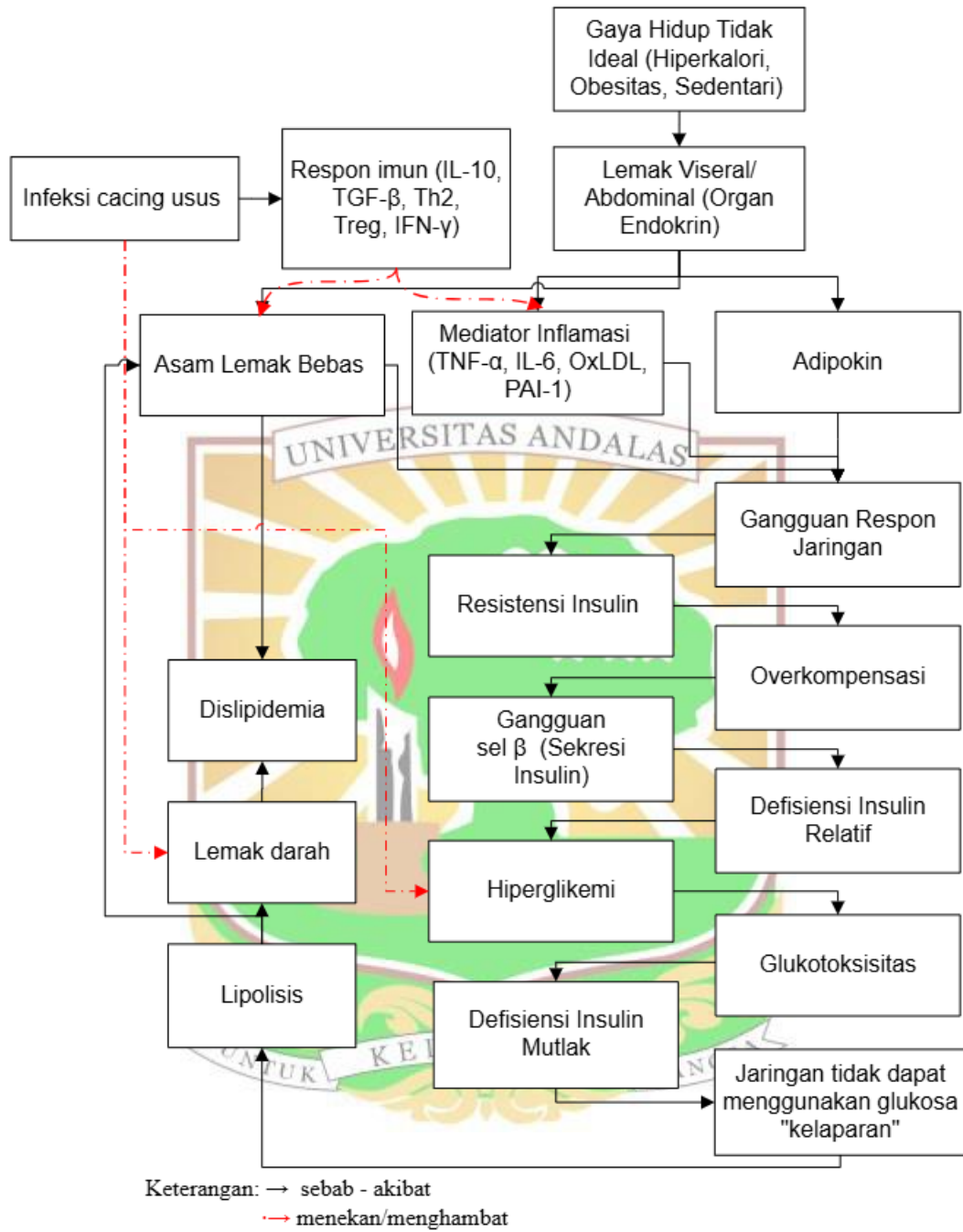
Pengambilan energi dari makanan, inflamasi kronis dari aktivitas lipopolisakarida, modulasi kompleks jaringan alergi, serta sekresi peptida pencernaan, berpotensi untuk dikembangkan menjadi terapi sindrom metabolik; namun masih diperlukan pengkajian keamanan jangka panjang manipulasi mikrobiota pencernaan. Pemahaman terhadap faktor yang memodulasi mikrobiota usus di usia dini dapat berimplikasi pada pencegahan terhadap obesitas. Peningkatan sanitasi, kondisi hidup, terapi antibiotik yang berlebihan, serta pola makan kebaratan di negara berkembang dapat menjadi faktor predisposisi terhadap penyakit metabolik; kebersihan yang meningkat menambah risiko penyakit alergi maupun autoimun.⁷⁴



Gambar 2.2: Mekanisme imunologi yang terlibat dalam infeksi cacing usus⁷⁵



2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.3: Kerangka Teori

BAB 3

METODE STUDI LITERATUR

3.1 Jenis Studi Literatur

Jenis studi literatur yang digunakan pada penelitian ini yakni tinjauan literatur naratif (*narrative literature review*) yang meninjau pelbagai literatur maupun jurnal orisinal terkait hubungan infeksi usus dengan sindrom metabolik.

3.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan sejak Januari 2023 hingga Mei 2024

3.3 Strategi Pencarian Literatur

3.3.1 Sumber Pangkalan Data (*Database*)

Pencarian artikel penelitian dilakukan melalui database elektronik; di antaranya *Google Scholar*, MEDLINE (*PubMed*), *Cochrane*, *TRIP*, dan *BMC*. Ditinjau literatur primer dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia.

3.3.2 Kata Kunci

Kata kunci ditentukan melalui *Medical Subject Headings* (MeSH). Teknik yang digunakan dalam penentuan kata kunci di antaranya pemotongan (*truncation*), tanda kutip (*quotation marks*), serta *boolean operator* ("AND", "OR", dan "NOT").

Berikut kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel pada studi literatur ini: (helminthiasis OR helminth infection OR soil transmitted helminth OR geohelminth OR roundworm infection OR whipworm infection OR hookworm infection OR helminth OR ascari infection OR ascariis lumbricoides OR ascariasis OR whipworm OR trichuris trichiura OR trichuriasis OR necator americanus OR necatoriasis OR hookworm OR ancylostoma duodenale OR ancylostomiasis OR strongyloides OR strongyloidiasis) AND (diabetes OR insulin resistance OR insulin sensitivity OR abdominal obesity OR dyslipidemia OR "glucose metabolism" OR "glucose tolerance" OR metabolic syndrome OR "syndrome x")

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.3.1 Kriteria Inklusi

1. Literatur atau jurnal orisinal dengan metode penelitian kualitatif maupun kuantitatif meliputi *cohort*, *cross-sectional*, *randomized-controlled trial* (RCT), dan *case control*.
2. Artikel tersedia dalam bentuk *full-text*.

