



**OVALOSITOSIS PADA PENDUDUK
DI DAERAH ENDEMIS MALARIA
(Studi kasus di desa Tanjung Tirta Banjarnegara)**

TUMPAL YANSEN SIHOMBING

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
1999**

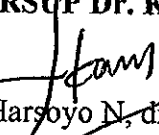
**Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Anak**

**HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

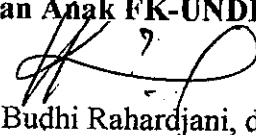
Disetujui untuk diajukan
Semarang, Juni 1999

**Ketua Bagian
Ilmu Kesehatan Anak FK-UNDIP/
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang**

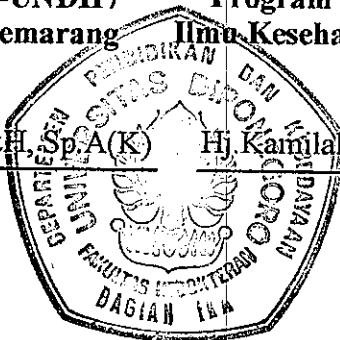
**Ketua Program Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I
Ilmu Kesehatan Anak FK-UNDIP Semarang**


DR. H. Harsoyo N, dr, DTM&H, Sp.A(K)

NIP. 130 324 167


Hj. Kamilah Budhi Rahardjani, dr, Sp.A(K)

NIP. 130 354 868



HALAMAN PENGESAHAN

**JUDUL PENELITIAN : OVALOSITOSIS PADA PENDUDUK
DI DAERAH ENDEMIS MALARIA
(Studi kasus desa Tanjung Tirta Banjarnegara)**

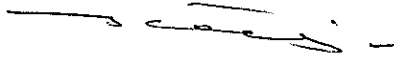
RUANG LINGKUP : HEMATOLOGI

PELAKSANA PENELITIAN :

Nama : Tumpal Yansen Sihombing, dr
NIP : 140.229.991
Pangkat/Golongan : Penata/III^C
Tempat Penelitian : Desa Tanjung Tirta Kecamatan Punggelan
Kabupaten Banjarnegara
Pembimbing penelitian : Prof. Dr. Ag. Soemantri, dr, Sp.AK.
Bambang Sudarmanto, dr, Sp.A
Jangka waktu penelitian : 6 bulan
Sumber Biaya : Sendiri

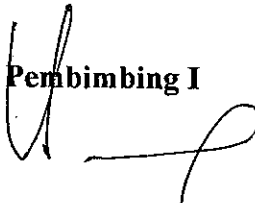
Semarang, Juni 1999

Peneliti


Tumpal Yansen Sihombing, dr
NIP. 140.229.991

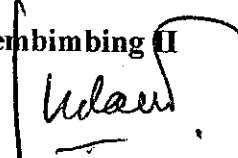
DISETUJUI OLEH:

Pembimbing I


Prof. Dr. Ag. Soemantri, dr, Sp.A(K)

NIP. 130.237.480

Pembimbing II


Bambang Sudarmanto, dr, Sp.A

NIP. 140.154.822

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan tugas akhir Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, maka setiap peserta program harus melakukan penelitian.

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan kasih karuniaNya saja, sehingga saya dapat menyelesaikan tugas penelitian yang berjudul: **OVALOSITOSIS PADA PENDUDUK DI DAERAH ENDEMIS MALARIA (STUDI KASUS DI DESA TANJUNG TIRTA, BANJAR-NEGARA)**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya ovalositosis dan hubungannya dengan parasit malaria pada darah penduduk di daerah dataran tinggi/perbukitan yang merupakan daerah HCI malaria.

Pada kesempatan ini peneliti menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya ucapkan terima kasih kepada Prof. DR. Moeladi, SH selaku Rektor Universitas Diponegoro periode 1994-1998 dan Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro periode 1998 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Prof. Dr. Soebowo, SpPA sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1993-1996 dan kepada Dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1996 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan serta mengizinkan peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spasialis I di Bagian SMF Kesehatan Anak.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Dr. Anityo Mochtar, SpPD, SpJP selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1992-1996 dan kepada Dr. Sulaeman, SpA, MM, MKes, selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi periode 1996 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti mengikuti

Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang dan melakukan penelitian di RSUP Dr.Kariadi.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr. Hardiman Sastrosoebroto, SpAK selaku Kepala Laboratorium IKA FK UNDIP/UPF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1992-1995 dan juga kepada Prof. DR. Dr. I. Sudigbia, SpAK selaku Ketua Bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 1995-1997 selanjutnya kepada DR. Dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK selaku ketua Bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1997 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan peneliti untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian pula kepada Prof. DR. Dr. Hariyono Suyitno, SpAK peneliti mengucapkan terima kasih selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spaesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang sejak kami masuk sampai Pebruari 1997, yang telah memberikan kesempatan peneliti mengikuti Program Pendidikan Spesialis I, serta memberikan bimbingan, petunjuk dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti pendidikan serta diijinkannya peneliti melakukan penelitian dengan judul tersebut diatas. Selanjutnya kepada Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang, serta Dr. P.W. Irawan, SpAK, MKes, selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu selama mengikuti pendidikan.

Secara khusus saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. DR. Dr. Ag. Soemantri H, SpAK dan Dr. Bambang Sudarmanto, SpA selaku pembimbing yang secara terus menerus memberikan masukan, pengarahan dan limpahan ilmu saat penelitian maupun dalam penyusunan penelitian ini. Tak lupa terimakasih kepada Masako Kimura (Bagian Antropologi

University of Tokyo), yang telah membantu penyediaan fasilitas untuk pemeriksaan biologi molekuler dengan PCR.

Demikian pula kepada Dr. Sidhartani Zain, SpAK, MSc selaku pembimbing metodologi penelitian dan Dr. Wahyu Rochadi, MSc yang telah membantu analisis data penelitian serta Dr. Dwi Wastoro D, SpA selaku dosen wali yang telah banyak membimbing selama peneliti menyelesaikan pendidikan.

Terima kasih pula saya sampaikan kepada yang terhormat guru-guru saya: Prof. Dr. Moeljono S Trastotenojo, SpAK; Prof. DR. Dr. Lydia Kristanti, SpAK; Dr. Soetadji Notoatmodjo, SpA, MPH; Dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK; Dr. Budi Santosa, SpAK; Dr. Rochmanadji W, SpAK, MARS; Dr. Tjipta Bahtera, SpAK; Dr. Soetono, SpA; Dr. Moedrik Tamam, SpAK; Dr. M. Sholeh Kosim, SpAK; Dr. Rudy Susanto, SpAK; Dr. Hartantyo, SpA; Dr. Herawati Juslam, SpA; Dr. Hendriani Selina, SpA; Dr. YC. Susanto, SpA; Dr. Agus Priyatna, SpA; Dr. Asri Purwanti, SpA; Dr. Elly Deliana, SpA; Dr. Ismail Sangaji, SpA yang telah memberikan bimbingan, dorongan dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Dr. Marbaniati selaku Kepala Dinas Kesehatan Banjarnegara, Dr. Yvonne Sukri, Kepala Puskesmas Punggelan II beserta staf, Kepala Desa Tanjung Tirta serta perangkatnya dan khususnya kepada Tri Wahyuningsih selaku bidan desa di desa Tanjung Tirta dan Bapak Dirin selaku juru imunisasi di desa Tanjung Tirta beserta masyarakat Tanjung Tirta, atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

Kepada seluruh teman sejawat baik yang telah menyelesaikan pendidikan maupun yang sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang terutama teman sejawat satu angkatan Januari 1995, dr. Gatot Irawan Sarosa, dr. Heru Muryawan, dr. Josef Setia Budi serta dr. Elijawati, peneliti mengucapkan terima kasih atas kerja sama dan saling pengertian yang diberikan selama ini.

Kepada segenap para medis dan karyawan di Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja samanya selama peneliti mengikuti pendidikan.

Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga peneliti sampaikan kepada ayahanda TP Sihombing dan ibunda SA Hutabarat yang telah membesarkan, mendidik serta memberikan semangat dan doa selama peneliti mengikuti pendidikan hingga dapat menyelesaikan penelitian ini. Kepada ayah mertua Prof. Dr. Moeljono S. Trastotenojo dan ibu mertua Widoretno, terimakasih atas perhatian dan doa restunya selama ini.

Kepada istriku yang tercinta Retno Sawitri serta kedua anakku yang tersayang Nydia Rena Benita Sihombing dan Andre Evan Sihombing yang dengan penuh pengertian, pengorbanan yang tak terhingga serta kesabaran yang luar biasa yang kalian berikan selama ini, peneliti mengucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Akhir kata peneliti merasa bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa yang akan datang.

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih selalu melimpahkan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juni 1999

Peneliti

DAFTAR ISI

Halaman pengesahan	i
Kata pengantar	ii
Daftar isi	vi
Daftar singkatan	viii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	x
Abstrak	xi
Abstract	xii
Bab I. Pendahuluan	1
A. Latar belakang	1
1. Ovalositosis	1
2. Profil desa Tanjung Tirta dan Kabupaten Banjarnegara	2
B. Rumusan masalah	5
C. Tujuan penelitian	5
D. Manfaat hasil penelitian	6
Bab II. Tinjauan pustaka	7
A. Southeast Asian Ovalocytosis	5
1. Insidens	7
2. Geografi	8
3. Morfologi	8
4. Gambaran klinis	10
B. Malaria	11
Bab III. Kerangka teori	13
Bab IV. Kerangka konseptual	14

Bab V.	Metodologi penelitian	15
A.	Ruang lingkup	15
B.	Rancangan penelitian	15
C.	Unit analisis	15
D.	Waktu penelitian	15
F.	Kriteria inklusi dan eksklusi	16
G.	Pengumpulan data	16
H.	Alur cara kerja	18
I.	Analisis data	18
J.	Etika penelitian	18
Bab VI.	Hasil penelitian	19
A.	Karakteristik umum	19
B.	Gambaran ovalositosis	23
Bab VII.	Pembahasan	31
	Ilustrasi kasus	35
Bab VIII.	Kesimpulan dan saran	36
	Kesimpulan	36
	Saran	37
Daftar pustaka		38
	Lampiran	
	1. Kuesioner	
	2. Data penelitian	
	3. Peta wilayah Jawa Tengah	
	4. Peta wilayah Banjarnegara	
	5. Peta wilayah kecamatan Punggelan	
	6. Peta wilayah Tanjung Tirta	
	7. Foto kegiatan	

DAFTAR SINGKATAN

API	:	Annual Parasite Incidence
HCI	:	High Case Incidence
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
SAO	:	South-east Asian Ovalocytosis

