

Varian Korea dan Indonesia *Brugia malayi* periodik nokturnal (Nematoda: Filarioidea) penyebab filariasis

FA Sudjadi

Bagian Parasitologi

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

FA Sudjadi – *The Korean and Indonesian variant of nocturnally periodic form of Brugia malayi (Nematoda: Filarioidea) the causative agent of filariasis.*

Background: The nocturnally periodic form of *B. malayi* was reported as health problem both in Cheju, Korea and Bireuen, Aceh, Indonesia. The filarial worm was transmitted respectively by *Ae. togoi* in Korea and *An. barbirostris* in Indonesia.

Objectives: To know any difference of microfilarial behaviour in peripheral blood by meta-analysis on available data published by previous workers.

Methods: Using Aikat and Das formula of statistical analysis.

Results: *B. malayi*'s microfilariae tend to present at peripheral blood at day time among cases in Cheju, Korea more than those in Bireuen, Aceh, Indonesia

Conclusion: *B. malayi*'s microfilariae in Cheju, Korea still had tendency to show (nocturnally) subperiodic more than those in Bireuen, Aceh.

Key words: filariasis – *B. malayi*'s microfilaria variant – nocturnally periodic – nocturnally subperiodic

ABSTRAK

FA Sudjadi – *Varian Korea dan Indonesia Brugia malayi periodik nokturnal (Nematoda: Filarioidea) penyebab filariasis.*

Latar belakang: *B. malayi* periodik nokturnal dapat dijumpai sebagai masalah kesehatan, baik di Cheju, Korea maupun Bireuen, Aceh, Indonesia. Filaria tersebut masing-masing ditularkan oleh *Ae. togoi* di Korea dan *An. barbirostris* di Indonesia.

Tujuan: Mengetahui perbedaan perilaku mikrofilaria dalam darah tepi dengan meta analisis pada data yang ada yang telah dipublikasi oleh peneliti sebelumnya.

Metodologi: Menggunakan formula Aikat dan Das untuk analisis statistik.

Hasil: Mikrofilaria *B. malayi* dalam darah tepi penderita pada siang hari di Cheju, Korea cenderung lebih banyak dibandingkan penderita di Bireuen, Aceh

Simpulan: Mikrofilaria *B. malayi* di Cheju masih lebih kuat kecenderungannya untuk menunjukkan sifat subperiodik (nokturnal) dibanding di Bireuen, Aceh.

(B.I.Ked. Vol. 37, No. 3: 103-111, 2005)

PENGANTAR

Cacing filaria limfatik *Brugia malayi* periodik nokturnal penyebab filariasis dikenal sebagai salah

satu bentuk (dapat dikatakan sebagai tipe, strain, varian, varietas) atau subspecies yang dimiliki oleh *B. malayi* Lichtenstein, yang paling dekat sebagai parasit pada manusia¹. Di alam bentuk periodik tersebut tidak lagi memiliki hospes reservoir; tidak seperti bentuk atau tipe-tipe lain. Kategori "subspecies" dikenal sebagai kategori formal

FA Sudjadi, Department of Parasitology, Faculty of Medicine Gadjah Mada University Yogyakarta

infraspesifik dalam sistematika linnean. Cacing filaria *B.malayi* memang dikenal sebagai spesies politipik, artinya memiliki lebih dari satu tipe atau subspecies. Tipe atau subspecies lain yang juga dimiliki *B.malayi* yaitu bentuk subperiodik nokturnal dan bentuk nonperiodik; yang terakhir ini dikenal paling dekat sebagai parasit hewan, terutama mengingat siklus hidupnya yang masih sangat berbasis pada lingkungan hutan lebat, seperti terlihat di Kalimantan Timur^{2,3}.

