

616. 9362
SAP
E 9



**EOSINOFILIA DAN KEPADATAN PARASIT MALARIA
PADA ANAK SEKOLAH DI DAERAH ENDEMIS MALARIA**

AGUS SAPTANTO

NIM : G3C099024

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi syarat menyelesaikan Program
Pendidikan Dokter Spesialis I
Ilmu Kesehatan Anak**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

SEMARANG


2004

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, Agustus 2004

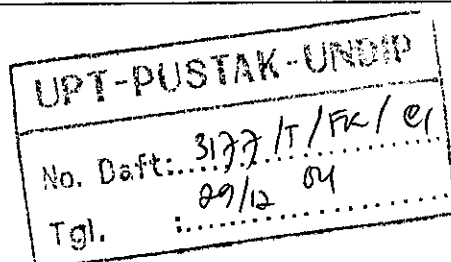
Ketua bagian IKA FK UNDIP/
SMF Kes. Anak RSUP dr. Kariadi


Kamilah Budhi Raharjani, dr. SpAK
NIP 130 354 868



KPS PPDS I IKA FK UNDIP/
RSUP dr. Kariadi Semarang


Hendriani Selina, dr. SpA MARS
NIP. 140 090 543

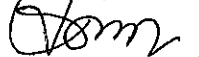


HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Eosinofilia dan Kepadatan Parasit Malaria Pada Anak Sekolah di Daerah Endemis Malaria.
2. Ruang Lingkup : Kabupaten Dati II Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur
3. Pelaksana Penelitian
- a. Nama Peneliti : Agus Saptanto, dr
 - b. NIP : 140 326 346
 - c. Pangkat/Gol : Dokter Pratama Muda / IIIA
 - d. Jabatan : Peserta PPDS I IKA FK UNDIP/ RSDK Semarang
 - e. Tempat penelitian : Kabupaten Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur.
 - f. Pembimbing Penelitian : Moedrik Tamam, dr. SpAK
Prof. DR. Ag. Soemantri, dr. SpAK
4. Lama Penelitian : 6 (enam) bulan
5. Biaya Penelitian : Biaya sendiri & bantuan pembimbing

Semarang, Agustus 2004

Peneliti



Agus Saptanto, dr.

NIP. 140 346 326

Disetujui oleh :

Pembimbing I



Moedrik Tamam, dr. SpAK

NIP. 140 119 299

Pembimbing II



Prof. DR. Ag. Soemantri, dr. SpAK, SSi

NIP. 130 237 480

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat segala rahmatNYA maka penulis dapat menyelesaikan Laporan Penelitian yang berjudul **Eosinofilia dan Kepadatan Parasit Malaria pada Anak Sekolah di Daerah Endemis Malaria**. Laporan penelitian ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi dalam menempuh pendidikan PPDS-1 di Bagian IKA UNDIP / SMF bagian Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang.

Dalam penulisan laporan penelitian ini penulis telah memperoleh banyak bantuan yang tak ternilai dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini kami dengan rendah hati mengucapkan terima kasih yang setulusnya kepada dr. Moedrik Tamam, SpAK sebagai pembimbing utama dan Prof. DR. Ag. Soemantri, dr. SpAK,SSi sebagai pembimbing pendamping yang telah dengan sabar dan tulus hati telah memberikan banyak petunjuk, koreksi dan perbaikan, sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan laporan penelitian ini.

Pada kesempatan ini kami sampaikan ucapan terima kasih berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc. selaku Rektor UNDIP periode 1998 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam bidang IKA FK Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK selaku Dekan FK UNDIP periode 1996-2002 dan Kepada dr, Kabul Rahman SpKK, selaku Dekan FK UNDIP periode 2002 sampai sekarang yang telah memberi kesempatan kami mengikuti PPDS-1 di bagian SMF Kesehatan Anak.

Kami juga menyampaikan terima kasih kepada dr. Gatot Suharto, Mkes. selaku Direktur RSUP dr.Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang.

Juga kami sampaikan terima kasih kepada Prof. DR.dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK, selaku ketua Bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan dr. Kamilah Budi Rahardjani, SpAK, selaku

ketua bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi dan juga bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian pula kepada dr. Kamilah Budi Rahardjani, SpAK, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan Dr.Hendriani Selina, MARS SpA, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, kami mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu selama mengikuti pendidikan.

Ucapankan terima kasih juga kami sampaikan kepada :

1. Bapak dr. Matius SpB, selaku Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Dati II Sumba Timur yang telah memberikan izin dan kemudahan menyelesaikan tugas lapangan.
2. Kepala Seksi dan staf seksi P2M Dinas Kesehatan Kabupaten Sumba Timur, atas kerjasama dan bantuan yang diberikan sampai selesai penulisan laporan penelitian.
3. Ibu Kepala Puskesmas Melolo, Bapak Kepala Puskesmas Waingapu dan Kambaniru, beserta staf yang telah banyak membantu jalannya penelitian.
4. Rekan-rekan tercinta, dr Saefudin Zuhri, dr Adi Kusumadi, dr Riza Sahyuni dan dr. Oka Nurjaya dan teman teman residen yang telah bersama-sama saling membantu dalam jalannya penelitian dan selama penulisan laporan penelitian.
5. Kepada Ayahanda dan ibunda beserta Istri dan ananda tercinta sebagai sumber motivasi dan atas segala pengorbanan, kesabaran dan dorongan dan pengertian yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan PPDS-1

Kami menyadari bahwa laporan penelitian ini masih jauh dari sempurna, maka kami mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk penyempurnaan penulisan laporan penelitian ini. Kami berharap dengan segala kekurangan yang ada, mudah-mudahan laporan penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa dan Penyayang melimpahkan berkatNYA kepada kita semua, Amin.

Semarang, Agustus 2004

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	viii
ABSTRAK	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1. Latar Belakang	3
2. Perumusan Masalah	11
3. Masalah Penelitian	12
4. Tujuan Penelitian	12
5. Manfaat Penelitian	13
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
1. Malaria	14
1.1. Respon Kekebalan Terhadap Malaria	17
2. Eosinofil	18
3. Kepadatan parasit	21
4. Kerangka Teori	23
5. Kerangka konsep	24
6. Hipotesis	25
BAB III. BAHAN DAN CARA PENELITIAN	
1. Rancangan penelitian.....	25
2. Alur Penelitian.....	25
3. Lokasi Penelitian	25
4. Waktu Penelitian	25
5. Populasi dan Besar sampel peneliian.....	25
6. Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....	26

7. Pengumpulan Data.....	26
8. Bahan dan Cara	27
9. Definisi operasional	28
10. Analisa data.....	29
11. Keterbatasan penelitian	30
BAB IV. HASIL PENELITIAN	31
BAB V. PEMBAHASAN.....	38
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN-LAMPIRAN	
1. Kuesioner.....	52
2. Data Penelitian.....	53
3. Foto kegiatan.....	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kasus Malaria . AMI. SPR. Kab. Sumba Timur Tahun 1998 S/D 2001.....	6
Tabel 2. Distribusi Kasus Malaria Menurut Puskesmas Di Kabupaten Sumba Timur. dari Tahun 1997 - 2001.....	7
Tabel 3. Distribusi Eosinofilia Berdasar Jenis Kelamin	31
Tabel 4. Distribusi Eosinofilia Berdasar Suku	32
Tabel 5. Distribusi Eosinofilia Berdasar Status Gizi	33
Tabel 6. Distribusi Eosinofilia Berdasarkan Ada Tidaknya Malaria	33
Tabel 7. Distribusi eosinofilia berdasarkan tingkat kepadatan parasit malaria	35
Tabel 8. Distribusi anemia berdasar status gizi	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi endemisitas daerah malaria di Kab. Sumba Timur 1998 - 2001.....	5
Gambar 2. Kasus Malaria Per Golongan Umur Di Kab. Sumba Timur 1998 - 2002.....	6
Gambar 3. Pola Musim Penularan Penvakit Malaria Di Kab. Sumba Timur 1997 - 2001.....	8
Gambar 4. Siklus hidup P Falciparum	15
Gambar 5. Siklus hidup P. Vivax	18
Gambar 6. Eosinofil dan kandungannya	19
Gambar 7. Proses teriadinya eosinofilia	20
Gambar 8. Sebaran sampel berdasar jenis kelamin	31
Gambar 9. Sebaran sampel berdasarkan suku.....	31
Gambar 10. Distribusi sampel berdasarkan status gizi	32
Gambar 11. Distribusi sampel berdasar temuan eosinofilia	32
Gambar 12. Distribusi eosinofilia berdasarkan jenis malaria positif	35

Eosinofilia dan Kepadatan Parasit Malaria pada Anak Usia Sekolah di Daerah Endemis Malaria

Agus Saptanto, Moedrik Tamam, Ag. Soemantri

Abstrak

Latar Belakang : malaria masih menjadi masalah kesehatan dunia. Respon imun terhadap invasi parasit malaria bervariasi, diantaranya peningkatan jumlah eosinofil darah tepi. Eosinofil sering muncul akibat respon terhadap infeksi kronis. Eosinofilia dapat diketahui secara sederhana dengan pemeriksaan darah tepi. Tiap slide darah positif malaria berbeda dalam derajat kepadatan parasit malaria. Kepadatan parasit merupakan salah satu indeks malariometrik mordibitas penyakit malaria.

Di daerah endemis gejala klinis malaria sering asimtomatis dengan tingkat kepadatan parasit rendah. Kondisi ini membutuhkan pemeriksaan lebih cermat dan teliti untuk menemukan parasit pada sediaan darah tepi. Eosinofilia sebagai respon imun nonspesifik dan dapat diketahui secara sederhana dapat membantu meningkatkan kecurigaan adanya infeksi kronis pada malaria di daerah endemis.

Tujuan : Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari terjadinya eosinofilia pada penderita yang mengindap malaria dan bukan malaria pada anak di daerah endemis malaria. Apakah terdapat hubungan peningkatan eosinofil darah tepi dengan tingkat kepadatan parasit malaria pada anak di daerah endemis malaria.

Metodelogi Penelitian : Studi belah lintang. Subyek penelitian adalah anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur. Pengumpulan data dilakukan melalui kuesioner dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pengambilan sampel darah, kemudian dilakukan sediaan darah hapus tebal dan tipis dengan pengecatan giemsa untuk memeriksa parasit dan kepadatan malaria. Jumlah eosinofilia dihitung secara langsung pada sediaan darah tipis dengan pengecatan giemsa. Data dianalisa dengan chi square dan regresi logistik untuk menentukan ada tidaknya hubungan antara variabel (bermakna $p < 0.05$).

Hasil Penelitian : Telah diperiksa 150 sampel yang terdiri 86 anak perempuan dan 64 anak laki-laki, dimana 93 anak berasal dari suku Sumba dan 57 anak berasal dari suku non Sumba dan dijumpai 27 anak (34%) dengan hasil eosinofilia. Terdapat 20 anak (13 %) positif malaria, dimana 14 anak (9,3%) dijumpai eosinofilia dan 3 kasus (2 %) malaria tanpa eosinofilia. Kepadatan malaria tinggi ditemukan pada 5 anak (5,2%) dimana 2 kasus dijumpai eosinofilia dan 1 kasus tanpa eosinofilia. Dijumpai 147 kasus dengan tingkat kepadatan parasit rendah, 49 kasus (32,7%) juga menunjukkan peningkatan eosinofil dalam darah tepi dan 98 kasus (65%) tanpa eosinofilia. Eosinofilia berhubungan bermakna dengan malaria dengan $p = 0.001$, *Prevalence Ratio* (PR): 12,589, *Confidence interval* (CI) 95 %: 2,095-16,419. Peningkatan eosinofilia tidak berhubungan bermakna dengan tingkat kepadatan parasit malaria. $p = 0.594$, PR 0,53 CI95 % = 0,212-26,918.

Kesimpulan : Proporsi eosinofilia pada anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur adalah 34 %. Proporsi malaria positif pada sediaan darah anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur adalah 13 %, dengan kepadatan rendah 98 % kasus. Terdapat hubungan bermakna antara eosinofilia dengan malaria positif dan tidak terdapat hubungan bermakna antara eosinofilia dengan kepadatan parasit malaria.

Kata Kunci: Eosinofilia, Malaria, Kepadatan Malaria

Eosinophilia and Parasite Density of Malaria during School Children in Malaria Endemic Area

Abstract

Background : Malaria is a certain problem in the world. Immune respond to malaria is different between on endemic and non endemic area. Eosinophilia due to parasite infected include malaria. In endemic area are frequently low density parasite and asymptomatic. It cause difficult to diagnosis.

Objective : to determine eosinophil proportion between student with malaria and non malaria and the correlation to parasite malaria density.

Methods

A cross sectional studies. Subject is school age children in East Sumba district. Data is collected from questioner and blood stain, using thick and thin blood smear with Giemsa staining to detect the parasite, malaria density and eosinophil count. Data analysis was performed using χ^2 and regression logistic to determine relation between two variables (significant $p < 0.05$)

Results

There were 150 samples included in the study (84 girls and 64 boys), which 93 children originate from Sumba and 57 children non Sumba. Eosinophilia count were found in 27 children (34%). Twenty children (13%) have positive malaria, which 14 (9,3%) children of them were eosinophilia. High malaria density were found at 5 children (5,2%), 2 of them were eosinophylia. Children with eosinophilia showed correlation positive with malaria ($p : 0.001$, PR: 12,58, CI 95 %: 1.590–23.079). Eosinophilia not correlated with parasite malaria density ($p:0.594$, PR 0,53 CI95%:0,212-26,918).