DAFTAR TABEL

Tabel 1 :	Frekuensi ovalositosis pada penduduk Indonesia	8
Tabel 2 :	Distribusi jenis kelamin menurut pedukuhan	20
Tabel 3 :	Distribusi kelompok umur menurut pedukuhan	22
Tabel 4 :	Proporsi dan prevalensi ovalositosis dan Parasit malaria	23
Tabel 5 :	Distribusi proporsi ovalositosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut pedukuhan	24
Tabel 6 :	Distribusi proporsi ovalositosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut jenis kelamin	25
Tabel 7 :	Distribusi proporsi ovalositosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut umur	27
Tabel 8 :	Hubungan antara ovalositosis 50% dan 70% serta individu normal dibandingkan dengan hasil pemeriksaan PCR	27
Tabel 9 :	Hubungan ovalositosis dengan nilai parasit malaria	29
Tabel 10 :	Hubungan hasil pemeriksaan PCR dengan nilai parasit malaria	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1:	Distribusi jenis kelamin seluruh sampel	20
Gambar 2:	Distribusi jenis kelamin pada masing-masing dukuh	21
Gambar 3:	Distribusi kelompok umur seluruh sampel	22
Gambar 4:	Distribusi kelompok umur pada masing-masing dukuh	23
Gambar 5:	Prevalensi ovalositosis dan parasit malaria dari seluruh sampel	24
Gambar 6:	Distribusi ovalositosis, parasit malaria dan hasil PCR positif pada masing-masing dukuh	25
Gambar 7:	Distribusi ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut jenis kelamin	26

Ovalositosis pada penduduk di daerah endemis malaria (Studi kasus di desa Tanjung Tirta, Banjarnegara)

Tumpal Yansen Sihombing, Bambang Sudarmanto, Agustinus Sunantri

Abstrak

Latar belakang

Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) yang biasa disebut ovalositosis adalah kelainan hereditas, dengan bentuk eritrosit oval (panjang lebih dari ukuran lebar tetapi tidak melebihi 2 kalinya). Banyak dijumpai di Asia Tenggara dan biasanya dijumpai di daerah pesisir yang endemis malaria. Ovalositosis diturunkan secara autosomal dominan, tidak dijumpai bentuk homozigot. Tidak dijumpai kasus ovalositosis di daerah dataran tinggi. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kimura dkk (1998) dari 30 penduduk di desa Tanjung Tirta yang terletak di daerah perbukitan setelah dilakukan pemeriksaan PCR dijumpai 4 orang (13,3%) yang mengalami ovalositosis.

Pemeriksaan Molekuler dengan Polymerase Chain Reaction (PCR) menunjukkan delesi 27 pasangan basa pada kodon 400-408 dari protein band 3 membran eritrosit.

Malaria di Banjarnegara sulit diberantas. Kasus malaria dapat dijumpai dari bulan Maret sampai Oktober. Dinas Kesehatan DATI II Banjarnegara memprioritaskan Tanjung Tirta sebagai salah satu desa yang menjadi sasaran program pemberantasan malaria karena Annual Parasite Incidence (API) 1997 adalah 29,64%, sedangkan API tahun 1998 sebesar 38,3%.

Metodologi penelitian

Rancangan merupakan penelitian belah lintang, yang dilakukan pada penduduk desa Tanjung Tirta, Banjarnegara. Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner dan pengambilan sampel darah, yang dilakukan hapusan darah dan pemeriksaan molekuler secara PCR, selain itu dilakukan pemeriksaan tetes tebal untuk mendeteksi adanya parasit malaria. Analisis data menggunakan Chi-Square dan Fisher.

Hasil penelitian

Telah diperiksa 280 sampel yang terdiri atas 92 laki-laki dan 188 perempuan, yang tersebar di 4 dukuh. Ditemukan 34 kasus ovalositosis dengan nilai batas 50% sehingga insiden ovalositosis adalah sebesar 12,1%. Terdapat 44 individu yang ditemukan parasit malaria dalam tetes tebal, sehingga insiden malaria adalah sebesar 15,7%.

Individu dengan ovalositosis menunjukkan insiden malaria yang lebih rendah dibandingkan individu yang non-ovalositosis, namun hubungan ini tidak bermakna.

Kesimpulan

Proporsi ovalositosis di desa Tanjung Tirta, yang menggunakan nilai batas 50% adalah sebesar 12,1%, yang menggunakan nilai batas 70% adalah sebesar 5% sedangkan deteksi dengan PCR sebesar 8,6%. Proporsi malaria di desa Tanjung Tirta adalah sebesar 15,7%. Ditemukan bahwa individu ovalositosis lebih sedikit mengalami infestasi parasit malaria, namun hubungannya tidak bermakna.

Kata kunci: SAO, ovalositosis, malaria.

**Ovalocytosis In Population Living In A Malaria Endemic Area
(A Study In Tanjung Tirta Village, Banjarnegara)**

Tumpal Yansen Sihombing, Bambang Sudarmanto, Agustinus Soemantri

Abstract

Background

Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) usually called ovalocytosis, is a hereditary eliptocytosis, with oval shaped erythrocytes and length not more than twice its width. Its prevalence is frequent in Southeast Asia and usually in malaria endemic areas at the sea side. Ovalocytosis has a dominant autosomal inheritance, but no homozygote pattern. Research about ovalocytosis in Indonesia is sparse, also is research about ovalocytosis in high altitude area. Based on a previous research done by Kimura et al (1998), from 30 people in Tanjung Tirta village, which is located in high altitude, PCR findings show 4 (13,3%) individuals with ovalocytosis.

Molecular assessment with polymerase chain reaction (PCR) showed a deletion of 27 base pairs on 400-408 codon from erythrocyte membrane band 3 protein. Malaria in Banjarnegara is difficult to control, cases of malaria raise from March to October. Local health office in Banjarnegara decide to give Tanjung Tirta a high priority in controlling malaria, because annual parasite incidence (API) in 1997 is 29,64/1000, and 38,3/1000 in 1998.

Methods

Design of study is a cross sectional study, and was done on population in Tanjung Tirta Village. Data collection was done by questionnaire, blood sampling, blood smear and molecular assessment by PCR, in addition to thick blood smear to detect malaria. Data was analyzed using Chi-Square and Fisher Exact test.

Results:

Twohundreds and eighty samples had been recruited in this study, consisting of 92 males and 188 females, spread in 4 sub-villages. Thirty four cases of ovalocytosis has been found with 50% cut off point, which indicates an incidence of 12,1% and 44 samples had evidence of malaria from thick blood smear, indicating a malaria incidence of 15,7%. Samples with ovalocytosis had a decreased malaria incidence compared with non-ovalocytosis samples, but relationship was not significant.

Conclusion:

Proportion of ovalocytosis in Tanjung Tirta village, using 50% cut off points, is 12,1%, and 5% if 70% cut off points is used. Detection with PCR is 8,6%. Malaria proportion in Tanjung Tirta village is 15,7%. Individuals with ovalocytosis show a decreased malaria parasite infestation, but not significantly, compared with non-ovalocytosis.

Key Words: SAO-ovalocytosis – Malaria

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar belakang

1. Ovalositosis

South-east Asian Ovalocytosis (SAO) yang biasa disebut ovalositosis adalah salah satu bentuk eliptositosis hereditas, banyak dijumpai pada berbagai suku bangsa di Asia Tenggara, biasanya dijumpai didaerah endemis malaria.¹ Prevalensi di Papua Nugini sekitar 30%.² Lebih sering ditemukan pada daerah pesisir/dataran rendah dan tidak dijumpai pada penduduk yang tinggal didataran tinggi.^{2,3} Di Indonesia, ovalositosis diturunkan secara autosomal dominan,³ tidak dijumpai bentuk homozigot.^{1,2,4} Pernah dilaporkan kasus ovalositosis yang disebabkan mutasi.^{5,6}

Individu ovalositosis mempunyai eritrosit yang berbentuk oval,³ dengan panjang lebih dari ukuran lebar tetapi tidak melebihi 2 kalinya.⁴ Pemeriksaan molekuler dengan Polymerase Chain Reaction (PCR) menunjukkan adanya delesi 27 pasangan basa pada kodon 400-408 dari protein band 3 membran eritrosit dan substitusi lisin menjadi glutamin pada kodon 56.^{1,7} Diperkirakan hal ini menjadi penyebab sifat resistensi eritrosit terhadap invasi parasit malaria.^{1,7,8}

Gambaran klinis ovalositosis tidak khas, pada umumnya individu tidak mengalami hemolisis, dengan demikian anemia tidak selalu ditemukan.^{3,4} Secara in vitro, penderita tahan terhadap serangan semua bentuk malaria, karena membran eritrosit lebih kaku dan lebih tahan panas sampai 51-52°C. Sedangkan secara in

vivo, terbukti bahwa ovalositosis memiliki kekebalan terhadap malaria, meskipun tidak sempurna.⁴

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kimura dkk (1998) dari 30 penduduk di desa Tanjung Tirta yang dipilih secara acak, setelah dilakukan pemeriksaan PCR dijumpai 4 orang (13,3%) yang mengalami ovalositosis (belum dipublikasikan).

2. Profil Desa Tanjung Tirta dan Kabupaten Banjarnegara^{9,10}

Kabupaten DATI II Banjarnegara terletak pada jalur pegunungan di bagian tengah Jawa Tengah sebelah barat dengan luas wilayah 106.970,997Ha. Mempunyai iklim tropis, musim hujan dan kemarau silih berganti sepanjang tahun, bulan basah lebih banyak daripada bulan kering, dan temperatur udara berkisar 20-26°C serta curah hujan tertinggi rata-rata 3000 mm pertahun.^{9,10}

Tanjung Tirta merupakan sebuah desa yang terletak di perbukitan dengan ketinggian sekitar 374 m diatas permukaan laut. Secara administratif termasuk kecamatan Punggelan dengan batas Utara desa Tlaga, kecamatan Punggelan, batas Selatan dan Barat desa Bondol Harjo, kecamatan Punggelan dan batas Timur adalah Sungai Pekacangan. Luas wilayah 638.869 Ha, yang dibagi menjadi 4 dusun, yaitu: Siwaru, Siwalan, Menggora dan Bengkat.⁹⁻¹¹

Jarak dari Tanjung Tirta ke ibukota kecamatan dan ibukota Kabupaten adalah 12 dan 20 km, yang dapat ditempuh dengan kendaraan roda 4 dan roda 2 melalui jalan aspal/batu dengan lama perjalanan ½ dan 1½ jam. Sedangkan jarak dari Banjarnegara ke Semarang sekitar 146 km.^{9,10}

Berdasarkan data dasar profil desa Tanjung Tirta tahun 1997, jumlah penduduk adalah 3846 jiwa yang terdiri dari 1911 laki-laki dan 1935 perempuan. Distribusi penduduk pada masing-masing dukuh adalah Siwaru (1154 jiwa), Siwalan (748 jiwa), Menggora (536 jiwa) dan Bengkat (1408 jiwa), sedangkan kepadatan penduduk adalah 602 jiwa/km². Jumlah kelahiran tahun 1998 adalah 23 bayi laki-laki dan 39 bayi perempuan (pendataan Bidan Desa tahun 1998).^{9,10}

Pekerjaan utama penduduk di desa Tanjung Tirta adalah petani, buruh tani, buruh bangunan, buruh industri. Cukup banyak penduduk setempat yang mencari kerja di luar daerah. Penghasilan dari desa ini selain padi adalah buah-buahan berupa salak (7 ton/tahun), pisang (5 ton/tahun), duku (1 ton/tahun), ubi (10 ton/Ha), dan jagung (0,5 ton/Ha).^{9,10} Di daerah ini, salak tumbuh dengan baik tanpa sengaja ditanam dan jarak antara pohon yang satu dengan yang lain sangat dekat. Pohon salak yang tumbuh sangat rimbun dan berdekatan ini akan menyebabkan sinar matahari sulit menembus, dan curah hujan yang tinggi akan membuat pelepah pohon salak dan sekitarnya menjadi tempat menampung air. Air yang berada di tempat yang kurang mendapatkan sinar matahari merupakan media yang sesuai untuk perindukan nyamuk.