Di Korea, negeri yang letak geografisnya jauh dan beriklim subtropis, mikrofilaria *B.malayi* yang kemudian diketahui sifatnya periodik nokturnal⁴ ditemukan pertama kali oleh Senoo⁵ pada tahun 1943 di bagian barat daya negeri semenanjung itu. Di daerah tropis seperti di Indonesia^{1,2,3}, filariasis yang menjadi masalah kesehatan disebabkan oleh *Wuchereria bancrofti* Cobbold tipe perkotaan dan pedesaan yang keduanya bersifat periodik nocturnal; di samping itu disebabkan oleh *B.malayi* periodik nokturnal, *B.malayi* subperiodik nokturnal, *B.malayi* nonperiodik, dan *Brugia timori* Partono *et al.* yang juga bersifat periodik nokturnal. Cacing filaria *B.malayi*, yang menjadi masalah kesehatan di Asia, pertama kali ditemukan oleh Lichtenstein^{6,7} bentuk mikrofilariannya di Indonesia, yaitu di Bireuen, Aceh, sekitar tahun 1927; waktu itu masih disebut *Filaria malayi*, sekarang kata itu menjadi sinonim. Dengan demikian *B.malayi* di Bireuen, Aceh dikenal sebagai *type of locality* untuk cacing filaria tersebut.

Sifat politipik *B.malayi* berdasarkan periodisitas mikrofilaria pertama kali ditunjukkan oleh Turner dan Edeson⁸ (1957), kemudian Wilson⁹ (1958), yaitu setelah ditemukan bentuk periodik nokturnal dan bentuk subperiodik nokturnal *B.malayi* di daerah yang berbeda di Malaysia Semenanjung: di daerah Penang dan Pahang Timur. Bentuk lain, bentuk nonperiodik *B.malayi*, baru belakangan dilaporkan yaitu di Kalimantan Timur oleh Sudjadi^{2,3} pada tahun 1986.

Waktu sifat periodik ataupun subperiodik ditemukan, interpretasi atas hasil pemeriksaan periodisitas dilakukan dengan cara paling sederhana, artinya tidak menggunakan formula statistik yang khusus. Di kemudian hari ternyata dirasakan perlu cara analisis statistik yang memadai ketelitiannya, terutama untuk membedakan dengan tegas tipe-

tipe perilaku mikrofilaria dalam darah tepi atau sifat periodisitas *B.malayi* yang menjadi dasar pembagian infraspesifik. Demikian pula mengenai puncak kepadatan mikrofilaria, misalnya, bagaimana dapat dihitung dengan ketelitian sampai dalam ukuran menit ataupun detik. Sejauh ini formula statistik yang sederhana tetapi paling dapat diandalkan untuk keperluan tersebut yaitu analisis statistik yang diusulkan oleh Aikat dan Das¹⁰ (1976). Dengan formula yang cukup sederhana tetapi teliti tersebut, antara lain Sudjadi dapat membedakan bentuk nonperiodik *B.malayi* Kalimantan Timur dari bentuk subperiodik nokturnal yang batas keduanya sangat kabur.¹¹

Berdasarkan siklus hidupnya, sejauh ini subspecies *B.malayi* periodik nokturnal secara formal infraspesifik masih dapat diklasifikasikan lagi secara linnean. Dengan demikian filaria dapat dibedakan dalam bentuk sub-subspecies, yaitu *B.malayi* periodik nokturnal tipe *Anopheles barbirostris*, dan *B.malayi* periodik nokturnal tipe *Aedes togoi* sesuai dengan nyamuk sebagai vektor utamanya. Perbedaan ini dirasakan besar artinya dalam epidemiologi dan pemberantasan filariasis karena terkait erat dengan lingkungan yang menjadi habitat nyamuk vektor yang menyebabkan terjangkitnya penyakit. Di Indonesia sebagai daerah tropis, kurang lebih sama keadaannya dengan di Malaysia Semenanjung, yang dapat dijumpai adalah *B.malayi* periodik nokturnal tipe *An.barbirostris*, sedangkan untuk tipe *Ae.togoi* banyak dijumpai di Asia Timur, yang subtropis, termasuk di Korea, Jepang (tidak lagi sekarang), dan Cina¹.

Pertanyaan yang muncul yang mengarah ke *strain complex* cacing filaria, yaitu apakah kedua sub-subspecies *B.malayi* periodik nokturnal di atas (maksudnya tipe *Ae.togoi* dari Korea dan tipe *An.barbirostris* dari Indonesia) memiliki sifat periodisitas yang persis sama? Adakah perbedaan kecenderungan misalnya, atau bentuk-bentuk variasi fenotipik nyata lainnya, yang dapat diperlihatkan baik dengan analisis naratif cara biasa ataupun analisis statistik yang teliti, dengan formula Aikat dan Das¹⁰ misalnya, seperti dijumpai pada bentuk nonperiodik *B.malayi* di Kalimantan Timur oleh Sudjadi¹¹ (2000), yang secara insidental dapat menunjukkan sifat subperiodik, baik nokturnal maupun diurnal?