Conclusion :

The proportion eosinophilia at school age children in East Sumba district is 34 %. The proportion of positive malaria test of blood sampling in school age children from East Sumba district is 13 %. Eosinophilia significant correlation with malaria but not significant correlation with parasite density of malaria

Key word : eosinophilia, malaria, parasite density of malaria

BAB I

PENDAHULUAN

1. LATAR BELAKANG

Malaria merupakan penyakit dengan penyebaran di dunia sangat luas dan menjadi endemis terutama di daerah tropis.¹ Penderita yang berisiko terkena malaria berjumlah 2,3 miliar atau 41% dari penduduk dunia. Setiap tahun jumlah kasus malaria berjumlah 300 – 500 juta dan mengakibatkan 1,5–2,7 juta kematian disamping dampak terhadap produktifitas kerja yang menjadi hambatan penting dalam pembangunan sosial dan ekonomi.^{2,3,6}

Diperkirakan 35 % penduduk Indonesia tinggal didaerah berisiko tertular malaria. Daerah dengan malaria klinis tinggi masih dilaporkan dari kawasan timur Indonesia antara lain propinsi Papua, Nusa Tenggara Timur, Maluku, Maluku Utara dan Sulawesi Tenggara.⁶ Berdasar laporan sub Direktorat Malaria tahun 2001 diluar Jawa dan Bali terjadi peningkatan *annual clinical malaria incidence* dari 24,9% perseribu pada tahun 1999 menjadi 26,1 perseribu pada tahun 2001.^{3,6}

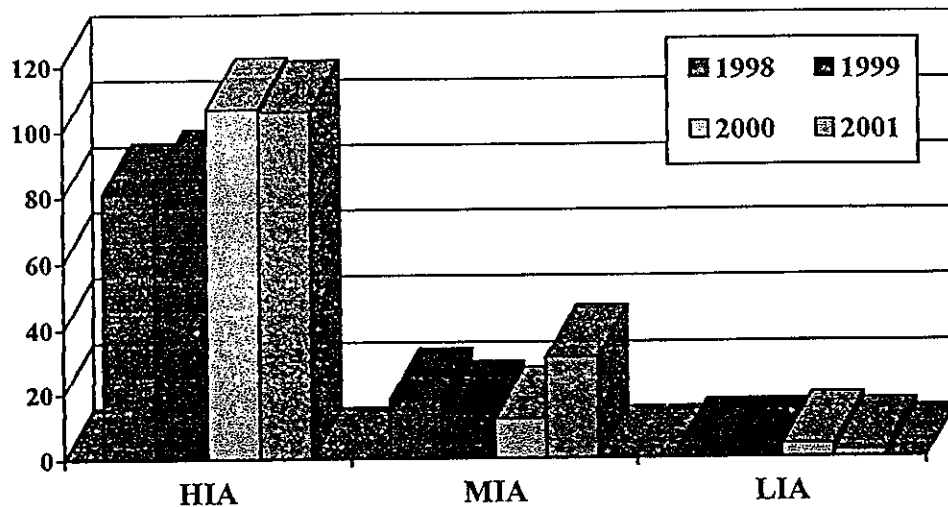
Kabupaten Sumba Timur merupakan salah satu kabupaten diantara 13 kabupaten di Propinsi Nusa Tenggara Timur dengan luas wilayah 7000,5 km², meliputi 15 kecamatan dengan 139 desa/kelurahan dengan batas wilayah sebagai berikut: sebelah utara dengan selat Sumba, selatan dengan lautan Indonesia, timur dengan laut Sabu dan barat dengan kabupaten Sumba Barat. Secara geografis kabupaten Sumba Timur, NTT terletak antara 199,4⁰ bujur Timur dan 120,5⁰ bujur barat, serta 9,6⁰- 10,2⁰ lintang Selatan dan merupakan Kabupaten yang berada dibagian selatan Indonesia⁴. Terdapat 4 buah

pulau yaitu pulau Sumba bagian Timur, pulau Salura, pulau Mengkudu dan pulau Kotak. pulau Mengkudu dan pulau Kotak sampai saat ini tidak ada penghuninya.

Data Biro Pusat Statistik tahun 2001, jumlah penduduk kabupaten Sumba Timur 183.498 jiwa terdiri dari 93.041 laki-laki dan 90.457 perempuan dengan rasio penduduk laki-laki dan perempuan adalah 1:0,97. Kepadatan penduduk rata-rata 26,2 jiwa/km². Jumlah rumah yang ditempati adalah 31.077 rumah. Perbandingan jumlah KK dengan jumlah rumah, maka dalam satu kepadatan penghuni rumah sebanyak 6 orang. Ratio beban tanggungan penduduk adalah 71,8%. Hal ini menunjukkan bahwa penduduk produktif hanya 28,2 % karena sebagian besar penduduk kabupaten Sumba Timur adalah anak-anak < 15 tahun dan usia lanjut. Tingkat pendidikan penduduk berusia 5 tahun ke atas, SD 41,13 %, SLTP 7,99 %, SMU 6,42 %, perguruan tinggi 0,8 %.²

Di kabupaten Sumba Timur, malaria merupakan penyakit endemis dan masih merupakan masalah kesehatan masyarakat. Pada tahun 2001 penduduk berjumlah 178.697 jiwa malaria menyerang 20.453 (12 %) anak usia 5-15 tahun. Endemisitas malaria di kabupaten ini makin meningkat sejak tahun 1998 dengan meningkatnya jumlah desa *High Incidence Area* (HIA). Pada tahun tersebut 106 desa HIA (daerah endemis tinggi, < 50 per mil), 31 desa MIA (daerah endemis sedang, 50-170 per mil, dan 2 Desa LIA (daerah endemis rendah, > 170 per mil).²

Mengingat besarnya masalah malaria yang terjadi di Nusa Tenggara Timur dan upaya pemerataan pembangunan dengan prioritas pembangunan Indonesia Bagian Timur seperti diamanatkan dalam GBHN 2000 maka adalah menjadi kewajiban bersama setiap komponen bangsa berperan dalam upaya penyelesaian masalah malaria di NTT.



Gambar 1. Distribusi Endemisitas Daerah Malaria Di Kabupaten Sumba Timur Tahun 1998 S/D 2001 (sumber : Profil kes. Sumba Timur 2001²)

Menurut Depkes RI 1995, di Indonesia penanganan dan pengendalian penyakit Malaria lebih diarahkan kepada *biological control* dan pemberian peptisida pada tempat perindukan vektor, yang sangat erat memberikan kontribusi terhadap penularan penyakit. Kegiatan ini dilakukan dalam program GEBRAK (gerakan pemberantasan kembali) malaria yang telah dicanangkan pada tahun 1999. Kegiatan ini lebih difokuskan pada daerah endemis malaria di Luar Jawa-Bali, termasuk kabupaten Sumba Timur, propinsi Nusa Tenggara Timur yang merupakan daerah endemik malaria.² Berdasar jumlah kasus malaria dari tahun 1998 - 2001 mengalami peningkatan, dari jumlah kasus 48.576 tahun 1998 menjadi 73.565 tahun 2001. Pada tahun 2001, dari 178.697 jumlah penduduk pemeriksaan sediaan darah positif malaria 5.489 kasus, dengan proporsi parasit: malaria *Falcifarum* 2050 kasus, malaria *vivax* 3427 kasus dan mixed 12 kasus²

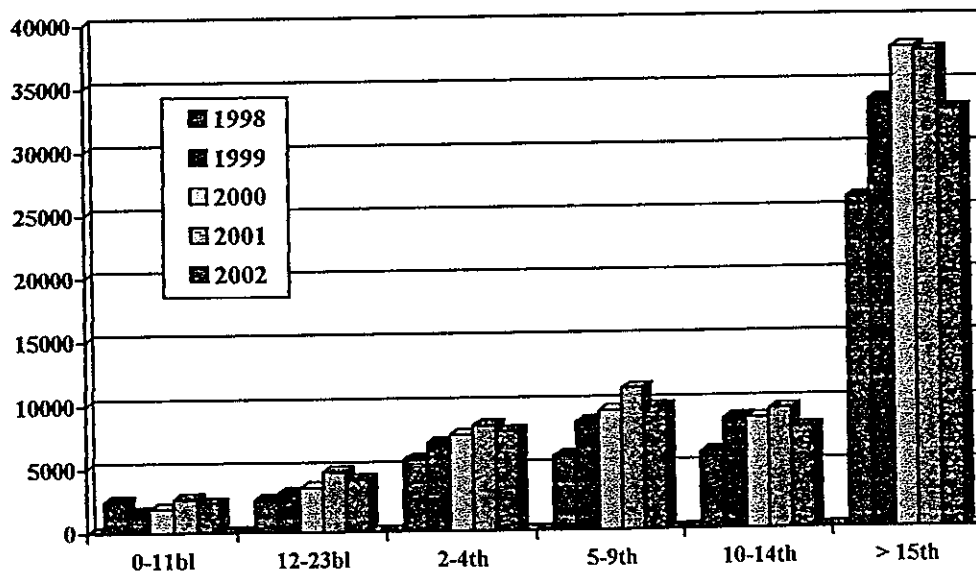
Distribusi angka kesakitan malaria tahun 2001 berdasar Annual Malaria rate (AMI)

dari tahun 1997 – 2001 adalah sebagai berikut :

TABEL 1. KASUS MALARIA, AMI, SPR KAB. SUMBA TIMUR
TAHUN 1998 s/d 2002

Tahun	Jml pdkk	Jml kasus	Jml SD	Jml (+)	Spesies						AMI	SPR
					PF	%	PV	%	Mix	%		
1998	174914	48576	6741	3486	1128	16	2358	34	0	0	277,7	51,7
1999	174914	62291	7567	3548	1564	20	1940	25	44	0,66	356,3	46,9
2000	178697	69477	8835	4640	2225	25	2412	27	3	0,03	388,8	52,5
2001	178697	73565	9447	5489	2050	21	3427	36	12	0,12	411,7	58,1
2002	190216	64846	7925	4334	1188	14	2642	33	1	0,01	340,9	

Sumber: Profil kesehatan Kab. Sumba Timur 2002



GAMBAR 2. KASUS MALARIA PER GOLONGAN UMUR DI KABUPATEN
SUMBA TIMUR TAHUN 1998 s/d 2002

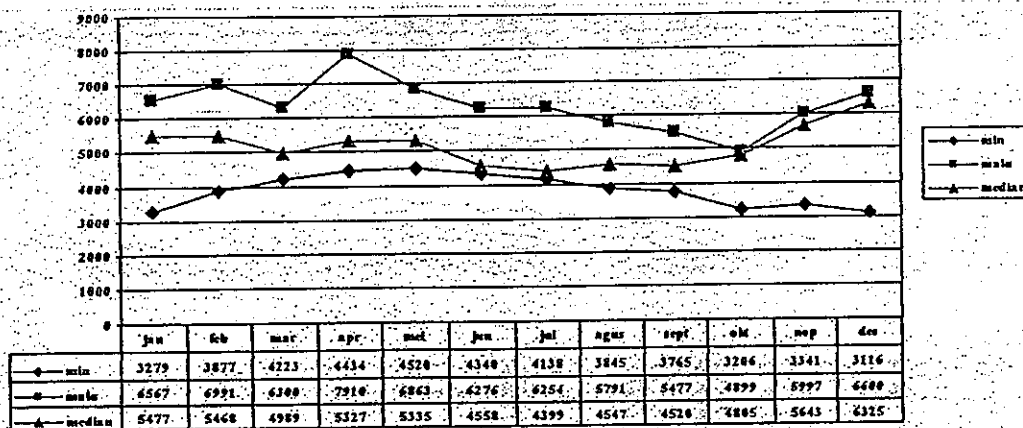
Sumber: Profil kesehatan Kab. Sumba Timur 2002

TABEL 2. DISTRIBUSI KASUS MALARIA MENURUT PUSKESMAS DI
KAB. SUMBA TIMUR DARI TAHUN 1997 - 2001

No	Puskesmas	Annual Malaria Incidence				
		1997	1998	1999	2000	2001
1.	Waingapu	47,7	106,1	170,6	157,7	176,6
2.	Kambaniru	198,5	196,9	203,2	266,3	419,1
3.	Kawanguru	131,4	178,2	308,7	410,7	368,8
4.	Kataka	105,9	268,6	315,8	418,1	159,9
5.	Melolo	254,9	363,8	425,2	540,6	438
6.	Mangili	203,3	348,4	478,7	494,5	626,7
7.	Baing	645,7	649,5	768,2	819,8	814,8
8.	Kananggar	347,3	323,2	491,9	486,7	498,1
9.	Tanarara	209,6	242,2	369,9	361,5	326,5
10.	Nggongi	379,7	334,6	370,1	356,1	354,5
11.	Lailunggi	259	316,2	485	520,4	655,6
12.	Malahar	283,2	509,2	451,7	449,8	453,9
13.	Kombapari	132,3	302	384,9	311	316,2
14.	Lewa	312,6	336,5	362,5	363	426,2
15.	Rambangaru	235,5	315,5	341,5	387,1	565,1
16.	Tanaraing					754

Sumber : Profil Kesehatan Kabupaten Sumba Timur, 2002

Penularan malaria di Sumba Timur berlangsung sepanjang tahun. Berdasar data bulanan rata-rata positif malaria di Kabupaten Sumba Timur tahun 1997-2001 adalah Januari 5477 kasus, Februari 5468 kasus, Maret 4989 kasus, April 5327 kasus, Mei 5335 kasus, Juni 4558 kasus, Juli 4399 kasus, Agustus 4547 kasus, September 4520 kasus, Oktober 4805 kasus, Nopember 5643 kasus dan Desember 6325 kasus.²



GAMBAR 3. POLA MUSIM PENULARAN PENYAKIT MALARIA
DI KAB. SUMBA TIMUR TAHUN 1997 s/d 2001
(sumber : Profil Kesehatan Kabupaten Sumba Timur, 2002)

Malaria di masyarakat dibedakan sebagai endemik atau epidemik. Endemik bila insidennya menetap untuk waktu yang lama. Berdasarkan *spleen rate*/SR pada kelompok usia 2 – 9 tahun, endemisitas malaria di suatu daerah diklasifikasikan sebagai berikut : 1) hipoendemik bila SR 10%, 2) mesoendemik bila SR 11-50%, 3) hiperendemik bila SR 50% dan 4) holoendemik bila SR 75% dengan SR pada orang dewasa 25%, (SR orang dewasa lebih rendah karena imunitas tinggi yang disebabkan transmisi tinggi sepanjang tahun). Epidemi/kejadian luar biasa (KLB) adalah peningkatan jumlah penderita / kematian karena malaria secara statistik bermakna bila dibanding waktu sebelumnya (periode 3 tahun yang lalu). Faktor penyebab epidemi/KLB malaria adalah: 1) meningkatnya kerentanan penduduk karena perpindahan penduduk yang tidak imun ke daerah endemik, 2) meningkatnya reservoir (penderita yang infeksi), 3) meningkatnya jumlah dan umur dari vektor penularan karena perubahan iklim/lingkungan/karena menurunnya jumlah ternak sehingga nyamuk zoofilik menjadi antropofilik dan 4) meningkatnya efektifitas vektor setempat dalam menularkan malaria. Infeksi relaps

adalah kasus rekrudesensi (kambuh dalam 8 minggu) atau rekurensi (kambuh dalam >24 minggu). Penggolongan lain menurut Mac-Donald adalah *stable* dan *unstable* malaria. Malaria *stable* apabila transmisi di daerah tersebut tinggi tanpa fluktuasi selama bertahun-tahun, sedangkan malaria *unstable* apabila fluktuasi transmisi dari tahun ke tahun cukup tinggi. Malaria *unstable* lebih mudah ditanggulangi daripada malaria *stable*.