3. Literatur terkini yang dipublikasikan dalam rentang waktu 5 (lima) tahun terakhir (2019-2024).

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Artikel dalam bentuk literatur sekunder maupun tersier; berupa studi literatur, tinjauan narasi, ulasan kritis, komentar, *letter*, simposium, *guideline*, dan editorial.
2. Artikel tidak dapat diakses *full-text*.

3.4 Strategi Seleksi Literatur

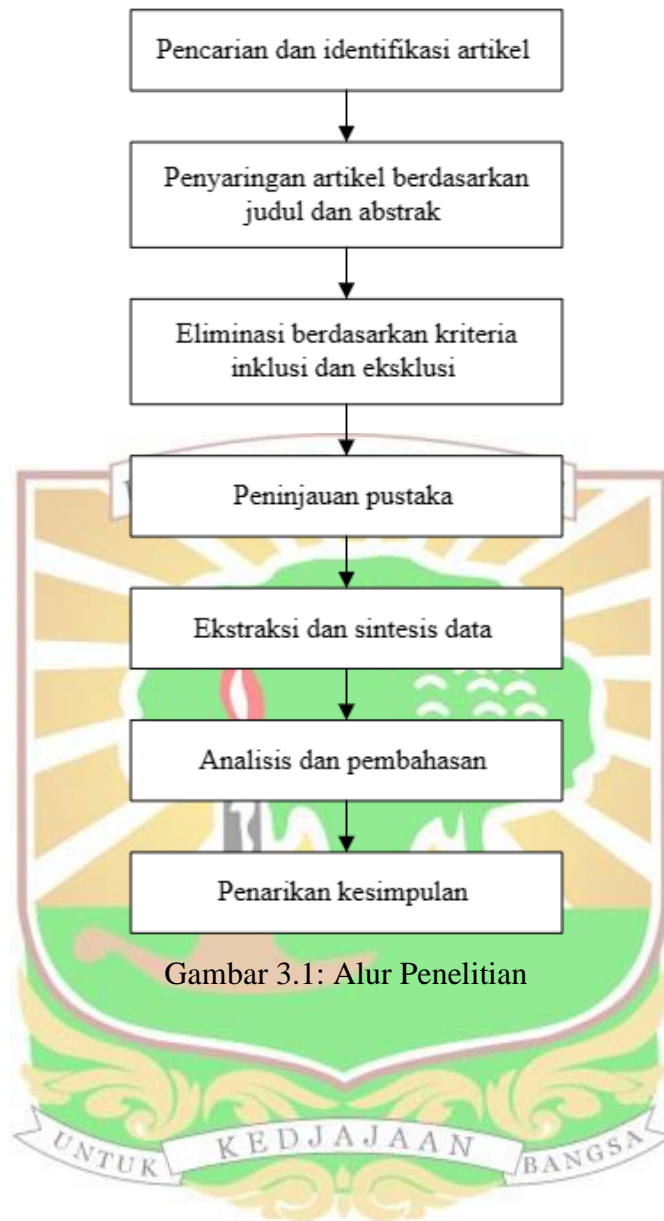
3.4.1 Penyaringan Artikel

Seleksi artikel diawali dengan penilaian judul beserta abstrak yang berhubungan dengan topik penelitian serta kriteria inklusi. Penyaringan awal literatur terkait dilakukan melalui filter yang tersedia di tiap pangkalan data. Artikel yang sudah diseleksi kemudian diambil data sitasinya yang kemudian diunggah ke dalam aplikasi manajemen referensi Mendeley dan Rayyan; lalu dikelola untuk menyingkirkan duplikat dan ditandai dengan label sesuai kebutuhan. Selanjutnya, dilakukan penyaringan *full-text* sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang lolos seleksi keseluruhan selanjutnya diolah dan dianalisis.

3.4.2 Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data dilaksanakan dengan pengekstraksian data ke dalam matriks penelitian meliputi: nama penulis, tahun publikasi, lokasi penelitian, judul penelitian, metode penelitian, dan keluaran penelitian. Data-data yang sudah diperoleh kemudian dipadukan dengan dasar teori yang telah ada untuk kemudian disintesis menjadi sebuah studi.

3.5 Alur Penelitian



Gambar 3.1: Alur Penelitian

BAB 4

HASIL STUDI LITERATUR

4.1 Hasil Pencarian Literatur

Penelusuran literatur dilakukan untuk mendapatkan literatur yang relevan dan memenuhi kriteria di pangkalan data MEDLINE (PubMed), Cochrane, TRIP, dan BMC. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah disesuaikan. Total 1189 artikel hasil pencarian lalu disaring dengan filter di tiap pangkalan data, yang menyisakan 317 artikel. Artikel yang sudah disaring kemudian dimasukkan ke dalam Rayyan untuk menyenyapkan artikel duplikat. Sisa artikel kemudian di skrining menurut judul serta abstraknya, meninggalkan 33 artikel yang sesuai dengan topik penelitian. Artikel yang tersisa kemudian diidentifikasi secara *fulltext* berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi; didapatkan 13 artikel yang akan ditinjau.

4.2 Hasil Identifikasi Literatur

Data penelitian dari studi diekstraksi dan disusun ke dalam matriks penelitian berdasarkan judul, metode dan sampel, variabel penelitian dan spesies cacing, serta hasil. Hal ini ditujukan agar mendapatkan informasi yang relevan dari artikel yang sudah dipilih. Matriks penelitian dapat dilihat pada tabel 4.1.