BAHAN DAN CARA UNTUK META ANALISIS

Untuk menjawab pertanyaan yang mengarah *strain complex* di atas, dalam makalah ini dilakukan meta-analisis atas data survai yang telah ada, yang telah lama diperoleh dan dipublikasikan oleh penulis lain, baik dari Korea maupun dari Indonesia. Korea dipilih sebagai daerah endemik yang dapat dianggap mewakili keadaan sub-spesies *B. malayi* periodik nokturnal tipe *Ae. togoi*. Di sisi lain Indonesia juga dipilih sebagai daerah endemik yang dapat mewakili keadaan sub-spesies *B. malayi* periodik nokturnal tipe *An. barbirostris*.

Di Korea Selatan, daerah endemik *B. malayi* periodik nokturnal yang dipilih untuk meta-analisis adalah pulau Cheju, Shinsan-Ri, Seongsan Myon, seperti dilaporkan oleh Byong Seol Seo⁴ (1978). Di sisi lain di Indonesia, daerah endemik *B. malayi* periodik nokturnal yang dipilih adalah daerah Bireuen, Aceh, Sumatra bagian utara, seperti dilaporkan oleh Sasa *et al*¹² (1976). Seperti telah disebutkan di muka, kedua daerah itu penting sebagai *type of locality* karena di daerah tersebut *B. malayi* pertama kali ditemukan oleh Lichtenstein^{6,7} pada tahun 1927. Dengan demikian untuk deskripsi *B. malayi* di tempat-tempat lain misalnya, tentu saja harus mengacu pada penemuan pertama *B. malayi* di Bireuen, Aceh.

Pada pemeriksaan periodisitas mikrofilaria di daerah endemik, Cheju, Korea maupun Bireuen, Aceh, seperti di tempat-tempat lain umumnya, darah diambil dari ujung jari dengan volume yang sama (dapat 20 atau 30 atau 60 mm³ misalnya, asalkan konsisten) dengan menggunakan lanset dan mikropipet tanpa antikoagulan. Pengambilan darah itu dilakukan tiap 2 jam sampai keseluruhan 24 jam, dengan demikian keseluruhan dilakukan sebanyak 12 kali pemeriksaan darah. Dalam hal ini di Cheju, Korea ada perbedaan sedikit, seperti dikemukakan oleh Byong Seol Seo⁴, pemeriksaan darah dimulai pagi pada pukul 07.30 sedangkan di Bireuen, Aceh, seperti dilaporkan Sasa *et al*¹² (1976) dimulai pada pukul 08.00 masing-masing waktu setempat; keduanya tidak berbeda, karena konsisten tiap 2 jam. Setelah diambil, sampel darah dibuat sediaan (biasanya dibuat *semithick film*), kemudian dibiarkan kering pada suhu kamar. Setelah kering darah

dihemolisis menggunakan air, difiksasi dengan metanol absolut dan dipulas dengan Giemsa, untuk kemudian dilakukan pemeriksaan mikroskopis biasa. Mikrofilaria *B. malayi* yang ditemukan dihitung jumlahnya untuk dianalisis secara statistik.

Formula Aikat dan Das¹⁰ (1976) dikenal sebagai penyempurnaan cara analisis yang berlaku sebelumnya, yaitu menurut Sasa dan Tanaka¹³ (1974). Formula termaksud merupakan cara matematis kuantitatif sederhana yang dapat memberi gambaran tentang variasi kepadatan mikrofilaria dalam darah tepi penderita atau hospesnya pada waktu-waktu pengambilan/pemeriksaan darah yang berbeda. Dengan formula Aikat dan Das, ritme variasi kepadatan mikrofilaria dalam darah tepi dari waktu ke waktu dapat ditunjukkan (yang lebih umum) bersifat sirkadian, dan dapat disimulasikan dalam bentuk gelombang yang harmonik seperti halnya siklus hari siang dan malam. Gambaran yang diperoleh akan menjadi tidak demikian apabila mikrofilaria memang menunjukkan sifat nonperiodik, seperti *B. malayi* di Kalimantan Timur^{2,3}.