Malaria di Banjarnegara sulit diberantas, telah berbagai macam usaha dilakukan termasuk pencarian kasus secara aktif. Kasus malaria dapat dijumpai dari bulan Maret sampai Oktober, dengan kasus terbanyak pada bulan Juni dan Juli setiap tahunnya. Kabupaten Banjarnegara pada tahun 1994 merupakan salah satu DATI II di Jawa Tengah dengan API (Annual Parasite Incidence) yang tinggi, yaitu 2,17/1.000.¹² Dari 18 kecamatan di Banjarnegara, terdapat 5 kecamatan yang

merupakan daerah malaria (laporan tahunan P2M Dinas Kesehatan DATI II Banjarnegara). Dinas Kesehatan DATI II Banjarnegara memprioritaskan Tanjung Tirta sebagai salah satu desa yang menjadi sasaran program pemberantasan malaria karena API 1997 adalah 29,64/1.000, sedangkan API tahun 1998 sebesar 38,3/1.000. Fasilitas kesehatan berupa sebuah puskesmas dan di tambah satu bidan desa.^{9,10,12}

Dengan tingginya API, desa Tanjung Tirta termasuk daerah HCI (High Case Incidence), yaitu daerah dengan tingkat kasus lebih besar atau sama dengan 5 per seribu penduduk. Desa Tanjung Tirta mempunyai kondisi lingkungan yang mendukung perkembangan vektor malaria, yaitu selain daerah perbukitan, terdapat banyak hutan sekunder serta perkebunan terutama kebun salak. Keadaan ini menyebabkan desa Tanjung Tirta dapat dikategorikan desa rawan dalam program pemberantasan malaria.¹¹

B. Rumusan masalah

Bagaimanakah keadaan ovalositosis di desa Tanjung Tirta yang endemis malaria?

C. Tujuan penelitian

Tujuan umum

Mengetahui adanya ovalositosis dan hubungannya dengan parasit malaria pada darah penduduk di daerah dataran tinggi/perbukitan yang merupakan daerah HCI (High Case Incidence) malaria.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui proporsi dan 'point prevalence' ovalositosis dan parasit malaria.
2. Mengetahui distribusi ovalositosis menurut dukuh dan jenis kelamin di desa Tanjung Tirta, Kecamatan Punggelan, Banjarnegara.
3. Mengetahui hubungan antara ovalositosis dengan pemeriksaan PCR serta mengetahui kepekaan nilai batas 50% dan 70% dengan PCR.
4. Mengetahui hubungan antara ovalositosis dan malaria.

D. Manfaat hasil penelitian

1. Segi pendidikan (Ilmu pengetahuan)

Memberi asupan tentang ovalositosis dan hubungannya dengan malaria.

2. Segi penelitian

Sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut, khususnya tentang kekerapan serangan malaria pada penderita ovalositosis dan berat-ringannya serangan tersebut.

3. Segi pelayanan kesehatan

Menegakkan diagnosis ovalositosis lebih cepat, terutama bagi petugas kesehatan tingkat pertama (Puskesmas).

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. South-East Asian Ovalocytosis

1. Insidens

South-east Asian Ovalocytosis (SAO) yang biasa disebut ovalositosis tersebar luas pada berbagai suku bangsa di Asia Tenggara sampai ke Papua Nugini, dan biasanya didaerah endemis malaria.¹ SAO disebut juga ovalositosis herediter, eliptositosis Melanesia, eliptositosis stomatositik.¹³ Ovalositosis dilaporkan pertamakali dalam jurnal berbahasa Belanda oleh Bonne dan Sandground (1939) dengan topik '*Echinostomiasis in Celebes*'. Kemudian Lie-Injo (1965) menemukan 12,3% ovalositosis dari 440 penduduk asli Malaysia yang sehat dan yang dirawat (dikutip dari 3). Penelitian lain menunjukkan insidens yang tinggi pada beberapa populasi, seperti pada penduduk asli Malaysia sebesar 6,6-20,9% (Lie-Injo, Fix, Bolton dan Gilman, 1972); 12,7% suku Dayak pedalaman dan 9,0% Dayak pesisir di Serawak (Ganesan, Lie-Injo dan Ong, 1975).³

Penelitian SAO di Indonesia menunjukkan 1,7% suku Batak dan 7,2% suku Minangkabau (Sembiring, Siregar dan Kosasih, 1975).³ Sofro (1986) melaporkan kasus ovalositosis berdasarkan pemeriksaan darah hapus pada beberapa suku di Indonesia seperti tercantum dalam tabel (1).¹⁴

Penelitian pada 3 desa di Sulawesi Tengah menunjukkan 22% (Purnomo, dkk, 1987),¹⁵ sedangkan penelitian di kecamatan Padang Cermin Lampung Selatan dijumpai 6,6% (Setyaningrum, dkk, 1999).¹⁶

Tabel 1. Frekuensi ovalositosis pada penduduk Indonesia

<i>Populasi</i>	<i>Jumlah sampel</i>	<i>Jumlah Ovalositosis</i>	<i>Frekuensi Ovalositosis</i>
Jawa	393	1	0,2
Sasak	185	6	3,2
Bima	196	8	4,1
Flores	75	6	8,0
Savu	36	4	11,1
Roti	59	14	23,7
Timor	131	12	9,2
Alor	26	2	7,7
Makasar	195	11	5,6
Bugis	202	8	4,0
Ternate	197	9	4,6
Makia	29	3	10,3
Galelar	144	3	14,6
<i>Total</i>	1868		

Sumber: Sofro (1986)¹⁴

2. Geografi

Biasanya SAO dijumpai pada daerah pesisir/dataran rendah dengan transmisi malaria sangat tinggi (Amato 1975) dan tidak pernah dijumpai pada penduduk yang bermukim didataran tinggi dimana transmisi malaria sangat sedikit.^{2,3} Sehingga masih dipertanyakan apakah ovalositosis sesungguhnya hanya dijumpai pada penduduk yang bermukim di dataran rendah atau daerah kepulauan (pesisir).³

3. Morfologi

Dengan pemeriksaan darah hapus, ovalositosis mudah didiagnosis. Di daerah tebal sediaan darah hapus, eritrosit akan terpisah (tidak tumpang tindih), tidak membentuk rouleaux seperti pada sediaan darah hapus orang yang normal. Eritrosit penderita ini berbentuk oval.³ Eritrosit disebut ovalosit bila ukuran panjang lebih dari ukuran lebar tetapi tidak melebihi 2 kalinya.⁴ Selain itu dapat

dijumpai beberapa bentuk lain seperti makrosit oval, bentuk basiler, stomatosit dan knizosit.³

Sudah sejak lama pemeriksaan sediaan darah hapus digunakan untuk menegakkan diagnosis ovalositosis. Banyak "cut-off point" (nilai batas) yang digunakan dalam penghitungan eritrosit yang berbentuk oval. Beberapa peneliti menggunakan lebih atau sama dengan 50%, tetapi ada pula yang mengatakan bahwa 25% sudah cukup untuk menegakkan diagnosis ovalositosis. Peneliti lain ada yang membagi menjadi 3 kategori: 10-25% disebut intermediate, 25-90% disebut ovalositik dan lebih dari 90% sebagai ovalositik yang berpotensi terjadi anemia hemolitik (Schuurkamp dkk, 1989). Pembagian lain adalah frekuensi rendah bila hitung sel ovalosit 50-70% dan frekuensi tinggi bila lebih dari 70% (Castelino dkk, 1981; Holt dkk, 1981). Sedangkan pada penelitian ovalositosis penduduk asli Malaysia (Lie-Injo, 1985) dan Papua Nugini (Amato, 1975) digunakan nilai batas 25%.²

Perbedaan nilai batas untuk menentukan ovalositosis disebabkan adanya kontroversi mengenai cara pewarisannya. Dengan klasifikasi frekuensi rendah dan frekuensi tinggi maka pada kelompok frekuensi rendah dianggap diwariskan secara autosomal resesif (Amato & Booth 1977), sedangkan kelompok frekuensi tinggi diwariskan secara autosomal dominan (Castelino dkk, 1981; Lie-Injo, 1985).²

Dengan pemeriksaan Polymerase Chain Reaction (PCR) dapat diketahui secara pasti bahwa penderita SAO mengalami delesi 27 pasangan basa pada kodon 400-408 dari protein band 3 (Anion Exchange protein 1=*AE1*) pada membran eritrosit dan substitusi lisin menjadi glutamin pada kodon 56.^{1,2,7} Disamping itu

dengan PCR juga diketahui bahwa sifat pewarisan adalah autosomal dominan. Bentuk heterozigot akan menyebabkan ovalositosis, sedangkan bentuk homozigot tidak pernah ditemukan, diperkirakan meninggal saat dalam kandungan.²

Takehima dkk (1994), melaporkan bahwa pada penderita ovalositosis di Indonesia dijumpai delesi 27 nukleotida dalam ekson 11 dari gen band 3 eritrosit.⁵ Disamping itu dilaporkan juga adanya individu di Indonesia bagian Barat yang mengalami SAO karena mutasi namun tidak dijumpai mutasi serupa pada penduduk di Indonesia bagian Timur.^{5,6} Dari beberapa penelitian ternyata bahwa kelainan ini merupakan penyebab sifat resistensi eritrosit terhadap invasi parasit malaria karena dinding eritrosit menjadi "rigid" (kaku).^{1,7,8,17} Selain itu pada orang Indonesia yang menderita malaria dengan atau tanpa ovalositosis ternyata tidak dijumpai perbedaan spesies penyebab malaria yang bermakna.¹⁸