Tabel 4.1: Matriks hasil pencarian literatur

Karakteristik literatur

No.	Author	Tahun	Negara	Judul	Jenis Penelitian
1.	da Silva VJ, Dias SRC, Alves WP, Furtado LFV, Serafim LR, Moreira TB, et al.	2019	Brazil	Hookworm infection aggravates metabolic disorder in obesity ⁸⁴	Experimental
2.	Rajamanickam A, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla C, Thiruvengadam K, Nutman TB, et al.	2019	India	Metabolic Consequences of Concomitant Strongyloides stercoralis Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ⁸⁵	Case control
3.	Sanya RE, Sanya RE, Webb EL, Zziwa C, Kizindo R, Sewankambo M, et al.	2020	Uganda	The Effect of Helminth Infections and Their Treatment on Metabolic Outcomes: Results of a Cluster-Randomized Trial ⁸⁶	Cluster randomized trial
4.	Sanya RE, I AB, Nampijja M, Zziwa C, Nanyunja C, Nsubuga D, et al.	2020	Uganda	Contrasting impact of rural, versus urban, living on glucose metabolism and blood pressure in Uganda ⁸⁷	Comparative cross sectional
5.	Pratama MRS, Nurhayati N, Nurhajah S.	2020	Indonesia	Perbedaan Kadar Kolesterol Total pada Anak yang Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi Intestinal Geohelminth ⁸⁸	Analytic case control study
6.	Chuinsiri N.	2020	Indonesia	Geohelminth Positive Adolescents and Adults for interlink with Interleukin-10, Cholesterol and Blood Glucose Levels ⁸⁹	Case control
7.	Nurhayati N, Irawati N, Darwin E, Lipoeto NI.	2020	Indonesia	Relationship Between Interleukin-10, Cholesterol and Blood Glucose Levels in Geohelminth Positive Adolescents and Adults ⁹⁰	Case control
8.	Nurhayati N, Hasmiwati H, Eka Novita	2021	Indonesia	Hubungan Infeksi Soil Transmitted Helminth dengan Kadar Kolesterol Darah Pada Anak dan Dewasa di Daerah Endemik Kecacingan Sumatera Barat ⁹¹	Analitik, Case control study
9.	Ambon SMA, Irawati N, Almurdi A.	2021	Indonesia	Relationship between Soil-Transmitted Helminths Infection and Insulin Sensitivity in Adults at Padang City ⁹²	Comparative cross sectional

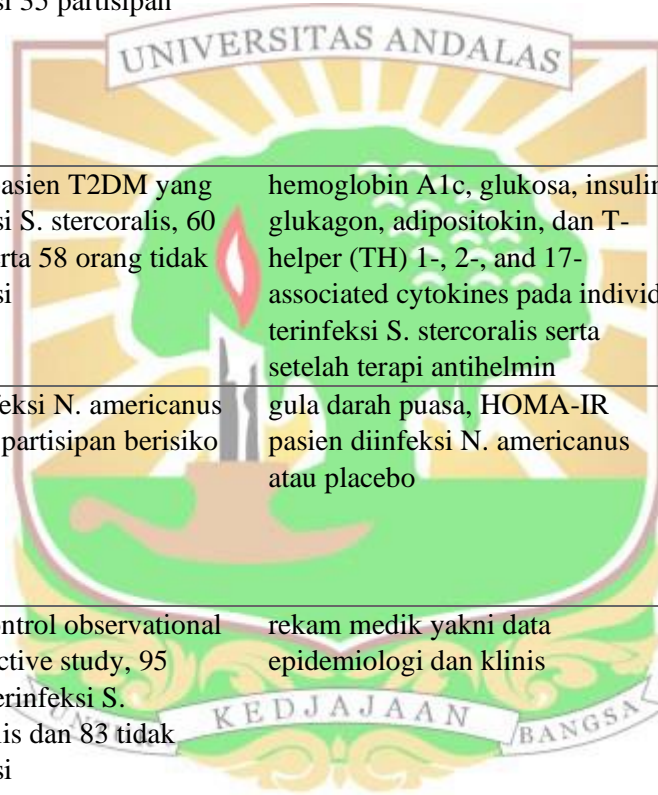
10.	Dasan B, Rajamanickam A, Munisankar S, Menon PA, Ahamed SF, Nott S, et al.	2023	India	Hookworm infection induces glycometabolic modulation in South Indian individuals with type 2 diabetes ⁹³	Case control
11.	Pierce DR, McDonald M, Merone L, Becker L, Thompson F, Lewis C, et al.	2023	Australia	Effect of experimental hookworm infection on insulin resistance in people at risk of Type 2 Diabetes: a randomized, placebo-controlled trial ⁸²	2-year randomised, double-blinded clinical trial
12.	Salvador F, Galvis D, Treviño B, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Serre-Delcor N, et al.	2023	Spain	Imported <i>Strongyloides stercoralis</i> infection and diabetes mellitus and other metabolic diseases: Is there any association? ⁹⁴	Observational case control study
13.	Darwin N, Jonson E.	2023	Indonesia	Exploring The Link Between Interleukin-10, Cholesterol, and Blood Glucose Levels in Geohelminth-positive Adolescents and Adults: A Comparative Study ⁹⁵	Comparative study

Ekstraksi data

No.	Judul Penelitian	Sampel Penelitian	Variabel Penelitian, Spesies Cacing	Hasil
1.	Hubungan Infeksi Soil Transmitted Helminth dengan Kadar Kolesterol Darah Pada Anak dan Dewasa di Daerah Endemik Kecacingan Sumatera Barat ⁹¹	Case Control Study ini dilakukan pada anak usia sekolah dasar dan petani di Padang Pariaman dan Kota Padang, 64 orang terinfeksi STH, dan 64 orang kontrol.	v. dependen: Kadar kolesterol darah, v. independen: infeksi STH <i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> , Cacing Tambang, Mix <i>A. lumbricoides</i> + <i>Trichuris trichiura</i> , Mix <i>A. lumbricoides</i> + cacing tambang	Kadar kolesterol individu yang terinfeksi STH didapatkan lebih rendah dibandingkan kadar kolesterol individu yang tidak terinfeksi STH, baik pada anak (p=0,001) ataupun dewasa (p=0,024), Nilai p keseluruhan 0,003 (p<0,05)
2.	The Effect of Helminth Infections and Their Treatment on Metabolic Outcomes: Results of a Cluster-Randomized Trial ⁸⁶	cluster-randomized trial di 26 komunitas nelayan Uganda, 1898 partisipan	v. independen: terapi infeksi cacing usus <i>Schistosoma mansoni</i> dan <i>Strongyloides</i> ; v. dependen: keluaran metabolik,	terapi intensif kecacingan meningkatkan LDL-C (p=0,08), <i>Strongyloides stercoralis</i> p=0,003, <i>Schistosoma mansoni</i> p=0,04, namun tidak signifikan terhadap HOMA-IR

				(p=0,42), kadar LDL-C lebih rendah berhubungan dengan infeksi cacing
3.	Contrasting impact of rural, versus urban, living on glucose metabolism and blood pressure in Uganda ⁸⁷	cross-sectional di Uganda, 1898 partisipan penduduk perkampungan nelayan dan 930 penduduk kota	v. independen: Lingkungan perkampungan dengan perkotaan, infeksi cacing usus v. Dependen: keluaran metabolik GDP, HOMA-IR, tekanan darah, <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>T. trichiura</i> , cacing tambang, dan <i>Strongyloides</i>	Penduduk perkotaan memiliki gdp yang lebih rendah (p=0,01) dan HOMA-IR yang lebih baik (p=0,006), penduduk di komunitas nelayan lebih terproteksi terhadap hipertensi namun memiliki metabolisme glukosa yang lebih buruk
4.	Hookworm infection aggravates metabolic disorder in obesity ⁸⁴	eksperimental, 24 hamster betina	infeksi <i>A. ceylanicum</i> terhadap obesitas	meningkatkan kadar trigliserida dan kolestrol, menurunkan HDL, uptake glukosa,
5.	Perbedaan Kadar Kolesterol Total pada Anak yang Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi Intestinal Geohelminth ⁸⁸	studi analitik dengan jumlah sampel 46 orang siswa SDN 06 Pasir Jambak Kota Padang (23 orang terinfeksi dan 23 orang tidak terinfeksi)	kadar kolesterol dengan infeksi cacing usus, <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , campuran	Anak yang terinfeksi memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah daripada anak yang tidak terinfeksi (p=0,01).
6.	Relationship between Soil-Transmitted Helminths Infection and Insulin Sensitivity in Adults at Padang City ⁹²	comparative cross-sectional study, 24 subjek terinfeksi dengan 24 subjek normal	sensitivitas insulin pada pasien terinfeksi STH maupun tidak, <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , campuran	pasien terinfeksi STH memiliki sensitivitas insulin yang lebih baik namun tidak signifikan (p=0,075)