Dalam analisis statistik menurut Aikat dan Das¹⁰ hubungan antara kepadatan mikrofilaria (Y) dengan waktu pengambilan darah ($h=hour$) dapat dilukiskan dalam bentuk persamaan sebagai berikut.

$$Y = m + b \cos 15 h + c \sin 15 h$$

$$m = \frac{y}{n} \quad b = \frac{2 \sum y \cos 15 h}{n} \quad c = \frac{2 \sum y \sin 15 h}{n}$$

Selanjutnya harga a dan indeks periodisitas (D) dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$a = \sqrt{b^2 + c^2} \quad D = \frac{a}{m}$$

Untuk waktu puncak kepadatan mikrofilaria (K) pada masing-masing kasus dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$\tan 15 k^0 = \frac{c}{b}$$

Untuk mengetahui apakah harga a (apabila a² tidak sama dengan nol) yang diperoleh bermakna atau tidak (artinya kasus bersifat sirkadian atau

tidak) dapat dilakukan tes dengan rumus sebagai berikut.

$$F = \frac{\frac{n}{2} a^2}{\frac{1}{(n-3)} \left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} - \frac{n}{2} a^2 \right]}$$

Gelombang yang menggambarkan hubungan antara kepadatan mikrofilaria dengan waktu pengambilan darah, dapat dikatakan sirkadian atau harmonik apabila harga F lebih dari 5 persen harga F teoretis dengan 2 dan (n-3) derajat kebebasan. Dalam hal ini harga n = 12, dimaksudkan 12 kali pemeriksaan darah tepi.

HASIL META ANALISIS STATISTIK, NARATIF, DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan periodisitas mikrofilaria *B.malayi*, yang terhadap hasilnya dilakukan meta analisis dalam makalah ini, dilakukan pada 9 kasus *carrier* dari Cheju, Shinsan-Ri, Seongsan Myon, Korea dan pada 5 kasus *carrier* dari Bireuen, Aceh, Indonesia, masing-masing menurut Byong Seol Seo⁴ (1978) dan Sasa *et al*¹² (1976).

Secara global dapat dilihat pada hasil pemeriksaan darah untuk periodisitas (TABEL 1 dan 2) tersebut bahwa kepadatan mikrofilaria, atau tepatnya *observed microfilaria*, kebanyakan lebih tinggi di Cheju dibanding di Bireuen, Aceh; hal tersebut tentunya terkait dengan endemisitas atau prevalensi

parasit setempat. Seperti terlihat, angka-angka yang lebih bervariasi ataupun lebih besar dijumpai lebih banyak pada kasus-kasus di Cheju, Korea, sedangkan di Bireuen, Aceh, sebaliknya. Di Cheju (TABEL 1) misalnya harga Y, yang menunjukkan kepadatan mikrofilaria masing-masing kasus, paling tinggi pada kasus-8 sebesar 1.457 mikrofilaria, sedangkan di Bireuen, Aceh (TABEL 2) pada kasus-5, hanya 540 mikrofilaria; yang paling rendah 75 mikro-filaria didapatkan pada kasus-7 di Cheju, Korea, dan 8 mikrofilaria pada kasus-1 di Bireuen, Aceh.

Untuk aplikasi formula Aikat dan Das¹⁰, berikut (lihat juga TABEL 3) diperlihatkan perhitungan statistik pada salah satu kasus untuk contoh. Dengan cara perhitungan yang sama analisis statistik dapat dilakukan pada semua kasus yang lain, baik yang berasal dari Cheju, Korea, maupun dari Bireuen, Aceh. Untuk contoh dalam makalah ini diambil kasus-7 dari Cheju yang mempunyai harga Y yang tidak tinggi, yaitu 75 mikrofilaria. Pertama-tama yang harus dilihat yaitu harga (m) = Y/n = 75/12 = 6,25. Selanjutnya perlu dihitung harga (b) = (2 SY Cos 15 h)/n = 2(+39,686)/12 = +6,6143. Selanjutnya harga (c) dapat dihitung = (2 SY Sin 15 h)/n = 2(+15,026)/12 = +2,5043. Dengan demikian harga (a²) = b² + c². Dan a² dapat dihitung = 43,7489 + 6,2715 = 50,0204. Dengan demikian dapat diperoleh harga (a) = 7,0725. Dari rumus di atas dapat dihitung, tan 15°k = c/b = 0,3786, maka untuk puncak kepadatan mikrofilaria harga (K) pada kasus-7 ini didapatkan pada pukul 01.22'48".