Pada penelitian Kimura dkk (1998), dijumpai kasus-kasus deformitas eritrosit tanpa delesi 27 pasangan basa yang secara mikroskopis tidak dapat dibedakan dengan SAO di Thailand Tengah, Utara, dan Timur Laut serta Taiwan. Sedangkan kasus dengan delesi 27 pasangan basa dijumpai di Indonesia, Filipina, Malaysia, Papua Nugini, Mauritius, Afrika Selatan dan Thailand Bagian Selatan. Sehingga diperkirakan heterogenitas SAO secara molekuler berkaitan dengan geografi.¹⁸

4. Gambaran Klinis

Pada umumnya penderita tidak mengalami hemolisis, namun pada sebagian kecil (10-15%) dapat dijumpai hemolisis ringan, sehingga gambaran klinis anemia tidak jelas. Pada penderita yang mengalami anemia, ternyata hal tersebut dapat pula

disebabkan oleh beberapa hal seperti defisiensi besi, defisiensi asam folat, infeksi malaria, beta thalasemia minor dll. Demikian pula dengan hemolisis, dapat disebabkan oleh faktor selain ovalositosis. Laju endap darah (LED) pada umumnya normal, fenomena ini diperkirakan akibat eritrosit tidak dapat membentuk "rouleaux". Bila terjadi peningkatan LED dapat dipengaruhi oleh beberapa sebab seperti tingginya kadar globulin serum terutama fibrinogen dan gamma globulin, serta meningkatnya rasio antara plasma dan eritrosit (anemia).^{3,4}

Secara *in vitro*, ternyata ovalositosis Melanesia tahan terhadap serangan semua bentuk malaria, hal ini karena membran eritrosit lebih kaku. Selain itu, lebih tahan panas sampai 51-52°C dan tidak mengalami endositosis sebagai respons terhadap obat yang biasanya menyebabkan endositosis pada eritrosit normal serta tidak terbentuk krenasi. Secara *in vivo*, terbukti bahwa ovalositosis Melanesia memiliki kekebalan terhadap malaria, meskipun tidak sempurna.^{4,13}

B. Malaria

Malaria adalah penyakit endemik yang dijumpai di seluruh dunia, terutama pada daerah tropis. Daerah yang mempunyai prevalensi tertinggi adalah daerah sekitar gurun Sahara, sebagian Amerika tengah dan Selatan serta Oceania. Namun demikian, penularan dapat terjadi di daerah beriklim sedang dimana nyamuk *Anopheles* hidup, juga dapat terjadi secara kongenital, melalui transfusi atau jarum yang terkontaminasi.¹⁹

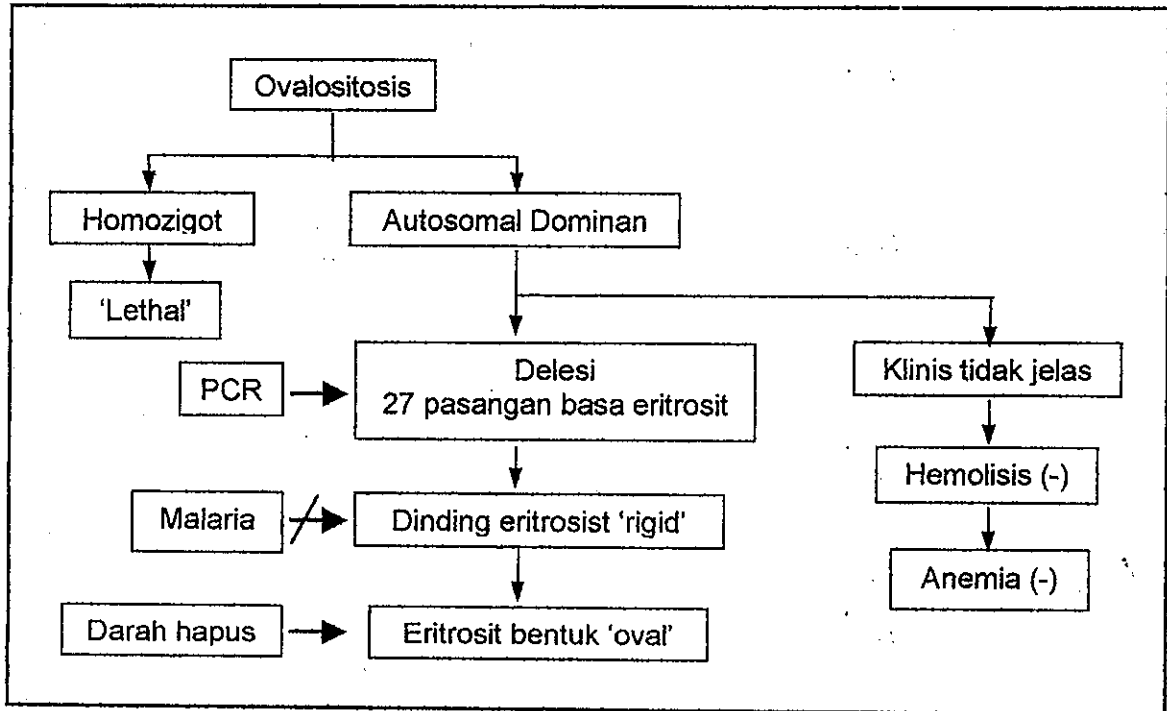
Malaria disebabkan oleh *Plasmodium malariae*, *vivax*, *falciparum* dan *ovale*. Jumlah parasit dalam darah tepi berbeda-beda tergantung spesiesnya. *Plasmodium falciparum* dapat mengenai 10-40% eritrosit (terbanyak). *Plasmodium*

vivax dan ovale memiliki afinitas yang besar terhadap retikulosit, *P.falciparum* tidak tergantung umur eritrosit, sedangkan *P.malariae* sering mengenai eritrosit tua. Infeksi campuran (mixed infections) dijumpai pada 1-9% dari seluruh penderita malaria. Yang tersering adalah campuran *P.falciparum* dan vivax. Campuran *P.falciparum* dan *malariae* serta *P.vivax* dan *malariae* jarang sedangkan infeksi campuran ketiganya sangat jarang dijumpai.^{20,21}

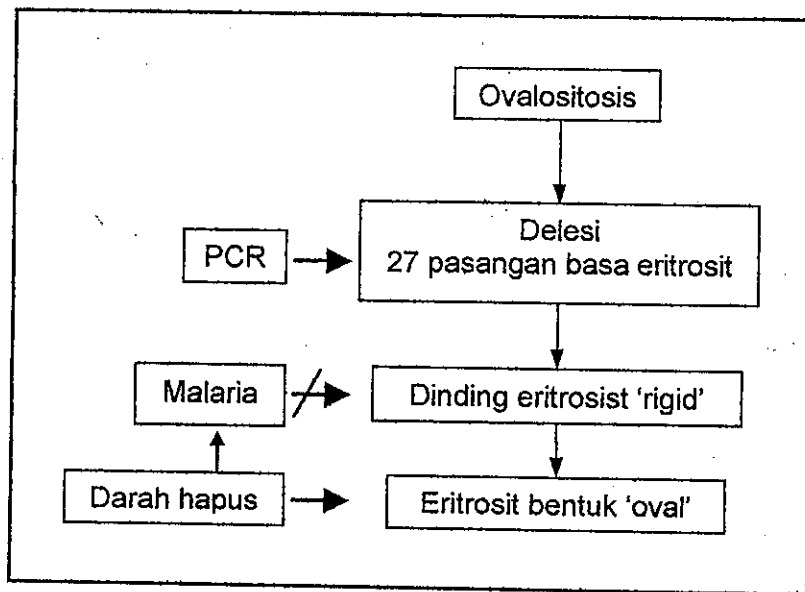
Siklus hidup parasit malaria membutuhkan 2 hospes, yaitu vertebrata (aseksual/schizogoni) dan nyamuk (seksual/sporogoni). Masa tunas *P.falciparum* 9 hari, sedangkan yang lainnya 6-12 bulan, bahkan dapat bertahun-tahun. Siklus aseksual terdiri atas 2 siklus, yaitu siklus eksoeritrositer dan siklus eritrositer, sedangkan siklus seksual disebut juga siklus sporogoni. Siklus eksoeritrositer terjadi 6-9 hari, khusus untuk *P.falciparum* hanya berlangsung 1 siklus eksoeritrositer (preeritrositer). Siklus eksoeritrositer pada spesies lain dapat berlangsung lebih dari satu kali dan menyebabkan penyakit dapat kambuh atau rekuren setelah beberapa tahun. Siklus eritrositer berlangsung bervariasi, pada *P.falciparum* 48 jam, *P.vivax* 45 jam, *P.malariae* 72 jam dan *P.ovale* 49 jam.^{14,15,22}

Gambaran klinis malaria bervariasi, umumnya dijumpai panas tinggi selama 1-3 hari yang disertai menggigil dan berkeringat, kemudian diikuti dengan keadaan bebas panas. Gejala lain berupa sakit kepala, lemah dan nyeri otot. Pada keadaan yang berat dapat dijumpai kejang, penurunan kesadaran (malaria serebral) dan ini sering dijumpai pada anak. Dapat pula dijumpai renjatan, perdarahan retina, anemia, pembekuan intravaskuler menyeluruh. Ikterik lebih sering dijumpai pada orang dewasa yang mengalami malaria yang berat.²⁰

BAB III. KERANGKA TEORI



BAB IV. KERANGKA KONSEPTUAL



BAB V. METODOLOGI PENELITIAN

- A. Ruang lingkup : Hematologi
- B. Rancangan penelitian : Dengan pendekatan belah lintang
- C. Unit analisis : Penduduk Desa Tanjung Tirta, Kecamatan Punggelan
Kabupaten Banjarnegara
- D. Waktu penelitian : Nopember 1998 – Maret 1999
- E. Populasi dan sampel penelitian
1. Populasi adalah masyarakat di desa Tanjung Tirta, Kecamatan Punggelan, Kabupaten Banjarnegara.
 2. Pengambilan sampel penelitian dilakukan berdasarkan 'consecutive sampling'.
 3. Besar sampel yang akan diteliti diperkirakan dengan ketepatan absolut.²³

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha} P(1-P)}{d^2}$$

N: jumlah sampel minimal
 α : tingkat kemaknaan
P: proporsi populasi
d: tingkat ketepatan absolut

Proporsi populasi 20%, serta tingkat ketepatan absolut 5% pada tingkat kepercayaan 95%, sehingga dibutuhkan sampel sebesar 246 orang.

F. Kriteria inklusi dan eksklusi

1. Kriteria inklusi

Penduduk/masyarakat asli di desa Tanjung Tirta

2. Kriteria eksklusi

a. Neonatus, individu yang sedang sakit berat

b. Bukan penduduk asli (pendatang)

G. Pengumpulan data

Alat/sarana yang dipakai adalah lembar pertanyaan/kuesioner, lanset, object glass, pewarna Giemsa, minyak emersi, mikroskop cahaya Olympus

Individu yang telah dipilih, dilakukan anamnesis serta pemeriksaan fisik yang mengarah kepada penyakit malaria. Kemudian dilakukan pengambilan darah kapiler untuk dibuat 4 (empat) buah preparat darah tepi, masing-masing terdiri dari 2 (dua) sediaan darah hapus dan 2 (dua) sediaan darah tebal. Setiap individu yang secara klinis diduga menderita malaria, diberikan pengobatan dengan tablet klorokuin.