7. Hookworm infection induces glycometabolic modulation in South Indian individuals with type 2 diabetes ⁹³	subjek pasien T2DM yang terinfeksi cacing tambang, 35 partisipan dan tidak terinfeksi 35 partisipan	parameter glikometabolik pada pasien T2DM yang terinfeksi dan tidak	pasien terinfeksi memiliki kadar gula darah random dan glycated hb yang lebih rendah dibandingkan yang tidak, disertai dengan berkurangnya adiponektin, adipsin, c-peptida, insulin, glukagon. namun pasien terinfeksi memiliki kadar visvatin dan inkretin yang meningkat. perubahan ini tidak terlihat setelah terapi antihelmin.
8. Metabolic Consequences of Concomitant Strongyloides stercoralis Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ⁸⁵	subjek pasien T2DM yang terinfeksi <i>S. stercoralis</i> , 60 orang serta 58 orang tidak terinfeksi	hemoglobin A1c, glukosa, insulin, glukagon, adipositokin, dan T-helper (TH) 1-, 2-, and 17-associated cytokines pada individu terinfeksi <i>S. stercoralis</i> serta setelah terapi antihelmin	pada pasien terinfeksi terjadi modulasi signifikan parameter sitokin, glikemik, hormonal terkait T2DM yang berbalik setelah terapi antihelmin
9. Effect of experimental hookworm infection on insulin resistance in people at risk of Type 2 Diabetes: a randomized, placebo-controlled trial ⁸²	RCT infeksi <i>N. americanus</i> pada 45 partisipan berisiko T2DM	gula darah puasa, HOMA-IR pasien diinfeksi <i>N. americanus</i> atau placebo	perbaikan resistensi insulin, HOMA-IR menurun pada pasien terinfeksi
10. Imported Strongyloides stercoralis infection and diabetes mellitus and other metabolic diseases: Is there any association? ⁹⁴	Case-control observational retrospective study, 95 pasien terinfeksi <i>S. stercoralis</i> dan 83 tidak terinfeksi	rekam medik yakni data epidemiologi dan klinis	tidak terdapat hubungan signifikan infeksi cacing dengan DM maupun gangguan metabolik lain
11. Geohelminth Positive Adolescents and Adults for interlink with Interleukin-10,	41 subjek usia 11 tahun keatas	IL-10 via ELISA, kadar kolesterol via CHOD-PAP, <i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i>	subjek terinfeksi memiliki kadar IL-10, kolesterol total ($p < 0,05$), dan gula darah puasa yang lebih rendah



Cholesterol and Blood Glucose Level ⁸⁹			
12.	Exploring The Link Between Interleukin-10, Cholesterol, and Blood Glucose Levels in Geohelminth-positive Adolescents and Adults: A Comparative Study ⁹⁵	150 partisipan usia 12-45 tahun,	Kadar IL-10, gula darah pada subjek terinfeksi cacing cambuk, gilig, tambang
			korelasi positif antara kadar IL-10 dengan gula darah puasa (p=0,005 pada remaja, p=0,019 pada dewasa) dan kolesterol namun kurang signifikan
13.	Relationship Between Interleukin-10, Cholesterol and Blood Glucose Levels in Geohelminth Positive Adolescents and Adults ⁹⁰	41 partisipan terinfeksi dan 41 tidak terinfeksi, usia 11-65 tahun	Kadar IL-10, kolesterol total, gula darah puasa
			Kadar kolesterol total dan gula darah puasa subjek terinfeksi lebih rendah (p<0,05)



4.3 Karakteristik Studi

Total 13 artikel yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam tinjauan. Lokasi penelitian dari artikel yang dikaji berbeda-beda, di antaranya Indonesia, Uganda, India, Australia, Spanyol, dan Brazil. Artikel yang dikaji merupakan artikel yang dipublikasikan tahun 2019-2024 sesuai dengan kriteria inklusi. Desain penelitian pada artikel yang dikaji yakni enam case control, artikel cohort, dua cross sectional, dan dua artikel randomized controlled trial. Selain itu terdapat satu penelitian eksperimental dan satu komparatif.

Penelitian yang menilai apakah subjek terinfeksi cacing usus menggunakan metode direct iodine, Kato Katz, maupun PCR. Hampir semua subjek terinfeksi memiliki intensitas infeksi ringan. Sedangkan pemeriksaan kadar gula darah dilakukan dengan alat multi check, ataupun melalui tes darah dengan metode hexokinase, . Pengecekan kolesterol digunakan CHOD-PAP, spektrometri, . Data di analisis dengan uji t test, Chi-Square, Mann-Whitney U test, Wilcoxon, dan dinormalisasi dengan metode Holm. Digunakan confidence interval 95%, nilai α 0,05.

4.4 Hubungan Infeksi Cacing Usus dengan Kadar Gula dan Lemak Darah

Berdasarkan tinjauan yang dilakukan, didapatkan 9 dari 13 artikel menunjukkan korelasi negatif antara infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah, sehingga infeksi cacing usus dapat berefek protektif terhadap kadar gula dan lemak darah. Berikut ringkasan studi dalam tabel 4.3.