⁽⁶⁾ Endemisitas malaria di suatu daerah ditentukan berdasar *spleen rate* (SR) pada kelompok usia 2–9 tahun. Berdasar kelompok usia tersebut, maka kami mengambil subyek penelitian pada anak usia sekolah dan pada penelitian ini akan diteliti sejauh mana proporsi eosinofilia dan non eosinofilia pada penderita malaria dan non malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria di kabupaten Sumba Timur propinsi Nusa Tenggara Timur dan dihubungkan dengan perbedaan tingkat kepadatan parasit malaria.

Pada malaria dikenal 4 spesies plasmodium sebagai penyebab penyakit ini, diantaranya plasmodium (P) falcifarum adalah yang terpenting karena angka kesakitan tinggi dan bersifat ganas hingga sering menyebabkan malaria berat dan meningkatkan lebih dari 2 juta kematian tiap tahun di seluruh dunia⁴.

Patogenesis malaria jelas akibat dari interaksi kompleks antara parasit, pejamu dan lingkungan⁵. Gambaran klinis infeksi malaria anak tergantung dari beberapa faktor diantaranya faktor parasit, host dan faktor lingkungan sosial dan geografis^{9,20}. Manifestasi klinis malaria bervariasi mulai dari asimtomatik, simtomatik, malaria berat sampai dengan kematian.⁹

Imunitas terhadap malaria sangat kompleks karena melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik imunitas spesifik maupun nonspesifik, imunitas humoral

maupun seluler yang timbul secara alami maupun didapat sebagai akibat infeksi.¹²

Respon imun spesifik dilaksanakan oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral. Pada proses ini banyak melibatkan sitokin baik sebagai efektor langsung maupun sebagai pemicu.

Imunitas penduduk yang tinggal di daerah endemis malaria berbeda dengan daerah non endemi. Pada daerah endemis akibat pemaparan parasit terus menerus hingga sistem imun dipacu dan diperkuat (booster) secara berkesinambungan mengakibatkan perlindungan secara berkesinambungan akibatnya didapatkannya kadar perlindungan baik imunitas humoral dan seluler yang memadai.

Pada daerah endemis terjadi premunisi (*premunition*) yaitu keadaan semiimun dimana respon imun mampu menekan pertumbuhan parasit dalam jumlah rendah namun tidak sampai nol, mencegah hiperparasitemia dan menekan virulensi parasit hingga penderita tidak ada gejala asimtomatis.

Peran eosinofil pada penyakit malaria masih jarang dilaporkan/diteliti. Selama ini peran lebih banyak dilaporkan pada penyakit/reaksi alergi dan imunitas cacing/parasit. Eosinofil merupakan kelompok sel leukosit polimorfonuklear yang mempunyai fungsi dalam fagositosis, kemotaksis serta dapat mensekresi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses inflamasi. Peningkatan eosinofil darah tepi atau eosinofilia dapat disebabkan oleh infeksi parasit diantaranya infeksi malaria^{11,15,24,26}.

Stimulasi timbulnya eosinofilia berhubungan dengan senyawa (limfokin) yang diproduksi oleh limfosit T.¹⁵ Selain itu eosinofil dapat diaktifkan oleh endotel vaskuler, T cell derivated cytokines (GM-CSF, IL3, IL5) dan *monocyte macrophage derivated cytokines* (IL1 dan TNF).¹⁴ Secara *invivo* pregenitor eosinofil (CFU-E) kemudian

berkembang terpisah dari makrofag dan netrofil dipengaruhi oleh *colony stimulating factor*, limfokin dan interleukin 5. Eosinofil, histamin dan interleukin 8 meningkat pada penderita malaria.²⁰ Beberapa sitokin ini diproduksi oleh Th2 yang lebih dominan pada infeksi kronis yang juga terjadi pada daerah endemis malaria.

Selain itu eosinofilia dapat disebabkan oleh beberapa penyakit seperti penyakit alergi, keganasan, penyakit hereditas, penyakit jaringan ikat kelainan gastrointestinal, sindroma hipereosinofilia dan kelainan lain seperti penyakit imunodefisiensi^{19,24,25,26}. Pada penelitian Mc Lean dan Libdan 1998 dilaporkan empat belas persen eosinofilia disebabkan oleh infeksi parasit.¹⁶

Pemeriksaan eosinofilia dapat dinilai secara manual direk yang merupakan bagian dari pemeriksaan darah rutin. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dengan sensitifitas cukup tinggi dapat dilakukan di daerah.

Penelitian ini meneliti bagaimana gambaran eosinofilia pada preparat hapus penderita malaria dengan berbagai tingkat kepadatan parasit yang diambil pada anak di Kabupaten Sumba Timur. Apakah dapat menilai mordibitas malaria dengan pemeriksaan eosinofil pada daerah endemis malaria

2. PERUMUSAN MASALAH

Malaria masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia terutama di Indonesia bagian timur. Malaria merupakan salah satu penyakit parasit dan menjadi penyakit endemis dan menyerang 12 % anak di Waingapu (NTT).⁴

Di daerah endemis malaria terdapat perbedaan status imun masyarakat dengan daerah non endemis malaria. Pada daerah endemis malaria sering bersifat asimtomatis dengan tingkat kepadatan parasit malaria rendah. Dengan transmisi yang tinggi dan sulit

menemukan gejala penyakit (asimtomatis) apalagi dengan kepadatan parasit yang rendah akan menyulitkan diagnosis dan pemberantasan penyakit malaria pada daerah endemis serta memotong transmisi penyebaran malaria.

Peran eosinofil pada penyakit parasit telah banyak dilaporkan namun masih terdapat berbagai pendapat dan laporan penelitian yang saling bertentangan. Eosinofil darah tepi merupakan salah satu pemeriksaan rutin darah yang dapat dilakukan dengan mudah dan murah.

Kepadatan parasit malaria merupakan salah satu indeks malariometrik morbiditas malaria. Kepadatan parasit malaria pada daerah endemis malaria cenderung rendah. Kondisi tersebut menimbulkan beberapa masalah yang perlu dijawab diantaranya apakah terjadi peningkatan eosinofilia pada penderita malaria di daerah endemis dan apakah peningkatan eosinofilia berhubungan dengan tingkat kepadatan parasit malaria. Jawaban terhadap masalah tersebut akan meningkatkan pengetahuan peran eosinofil pada infeksi malaria.

3. MASALAH PENELITIAN

Masalah penelitian yang ingin dijawab pada penelitian ini adalah :

Apakah dijumpai eosinofilia pada penderita malaria anak sebagai mana pula terjadi pada penyakit parasit lain dan apakah terdapat hubungan antara tingkat kepadatan parasit dengan eosinofilia yang terjadi.

4. TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui gambaran eosinofilia pada preparat darah apus penderita malaria anak dan bukan malaria pada anak di daerah endemis malaria dan mengetahui hubungan

antara eosinofilia dengan tingkat kepadatan parasit malaria sebagai salah satu indeks malariometrik kegawatan malaria.

5. MANFAAT PENELITIAN

Pendidikan : Memadukan antara ilmu klinis dengan ilmu dasar dibidang kedokteran

Penelitian : Ditemukan hubungan malaria, eosinofilia dan kepadatan malaria, diharapkan menjadi pintu bagi penelitian selanjutnya

Pelayanan masyarakat: Membantu diagnostik, monitoring pengelolaan dan pemberantasan penyakit malaria pada anak sekolah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. MALARIA

Penyakit ini masih menjadi masalah di Indonesia. Malaria disebabkan oleh infeksi protozoa genus plasmodium, familia plasmodiae dan ordo coccidiidae.^{1,3,12} Terdapat empat jenis spesies yang dikenal di Indonesia sebagai penyebab malaria, yaitu^{1,12,13}:

Plasmodium Falsiparum, penyebab malaria tropika yang sering menyebabkan malaria berat/malaria otak dan kematian

Plasmodium Vivax penyebab malaria tertiana

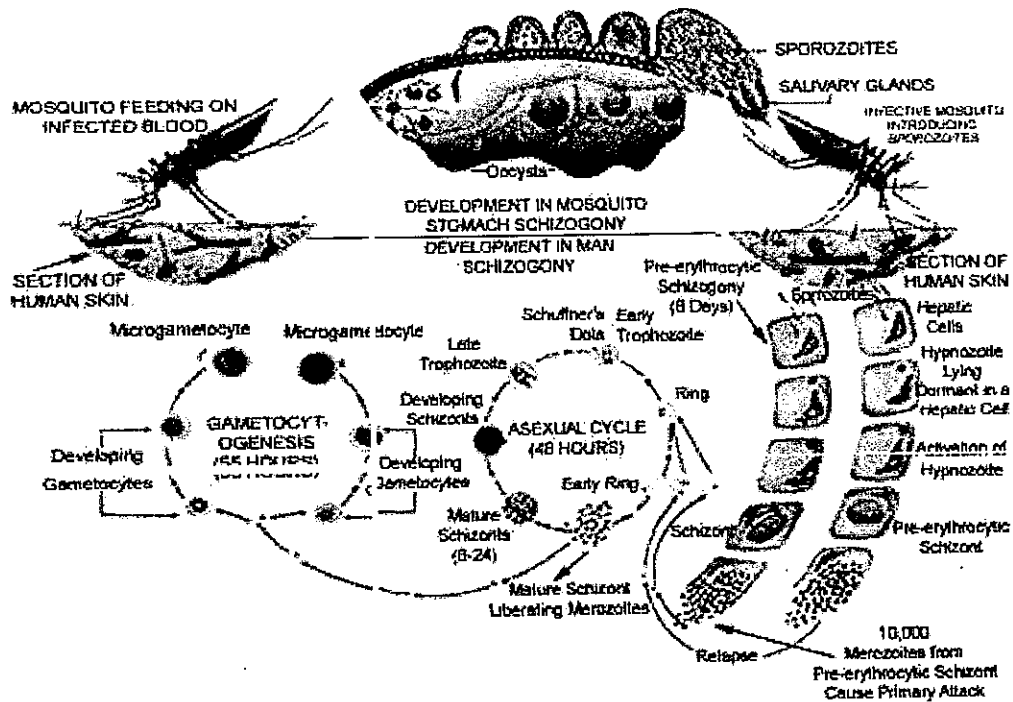
Plasmodium Malaria penyebab malaria quartana

Plasmodium Ovale, jenis ini jarang sekali dijumpai, banyak didapatkan di Afrika dan Pasifik Barat.

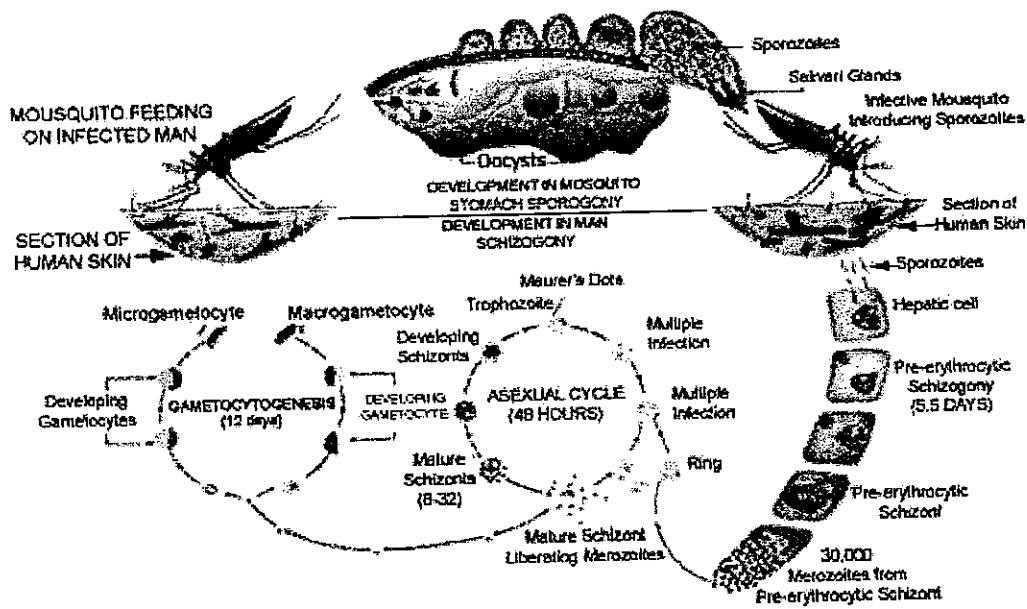
Di daerah dengan penularan tinggi seorang penderita dapat diinggapi lebih dari satu jenis plasmodium yang disebut infeksi campuran (*mixed infection*) dan jumpai pada 1-9% dari seluruh penderita .