Pemeriksaan darah hapus untuk menilai ovalositosis, sedangkan pemeriksaan darah tebal untuk menentukan densitas parasit. Satu sediaan darah hapus dan satu sediaan darah tebal dikirim ke Jepang untuk pemeriksaan PCR dengan cara memeriksa protein band 3 (*AEI*) pada membran eritrosit, kerjasama dengan Bagian Antropologi University of Tokyo.

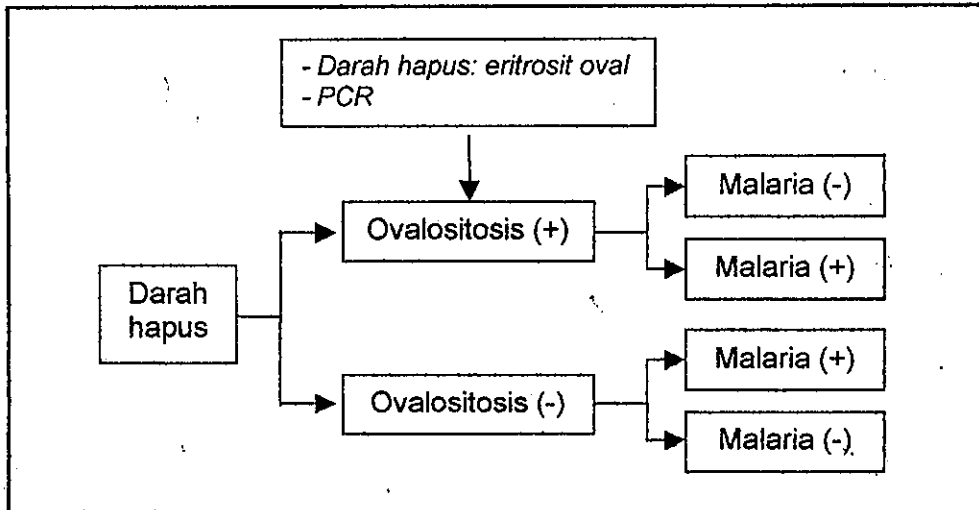
Setiap sediaan darah tepi dilakukan pengecatan Giemsa. Kemudian dilakukan pemeriksaan mikroskopis untuk penilaian ovalositosis dan parasit

malaria dengan mikroskop cahaya. Pemeriksaan ovalositosis menggunakan pembesaran lensa objektif 100 kali, pada zona V (lima). Pada zona V ini bentuk eritrosit utuh, tidak saling tumpang tindih.²⁴ Eritrosit yang berbentuk oval dianggap sebagai ovalositik, sedangkan sel dengan bentuk bulat dihitung sebagai normositik, dan sel dengan bentuk lainnya/rusak tidak dihitung. Eritrosit dinyatakan berbentuk oval apabila diameter panjang lebih dari ukuran lebar tetapi tidak melebihi 2 kalinya. Dilakukan persentase eritrosit yang berbentuk oval terhadap 500 eritrosit.

Hasil penilaian darah hapus untuk menentukan ovalositosis dikelompokkan menjadi 3 (tiga) yaitu kurang dari 50% sebagai kelompok tidak ovalositosis, 50% sampai kurang dari 70% sebagai kelompok ovalositosis 50, dan lebih atau sama dengan 70% sebagai kelompok ovalositosis 70. Hasil penilaian pembacaan sediaan dikonfirmasi dengan ahli Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Disamping itu dari sediaan darah hapus dan darah tebal dicatat ada tidaknya parasit malaria serta jenis plasmodium yang dijumpai (*vivax*, *falciparum*, *ovale*, *malariae* atau bentuk campuran).

H. Alur cara kerja



I. Analisis data

- Sampel dikelompokkan berdasarkan dukuh, umur dan jenis kelamin
- Analisis data dengan menggunakan Chi-Square dan Fisher Exact Test.

J. Etika penelitian

- Disetujui oleh Koordinator Bidang Penelitian UNDIP, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Pemerintah Daerah Kabupaten Banjarnegara.
- Setiap sampel yang akan diteliti, dimintakan persetujuan.
- Anak-anak dimintakan persetujuan dari orang tua/walinya.
- Kepentingan penderita tetap diutamakan.
- Seluruh individu yang secara klinis menderita malaria diberikan pengobatan.

BAB VI. HASIL PENELITIAN

Desa Tanjung Tirta, kecamatan Punggelan, kabupaten Banjarnegara yang berada pada ketinggian 374 m diatas permukaan laut, merupakan daerah HCI malaria dengan angka Annual Parasite Incidence (API) sebesar 29,64/1.000 pada tahun 1997 dan 38,3/1.000 pada tahun 1998.

Desa yang terdiri 4 pedukuhan yaitu Siwalan, Siwaru, Menggora dan Bengkat memiliki 3846 penduduk yang tersebar tidak merata pada tiap-tiap dukuh. Siwaru (1154 jiwa), Siwalan (748 jiwa), Menggora (536 jiwa) dan Bengkat (1408 jiwa). Dukuh Bengkat dan Siwaru jumlah penduduknya relatif lebih banyak dibanding dua dukuh lainnya. Jumlah penduduk laki-laki (1911) hampir sama dibanding penduduk perempuan (1935).

A. Karakteristik umum

Telah dilakukan penelitian pada 280 warga atau 7,28% dari jumlah penduduk, yang mewakili ke empat pedukuhan diatas.

Dari 280 penduduk tersebut ternyata jenis kelamin tidak tersebar secara merata di ke-empat pedukuhan ($p < 0.05$). Diantara 92 laki-laki dan 188 perempuan yang menjadi sampel penelitian, dukuh Siwaru dan Bengkat mempunyai proporsi perempuan lebih besar bila dibandingkan dengan laki-laki, sedangkan pada dukuh Siwalan dan Menggora terjadi sebaliknya yaitu proporsi laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Sehingga faktor jenis kelamin belum bisa di kontrol

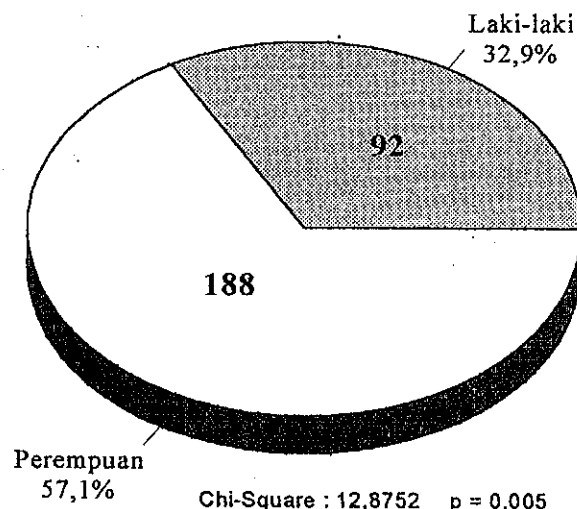
pengaruhnya terhadap 'outcome' variabel seperti ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR. Distribusi jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Distribusi jenis kelamin menurut pedukuhan dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

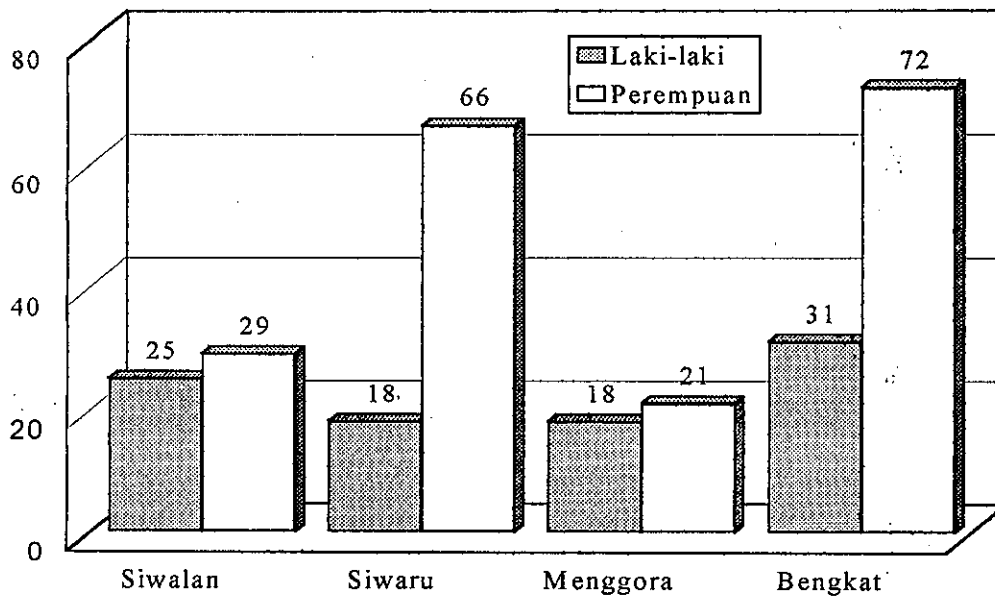
Tabel 2. Distribusi jenis kelamin menurut pedukuhan

Jenis kelamin	Dukuh									
	Siwalan		Siwaru		Menggora		Bengkat		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Laki-laki	25	27.2	18	19.5	18	19.5	31	33.7	92	100
Perempuan	29	15.4	66	35.1	21	11.2	72	38.3	188	100
Total	54	19.3	84	30.0	39	13.9	103	36.8	280	100

Chi-Square: 12.8752 p = 0.005



Gambar 1. Distribusi jenis kelamin seluruh sampel

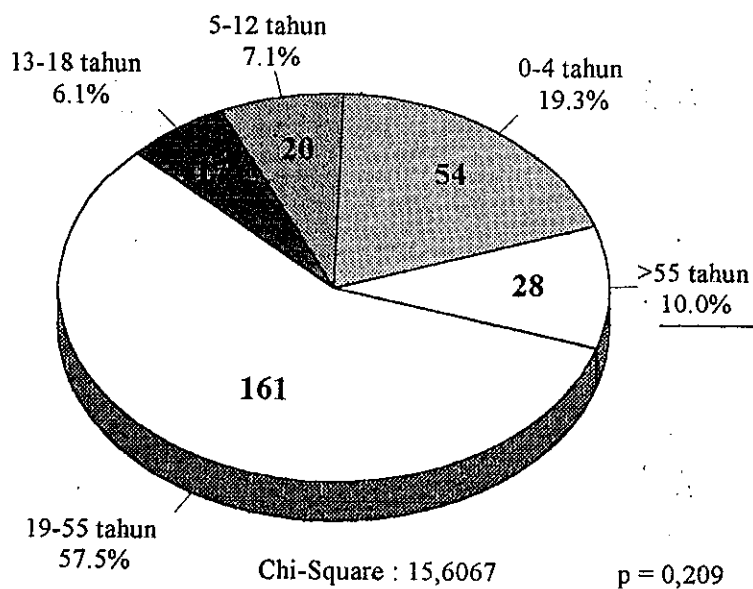


Gambar 2. Distribusi jenis kelamin pada masing-masing dukuh.