Tabel 4.3: Ringkasan Studi

No.	Author	Jenis Penelitian	Tahun	Negara	Dislipidemia	Diabetes
1.	da Silva VJ, Dias SRC, Alves WP, Furtado LFV, Serafim LR, Moreira TB, et al. ⁸⁴	Experimental	2019	Brazil	HDL ↓	
2.	Rajamanickam A, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla C, Thiruvengadam K, Nutman TB, et al. ⁸⁵	Case control	2019	India	Kolesterol ↓	HOMA-IR ↓, Insulin ↓
3.	Sanya RE, Webb EL, Zziwa C, Kizindo R, Sewankambo M, et al. ⁸⁶	Cluster randomized trial	2020	Uganda	LDL ↓	
4.	Sanya RE, Irene AB, Nampijja M, Zziwa C, Nanyunja C, Nsubuga D, et al. ⁸⁷	Comparative cross sectional	2020	Uganda	Tidak signifikan	Tidak signifikan
5.	Pratama MRS, Nurhayati N, Nurhajjah S. ⁸⁸	Analytic case control study	2020	Indonesia	Kolesterol total ↓	
6.	Chuinsiri N. ⁸⁹	Case control	2020	Indonesia	II-10-TC ↓	II-10-GDP ↓
7.	Nurhayati N, Hasmiwati H, Eka Novita ⁹¹	Analitik, Case control study	2021	Indonesia	Kolesterol ↓	
8.	Ambon SMA, Irawati N, Almurdi A. ⁹²	Comparative cross sectional	2021	Indonesia		Tidak signifikan
9.	Dasan B, Rajamanickam A, Munisankar S, Menon PA, Ahamed SF, Nott S, et al. ⁹³	Case control	2023	India		Glukosa ↓, Insulin ↓, HbA1c ↓
10.	Pierce DR, McDonald M, Merone L, Becker L, Thompson F, Lewis C, et al. ⁸²	2-year randomised, double-blinded clinical trial	2023	Australia	Berat badan ↓	GDP ↓, Resistensi insulin ↓
11.	Salvador F, Galvis D, Treviño B, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Serre-Delcor N, et al. ⁹⁴	Observational case control study	2023	Spanyol	Tidak signifikan	Tidak signifikan
12.	Darwin N, Jonson E. ⁹⁵	Comparative study	2023	Indonesia	Tidak signifikan	Tidak signifikan
13.	Nurhayati N, Irawati N, Darwin E, Lipoeto NI. ⁹⁰	Case control	2020	Indonesia	II-10-TC ↓	II-10-GDP ↓

BAB 5

PEMBAHASAN

5.1 Hubungan Infeksi Cacing Usus dengan Kadar Gula dan Lemak Darah

Infeksi cacing usus berhubungan signifikan dengan resistensi insulin, diabetes, dan dislipidemia. Kadar GDP (gula darah puasa) dan kolesterol darah pada subjek positif infeksi cacing usus cenderung lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang tidak terinfeksi. Terdapat mekanisme yang mempengaruhi resistensi insulin. Infeksi cacing usus yang kronis dapat mempengaruhi kadar gula darah karena modulainya terhadap host demi mekanisme survival. Kemudian, respon imun host juga dimodulasi hingga menekan reaksi pro-inflamasi, cenderung didominasi Th2 dan Treg *associated*, dan juga makrofag tipe 2. Sitokin anti-inflamasi juga disekresikan, di antaranya IL-10, dan TGF- β , sehingga memodulasi respon inflamasi.

5.1.1 *Ascaris lumbricoides*

Studi ini menemukan infeksi cacing gelang berhubungan negatif dengan kadar gula dan lemak darah. Studi menunjukkan angka kadar gula dan lemak darah pada populasi endemik terinfeksi cacing *ascaris* lebih rendah; namun pada studi lain ditemukan jumlah parasit lebih tinggi pada penderita kadar gula dan lemak darah. Studi lain menemukan subjek yang terinfeksi memiliki kadar kolesterol yang lebih rendah. Terdapat pula studi yang menemukan sensitivitas insulin yang lebih baik. Selain itu, juga ditemukan kadar IL-10 dan GDP yang lebih rendah.^{88,89,91,92,95}

5.1.2 Cacing Tambang

Studi ini menemukan infeksi cacing tambang berefek protektif terhadap patofisiologi kadar gula dan lemak darah, terlihat dari perubahan indeks glikemik, hormon pankreas, adiposit, sitokin. Infeksi cacing tambang memodulasi komponen imun yang berperan dalam inflamasi, terjadi peningkatan respon Th2.

Ditemukan kadar kolesterol yang lebih rendah, GDR, insulin, glukagon, c-peptida yang berkurang namun berbalik setelah terapi antihelmin. Didapatkan pula korelasi positif IL-20 dan GDP. Percobaan *A. ceylanicum* pada hamster menemukan peningkatan trigliserida dan kolesterol, serta penurunan HDL dan uptake glukosa.^{82,84,93}

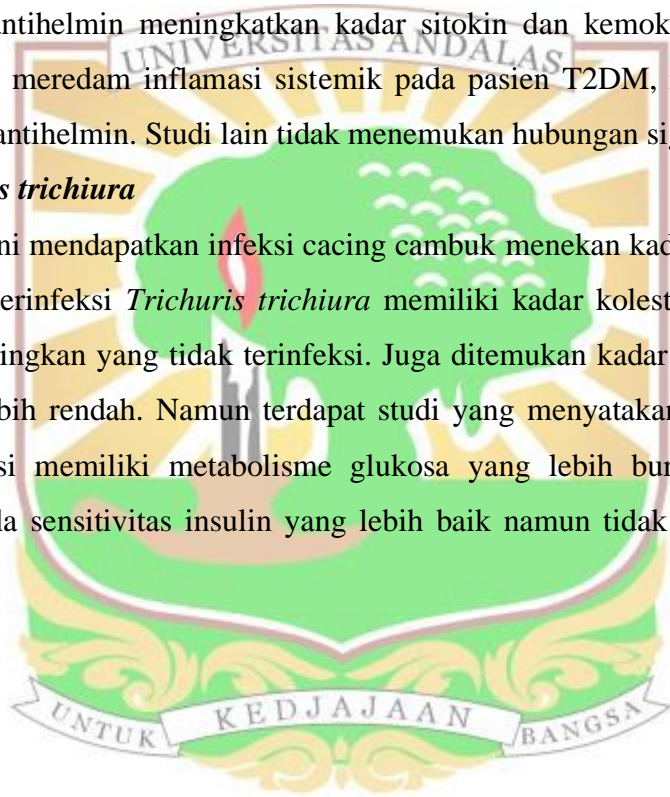
5.1.3 *Strongyloides stercoralis*

Studi ini menemukan bahwa infeksi *Strongyloides stercoralis* juga berefek protektif terhadap kadar gula dan lemak darah, namun parameter metabolik kembali setelah terapi antihelmin. Walau demikian, infeksi *S. stercoralis* memodulasi indeks glikemik, kadar insulin, hormon, kemokin dan sitokin yang terlibat dalam patofisiologi diabetes dan dislipidemia. ^{18,85-87,96}