Siklus hidup parasit malaria .^{6,12}

Individu terinfeksi malaria bila digigit nyamuk anopheles betina yang mengandung sporozoit, dimana sporozoit yang terdapat pada kelenjar ludah nyamuk masuk ke pembuluh darah manusia, masa tunas plasmodium falsifarum 9 hari sedangkan lainnya 6-12 bulan bahkan dapat bertahun-tahun. Dalam waktu 30 menit sporozoit masuk ke dalam sel parenkhim hepar untuk mengadakan pembelahan inti dan selanjutnya tumbuh menjadi "scizont kriptozoik". Kejadian ini disebut fase pre eritrosit sekitar 6-12 hari, tergantung spesies malariannya, pada plasmodium falsiparum hanya berlangsung 1 siklus pre eritrosit yaitu 6-9 hari, sedangkan lainnya berlangsung lebih dari satu siklus.



Gambar 4. Siklus Hidup Plasmodium Vivax (sumber: Pribadi W⁸)



Gambar 5. Siklus Hidup Plasmodium Falciparum (sumber: Pribadi W⁸)

Pada fase ini penderita belum menunjukkan gejala klinis malaria. Selanjutnya tumbuh menjadi merozoid yang masuk ke dalam eritrosit. Di dalam eritrosit, merozoid berubah menjadi trofozoid dan kemudian tumbuh menjadi schizont dan merozoid yang

mengakibatkan eritrosit pecah dan merozoid masuk ke eritrosit lainnya dan mengulangi siklusnya. Siklus eritrositer berlangsung bervariasi pada *P. falsiparum* 48 jam, *P. vivax* 45 jam, *P. malariae* 72 jam dan *P. ovale* 49 jam .

Sesudah siklus eritrositer berulang kemudian merozoit di dalam eritrosit membentuk gametosit (sel kelamin jantan dan betina). Pecahnya eritrosit ini secara periodik akan menimbulkan gejala klinis dan di dalam tubuh manusia dan disebut siklus aseksual. Gametosit tersebut bila diisap oleh nyamuk anopheles yang kemudian dalam lambung nyamuk sel kelamin jantan dan betina tumbuh menjadi zigot dan berkembang didalam dinding lambung menjadi ookista dan dari ookista ini menjadi ribuan sporozoid infeksi dalam kelenjar ludah nyamuk. Siklus parasit didalam nyamuk disebut siklus seksual.

Gejala klinis malaria diantaranya demam tinggi disertai menggigil, berkeringat, merasa dingin disertai sakit kepala. Gejala tersebut timbul mendadak dalam waktu tertentu secara siklik tergantung spesies malarianya. Gejala lain adalah neusea, muntah, aralgia, sakit perut, diare dan sakit tulang belakang. Kepucatan dan ikterus terjadi karena hemolisis yang terjadi hepatosplenomegali dapat terjadi pada infeksi kronis. Pada keadaan berat dapat dijumpai kejang dan penurunan kesadaran ^{1,3,11} .

Gejala klinis malaria pada anak berbeda pada daerah endemis dan non endemis. Malaria yang menyerang anak di daerah endemis sering asimtomatik namun kematian. Diagnosis definitif berdasarkan adanya plasmodium pada sediaan darah baik tebal atau tipis. Sediaan darah tebal menentukan densitas parasit sedangkan sediaan darah tepi untuk menentukan jenis plasmodium.

1.1. Respon Kekebalan terhadap malaria

Secara umum imunitas terhadap malaria bersifat kompleks karena melibatkan sistem imunitas spesifik maupaun non spesifik, imunitas humoral dan seluler yang timbul secara alami maupun didapat sebagai akibat infeksi ^{13,14,17}.

1.1.1 Imunitas Alamiah ^{14,17}

Kekebalan alamiah terhadap malaria sebagian besar merupakan mekanisme non imunologi berupa kelainan genetik pada eritrosit atau hemoglobin. Menurut Haldene menyatakan bahwa tingginya angka kejadian kelainan genetik Hb tertentu di daerah endemis malaria mungkin merupakan tanggapan alamiah dalam upaya memberi perlindungan terhadap malaria. Kelainan tersebut diantaranya Hb S, Hb C, HbE, Thalasemia, Defisiensi glukosa 6 Phosphat (G6PD) dan eosinofilia herediter.

1.1.2 Imunitas Non Spesifik ^{14,22}

Sporozoid yang masuk darah segera dihadapi sistem imun tubuh mula-mula imun non spesifik dan selanjutnya imun spesifik. Respon imun nonspesifik penting karena efektor pertama dalam memberikan perlawanan terhadap infeksi terutama dilaksanakan oleh beberapa sel sistem imun, sitokin dan limfa .

Sistem imun nonspesifik yang berperan diantaranya makrofag dan monosit, leukosit polimorfonuklear (PMN/Netropil), sitokin, komplemen, limfa dan sel NK. ^{17,22}

1.1.3 Imunitas spesifik

Tanggapan sistem imun spesifik terhadap infeksi malaria mempunyai beberapa ciri khusus yaitu spesifik spesies, spesifik strain dan spesifik terhadap stadium parasit.

Spesifik spesies menunjukkan bahwa bila seorang pernah terinfeksi *P. vivax* masih

dapat terinfeksi plasmodium jenis yang lain dan tahan terhadap infeksi ulang plasmodium yang sama.¹⁷

Spesifik varian (*strain*) terjadi bila seseorang sudah pernah terinfeksi dengan strain parasit akan kebal bila paparan ulang dengan strain homolog namun bila paparan dengan strain heterolog akan terjadi infeksi walaupun mungkin ringan. Demikian pula bila seseorang sudah imun pada daerah endemis tertentu masih dapat sakit bila ia pergi ke daerah endemis lain karena disini dia tidak imun terhadap strain-strain plasmodium di daerah baru.¹⁷

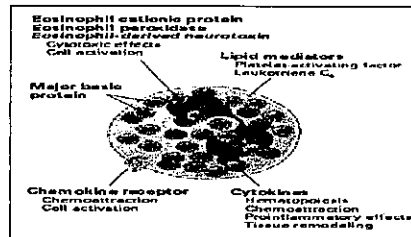
Spesifik terhadap stadium siklus hidup parasit (*stage spesific*). Imunitas pada stadium aseksual ekstra eritrositer berbeda dengan stadium eritrositer, demikian pula dengan stadium seksual.^{6,17}

2. EOSINOFIL

Sel ini serupa dengan netropil kecuali granuloma lebih kasar dan berwarna lebih gelap karena mengandung protein basa dan jarang terdapat dari tiga lobus inti. Mielosit eosinofil dapat dikenali tetapi stadium sebelumnya tak dapat dibedakan dari prekursor netropil^{14,26}. Granulosit eosinofil terdapat 1-3 % dari jumlah leukosit sirkulasi. Eosinofil matang dalam waktu 3-6 hari dan kemudian berada di sirkulasi dengan masa paruh 6-12 jam^{14,19}.

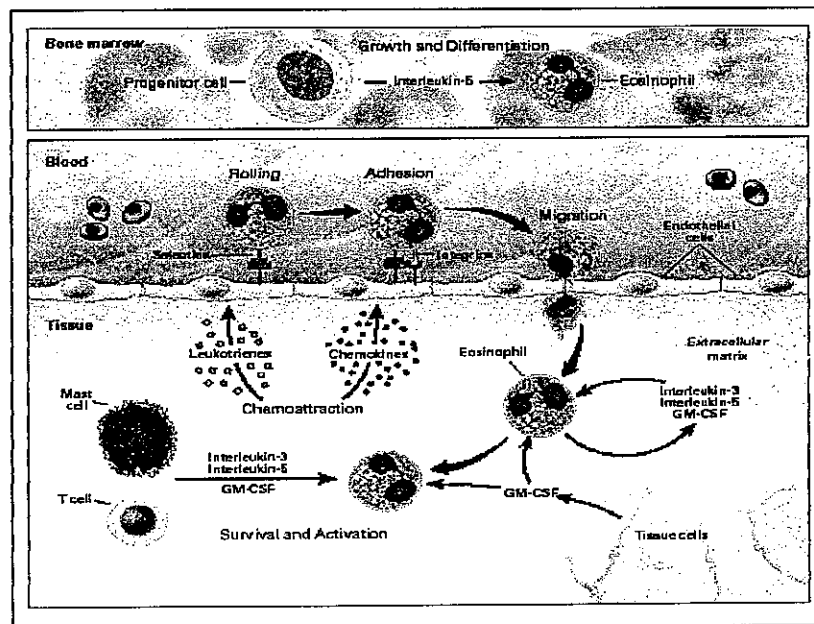
Dengan mikroskop elektron membran eosinofil secara morfologi sama dengan netropil. Perbedaan antara eosinofil dan netrofil diantaranya membran eosinofil lebih resiten terhadap perubahan osmolaritas dan larut terhadap acetone. Struktur antigenik eosinofil bervariasi menurut kematangan sel. Membran eosinofil mempunyai reseptor

terhadap Ig G, Ig E, C3b, C5a, histamin, komplemen dan *eosinophil chemotactic peptide*^{14,25,26}. Eosinofil bersifat motil dan mampu bermigrasi ke jaringan²⁶. Waktu perjalanannya dalam darah lebih lama dibanding netropil²⁵.



Gambar 6. Eosinofil dan protein kandungannya (sumber: Rotherberg)¹⁹

Fungsi eosinofil dapat memacu dan menghambat imunitas secara bersamaan. Pada satu sisi eosinofil dapat membunuh sel atau parasit dan lain sisi merangsang imunitas sel untuk mengurangi respon imun dan mengurangi penyebaran yang tidak berguna. Eosinofil mampu mengeluarkan respon metabolik dan oksidatif yang bersifat toksik terhadap parasit²³.



Gambar 7. Proses terjadinya eosinofilia (sumber: Rotherberg)¹⁹

Kondisi meningkatnya eosinofil darah disebut eosinofilia. Eosinofilia berarti peningkatan eosinofil pada perifer melebihi 3 % atau nilai absolut diatas $0,25 \times 10^9/L$ ($0,25 \times 10^3/\mu L$). Pemeriksaan eosinofil dari preparat darah hapus merupakan pemeriksaan rutin sederhana yang dapat dilakukan pada hampir tingkat pelayanan kesehatan.

Eosinofilia terjadi sebagai akibat empat proses yaitu peningkatan diferensiasi sel progenitor dan proliferasi eosinofil di sumsum tulang, interaksi antara eosinofil dengan sel endotel yang melibatkan proses *rolling*, *adhesi* dan migrasi eosinofil, *chemoattraction* langsung eosinofil pada lokasi khusus dan aktivasi destruksi eosinofil.

Stimulasi timbulnya eosinofilia berhubungan dengan senyawa (limfokin) yang diproduksi oleh limfosit T.¹⁵ Sel eosinofil dapat diaktifkan oleh endotel vaskuler, *T cell derivated cytokines* (GM-CSF, IL 3, IL5 dan *monocyte macrophage derivated cytokines* (IL 1 dan TNF).¹⁴ Secara *invivo* pregenitor eosinofil (CFU-E) kemudian berkembang terpisah dari makrofag dan netrofil dipengaruhi oleh *colony stimulating factor*, limfokin dan interleukin 5. Eosinofil, histamin dan interleukin 5 dan 8 meningkat pada penderita malaria.²⁰

Eosinofilia dapat terjadi pada semua umur dan tidak ada perbedaan jenis kelamin. Secara fisiologi jumlah eosinofil meningkat dalam tiga bulan pertama kehidupan.¹⁵ Terdapat perbedaan frekuensi bervariasi di tiap negara dengan berbagai etiologi.¹⁹ Penyebab eosinofilia diantaranya penyakit alergi, infeksi parasit, keganasan, penyakit hereditas, penyakit jaringan ikat kelainan gastrointestinal, sindroma hipereosinofilia dan kelainan lain seperti penyakit imunodefisiensi^{19,24,25,26}.

Infeksi parasit merupakan salah satu penyakit paling banyak yang menyebabkan eosinofilia. Infestasi parasit termasuk cacing memacu peningkatan eosinofil lebih

dibanding dengan infeksi protozoa.²⁴ Pada penelitian Mc.Leandan Libdan 1998 dilaporkan 16 % persen eosinofilia disebabkan oleh infeksi parasit.¹⁶

Penelitian Teo di Singapura 1985 pada 900 orang etiologi eosinofilia karena alergi-atopi sebanyak 28 % .¹⁶ Penelitian Wistiani tahun 2002 terhadap anak usia 2-14 tahun di RSDK risiko alergi meliputi 63 % rinitis alergi , 25 % asma , dermatitis alergi 34 % dan 2,3% konjungtivitis alergi ¹⁸.

3. KEPADATAN PARASIT

Kepadatan parasit berbeda pada setiap sediaan darah positip.^{3,8} Kepadatan parasit merupakan salah satu indeks malariometrik yang digunakan untuk menilai tingkat morbiditas malaria selain kriteria klinis dan laboratorium lainnya.

Tolok ukur yang dipakai untuk menggambarkan kepadatan parasit adalah ^{3,8,10} :

- jumlah parasit (stadium parasit)/jumlah lapangan pandang yang diperiksa
- jumlah parasit (stadium parasit)/jumlah leukosit yang ditemukan pada sejumlah lapangan pandang yang diperiksa.

Sediaan darah dikatakan negatif bila kepadatan parasit nol /100 lapangan pandang atau nol /1500 leukosit.⁸ Sediaan darah dengan pulasan giemsa merupakan dasar untuk pemeriksaan dengan mikroskop. Pemerintah darah tebal dilakukan dengan memeriksa 100 lapangan pandang mikroskopis dengan pembesaran 500-600 yang setara dengan 0,2 μ / darah. Jumlah parasit dihitung per lapangan pandang.