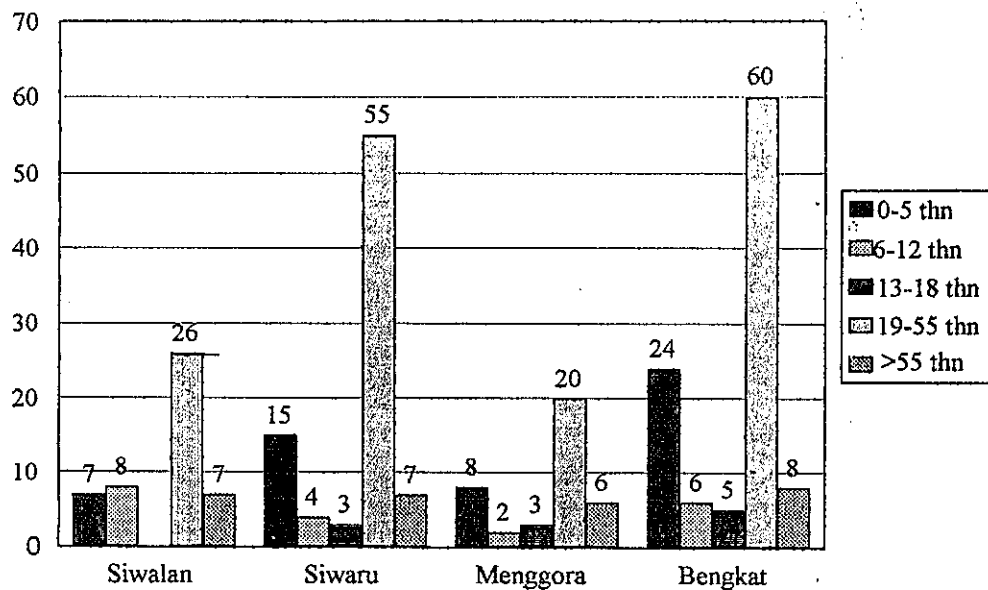
Berbeda dengan distribusi jenis kelamin, ternyata umur terdistribusi secara merata pada ke empat pedukuhan ($p > 0.05$); Proporsi kelompok umur paling banyak pada masing-masing dukuh adalah kelompok umur 19-55 tahun, kemudian kelompok 1-4 tahun (balita). Dengan demikian faktor umur bisa dikontrol pengaruhnya terhadap 'outcome' variabel seperti ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR. Distribusi kelompok umur tersebut dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 3 serta gambar 4 berikut.

Tabel 3. Distribusi kelompok umur menurut pedukuhan

Kelompok Umur (tahun)	Dukuh									
	Siwalan		Siwaru		Menggora		Bengkat		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 – 4	7	13.0	15	7.9	8	20.5	24	3.3	54	19.3
5 – 12	8	14.8	4	4.8	2	5.1	6	5.8	20	7.1
13 – 18	6	11.1	3	3.6	3	7.7	5	4.9	17	6.1
19 – 55	26	48.1	55	65.5	20	51.3	60	58.3	161	57.5
Lebih 55	7	13.0	7	8.3	6	15.4	8	2.8	28	10.0
Total	54	9.3	84	30.0	39	13.9	103	36.8	280	100



Gambar 3. Distribusi kelompok umur seluruh sampel



Gambar 4. Distribusi kelompok umur pada masing-masing dukuh

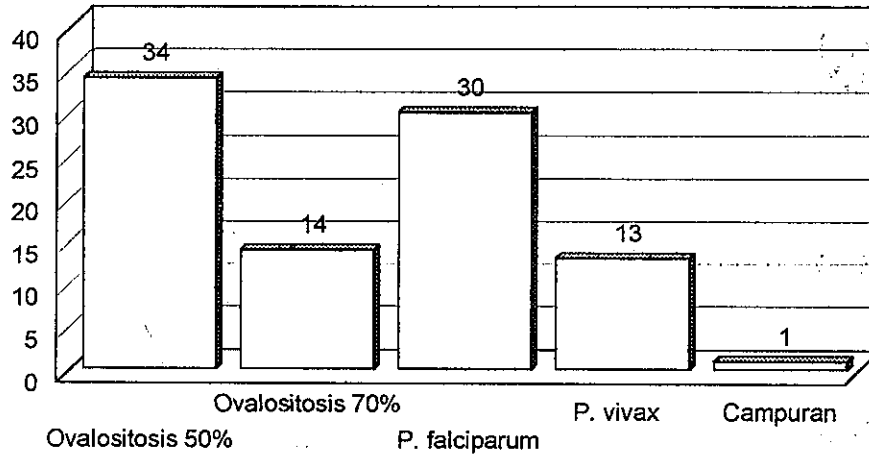
B. Gambaran ovalositosis

Diantara 280 penduduk yang telah diperiksa gambaran darahnya, maka ada 34 orang (12.1%) yang mengalami ovalositosis dengan nilai batas 50% dan hanya ada 14 orang (5.0%) yang mengalami ovalositosis dengan nilai batas 70%.

Tabel 4. Proporsi dan prevalensi ovalositosis dan parasit malaria

	Proporsi		Jumlah
	n	%	Sampel
Ovalositosis			
Nilai batas 50%	34	12.1	280
Nilai batas 70%	14	5.0	280
Parasit malaria			
Positif	44	15.7	280
Plasmodium			
Falciparum	30	10.7	280
Vivax	13	4.6	280
Campuran	1	0.4	280

Sedangkan parasit malaria ditemukan pada 44 orang (15.7%) dan plasmodium paling banyak adalah plasmodium falciparum (tabel 4 dan gambar 5).



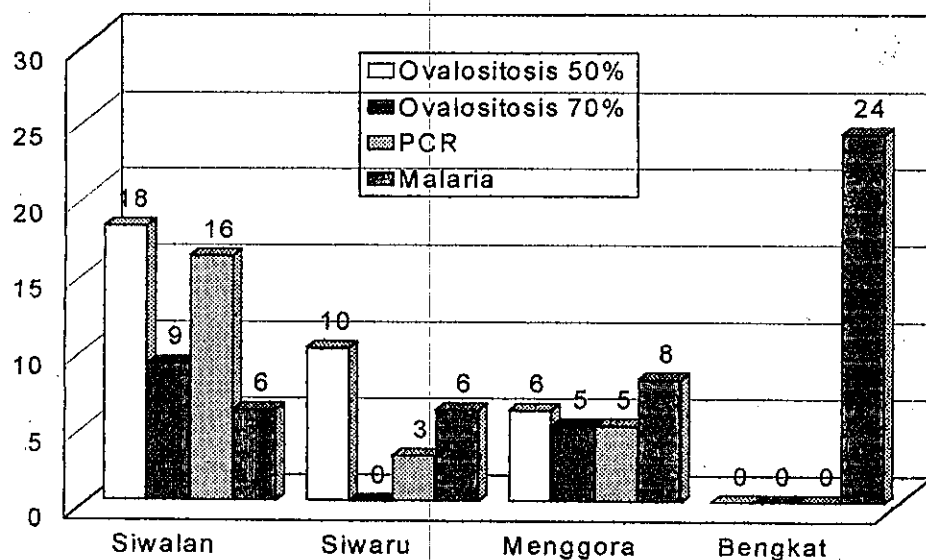
Gambar 5. Prevalensi ovalosytosis dan parasit malaria dari seluruh sampel.

Tabel 5. Distribusi proporsi ovalosytosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut pedukuhan.

Dukuh	Jumlah sampel	Ovalosytosis				Parasit		PCR	
		batas 50 %		batas 70 %		Malaria Positif		positif	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Siwalan	54	18	33.3	9	16.7	6	11.1	16	29.6
Siwaru	84	10	11.9	0	0.0	6	7.1	3	3.6
Menggora	39	6	15.4	5	12.8	8	20.5	5	12.8
Bengkat	103	0	0.0	0	0.0	24	23.3	0	0.0
Total	280	34	12.1	14	5.0	44	15.7	24	8.6
Chi-square		37.3532		30.3374		10.6774		43.7908	
p		0.000		0.000		0.014		0.000	

Proporsi ovalosytosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR apabila di tinjau menurut lokasi pedukuhan maka ada perbedaan yang nyata (tabel 5 dan

gambar 6). Proporsi ovalositosis di dukuh Siwalan yang lebih tinggi (33.3% dan 16.7%) di antara 4 dukuh lain, diikuti hasil PCR positif yang tinggi (29.6%) pula, tetapi angka parasit malariannya (11.1%) agak rendah. Sedang dukuh Bengkat yang proporsi ovalositosisnya rendah (0.0%), diikuti pula angka PCR yang rendah (0.0%) dan angka parasit malaria yang tinggi (23.3%).



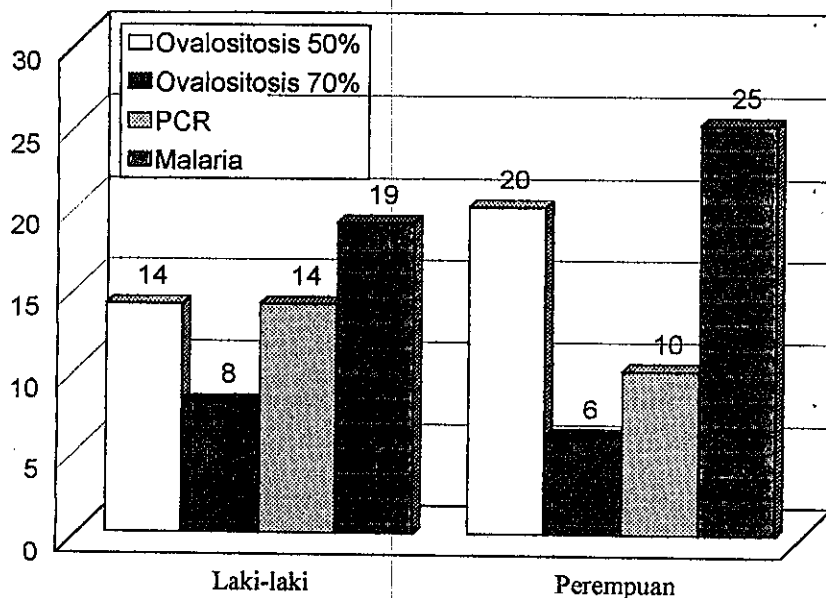
Gambar 6. Distribusi ovalositosis, parasit malaria dan hasil PCR positif pada masing-masing dukuh.