Pasien terinfeksi mengalami modulasi signifikan sitokin, glukosa, serta hormon yang terkait penyakit T2DM namun kembali setelah terapi antihelmin. Kadar sitokin proinflamasi cenderung berkurang secara signifikan, terkecuali IL-1Ra. Terapi antihelmin meningkatkan kadar sitokin dan kemokin keseluruhan. Infeksi cacing meredam inflamasi sistemik pada pasien T2DM, namun berbalik setelah terapi antihelmin. Studi lain tidak menemukan hubungan signifikan. ⁹⁴

5.1.4 *Trichuris trichiura*

Studi ini mendapatkan infeksi cacing cambuk menekan kadar lemak darah. Subjek yang terinfeksi *Trichuris trichiura* memiliki kadar kolesterol yang lebih rendah dibandingkan yang tidak terinfeksi. Juga ditemukan kadar IL-10 dan gula darah yang lebih rendah. Namun terdapat studi yang menyatakan bahwa subjek yang terinfeksi memiliki metabolisme glukosa yang lebih buruk. Selain itu, ditemukan pula sensitivitas insulin yang lebih baik namun tidak signifikan. ^{87-89,91,92}



BAB 6

PENUTUP

6.1 Simpulan

Berdasarkan tinjauan yang dilaksanakan, ditarik simpulan sebagai berikut:

1. Infeksi cacing usus dapat berefek protektif terhadap diabetes, dengan menurunkan kadar glukosa, perbaikan HOMA-IR dan/atau resistensi insulin.
2. Infeksi cacing usus dapat berefek protektif terhadap dislipidemia dengan menurunkan kadar kolesterol, maupun meningkatnya IL-10 yang menekan respon pro-inflamasi.
3. Sebagian besar hubungan infeksi cacing usus dengan kadar gula dan lemak darah menunjukkan hubungan negatif, terjadi penurunan kadar kolesterol maupun gula darah, serta perbaikan sensitivitas insulin.
4. Jenis cacing geohelminth yang berhubungan signifikan terhadap kadar gula dan lemak darah adalah cacing tambang, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, dan *Trichuris trichiura*.
5. Kejadian diabetes dan dislipidemia berhubungan terbalik dengan infeksi cacing usus.

6.2 Implikasi dan Rekomendasi

Berdasarkan penelusuran yang sudah dilaksanakan, disimpulkan bahwa infeksi STH dapat memberikan efek protektif terhadap diabetes dan dislipidemia dengan menurunkan kadar gula dan lemak darah. Penulis berharap ke depannya dapat dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai faktor lainnya yang mempengaruhi kejadian diabetes dan dislipidemia oleh infeksi STH serta molekul cacing yang berefek protektif terhadap diabetes dan dislipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30278295>
2. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2022 Nov 10];23(2):786. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35054972>
3. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 7];43(1):1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582089/>
4. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018. World Health Organization [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 14];223. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/274512>
5. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018 Feb 26 [cited 2022 Jul 14];20(2):12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0812-z>
6. Listyandini R, Pertiwi FD, Riana DP. Asupan Makan, Stress, dan Aktivitas Fisik Dengan Sindrom Metabolik Pada Pekerja di Jakarta. *AN-Nur: Jurnal Kajian dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*. 2020;1(1):19–32.
7. Kementrian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Riset Kesehatan Dasar [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 14]; Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
8. Frew JW. The hygiene hypothesis, old friends, and new genes. *Front Immunol*. 2019;10(MAR):388.
9. Bach JF. Revisiting the Hygiene Hypothesis in the Context of Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021 Jan 28;11.
10. Garn H, Potaczek DP, Pfefferle PI. The Hygiene Hypothesis and New Perspectives—Current Challenges Meeting an Old Postulate. *Front Immunol*. 2021 Mar 18;12:847.
11. Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, Garn H. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2022 Jul 19];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.635935/full>
12. Langgartner D, Lowry CA, Reber SO. Old Friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Arch*. 2019 Feb 7;471(2):237–69.
13. Reis-Costa A, Belew GD, Viegas I, Tavares LC, Meneses MJ, Patrício B, et al. The Effects of Long-Term High Fat and/or High Sugar Feeding on Sources of Postprandial Hepatic Glycogen and Triglyceride Synthesis in

- Mice. *Nutrients* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Jul 31];16(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39064628/>
14. Khudhair Z, Alhallaf R, Eichenberger RM, Whan J, Kupz A, Field M, et al. Gastrointestinal Helminth Infection Improves Insulin Sensitivity, Decreases Systemic Inflammation, and Alters the Composition of Gut Microbiota in Distinct Mouse Models of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11:606530. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33613446/>
 15. Ryan SM, Eichenberger RM, Ruscher R, Giacomini PR, Loukas A. Harnessing helminth-driven immunoregulation in the search for novel therapeutic modalities. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Dec 23];16(5):e1008508. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008508>
 16. Loke P, Lee SC, Oyesola OO. Effects of helminths on the human immune response and the microbiome. *Mucosal Immunology* 2022 [Internet]. 2022 Jun 22 [cited 2022 Nov 20];1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41385-022-00532-9>
 17. White MPJ, McManus CM, Maizels RM. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Nov 21];160(3):248–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13190>
 18. Rajamanickam A, Munisankar S, Menon PA, Dolla C, Nutman TB, Babu S. Helminth Mediated Attenuation of Systemic Inflammation and Microbial Translocation in Helminth-Diabetes Comorbidity. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10:431. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984066/>
 19. Hussaarts L, García-Tardón N, Van Beek L, Heemskerk MM, Haeberlein S, Van Der Zon GC, et al. Chronic helminth infection and helminth-derived egg antigens promote adipose tissue M2 macrophages and improve insulin sensitivity in obese mice. *FASEB Journal*. 2015 Jul 1;29(7):3027–39.
 20. Su C, Su L, Li Y, Long SR, Chang J, Zhang W, et al. Helminth-induced alterations of the gut microbiota exacerbate bacterial colitis. *Mucosal Immunol*. 2018 Jan 1;11(1):144–57.
 21. Morimoto M, Azuma N, Kadowaki H, Abe T, Suto Y. Regulation of type 2 diabetes by helminth-induced Th2 immune response. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2017;78(12):1855–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27665994/>
 22. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2024 Jan 27];43(4):611–53. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/43/4/611/6408399>