Metode semi kuantitatif untuk hitung parasit (*parasite count*) pada sediaan darah tebal adalah sebagai berikut :

- + = 1-10 parasit per 100 lapangan pandang
- ++ = 11-100 parasit per 100 lapangan pandang

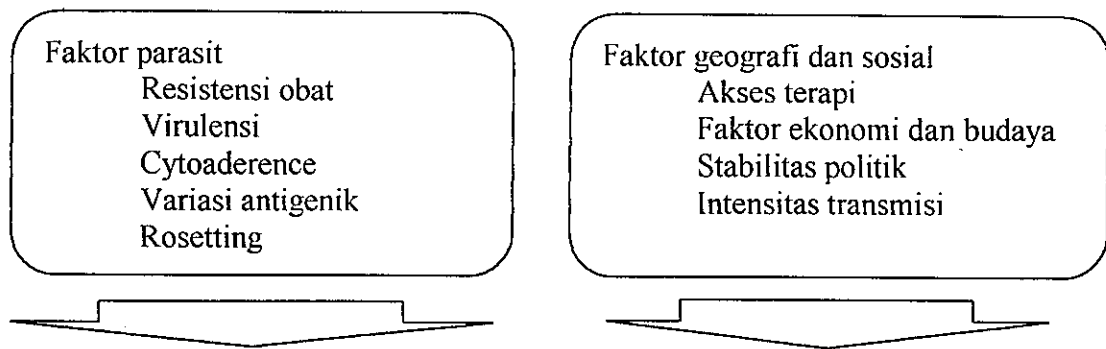
- +++ = 1-10 parasit per 1 lapangan pandang
- ++++ = > 10 parasit per 1 lapangan pandang
- +++++ = > 100 parasit per 1 lapangan, setara dengan 40000 parasit/ μ l.

Kepadatan 5000 parasit per μ l atau positif +++ pada anak merupakan ambang klinis malaria. Hubungan antara tingkat parasitemia dan mortalitas akibat malaria falciparum pertama kali dilaporkan Field dan Niven seperti dikutip Harijanto.

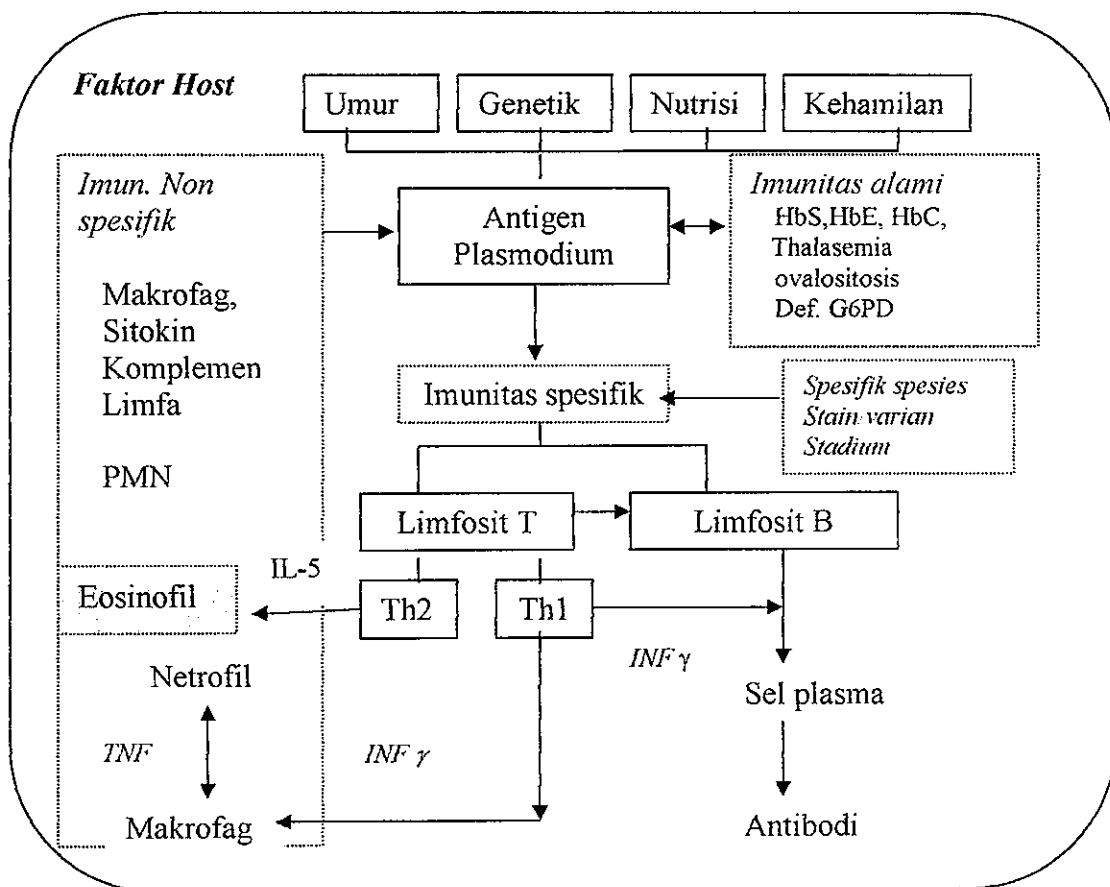
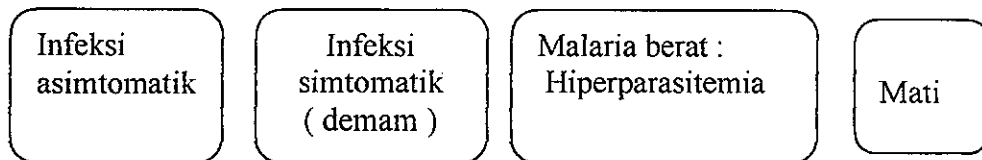
Penderita dengan infeksi *P. falciparum* hiperparasitemia mempunyai risiko kematian lebih tinggi.¹¹ Hiperparasitemia diartikan bila hitung parasit lebih dari 250.000 per mikroliter atau lebih dari 5 % sel darah merah terinfeksi parasit¹¹.

Status nutrisi mempengaruhi fungsi imun dan ketahanan terhadap penyakit²¹. Beberapa nutrisi berperan memodulasi imun diantaranya zinc, thiamin dan vitamin A. Shankar A dalam penelitian kohort yang dimuat dalam Lancet 1999 menemukan kepadatan parasit lebih rendah pada kelompok yang mendapat vitamin A pada anak usia 12-48 bulan²¹

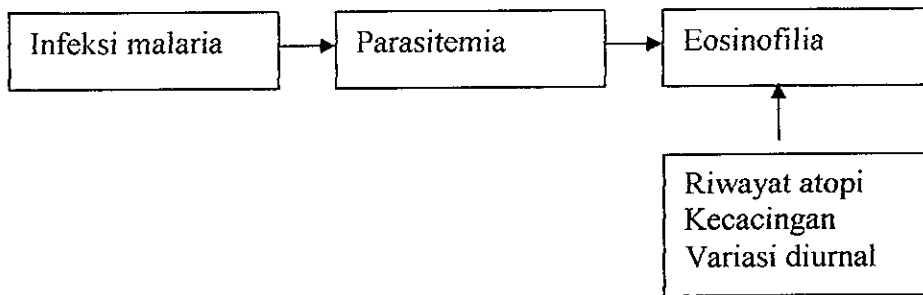
5. KERANGKA TEORI



Clinical Outcome



6. KERANGKA KONSEP



6. HIPOTESIS

Premis mayor : ada hubungan proteksi eosinofil dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria.

Premis minor : anak anak sekolah di Sumba Timur adalah anak usia sekolah di daerah endemis malaria.

Hipotesis : pada anak usia sekolah di Sumba Timur terdapat hubungan bermakna eosinofilia darah tepi dengan tingkat kepadatan parasit malaria

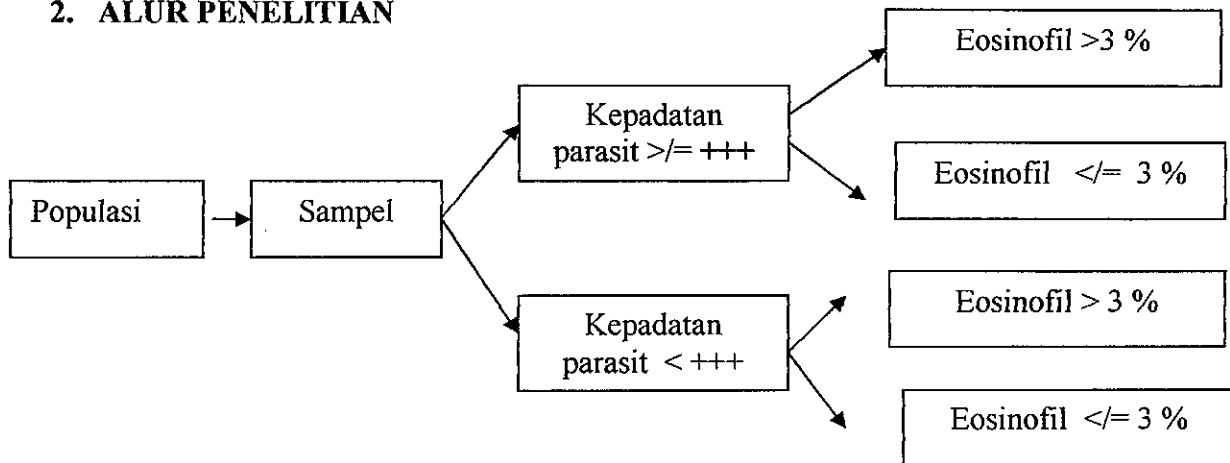
BAB III

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian merupakan penelitian observasional (*non eksperimental*) dengan pengukuran variabel dilakukan satu kali pada satu saat (*cross sectional*).

2. ALUR PENELITIAN



3. LOKASI PENELITIAN

Kabupaten Sumba Timur, Nusa Tenggara Timur.

4. WAKTU PENELITIAN

Waktu penelitian : Januari 2003

5. POPULASI DAN BESAR SAMPEL PENELITIAN

Populasi penelitian adalah anak sekolah dasar (SD) berusia 7–14 tahun di Kabupaten Sumba Timur.

Besar sampel ditentukan berdasarkan risiko relatif padaperkiraan populasi tunggal Derajat kemaknaan $100(1-\alpha) \%$. Prevalensi anak usia sekolah dengan eosinofilia belum diketahui simpang baku pada kedua kelompok adalah $S = 50$ dengan ketepatan absolut

dari beda nilai rerata adalah $X_a - X_0 = 20$. derajat kemaknaan 95 % presisi relatif 55
($Z_\alpha = 1,960$) power 90% ($Z_\beta = 1,282$)

$$\text{rumus } n = \boxed{n = \frac{(Z_\alpha^2 + Z_\beta^2)S^2}{X_a - X_0}}$$

Dimana : n = besar sampel

Z_α = nilai baku untuk kesalahan α

S = Simpang baku pada kelompok

Z_β = nilai baku untuk kesalahan β

$X_a - X_0$ = beda nilai rerata

Dari perhitungan diperoleh = 62 (minimal)

Sampel diambil dari siswa dari 6 sekolah dasar (SD) di desa dengan *High Incidence Area* secara acak dimana tiap SD diperiksa 12-15 siswa secara acak pula. Jumlah tersebut diambil dengan asumsi malaria menyerang 12 % anak sekolah dan jumlah SD di daerah HCI 52 dan ditambah estimasi kesalahan akibat pengambilan sampel.

6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI

- Kriteria inklusi : Siswa sekolah dasar di kabupaten Sumba Timur NTT, berdomisili di wilayah tersebut lebih dari satu tahun, berusia 7- 14 tahun, masuk sekolah, diambil pagi hari,
- Kriteria eksklusi : Atopi, Kecacangan, Penyakit keganasan

7. PENGUMPULAN DATA

Kuesioner data dasar, anamnesis, pemeriksaan fisik, antropometri

Pemeriksaan darah malaria dengan hapusan darah tebal dan tipis

Pemeriksaan darah tepi dinilai hitung jenis dan estimasi leukosit

Pemeriksaan darah malaria dan darah tepi masing-masing dilakukan oleh dua orang yang berbeda yang terdiri dari ahli parasitologi dan hematologi dan dinilai kappa.

8. BAHAN DAN CARA

- Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan antropometri serta pengambilan darah tepi dan diteruskan dengan kunjungan rumah dalam rangka pengisian kuesener data dasar. Pengambilan data dibantu oleh guru sekolah, bidan desa, petugas puskesmas dan juru malaria.
- Pengambilan sampel darah pada saat pertama kali kunjungan diambil secara intravena sebanyak 3 ml kemudian dibuat preparat darah tebal dan tipis untuk pemeriksaan malaria dan hapusan darah tepi untuk pemeriksaan hitung jenis dan estimasi hitung leukosit.
- Pemeriksaan slide malaria. Sediaan darah tepi difiksasi dengan metanol 70% selama 2 menit/ kering, kemudian sediaan tipis ditetesi larutan giemsa 10% selama 10-15 menit (dengan perbandingan 10 cc buffer (aquadest) dan 1cc giemsa.
- Sediaan darah tebal tidak difiksasi, langsung diberi larutan giemsa selama 20-30 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan. Pemeriksaan slide darah malaria dilakukan oleh tenaga mikroskopik malaria di Balai

Pengembangan dan Penelitian Vektor Malaria Salatiga Jawa Tengah dengan ditentukan nilai kappa sebelumnya. Sampel dengan malaria positif diberi pengobatan.