Tabel 6. Distribusi proporsi ovalositosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut jenis kelamin

Jenis kelamin	Jumlah sampel	Ovalositosis batas 50 %		Ovalositosis Batas 70 %		Parasit malaria positif (%)		PCR positif	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Laki-laki	92	14	15.2	8	8.7	19	20.7	14	15.2
Perempuan	188	20	10.6	6	3.2	25	13.3	10	5.3
Total	280	34	12.1	14	5.0	44	15.7	24	8.6

Terhadap jenis kelamin ovalositosis tidak berbeda antara laki-laki dan perempuan pada nilai batas 50% ($p=0.364$) akan tetapi nyata pada batas 70%

($p=0.048$). Risiko laki-laki mengalami ovalositosis (nilai batas 70%), 2.89 kali lebih besar dibanding perempuan. Dengan nilai batas 50% risiko tersebut terjadi sebaliknya, yaitu lebih kecil. Rasio prevalensi ovalositosis (nilai batas 50%) laki-laki dan perempuan adalah 2.72 atau hampir 3 kali lebih besar. Hal serupa juga terjadi pada hasil pemeriksaan PCR yang positif ($p=0.011$ OR: 3.19 RP : 2.86), namun tidak bermakna pada infeksi parasit malaria ($p=0.157$ OR : 1.70 RP : 1.55). (tabel 6). Distribusi ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut jenis kelamin dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Distribusi ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut jenis kelamin

Tabel 7. Distribusi proporsi ovalositosis 50%, 70%, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif menurut umur

Kelompok Umur	Jumlah sampel	Ovalositosis batas 50 %		Ovalositosis batas 70 %		Parasit Malaria Positif		PCR Positif	
		n	%	n	%	n	%	n	%
0 – 4	54	7	13.0	4	7.4	12	22.2	6	11.1
5 – 12	20	1	5.0	0	0.0	4	20.0	1	5.0
13 – 18	17	3	17.6	2	11.8	4	23.5	3	17.6
19 – 55	161	21	13.0	7	4.3	20	12.4	12	7.5
Lebih 55	28	2	7.1	1	3.6	4	14.3	2	7.1
Total	280	34	12.1	14	5.0	44	15.7	24	8.6
p		0.689		0.461		0.386		0.577	

Tampak pada tabel 7 tersebut diatas, tidak ada perbedaan yang bermakna tentang distribusi proporsi ovalositosis, parasit malaria dan hasil pemeriksaan PCR yang positif pada setiap kelompok umur.

Tabel 8. Hubungan antara ovalositosis 50% dan 70% serta individu normal dibandingkan dengan hasil pemeriksaan PCR

Ovalositosis	PCR				Total		p	Risiko
	Positif		Negatif		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
Batas 50 %							0.000	-
Ovalositosis	24	100	10	3.9	34	12.1		
Normal	0	0.0	246	96.1	246	87.9		
Batas 70 %							0.000	RR : 26.60 (14.48-48.85)
Ovalositosis	14	58.3	0	0.0	14	5.0		
Normal	10	41.7	256	100	266	95.0		

Tampak ada hubungan yang sangat bermakna antara PCR dengan gambaran eritrosit ovalositosis baik pada batas 50% dan 70%. Hal tersebut juga dikuatkan dengan nilai RR yang jauh lebih besar dari nilai 1 (26.60).

Apabila kita lihat kepekaan nilai batas 50% dan 70% terhadap hasil pemeriksaan PCR, maka ovalositosis nilai batas 50% lebih baik dibanding nilai batas 70%, karena pada nilai batas 50% mempunyai nilai sensitifitas (100%) dan spesifisitasnya (96.1%), sedangkan pada nilai batas 70% mempunyai nilai sensitifitas (58.3%) dan spesifisitas (100%). Artinya pada nilai batas 50% ovalositosis dapat mendeteksi semua PCR positif pada penderita dengan kelainan eritrosit dan kemampuan memisahkan PCR negatif pada darah dengan gambaran eritrosit normal sebesar 96.1%. Pada nilai batas 70%, meskipun ovalositosis mampu memisahkan semua PCR negatif pada darah normal, tetapi ovalositosis hanya mampu mendeteksi PCR positif pada darah dengan gangguan eritrosit sebesar 58.3%. Hubungan ovalositosis dengan terdapatnya parasit malaria dapat kita lihat pada tabel 9 berikut ini.

Tampak tidak adanya hubungan yang bermakna antara ovalositosis dengan adanya parasit malaria. Apabila dilihat analisis risiko, maka $RR = 0.52$ dan $RR = 0.90$, sehingga ovalositosis baik nilai batas 50% dan nilai batas 70% *menghambat* terdapatnya parasit malaria yang positif dibanding bila gambaran eritrositnya normal.

Tabel 9. Hubungan ovalositosis dengan nilai parasit malaria

Ovalositosis	Parasit malaria				Total	P	Risiko
	Positif		Negatif				
Batas 50 %						0.354	RR : 0.52
Ovalositosis	3	6.8 %	31	13.1%	34	12.1%	(0.17 - 1.61)
Normal	41	93.2 %	205	86.9%	246	87.9%	OR : 0.48
							(0.14 - 1.65)
Batas 70 %						0.618	RR : 0.90
Ovalositosis	2	4.5 %	12	5.1 %	14	5.0 %	(0.24 - 3.36)
Normal	42	95.5 %	224	94.9%	266	95.0%	OR : 0.88
							(0.19 - 4.11)

Demikian juga $OR = 0.48$ dan $OR = 0.88$, maka pada kedua nilai batas 50% dan 70% kurang dari 1. Artinya apabila gambaran eritrosit didapatkan ovalositosis, maka *risiko terdapat parasit malaria* didalam darahnya *lebih kecil* dibanding bila gambaran eritrosit normal.

Sebagai instrumen indikator adanya parasit malaria dalam darah, ovalositosis tidak dapat digunakan, karena meskipun spesifisitasnya tinggi yang berarti mampu menentukan darah normal tidak terinfeksi parasit malaria, tetapi sensitifitasnya sangat rendah, yang berarti tidak mampu mendeteksi adanya parasit malaria dalam darah penderita klinis malaria.

Tabel 10. Hubungan hasil pemeriksaan PCR dengan nilai parasit malaria

PCR	Parasit malaria				Total	p	Risiko
	Positif		Negatif				
Positif	3	6.8%	21	8.9%	24	8.6%	RR : 0.78
Negatif	41	93.2%	225	91.1%	256	91.4%	(0.26 - 2.33)
							OR : 0.4
							(0.21 - 2.62)

Seperti juga ovalositosis, maka hasil pemeriksaan PCR tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan terdapatnya parasit malaria dalam darah. Nilai risiko RR dan OR mirip dengan ovalositosis nilai batas 50%. Hal tersebut juga sesuai dengan penjelasan pada tabel 8 diatas.

BAB VII. PEMBAHASAN

Dari penelitian ini dijumpai kasus ovalositosis pada penduduk yang bertempat tinggal di dataran tinggi yang secara bersamaan daerah tersebut juga merupakan daerah endemis malaria. Penelitian tentang ovalositosis yang pernah dilaporkan selama ini mengambil lokasi di daerah dataran rendah/pesisir (Amato, ddk. 1977). Sedangkan laporan oleh Mgone, dkk (1996) yang dilakukan di Papua Nugini tidak menjumpai kasus ovalositosis pada penduduk di dataran tinggi dimana transmisi malaria sangat rendah.² Namun sayangnya dalam penelitian tersebut tidak disebutkan kriteria tentang dataran tinggi.

Distribusi sampel yang diteliti menurut lokasi, secara proporsional sudah sama yaitu sekitar 7% dari jumlah populasi di setiap dukuh. Jumlah sampel pada dukuh Bengkat dan Siwaru lebih besar karena jumlah penduduk pada dukuh tersebut lebih banyak.

Pada penelitian ini ternyata ditemukan bahwa populasi laki-laki lebih besar daripada perempuan dan berbeda secara bermakna ($p=0,005$). Hal ini mungkin disebabkan oleh tidak dilakukan pengambilan sampel secara 'probability sampling', disamping kemungkinan karena saat pengambilan sampel darah dilakukan pada jam kerja, sehingga lebih banyak perempuan yang datang (tabel 2, gambar 1 dan 2).

Umur sampel terdistribusi dengan merata pada setiap dukuh, dan ternyata kelompok 18-55 tahun paling banyak, kemudian diikuti oleh kelompok balita (1-4

tahun). Hal ini kemungkinan karena saat dilakukan pengambilan darah, masyarakat yang datang ke lokasi didominasi oleh ibu-ibu yang disertai oleh anaknya.

Dari 280 penduduk yang ikut dalam penelitian ini ternyata yang mengalami ovalositosis adalah 34 orang (12,1%) bila menggunakan nilai batas ovalositosis 50%, dan hanya 14 orang (5,0%) bila menggunakan nilai batas 70% (tabel 4 dan gambar 4). Diagnosis dengan menggunakan PCR menunjukkan 24 penderita (8,6%) mengalami ovalositosis (tabel 10). Tingginya proporsi ovalositosis dengan nilai batas 50% berbeda dengan yang dilaporkan oleh Sofro, dkk. tahun 1986 pada suku Jawa.¹⁴

Pada tabel 4 dijumpai 44 penduduk dengan parasit malaria yang positif dari 280 sampel (15,7%). Plasmodium yang terbanyak adalah *P.falciparum* 30 kasus (68,2%), sedangkan bila dibandingkan jumlah sampel sebesar 10,7%. Plasmodium vivax berjumlah 13 kasus (29,5%) atau 4,6% dari jumlah sampel. Dijumpai satu kasus infeksi campuran plasmodium malaria. Angka ini cukup tinggi bila dibandingkan dengan API setempat pada tahun 1997 sebesar 29,64/1.000 dan tahun 1998 sebesar 38,3/1.000. Hal ini mungkin disebabkan oleh pengambilan sampel dilakukan saat awal mulai 'musim malaria' di daerah tersebut. Kasus malaria mulai meningkat pada bulan Maret sampai Oktober setiap tahunnya (laporan tahunan P2M Dinkes DATI II Banjarnegara).

Ternyata proporsi malaria menurut pedukuhan berbeda secara bermakna ($p= 0,014$). Pada daerah dengan sampel ovalositosis yang tinggi yakni Siwalan (tabel 5) mempunyai angka malaria yang rendah, sedangkan daerah dengan proporsi ovalositosis rendah (Bengkat 0%) mempunyai angka parasit malaria yang

tinggi (23,3%). Hal ini mungkin mendukung teori yang menyatakan bahwa membran sel eritrosit penderita ovalositosis lebih kaku, sehingga sulit ditembus oleh parasit malaria.^{1,7,8}

Dari distribusi proporsi ovalositosis berdasarkan nilai batas 50%, 70% dan hasil PCR menurut pedukuhan tidak sama. Pada dukuh Bengkat ternyata tidak dijumpai kasus ovalositosis, mungkin disebabkan pengambilan sampel yang tidak merata di dukuh tersebut karena letaknya jauh dari pusat pemerintahan desa. Sebaliknya pada dukuh Siwalan, Siwaru dan Menggora dijumpai ovalositosis dengan nilai batas 59% lebih tinggi yaitu 33%, 11,9% dan 15,4% berturut-turut (lihat peta wilayah).