23. Moyat M, Coakley G, Harris NL. The interplay of type 2 immunity, helminth infection and the microbiota in regulating metabolism. *Clin Transl Immunology*. 2019 Jan 1;8(11).
24. Brett Finlay B, Amato KR, Azad M, Blaser MJ, Bosch TCG, Chu H, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6).
25. Rohman MS. Patogenesis dan Terapi Sindroma Metabolik. *Indonesian Journal of Cardiology [Internet]*. 2007 [cited 2022 Mar 25];28(2):160–8. Available from: <https://www.ijconline.id/index.php/ijc/article/view/261>
26. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. *StatPearls [Internet]*. 2023 Jun 21 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
27. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. 2023 Jun 23 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
28. Boucher J, Kleinridders A, Ronald Kahn C. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Jan;6(1).
29. Barszcz G, Bartusik-Aebischer D, Aebischer D. Insulin. *The Biochemical Guide to Hormones [Internet]*. 2023 Jul 10 [cited 2024 Mar 8];103–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>
30. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev [Internet]*. 2018 Oct 10 [cited 2024 Mar 8];98(4):2133. Available from: [/pmc/articles/PMC6170977/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170977/)
31. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan 1;36(1):14–20.
32. Boden G. Free fatty acids (FFA), a link between obesity and insulin resistance. *Front Biosci*. 1998;3.
33. Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277–304.
34. Arner P, Rydén M. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. *Obes Facts [Internet]*. 2015 Apr 24 [cited 2024 Mar 8];8(2):147. Available from: [/pmc/articles/PMC5644864/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644864/)
35. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res [Internet]*. 2020 May 5 [cited 2024 Mar 8];126(11):1549. Available from: [/pmc/articles/PMC7250139/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3250139/)
36. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010.
37. Tracey EF, McDermott RA, McDonald MI. Do worms protect against the metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct 1;120:209–20.

38. Rennie C, Fernandez R, Donnelly S, McGrath KC. The Impact of Helminth Infection on the Incidence of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Oct 17];12:728396. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.728396/full>
39. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020 Nov 1;12(11):1–21.
40. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022 Aug 1;16(8):102581.
41. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.
42. Jacobsen AP, Whelton SP, Blumenthal RS, Mcevoy JW. Dyslipidemia. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease [Internet]. 2024 Mar 4 [cited 2024 Jul 31];476–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
43. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];176(6):ITC81–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37307585/>
44. Wiggins BS, Dixon D, Bellone J, Gasbarro N, Marrs JC, Tran R. Key Articles and Guidelines in the Management of Dyslipidemia: 2019 Update. *J Pharm Pract* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];33(6):882–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401932/>
45. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 31];25(9):771–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29998913/>
46. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Nov 24];118(4):1311–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382743>
47. Wiryadana KA, Ardyan W, Putra S, Diah P, Rahayu S, Pradnyana M, et al. Risk factors of soil-transmitted helminth infection among elementary school students. *Paediatr Indones* [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2022 Nov 24];57(6):295–302. Available from: <https://www.paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/1571>
48. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):252–65.

49. Bundy DAP, de Silva N, Brooker S. Intestinal Nematodes: Ascariasis. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease: Ninth Edition*. 2012;804–7.
50. CDC - DPDx - Ascariasis [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/ascariasis/index.html>
51. de Lima Corvino D, Fernandez A, Romero MV. Ascariasis. *Encyclopedia of Food Safety, Second Edition, Volume 1-4*. 2023 Jan 1;1–4(3):V2-547-V2-555.
52. Corvino DF de L, Horrall S. Ascariasis. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2024 Jul 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430796/>
53. Conterno LO, Turchi MD, Corrêa I, Monteiro de Barros Almeida RA. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2024 Jul 31];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289194/>
54. Hon KL, Leung AKC. An update on the current and emerging pharmacotherapy for the treatment of human ascariasis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2024 Feb 19 [cited 2024 Jul 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38372051/>
55. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Human Ascariasis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2024 Jul 31];14(2):133–45. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/107929>
56. Elizalde-Velázquez LE, Schlosser-Brandenburg J, Laubschat A, Oser L, Kundik A, Adjah J, et al. Th2-biased immune responses to body migrating *Ascaris* larvae in primary infection are associated with pathology but not protection. *Scientific Reports* 2024 14:1 [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2024 Jul 31];14(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-65281-0>
57. Else KJ, Keiser J, Holland C V., Grenicis RK, Sattelle DB, Fujiwara RT, et al. Whipworm and roundworm infections. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 [Internet]. 2020 May 28 [cited 2024 Jul 18];6(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0171-3>
58. Ghodeif AO, Jain H. Hookworm. *Medical Parasitology* [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2024 Jul 31];21–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546648/>
59. Chapman PR, Giacomini P, Loukas A, McCarthy JS. Experimental human hookworm infection: a narrative historical review. Cotton J, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Dec 9 [cited 2021 Dec 23];15(12):e0009908. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009908>

60. Doolan R, Bouchery T. Hookworm infections: Reappraising the evidence for a role of neutrophils in light of NETosis. *Parasite Immunol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];44(6). Available from: [/pmc/articles/PMC9285577/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966835/)
61. Viswanath A, Yarrarapu SNS, Williams M. *Trichuris trichiura* Infection. *StatPearls* [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2024 Jul 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507843/>
62. Summers RW, Elliot DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock J V. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005 Jan;54(1):87–90.
63. Kang SA, Choi JH, Baek KW, Lee DI, Jeong MJ, Yu HS. *Trichinella spiralis* infection ameliorated diet-induced obesity model in mice. *Int J Parasitol* [Internet]. 2021 Jan;51(1):63–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32966835>
64. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock J V. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):825–32.
65. Bundy DAP, Cooper ES, Brooker S. Nematodes Limited to the Intestinal Tract (*Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Capillaria philippinensis* and *Trichostrongylus* spp.). *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease: Ninth Edition*. 2013 Jan 1;797–803.
66. Ebner F, Hepworth MR, Rausch S, Janek K, Niewianda A, Kühl A, et al. Therapeutic potential of larval excretory/secretory proteins of the pig whipworm *Trichuris suis* in allergic disease. *Allergy*. 2014 Nov 1;69(11):1489–97.
67. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J, Bloomfield S, Lane WG, et al. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2022 Jul 21];36(4):402–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2222.2006.02463.x>
68. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, et al. Mechanisms of Disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2006 3:5 [Internet]. 2006 May [cited 2022 Jul 22];3(5):275–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpgasthep0471>
69. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007 Jun 27;212(6):441–52.
70. Rook GAW. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: The broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology*. 2009 Jan;126(1):3–11.
71. Sironi M, Clerici M. The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes Infect*. 2010 Jun 1;12(6):421–7.