- Pemeriksaan eosinofil dilakukan secara manual direk dari pemeriksaan darah tepi. Hapusan darah dibuat dengan meneteskan satu tetes darah pada objek gelas dan dilakukan hapusan darah tipis. Setelah kering kemudian difiksasi dengan metanol selama 5-10 menit. Kemudian setelah kering ditetesi dengan larutan giemsa dengan lama pewarnaan 30 menit. Alat yang dipakai: obyek gelas, spreader, mikroskop pembesaran 40 kali. Pemeriksaan hitung jenis darah tepi dilakukan oleh analis hematologi yang sebelumnya ditentukan dinilai kappa.
- Pemeriksaan tinja untuk mencari telur cacing dengan cara didalam tabung dimasukkan feses dan cairan natrium clorida jenuh, kemudian tutup dengan dekglas dan diamkan selama 20 menit. Setelah itu ambil dekglas dan letakkan diatas objekglas lalu lihat adanya telur cacing dengan mikroskop pembesaran 10-40 kali.
- Penentuan status gizi dinilai dengan perhitungan *Body Mass Indeks* (BMI) dan kemudian diplotkan pada kurva BMI. Gizi kurang bila kurang dari persentil ke 5, gizi baik bila terletak antara persentil ke 5 sampai persentil 85 dan gizi lebih bila terletak diatas persentil ke 85.
- Beberapa penyakit lain yang diduga dapat menimbulkan gejala eosinofilia dicatat dan bila terdapat maka sampel dimasukkan dalam kriteria ekslusi.

DEFINISI OPERASIONAL

- Anak usia sekolah adalah anak yang berusia 7-14 tahun (kelas 1 sampai dengan kelas 6 sekolah dasar)
- Penderita malaria adalah seorang anak dengan slide positif baik pada sediaan preparat darah tebal dan atau tipis.
- Eosinofilia adalah peningkatan eosinofil pada perifer lebih atau sama dengan 3 % pada hitung jenis preparat darah tepi.
- Kepadatan parasit dihitung secara semikuantitatif berdasar jumlah parasit sediaan darah tebal adalah sebagai berikut :
 - + = 1-10 parasit per 100 lapangan pandang
 - ++ = 11-100 parasit per 100 lapangan pandang
 - +++ = 1-10 parasit per 1 lapangan pandang
 - ++++ = > 10 parasit per 1 lapangan pandang
- Kepadatan rendah bila positif < 3
- Kecacingan adalah anak dengan anamnesis dan pemeriksaan feses menunjukkan cacing atau telur cacing.
- Riwayat atopi adalah rinitis alergi, asma bronkhiale, riwayat urtikaria.
- Keganasan hematologi kecurigaan terhadap leukemia, limfoma dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan darah tepi.

9. ANALISA DATA

Data yang terkumpul diolah dengan bantuan program komputer melalui SPSS for Window versi 11.5.

Analisis statistik yang digunakan:

- Deskriptif untuk memperoleh frekwensi, mean, standar deviasi dan proporsi. Hasil pengukuran disajikan dalam tabel 2x2 dan dinilai rasio prevalen, interval kepercayaan
- Uji hipotesa dengan kai kuadrat (*chi-square*), hubungan antarvariabel dinilai dengan regresi logistik

10. KETERBATASAN PENELITIAN

1. Penelitian ini hanya menilai hubungan risiko defisiensi eosinofilia dan kepadatan parasit malaria dalam kurun waktu singkat sedangkan faktor lain penyebab eosinofilia yang lain dianggap sama pada masing masing kelompok.
2. Tidak semua penderita ditindak lanjuti akibat keterbatasan waktu, jarak dan tempat
3. Tidak dilakukan pemeriksaan imunoglobulin E spesifik untuk menyingkirkan penyebab eosinofilia yang lain.
4. Tidak dilakukan pemeriksaan eosinofil dan kepadatan parasit secara serial.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

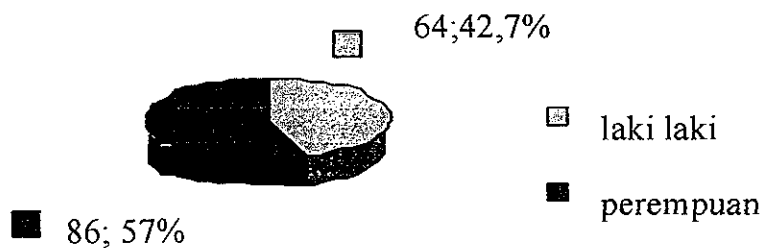
1 Karakteristik Umum

1.1 Usia

Penelitian dilakukan pada populasi anak sekolah dasar yang duduk di kelas IV sampai dengan kelas VI di kabupaten Sumba Timur propinsi Nusa Tenggara Timur. Diperiksa sebanyak 150 subyek yang masuk dalam penelitian dengan usia rata-rata 11,9 tahun dengan rentang usia termuda 8,2 tahun dan tertua 14,8 tahun.

1.2 Jenis kelamin

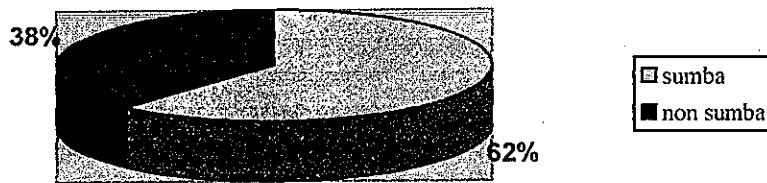
Berdasar jenis kelamin dari 150 sampel penelitian sebagian besar perempuan dengan perincian 64 (42,7 %) laki laki dan 86 perempuan (57,3 %).



Gambar 8. Sebaran Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

1.3 Suku

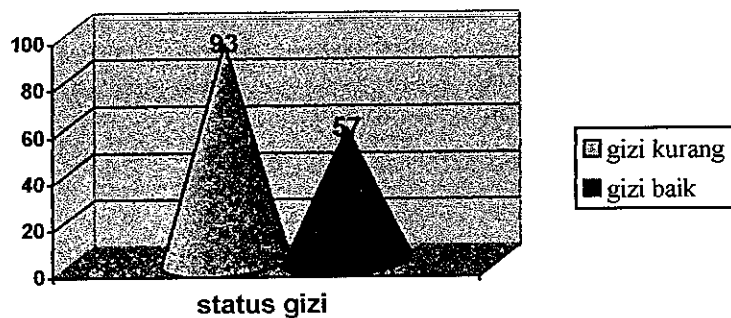
Berdasarkan asal suku, sebagian besar subyek penelitian berasal anak dari suku Sumba 93 (62%) dan sisanya 57 (38%) anak berasal dari suku non Sumba yang terdiri dari suku Sabu, Timor, Flores, Jawa dan lain lain.



Gambar 9. Distribusi Sampel Berdasar Asal Suku

1.4. Status Gizi

Berdasarkan status gizi yang dinilai dengan indeks massa tubuh (IMT) dengan IMT terendah 7,30 dan tertinggi 34,22 dengan nilai rata-rata 14,79. Dari 150 anak didapatkan 93 anak (62 %) menderita gizi kurang, gizi baik pada 57 sampel (38%) dan tidak dijumpai gizi lebih.

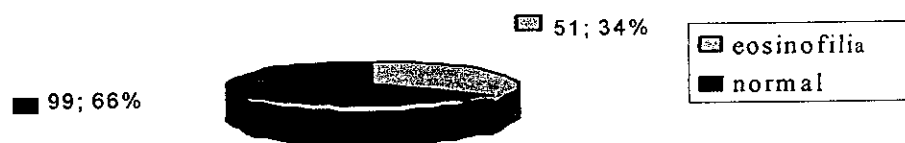


Gambar 10. Distribusi Sampel Berdasarkan Satus Gizi

Dijumpai pula pada sampel penelitian 69 anak (46 %) anemia dan 81 anak (54 %) dengan kadar hemoglobin normal.

2. Eosinofilia

Dengan kriteria peningkatan eosinofilia darah tepi lebih dari 3 persen maka didapatkan 51 penderita dengan slide darah tepi menunjukkan eosinofilia (34 %) dan 99 slide darah tepi penderita dengan eosinofil normal (66 %). Nilai rata-rata eosinofil darah tepi 2,85 % dengan nilai tertinggi 8 %.



Gambar 7. Distribusi Sampel Berdasarkan Temuan Eosinofilia

2.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Eosinofilia

Lima puluh satu (34 %) dari 150 slide darah yang menunjukkan eosinofilia dijumpai 19 kasus (37 %) eosinofilia pada anak laki laki dan 32 kasus dengan slide darah eosinofilia pada anak perempuan demikian pula dijumpai 45 (45,5%) anak laki laki dengan eosinofilia darah tepi normal dan 54 (54,5 %) anak perempuan tanpa eosinofilia.

Walau eosinofilia lebih banyak dijumpai pada anak perempuan dibanding anak laki laki namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik dengan $p= 0,386 (> 0,05)$ PR 0,713 dan CI 95 %= 0,357-1,423 seperti tampak pada tabel berikut.

Tabel 3. Distribusi Eosinofilia Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Eosinofilia		Total
	Positif	Negatif	
Laki	19 (12,7%)	45 (30%)	64 (42,7%)
Perempuan	32 (21,3%)	54 (36%)	86 (57,3%)
Total	51 (34%)	99 (66%)	150 (100 %)

2.2 Hubungan antara Eosinofilia dengan Suku/Etnis

Bila Eosinofilia dihubungkan dengan asal suku didapatkan, pada suku sumba dijumpai eosinofilia pada 35 anak dan eosinofil darah tepi normal pada 58 anak. Pada suku non sumba dijumpai 16 anak (18,1%) dijumpai eosinofilia dan 41 anak tanpa eosinofilia. Menurut statistik bila dihubungkan suku terhadap eosinofilia tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara suku sumba dan non sumba dengan $p= 0,287$ ($p>0,05$). PR 1,461 dan CI 95 %= $0,757-3.158$.

Tabel 4. Distribusi Eosinofilia Berdasarkan Suku

Suku	Eosinofilia		Total
	Positif	Negatif	
Sumba	35(23,3%)	58(38,7%)	93 (62%)
Non sumba	16(10,7%)	41 (27,3%)	57(38%)
Total	51 (34 %)	99 (66%)	150 (100 %)

2.3. Hubungan Eosinofilia Dengan Status Gizi

Ditemukan 51 anak (34%) dengan eosinofilia yang dijumpai pada 38 (40,9%) anak dengan gizi kurang, 13 anak (23%) gizi baik dan tidak dijumpai pada anak dengan gizi lebih. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status gizi dengan eosinofilia yang dijumpai pada darah tepi ($p=1.00 (>0,05)$), PR: 1,07, CI 95 %= 0,376-2,918.

Tabel 5. Distribusi Eosinofilia Berdasar Status Gizi

Status gizi	Eosinofilia		Total
	Positif	Negatif	
Gizi kurang	38 (25,3%)	55 (36,7%)	93 (62 %)
Gizi baik	13 (8,7%)	43 (28,7%)	56 (48%)
Total	51 (34%)	99 (66%)	150 (100%)

3. Malaria

Dari 150 sampel penelitian dijumpai 20 kasus malaria (13,3%) dan 130 (86,7%) malaria negatif baik pada slide darah tebal maupun tipis. Dari 20 kasus tersebut 14 kasus (70%) merupakan malaria falciparum dan 6 kasus (30%) malaria vivax. Tidak dijumpai infeksi lain dan infeksi campuran atau mixed infection.

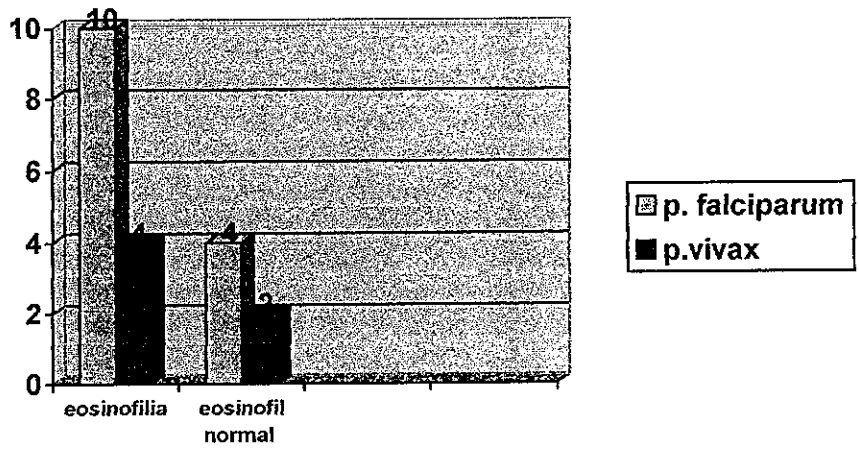
Dari 20 kasus tersebut diatas 14 kasus (27,5%) dijumpai pula eosinofilia pada darah tepi dan 6 kasus (6,1%) eosinofilia negatif. Sedangkan pada slide darah malaria negatif dijumpai juga 37 kasus (72,5%) eosinofilia positif dan 93 kasus (62%) eosinofilia negatif.

Tabel 6. Distribusi Eosinofilia Berdasar Ada Tidaknya Malaria

Malaria	Eosinofilia		Total
	Positif	Negatif	
Positif	14 (9 %)	6 (4%)	20 (13%)
Negatif	37 (25%)	93 (62%)	130 (87%)
Jumlah	51 (34%)	99 (66%)	150 (100 %)

Berdasar analisa statistik terdapat hubungan yang bermakna antara eosinofilia darah tepi dengan dengan malaria dengan $p=0,01$ ($p<0,05$), PR:12,589 dan CI 95%: 2,095-16,419 .

Dari 14 kasus dengan plasmodium falciparum dijumpai 10 dengan eosinofilia positif dan 4 eosinofilia negatif, sedang pada plasmodium vivax dari 6 dengan eosinofilia dan 2 tanpa eosinofilia.



Gambar 11. Distribusi Eosinofilia berdasar Jenis Malaria Positif

Berdasarkan tingkat kepadatan parasit malaria dijumpai 3 kasus (2 %) dengan kepadatan tinggi dan 147 kasus dengan kepadatan rendah. Bila dihubungkan dengan eosinofilia pada darah tepi dijumpai 2 kasus dengan kepadatan tinggi dijumpai eosinofilia dan 1 kasus eosinofilia negatif sedang pada pada slide darah dengan kepadatan rendah dijumpai 49 kasus (32,7 %) dengan eosinofilia positif dan 98 kasus (66 %) kepadatan rendah dengan eosinofilia negatif. Dari data tersebut secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara eosinofilia dengan tingkat kepadatan parasit malaria. $p= 0,267$ ($p>0,05$), PR 1,356 dan CI 95 %= 0,354-45.20.