Apabila dilihat analisis risiko ovalositosis nilai batas 50% dan 70% terhadap kejadian infeksi malaria (RR=0,52 dan RR 0,90) maka ovalositosis yang didiagnosis dengan nilai batas 50% dan 70% (tabel 9) lebih sedikit dijumpai infeksi parasit malaria, namun hubungan ini tidak bermakna ($p=0,354$ dan $p=0,168$). Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Jarolim, dkk. 1991; Cattani, dkk. 1997; dan Mgone, dkk. 1998.^{1,7,8}

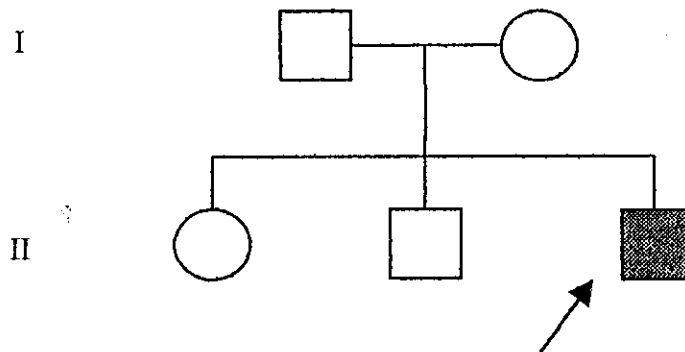
Kejadian ovalositosis yang dinyatakan dengan nilai batas 50%, tidak berbeda secara bermakna antara pria dan wanita ($p=0,364$, rasio prevalensi = 2,72). Namun bila dinyatakan dengan nilai batas 70% ternyata berbeda secara bermakna ($p=0,048$, rasio prevalensi 2,89) yaitu risiko pria terjadi ovalositosis adalah 2,89 kali lebih besar dibandingkan wanita. Hal serupa juga tampak pada tabel 6, bila ovalositosis dinyatakan dengan PCR ($p=0,011$, OR: 3,19 dan RP: 2,84). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mgone, dkk. tahun 1996 yang menyatakan

bahwa tidak ada perbedaan distribusi jenis kelamin pada individu dengan ovalositosis.² Pada penelitian ini mungkin disebabkan sampel yang diteliti kurang banyak dan kurang merata.

Pada daerah endemis malaria, tiga hemoglobinopati termasuk talasemia beserta anemia sel sabit, defisiensi G-6PD, dan ovalositosis merupakan penyakit genetika yang paling sering dijumpai. Individu yang mempunyai kelainan tersebut tahan/resisten terhadap serangan malaria.⁵ Takeshima, dkk. (1994), Alimsarjono, dkk (1997) serta Kimura, dkk (1998) yang melakukan penelitian di Indonesia melaporkan bahwa dari pemeriksaan DNA individu yang mengalami ovalositosis, ternyata dijumpai delesi 27 pasangan basa pada band 3 membran eritrosit sama seperti yang dijumpai pada penelitian di negara lain.^{5,6,13}

Pada tabel 8 dapat dilihat bahwa nilai batas ovalositosis 50% menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap pemeriksaan PCR (sensitivitas 100% dan spesifisitas 96,1%), sedangkan nilai batas ovalositosis 70% menunjukkan spesifisitas yang lebih tinggi (sensitivitas 58,3% dan spesifisitas 100%). Hal ini berarti bahwa pemeriksaan PCR tidak dapat mendeteksi semua penderita ovalositosis. Hal ini sesuai dengan penemuan Kimura, dkk. tahun 1988 yang menemukan kelainan eritrosit tanpa delesi band 3 membran eritrosit yang tidak dapat dibedakan dari SAO yang didiagnosis dengan menggunakan mikroskop.¹³

Ilustrasi kasus



Proband (II-3) berumur 4,5 tahun. Saat diambil sampel darah, tampak pucat dan dijumpai splenomegali (Suffner II). Ternyata penderita baru satu minggu keluar dari rawat inap di RS karena mengalami panas dan menggigil. Setelah dilakukan penilaian darah hapus, dijumpai *P.falciparum* dan ovalositosis dengan nilai batas 50%. Hasil pemeriksaan biologi molekuler menggunakan PCR dinyatakan mengalami delesi 27 pasang basa band 3 membran eritrosit yang bersifat heterozigot. Ayah penderita dinyatakan normal, sedangkan ibunya menolak diambil darah. Saudara kandungnya (II-2) normal, sedangkan II-1 tidak diperiksa. Karena ovalositosis diwariskan secara autosomal dominan, maka kemungkinan besar kelainan eritrosit yang ada didapat dari ibu. Proband mempunyai peluang 50% untuk mendapatkan anak yang mengalami ovalositosis.

BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Proporsi ovalositosis di desa Tanjung Tirta Kecamatan Punggelan Kabupaten Banjarnegara yang berada di daerah dataran tinggi (374 m), yang menggunakan nilai batas 50% adalah sebesar 12,1%, yang menggunakan nilai batas 70% adalah sebesar 5% sedangkan deteksi dengan PCR sebesar 8,6%.
2. Proporsi malaria di desa Tanjung Tirta adalah sebesar 15,7%.
3. Nilai batas ovalositosis sebesar 50% ternyata merupakan indikator yang lebih sensitif untuk mendiagnosis ovalositosis.
4. Distribusi ovalositosis menurut dukuh ternyata tidak merata, pada dukuh Bengkat tidak jumpai individu ovalositosis sedangkan proporsi pada dukuh Siwalan, Siwaru dan Menggora ditemukan sebesar 33,3%, 11,9% dan 15,4% berturut-turut bila digunakan nilai batas 50%.
5. Distribusi ovalositosis berdasarkan jenis kelamin ditemukan perbedaan proporsi antara laki-laki dan perempuan sebesar 15,2% dan 10,6% berturut-turut bila digunakan nilai batas 50%, namun perbedaan ini tidak bermakna.
6. Ditemukan bahwa individu ovalositosis lebih sedikit mengalami infeksi parasit malaria, namun hubungannya tidak bermakna.

B. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel penderita ovalositosis pada lokasi yang lebih luas dan berbeda dengan pengambilan sampel yang lebih baik.
2. Perlu dilakukan penelitian kohort terhadap penderita ovalositosis untuk mengetahui faktor risiko ovalositosis terhadap kejadian malaria.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mgone CS, Genton B, Peter W, Panju MM, Alpers MP. The correlation between microscopical examination and erythrocyte band 3 (AE1) gene deletion in South East Asian ovalocytosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998; 92: 296-99.
2. Mgone CS, Koki G, Panju MM et al. Occurrence of the erythrocyte band 3 (AE1) gene deletion in relation to malaria endemicity in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90: 228-31.
3. Amato D, Booth PB. Hereditary ovalocytosis in Melanesians. *Papua New Guinea Med. J.* 1977; 20: 26-32.
4. Becker PS, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. In: Nathan DG, Oski FA. Eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993: 529-605.
5. Takeshima Y, Sofro AS, Suryantoro P, Narita N, Matsuo M. Twenty seven nucleotide deletion within exon 11 of the erythrocyte band 3 gene in Indonesian ovalocytosis. *Jpn J Human Genet.* 1994; 39: 181-5.
6. Alimsardjono H, Mukono IS, Dachlan YP, Matsuo M. Deletion of twenty seven nucleotides within exon 11 of the band 3 gene identified in ovalocytosis in Lombok island, Indonesia. *Jpn J Human Genet.* 1997; 42: 233-6.
7. Jarolim P, Palek J, Amato D et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria resistance South East Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 11022-26.
8. Cattani JA, Gibson FD, Alpers MP, Crane GG. Hereditary ovalocytosis and reduced susceptibility to malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997; 81: 705-9.
9. Departemen Dalam Negeri Republik Indonesia. *Daftar Isian Data Dasar Profil Desa/Kelurahan Desa Tanjung Tirta Tahun 1997*
10. Kantor Statistik Kabupaten Banjarnegara. *Kabupaten Banjarnegara dalam angka 1996.* Biro Pusat Statistik Republik Indonesia: 1997

11. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular. Malaria: Pedoman Pelita VI. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 1995.
12. Kantor Wilayah Departemen Kesehatan Jawa Tengah. Profil kesehatan provinsi Jawa Tengah tahun 1995. Semarang, 1996.
13. Becker PS, Lux SE. Hereditary spherocytosis and hereditary ellipcytosis. Dalam: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol III. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 3513-60.
14. Sofro ASM. Ovalocytosis in Indonesia: distribution and its relation on the material hypothesis. Medika 1986; 10:954-8.
15. Purnomo, Sudomo M, Lane EM, Franke ED. Ovalocytosis and malaria in Napu valley, Central Sulawesi, Indonesia. Bul Penelit Kesehat. 1987; 15:15-8.
16. Setyaningrum E, Sutanto I, Timan IS, Purnomo. Ovalositosis dan malaria di kecamatan Padang Cermin Lampung Selatan, Lampung. Maj Kedokt Indon. 1999; 49: 7-9.
17. Liu SC, Zhai S, Palek J. Molecular defect of the band 3 protein in Southeast Asian ovalocytosis. New Engl.J. Mes, 1990; 323:530-8.
18. Kimura M, Shimizu Y, Settheetham-Ishida W et al. Twenty-seven base pair deletion in erythrocyte band 3 protein gene responsible for Southeast Asian Ovalocytosis is not common among Southeast Asians. Human Biology, 1998; 70: 993-1000.
19. Peter G, Halsey NA, Marcuse EK, Pickering LK. Malaria. Dalam: 1994 Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1994: 301-7.
20. White NJ. The pathophysiology of malaria. In: Baker JR, Muller R eds. Advances in parasitology, vol 31. London: Academic Press Limited, 1992: 83-149.
21. Brown HW. Edisi bahasa Indonesia. Alih bahasa: Rukmono B. Protozoa yang hidup dalam darah dan jaringan manusia. Dalam: Dasar parasitologi klinis. Edisi 3. Jakarta: Gramedia, 1979: 72-155.
22. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular. Malaria: Epidemiologi. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 1983.

23. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. England: World Health Organization, 1991..
24. Imam Budiwijono. Prinsip pemeriksaan preparat hapus darah tepi. Dalam: Budiwijono I, Purwanto AP eds. Keganasan hematologik. Semarang: Bagian Patologi Klinik FK Undip, 1995: 19-26.