72. Bloomfield SF, Rook GAW, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: New perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jul 19];136(4):213–24. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1757913916650225>
73. Weinstock J V., Elliott DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2022 Jul 23];15(1):128–33. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/15/1/128/4647656>
74. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2022 Jul 23];33(10):2277–84. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/33/10/2277/28104/Obesity-Diabetes-and-Gut-Microbiota-The-hygiene>
75. Gazzinelli-Guimaraes PH, Nutman TB. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Research* 2018 7:1685 [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2022 Nov 28];7:1685. Available from: <https://f1000research.com/articles/7-1685>
76. de Ruiter K, Tahapary DL, Sartono E, Soewondo P, Supali T, Smit JWA, et al. Helminths, hygiene hypothesis and type 2 diabetes. *Parasite Immunol*. 2017 May 1;39(5).
77. Al Amin ASM, Wadhwa R. Helminthiasis. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.
78. Mourão Dias Magalhães L, Silva Araújo Passos L, Toshio Fujiwara R, Lacerda Bueno L. Immunopathology and modulation induced by hookworms: From understanding to intervention. *Parasite Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jul 31];43(2):e12798. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pim.12798>
79. Coomes SM, Pelly VS, Kannan Y, Okoye IS, Czieso S, Entwistle LJ, et al. IFN γ and IL-12 Restrict Th2 Responses during Helminth/Plasmodium Co-Infection and Promote IFN γ from Th2 Cells. *PLoS Pathog* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Jul 8];11(7):e1004994. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004994>
80. Gocher-Demske AM, Cui J, Szymczak-Workman AL, Vignali KM, Latini JN, Pieklo GP, et al. IFN γ -induction of TH1-like regulatory T cells controls antiviral responses. *Nature Immunology* 2023 24:5 [Internet]. 2023 Mar 16 [cited 2024 Jul 8];24(5):841–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-023-01453-w>
81. Wahyuni IN, Setiawan JS, Andrean D, Ptt D, Kesehatan F, Ilmu I, et al. Dampak Infeksi Soil Transmitted Helminth Terhadap Profil Darah Pada Petugas Kebersihan. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya* [Internet]. 2023 Dec 29 [cited 2024 Mar 20];4(2):2023.

Available from:

<https://www.jurnal.iik.ac.id/index.php/journalsintesis/article/view/156>

82. Pierce DR, McDonald M, Merone L, Becker L, Thompson F, Lewis C, et al. Effect of experimental hookworm infection on insulin resistance in people at risk of type 2 diabetes. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 7];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37495576/>
83. Sanya RE, I AB, Nampijja M, Zziwa C, Nanyunja C, Nsubuga D, et al. Contrasting impact of rural, versus urban, living on glucose metabolism and blood pressure in Uganda. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2020;5:39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875121/>
84. da Silva VJ, Dias SRC, Alves WP, Furtado LFV, Serafim LR, Moreira TB, et al. Hookworm infection aggravates metabolic disorder in obesity. *Mol Biochem Parasitol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 7];232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306675/>
85. Rajamanickam A, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla C, Thiruvengadam K, Nutman TB, et al. Metabolic Consequences of Concomitant *Strongyloides stercoralis* Infection in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;69(4):697–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407548/>
86. Sanya RE, Webb EL, Zziwa C, Kizindo R, Sewankambo M, Tumusiime J, et al. The Effect of Helminth Infections and Their Treatment on Metabolic Outcomes: Results of a Cluster-Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jul 27 [cited 2024 Mar 20];71(3):601–13. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/3/601/5556806>
87. Sanya RE, Andia Biraro I, Nampijja M, Zziwa C, Nanyunja C, Nsubuga D, et al. Contrasting impact of rural, versus urban, living on glucose metabolism and blood pressure in Uganda. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 1];5. Available from: <https://pmc/articles/PMC7447960/>
88. Pratama MRS, Nurhayati N, Nurhajjah S. Perbedaan Kadar Kolesterol Total pada Anak yang Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi Intestinal Geohelminth. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2024 Mar 20];9(1S). Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/1156>
89. Chuinsiri N. Geohelminth Positive Adolescents and Adults for interlink with Interleukin-10, Cholesterol and Blood Glucose Levels. *SSR Inst Adv Res Med Sci*. 2020;01(1):45–50.
90. Nurhayati N, Irawati N, Darwin E, Lipoeto NI. Relationship Between Interleukin-10, Cholesterol and Blood Glucose Levels in Geohelminth Positive Adolescents and Adults. *Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2019 Dec 15 [cited 2024 Aug 1];20(1):18–23. Available from: <https://www.scialert.net/abstract/?doi=jms.2020.18.23>

91. Nurhayati N, Hasmiwati H, Novita E. Hubungan Infeksi Soil Transmitted Helminth dengan Kadar Kolesterol Darah Pada Anak dan Dewasa di Daerah Endemik Kecacingan Sumatera Barat. *JURNAL KESEHATAN PERINTIS* (Perintis's Health Journal). 2021 Jun 30;8(1):12–6.
92. Ambon SMA, Irawati N, Almurdi A. Relationship between Soil-Transmitted Helminths Infection and Insulin Sensitivity in Adults at Padang City. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2024 May 7];7(2):84–8. Available from: <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JAMS/article/view/24117>
93. Dasan B, Rajamanickam A, Munisankar S, Menon PA, Ahamed SF, Nott S, et al. Hookworm infection induces glycometabolic modulation in South Indian individuals with type 2 diabetes. *IJID regions* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 7];9:18–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37745942>
94. Salvador F, Galvis D, Treviño B, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Serre-Delcor N, et al. Imported *Strongyloides stercoralis* infection and diabetes mellitus and other metabolic diseases: Is there any association? *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 7];28(3):232–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13853>
95. Darwin N, Jonson E. Exploring The Link Between Interleukin-10, Cholesterol, and Blood Glucose Levels in Geohelminth-positive Adolescents and Adults: A Comparative Study. *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2023 May 23 [cited 2024 May 7];3(05):18–24. Available from: <https://frontlinejournals.org/journals/index.php/fmospj/article/view/355>
96. Rajamanickam A, Munisankar S, Dolla C, Menon PA, Thiruvengadam K, Nutman TB, et al. Helminth infection modulates systemic pro-inflammatory cytokines and chemokines implicated in type 2 diabetes mellitus pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Mar 1;14(3).

Lampiran 1 Hasil Turnitin

Skripsi Cahya Hanifa

ORIGINALITY REPORT

13%	13%	13%	11%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	journals.plos.org Internet Source	2%
2	Submitted to Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Student Paper	2%
3	repository.unhas.ac.id Internet Source	1%
4	www.frontiersin.org Internet Source	1%
5	Submitted to Wageningen University Student Paper	1%
6	jurnal.umsu.ac.id Internet Source	1%
7	Submitted to Ho Chi Minh University of Technology and Education Student Paper	1%
8	jurnal.stikesperintis.ac.id Internet Source	1%
9	Submitted to University of Exeter Student Paper	1%
10	Submitted to University of Kent at Canterbury Student Paper	1%
11	www.wjgnet.com Internet Source	1%
12	Submitted to Queen Mary and Westfield College Student Paper	1%
13	researchonline.jcu.edu.au Internet Source	1%

Exclude quotes On
Exclude bibliography Off

Exclude matches < 1%