Tabel 7. Distribusi Eosinofilia berdasar tingkat kepadatan parasit malaria

Tingkat kepadatan	Eosinofilia		Total
	Positif	Negatif	
Kepadatan tinggi	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2%)
Kepadatan rendah	49 (32,7%)	98 (65,3%)	147 (98%)
Jumlah	51 (34%)	99 (66 %)	150 (100%)

Anemia sebagai konsekuensi hemolisis yang terjadi akibat infeksi malaria dijumpai pada 69 (46 %) kasus. Namun bila dihubungkan antara anemia dengan tingkat kepadatan parasit dari 69 kasus tersebut hanya 2 kasus 1,3 % dengan kepadatan tinggi dan 67 kasus 44,7% dengan kepadatan rendah. Secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara anemia dengan tingkat kepadatan parasit dengan $p=0,594$, ($>0,05$) dan PR 0,530 serta CI 95 %=0,212-26.918.

Bila anemia dihubungkan dengan status gizi pada subyek penelitian maka dijumpai pada anak gizi kurang dijumpai 48 (32 %) anak dengan anemia dan 45 anak (30 %)

dengan hemoglobin normal. Sedangkan pada anak dengan gizi baik dijumpai 21 anak (14%) dengan anemia dan 35 anak (23,3%) tanpa anemia. Secara statistik tidak didapatkan hubungan secara bermakna. $p=0,160$ ($p>0,05$) PR 4,059 CI :0.820-2.191

Tabel 8. Distribusi Anemia Berdasarkan Status Gizi

Status gizi	Anemia	Non anemia	Jumlah
Gizi kurang	48(32%)	45(30%)	93(62%)
gizi baik	21(14%)	36(23%)	57(37%)
Jumlah	68(46%)	81(54%)	150 (100%)

BAB V

PEMBAHASAN

Sejak eosinofil diperkenalkan oleh Paul Erlich lebih dari 100 tahun yang lalu sebagai salah satu populasi sel darah putih dengan sifat yang spesifik, maka eosinofilia kemudian menjadi satu fenomena hematologi yang menarik dan sering dijumpai di daerah tropis.^{1,9,20,22}

Berbagai keadaan atau penyakit telah dikenal sebagai penyebab atau berhubungan dengan eosinofilia seperti alergi, infeksi parasit dan lain-lain.^{1,9,20} Banyak pula disebutkan bahwa eosinofil berperan kunci pada respon host terhadap infeksi parasit walaupun pengetahuan tersebut belum diketahui pasti.^{20,23}

Peran eosinofil pada penyakit malaria belum banyak diungkap dan penelitian sebelumnya tidak menunjukkan kesepakatan hasil penelitian bahkan cenderung saling bertolak belakang. Peningkatan eosinofil darah tepi terjadi paling nyata akibat migrasi parasit ke jaringan yang berlangsung kronis.^{16,18}

Penelitian ini dilakukan dengan landasan mengetahui peran eosinofil pada infeksi malaria di daerah endemis malaria sebagai pintu penelitian lebih lanjut. Dasar pemikiran penelitian ini adalah upaya untuk mengurangi besar penyakit malaria dengan menilai peran eosinofil pada infeksi parasit malaria di daerah endemis.

Pada tabel 3 dan 4 dijumpai dari 150 sampel dijumpai 53 kasus (34,7%) dengan eosinofilia pada slide darah tepi. Walau belum pernah dilaporkan populasi eosinofilia pada daerah endemis malaria, proporsi tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan laporan penelitian sebelumnya seperti penelitian Mc.Lean dan Libhan (1998) pada populasi asimtomatik di Amerika Serikat mendapatkan 10,4% dari 1600 sampel dijumpai

eosinofilia. Tao dkk (1985) melakukan skrening di Singapura hanya menjumpai 5,2% populasi dengan eosinofilia sedang Brigden & Gordon (1997) di Amerika Utara hanya menemukan 2 % kasus eosinofilia yang disebabkan oleh infeksi parasit.¹³

Perbedaan jumlah yang cukup besar tersebut walau dimungkinkan akibat perbedaan karakteristik sampel dan tehnik yang digunakan namun menjadikan keharusan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut. Tingginya persentase eosinofilia masih dimungkinkan akibat pemeriksaan tinja pada anak tersebut hanya dilakukan satu kali. Keterbatasan penelitian ini diantaranya pemeriksaan tinja dilakukan hanya sekali sehingga faktor tingginya eosinofilia masih mungkin lebih tinggi akibat investasi cacing. Untuk menyingkirkan infeksi cacing seharusnya pemeriksaan feses 3 kali berturut-turut walaupun pada penelitian telah pula dilakukan anamnesis adanya kecacingan. Eosinofilia lebih banyak disebabkan oleh investasi cacing dibanding malaria.^{5,9,23} Disamping masih mungkin dibutuhkan pemeriksaan lebih lengkap untuk menyingkirkan penyebab eosinofilia yang lain pada sampel.

Berdasar sebaran jenis kelamin dari sampel 125 yang berjenis laki-laki 55 (44,0%) anak dan perempuan 70 (56%) anak dan kesemuanya anak tersebut berusia kurang dari 14 tahun, bila disesuaikan dengan data kependudukan di kabupaten Sumba Timur pada tahun 2001 pada anak usia kurang dari 14 tahun yang berjenis laki-laki 49,7% dan perempuan 50,3%.

Bila dihubungkan dengan jenis kelamin munculnya eosinofilia tidak berhubungan dengan jenis kelamin (tabel 3) dengan $p= 0,386$ PR 0,713 dan CI 95 %=0,357-1,423. Tidak ada perbedaan ini sama seperti tulisan yang pernah dipublikasi dalam buku tulisan Becker AB dalam human eosinofil.¹⁷ Walau eosinofilia dapat disebabkan oleh penyakit

heriditer namun tidak terkait dengan jenis kelamin dan besar kemungkinan pada sampel tidak dijumpai kelainan tersebut. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan persentase anak laki-laki yang bersekolah berdasarkan data lebih sedikit dibandingkan perempuan, hal ini dimungkinkan karena pada anak laki-laki dari kecil sudah diajak membantu pekerjaan orang tua namun membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Eosinofilia lebih banyak dijumpai pada suku sumba dimana 35 (23,3 %) anak dan pada anak yang berasal dari suku non sumba 16 (10,7%). Walau terdapat perbedaan antara eosinofilia pada anak suku Sumba dan non Sumba namun dari analisa statistik tidak terdapat perbedaan bermakna. $p = 0.287$, $PR=1,546$, $CI\ 95\ \%=0,757-3.158$.

Beberapa penyebab eosinofilia dapat berhubungan dengan kelainan heriditer dan lebih tinggi pada geografis tertentu namun pada penelitian ini mendapatkan tidak ada hubungan antara eosinofilia dengan suku. Kondisi lain yang mungkin dapat menerangkan keadaan ini bahwa masih ada hubungan darah antara suku Sumba dan non Sumba.

Malaria menempati posisi pada daerah abu-abu antara bidang hematologi dan parasitologi.^{8,12} Dalam perjalanan siklus hidup parasit malaria sebagian besar berada di dalam darah sehingga akan memacu perubahan hematologi.⁸ Abnormalitas hematologi telah banyak dilaporkan akibat infeksi malaria diantaranya anemia, trombositopenia, splenomegali, limfositosis dan kadang perdarahan intravaskuler menyeluruh.^{17,18} Reaksi hematologi lain diantaranya netropenia, netrofilia, eosinofilia dan monositosis.¹⁸

Telah banyak disebutkan bahwa eosinofil memainkan peran kunci dalam respon terhadap infeksi parasit, walau peran tersebut belum diketahui secara pasti. Peningkatan eosinofil akibat infeksi parasit malaria yang menjadi kronis. Waktu maturasi sel eosinofil dalam sumsum tulang kira kira 2-6 hari dan waktu paruh dalam sirkulasi antara 6-24 jam

kemudian eosinofil berada di jaringan sekitar 4-10 hari.^{8,10} Keadaan ini diduga mengakibatkan infestasi parasit di jaringan lebih meningkatkan jumlah eosinofil. Pemeriksaan eosinofil jaringan lebih membuktikan adanya peningkatan akibat infeksi parasit akibat kinetik eosinofil lebih lama berada di jaringan.

Pada tabel 6 yang menunjukkan distribusi eosinofilia darah tepi pada slide darah malaria 14 anak (70 %) dari 20 anak dengan slide darah malaria positif menunjukkan eosinofilia dan hanya 6 anak dengan slide darah malaria positif dijumpai eosinofil darah tepi normal. Sebaliknya dari 130 anak bukan malaria 93 anak (71 %) dengan eosinofil normal dan hanya 37 anak (28%) dengan eosinofilia. Dari hasil ini menunjukkan jumlah eosinofil darah tepi lebih banyak dijumpai pada kelompok malaria dibanding bukan malaria. Perhitungan statistik menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara eosinofilia pada darah tepi dengan adanya malaria. $p=0,001 (< 0,005)$ PR=12,589 dan CI 95 %=2,095–16 419.

Keadaan ini mendukung pada tulisan sebelumnya Nathan D G, Osk FA (1993)⁹, Brigden (1999), Mehta PN(2001), Mac Donal S et all (2001)^{20,23} eosinofilia dapat terjadi akibat infeksi protozoa diantaranya malaria.

Menurut Rothenberg ME patofisiologi eosinofilia terjadi akibat beberapa kondisi diantaranya meningkatnya proliferasi, adhesi dan migrasi, *chemoattraction* dan destruksi. Eosinofil diproduksi di sumsum tulang dari sel induk pluripoten yang kemudian berdiferensiasi. Terdapat tiga sitokin yaitu interleukin 3 (IL3), interleukin 5 (IL5) dan *granulosit macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) yang penting dalam regulasi perkembangan eosinofil. Dari ketiga sitokin tersebut interleukin 5 (IL5) dikenal dengan sebagai faktor diferensiasi eosinofil yang sangat spesifik dalam diferensiasi eosinofil.

Produksi berlebih satu dari tiga sitokin tersebut pada manusia akan menyebabkan eosinofilia.

Respon imun terhadap malaria ditandai oleh dominasi aktifitas sel T helper 2 (Th2) pada infeksi kronis (*Elghazali et all 1997*), dan T helper 1(Th1) pada respon awal pada infeksi akut. Sel Th 2 akan memproduksi beberapa sitokin akibat infeksi malaria seperti IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 dengan dominasi IL-5.²⁸ Peningkatan interleukin 5 yang dihasilkan oleh sel Th2 yang dominan pada infeksi kronis diduga berperan terhadap munculnya eosinofilia pada infeksi malaria di daerah endemis.

Kultzhals (1998) melaporkan penelitian kohort pada anak di Ghana yang diikuti dalam 3 bulan menunjukkan 7 dari 9 anak dengan infeksi *P. falciparum* menunjukkan peningkatan hitung eosinofil, sedangkan 7 dari 9 anak dengan infeksi malaria simtomatik dijumpai penurunan hitung eosinofilia sementara tidak dijumpai peningkatan eosinofilia pada 14 anak lain yang tidak didapatkan parasit.

Pandangan infeksi kronis dan berapa kali anak mendapatkan paparan parasit malaria sebelum pemeriksaan tidak diketahui secara pasti dan hal ini merupakan satu kelemahan penelitian ini. Infeksi kronis dan transmisi berulang dihubungkan dengan daerah endemis dengan tingkat penularan yang tinggi pada daerah penelitian.

Perhitungan eosinofil darah tepi seyogyanya dilakukan dengan metode perhitungan langsung dengan pengecatan khusus namun metode ini jarang dilakukan secara rutin karena prosedurnya cukup sulit. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari untuk mencari korelasi antara perhiitungan antara perhitungan eosinofil secara langsung dan tidak langsung Muhifie mendapatkan korelasi positif antara perhitungan eosinofil secara langsung dengan koefisien korelasi $r=0,567$, sedangkan Triwardani

(2003) mendapatkan pemeriksaan jumlah eosinofil manual direk mempunyai sensitifitas 88,9%, spesifitas 97,7% dibanding metode otomatis. Dengan demikian metode perhitungan eosinofil secara tidak langsung masih dapat menggambarkan jumlah eosinofil dan lebih memungkinkan dilakukan secara rutin.

Peningkatan eosinofil darah tepi pada infeksi parasit banyak dilaporkan dari berbagai buku dan penelitian sebelumnya dengan jumlah lebih kecil dibanding infestasi cacing. Penelitian Sarjono (1999) yang dilakukan Bangkok justru mendapatkan pada infeksi malaria dapat menurunkan jumlah eosinofil darah tepi secara bermakna.²⁵ Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Layla dkk yang melakukan penelitian di Arab Saudi pada tahun 2002.¹⁸ Perbedaan hasil dengan penelitian ini dimungkinkan dari beberapa sebab seperti perbedaan karakteristik sampel, dimana pada penelitian Sarjono dilakukan pada orang dewasa dengan median 22 tahun, tidak disebutkan latar belakang endemisitas.

Tidak meningkatnya eosinofil darah tepi pada infeksi malaria menurut Kurtzhals et al (1998) diduga akibat destruksi yang lebih cepat dan pengumpulan di jaringan. Penelitian Kurtzhals mendapatkan baik pada anak dengan peningkatan eosinofil dan tidak pada anak dengan infeksi *p.falciparum* dijumpai pola yang sama yaitu peningkatan *eosinophil cationic protein* (ECP) dan *eosinophil protein X* (EPX) yang merupakan aktifitas eosinofil. Penelitian perlu ditindak lanjuti dengan pengamatan eosinofil secara berkelanjutan.^{21,23}

Kepadatan parasit pada sediaan darah merupakan salah satu indeks malariometrik yang menunjukkan morbiditas dan berhubungan dengan gejala klinis.^{5,30,34} Indeks malariometrik lain diantaranya rasio gametosite *P. falciparum*, rasio parasite *P. falciparum* dan densitas geometrik rata-rata dan lain lain.^{32,33} Hiperparasitemia >5%

merupakan salah satu gambaran malaria berat.^{10,13,34}

Pada penelitian dijumpai sebagian besar kasus dengan kepadatan rendah 72 kasus (74 %) dan hanya 5 kasus (6,5 %) dengan kepadatan tinggi. Temuan ini mendukung teori *preimmunity* dimana pada daerah dengan endemisitas tinggi biasanya dijumpai tingkat kepadatan yang rendah dengan dengan penderita tanpa gejala.^{8,9,33} Kondisi ini dapat dijelaskan sebagai berikut bahwa pada penduduk daerah endemis stabil dimana penularan berlangsung terus menerus dan berat sepanjang tahun umumnya asimtomatis walau didapati parasit dalam sediaan darahnya di daerah endemis dikenal bentuk bentuk imunitas seperti imunitas antiparasit dan imunitas antitoksik .

Premunisi (*premunition*) adalah keadaan semi imun dimana respon imun mampu menekan pertumbuhan parasit dalam jumlah rendah namun tidak sampai nol, mencegah hiperparasitemia dan menekan virulensi parasit hingga penderita tidak ada gejala/ sakit imunitas ini meliputi anti *parasitic immunity* maupun *anti disease immunity*.¹⁷

Mekanisme premunisi ini belum jelas, hipotesa dari Druihe dan Perignon mengatakan imunitas ini timbul akibat antibodi IgG1 dan IgG3 terhadap MSP-3 berikatan dengan reseptor FcγR II pada monosit akan melepaskan beberapa mediator terlarut terutama TNF-α yang mampu menghambat pertumbuhan parasit intraeritrositer, reaksi ini membutuhkan ikatan dengan dengan merozoid ekstra eritrosite.¹⁷ Setelah pertumbuhan skizon dihambat dan tidak ada lagi merozoid yang dikeluarkan maka monosit menjadi tidak aktif. Tanpa adanya ikatan dengan merozoid seperti pada keadaan parasitemia rendah baik antibodi maupun monosit menjadi tidak aktif namun bila kemudian jumlah merozoid meningkat kembali maka reaksi diatas kembali menjadi aktif. Jumlah merozoid

minimal yang dibutuhkan dengan mencetuskan reaksi ini diperkirakan antara 1-2 parasit/ 10^6 erosit atau 5-10 parasit/ μL darah.^{21,23,31,32}

Imunitas demikian terbentuk karena penduduk yang tinggal didaerah endemis mendapat pemaparan dengan parasit terus menerus sejak lahir hingga sistim imun dipacu dan diperkuat (*booster*) secara berkesinambungan akibat didapatkan perlindungan secara berkesinambungan akibatnya didaparkannya kadar perlindungan baik imunitas humoral dan seluler yang memadai. Imunitas ini akan hilang bila penderita lama meninggalkan daerah endemis hingga jika kelak kembali ke daerah endemis dan terinfeksi maka akan menjadi sakit sehigga kekebalan terhadap malaria dapat disimpulkan tidak permanen.

Imunitas antiparasit adalah bentuk imunitas yang mampu menekan pertumbuhan parasit dalam derajat sangat rendah namun tidak sampai nol. Imunitas ini berkembang semenjak usia 5 tahun sampai dewasa. Imunitas ini melindungi terhadap hiperparasitemia timbul lebih awal daripada imunitas terhadap infeksi, hal ini dibuktikan dengan menurunnya densitas parasit pada anak usia lebih 5 tahun dan pada orang dewasa dibandingkan dengan anak anak .

Bentuk imunitas lain diantaranya *anti disease imunity* yang merupakan bentuk imunitas yang mampu mencegah terjadinya gejala penyakit tanpa ada pengaruh terhadap jumlah parasit. Mekanisme pada jenis ini belum jelas diketahui diduga antibodi baik Ig G dan Ig M dapat menetralkan toksin-toksin yang menginduksi produksi TNF yang berlebihan.

Mekanisme lain mungkin berkait dengan antibodi yang dapat mencegah proteolisis toksin-toksin malaria yang selanjutnya akan mencegah rangsangan untuk

pengeluaran TNF dalam jumlah besar. Imunitas ini umumnya terdapat pada anak usia muda di daerah endemisitas stabil pada usia kurang dari 5 tahun dengan gejala klinis anemia berat tanpa gejala lain.

Kepadatan parasit dipengaruhi oleh banyak keadaan diantaranya faktor parasit, lingkungan dan faktor pejamu. Pada penelitian mendapatkan 2 kasus dengan kepadatan tinggi yang dijumpai eosinofilia dan 18 kasus dengan eosinofilia dengan kepadatan rendah. Analisis statistik keadaan menunjukkan bahwa eosinofilia tidak berhubungan bermakna dengan tingkat kepadatan parasit malaria dengan $p=0,60$ ($>0,05$) PR: 0,5, CI 95%=0,309-12.938.

Belum ada penelitian yang menjelaskan hubungan antara eosinofilia dengan tingkat kepadatan parasit malaria. Tidak ada hubungan yang bermakna ini diduga dari teori yang mengatakan bahwa pada daerah endemis tingkat kepadatan parasit yang rendah berhubungan dengan imunitas humoral yang terbentuk sedang eosinofilia muncul sebagai respon imun seluler yang muncul akibat rangsangan Th2 yang meningkat pada infeksi kronis.

Disamping kondisi tersebut diatas keadaan ini dapat dijelaskan dari fungsi eosinofil dapat memacu dan menghambat imunitas secara bersamaan. Pada satu sisi eosinofil dapat membunuh sel atau parasit dan lain sisi merangsang imunitas sel untuk mengurangi respon imun dan mengurangi penyebaran yang tidak berguna. Eosinofil mampu mengeluarkan respon metabolik dan oksidatif yang bersifat toksik terhadap parasit.^{3,4,23}

Pada penelitian lain dengan subyek yang sama juga dijumpai 11 dari 125 sampel dijumpai ovalositosis semuanya dengan kepadatan rendah dan 19 dari 210 anak dijumpai

defisiensi glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD) dimana 14 anak dijumpai kepadatan rendah hanya 4 kasus dengan tingkat kepadatan parasit tinggi. Kedua temuan tersebut ternyata faktor imunitas alami diatas (ovalositosis dan defisiensi G6PD) berhubungan dengan tingkat kepadatan yang rendah. Peran imunitas alamiah lain seperti thalasemia, HbS, HbE dan respon imun yang lain tidak dinilai pada penelitian ini.

Eosinofilia merupakan salah satu bentuk respon imun non spesifik yang meningkat pada infeksi parasit malaria didaerah endemis malaria. Bersama dengan imunitas lain seperti ovalositosis dan defisiensi G6PD melindungi pada anak malaria merupakan salah satu respon imun nonspesifik diduga dipengaruhi banyak faktor. Lebih banyak penderita dengan tingkat kepadatan parasit yang rendah pada penelitian serta dan respon imun yang muncul perlu dikaji lebih lanjut seperti halnya peran eosinofil pada infeksi malaria dengan tingkat kepadatan rendah.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Proporsi eosinofilia pada subyek penelitian 34 %
2. Terdapat hubungan yang bermakna eosinofilia dengan malaria
3. Terdapat hubungan tidak bermakna antara eosinofilia dengan kepadatan parasit malaria
4. Eosinofilia merupakan salah satu pelindung pada anak di daerah endemis malaria bersama dengan respon imun yang lain seperti ovalositosis dan defisiensi G6PD.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel, cara penelitian yang luas dalam mencari hubungan eosinofilia dengan kepadatan malaria.
2. Eosinofilia pada sediaan darah tepi anak daerah endemis malaria meningkatkan kecurigaan malaria bila penyebab lain disingkirkan.
3. Hitung jenis darah tepi sebaiknya dikerjakan pada anak dengan kecurigaan malaria di daerah endemis

DAFTAR PUSTAKA

1. Krause P.J. Malaria. Dalam: Nelson Textbook of Pediatrics. edisi 16. Philadelphia: W.B Saunders, 2000: 1049-160.
2. Dinas Kesehatan Kabupaten Sumba Timur, Laporan Gebrak malaria. 2001.
3. Israels GL, Israel D ester. Eosinophils, basophils & mast cell. Dalam: Mechanisms in Hematology. Edisi 3, Canada: Core health services inc: 2002: 71-75
4. Dirjen P2M & PLP. Malaria Epidemiologi 1, Jakarta: Depkes RI, 1983: 3-10.
5. Hoffbrand AV, Pettit JE, Mos PAH. The white cells 1: granulocytes, monocytes and their benign disorders. Dalam: Essential Hamatology edisi 4 Oxford: Blackwell Science: 2001: 113-125.
6. Sub Direktorat malaria Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan, Draf Penatalaksanaan Kasus Malaria Di Indonesia, 2002: 2-13.
7. Purwaningsih S. Diagnosis Malaria. Dalam: Epidemiologi, Pathogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganannya Editor Harijanto Jakarta: EGC. 2000: 185 - 191.
8. Pribadi W. Parasit Malaria. Dalam: Parasitologi Kedokteran BP FKUI Jakarta: 2000 : 171-206.
9. Nathan D G, Oskey AF. Eoshinophilia. Dalam: Hemathology of Infacy and Chilhood, edisi ke 4, WB Saunders Co, 1993: 945 -956.
10. Ferdinand J Gunawan S. Malaria di Indonesia. Dalam: Malaria Epidemiologi, Pathogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganannya. Editor Harijanto. Jakarta : EGC . 2000 : 17-24 .
11. Ditjen P2M & PLP. Malaria. Pemeriksaan parasit malaria secara mikroskopis, Jakarta: Depkes RI , 1993 : 30-40
12. Weatherall D et all, Malaria And The Red Cell, Haematology, American Society of Hematology. URL: <http://wwwasheducationbook.org/cgi/content/full/2002>.
13. Harijanto N.P. Gejala Klinik Malaria Berat. Dalam: Harijanto (editor). Malaria Epidemiologi, Pathogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganannya. Jakarta: EGC. 2000 : 166-170.

14. Navy Enviromental Health Center. Diagnosis Malaria. <http://www.vnh.org/malaria/ch3.html>. 2002.
15. Soeripto N, Siklus hidup beberapa plasmodium. Dalam: Kumpulan naskah lengkap simposium dan diskusi panel malaria, Universitas Diponegoro, Semarang: 1985: 29-33.
16. Pribadi W. Immunologi dan Perkembangannya. Dalam: Kumpulan Naskah lengkap simposium dan diskusi panel malaria, Universitas Diponegoro, Semarang: 1985 : 34 : 40 .
17. Nugroho A, Datau EA, Harijanto P.N. Immunologi pada malaria. Dalam: Malaria Epidemiologi, Pathogenesis, Manifestasi klinis dan penanganannya, editor Harijanto. Jakarta : EGC, 2000: 128 –150 .
18. Bashawri. Layla. Malaria: Hematological aspects *Annals of Saudi Medicine*. 2002, vol 22: 373-376
19. Rothenberg E.M. Eosinophilia. Dalam: *Mechanisms of Disease* editor Epstein F. *New England journal of medicine* URL : www.nejm.org on may 08,2004.
20. Kurtzhals, Reimert, Tette, Dunyo et all. Increased eosinophil in acute plasmodium falciparum infection association with cerebral malaria URL: <http://www.Blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j1365-2249.1998>
21. Siregar P.S. Sistem fagosit. Dalam: penyunting Akib AP. buku ajar alergi – imunologi anak edisi pertama. Jakarta: Ikatan dokter anak Indonesia, 1996 : 74-75.
22. Wistiani. Faktor risiko alergi pada anak di RS dr.kariadi Semarang. Tesis. Semarang : Program pendidikan dokter spesialis 1 FK Undip . 25-26.
23. Franklin Z.D.Eoshinophil and Eoshinophilia. Dalam : William J W. Ernest B editor. *Hematology* . edisi 4. Mc Graw – Hill publising Co; 1991: 1845-47.
24. Susan M. Shapiro.S. Immune mimicry in malaria: plasmodium falciparum secretes a fungsional histamine–releasing factor homolog in vitro and in vivo . [http : // www. Pubmedcentral .nih.gov/articlerender.fcgi? artid=58559](http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=58559).
25. Sarjono WT. Perbedaan jumlah eosinofil darah tepi pada penderita pengidap infeksi cacing usus dan malaria. *Majalah kedokteran Indonesia* vol 49, Jakarta: 1999: 43-47

26. Kay AB. The eosinophil in infectious disease. *Journal of infectious disease* 1974;129: 606-13.
27. Shankar A et al, effect of vit A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea. *The Lancet* vol 354: 1999 : 203 – 209
28. Ladiwala U *The Immunology and Pathogenesis of malaria*, 2001
29. Baratawijaya, G K. *Imunitas terhadap protozoa dan cacing dalam Imunologi Dasar*, FKUI 1996: 113 – 120.
30. Delly et al. What does a single determination of malaria parasite density mean? A longitudinal survey in Mali. *Dalam: tropical medical and International Health. Vol 5 Blackwell Science Ltd. 200: 404-412.*
31. Lucey R.D Eosinophilia .2002 : <http://www.emedicine.com/med/topic687.htm>
32. Kjeldsberg.C, Beutler E Eosinophilia. *dalam: Practical diagnosis of hemtologic disorders. USA: ASCP press, 1993: 241-5.*
33. Prybylski D, Khaliq Asarwari R, Fox E. Parasite density and malaria morbidity in the Pakistani Punjab. *Am. J Tropic Med. The american society of Tropical medicine and hygiene: 1999: 791-801*
34. Mars K, Foster D, Mwangi. Indicators of life-threatening malaria in African children. *The new England Journal of medicine. Vol 332. 1995: 1400-1403.*