TABEL 1. Hasil pemeriksaan periodisitas mikrofilaria *B.malayi* pada 9 kasus penduduk Cheju, Shinsan-Ri, Seongsan Myon, Korea menurut Seo (1978)

Waktu Periksa Darah	Kepadatan mikrofilaria								
	Kasus 1	kasus 2	kasus 3	kasus 4	kasus 5	kasus 6	kasus 7	kasus 8	kasus 9
07.30	177	6	34	40	22	73	4	118	106
09.30	73	4	20	17	13	30	1	63	45
11.30	26	1	9	3	15	21	1	44	14
13.30	6	0	11	0	51	11	0	31	22
15.30	8	4	17	0	26	13	0	42	21
17.30	8	4	28	3	56	36	2	56	42
19.30	35	6	26	7	58	71	7	119	132
21.30	219	15	69	66	49	86	6	183	154
23.30	267	9	61	31	84	96	14	180	154
01.30	271	14	70	48	121	118	16	257	173
03.30	268	18	49	64	105	117	14	190	183
05.30	266	9	49	51	34	121	10	174	202
Total	1624	90	443	330	634	793	75	1457	1248

TABEL 2. Hasil pemeriksaan periodisitas mikrofilaria *B.malayi* pada 5 kasus penduduk Bireuen, Aceh, menurut Sasa *et al* (1976)

Waktu Periksa Darah	Kepadatan Mikrofilaria				
	Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3	Kasus 4	Kasus 5
08.00	0	2	12	7	50
10.00	0	1	6	0	19
12.00	0	0	0	0	3
14.00	0	0	0	0	0
16.00	0	0	0	0	1
18.00	0	5	6	0	6
20.00	0	8	22	29	44
22.00	0	20	9	42	97
24.00	3	19	17	84	89
02.00	2	14	8	63	73
04.00	2	19	6	98	83
06.00	1	9	9	57	75
Total	8	94	95	380	540

TABEL 3. Contoh perhitungan statistik periodisitas mikrofilaria pada kasus-7 penderita filariasis malayi di Cheju, Korea

Waktu Pengambilan Sampel Darah	cos 15 h	sin 15 h	Jumlah mikrofila ria (Y)	Y ²	y cos 15h	y sin 15h
1	2	3	4	5	6	7
07.30	-0,5	0,866	4	16	-2	3,464
09.30	-0,866	0,5	1	1	-0,866	0,5
11.30	-1,0	0	1	1	-1	0
13.30	-0,866	-0,5	0	0	0	0
15.30	-0,5	-0,866	0	0	0	0
17.30	0	-1,0	2	4	0	-2
19.30	0,5	-0,866	7	49	3,5	-6,062
21.30	0,866	-0,5	6	36	5,196	-3
23.30	1,0	0	14	196	14	0
01.30	0,866	0,5	16	256	13,856	8
03.30	0,5	0,866	14	196	7	12,124
05.30	0	1,0	10	100	0	10
Total			75	855	39,686	15,026

Untuk mengetahui apakah harga a (apabila harga a² tidak sama dengan nol) yang diperoleh bermakna atau tidak (artinya kasus bersifat sirkadian atau tidak) dapat dilakukan tes menggunakan rumus yang telah disebutkan di muka; dengan demikian harga (F) didapatkan = $300,1224/9,5697 = +31,3617$. Oleh karena harga (F) lebih besar daripada harga F 5% teoretis dengan derajat kebebasan 2 dan (n-3), yaitu 4,26, maka dapat dikatakan bahwa kasus-7 termaksud menunjukkan gelombang yang harmonik atau sirkadian. Selanjutnya dapat dihitung Indeks Periodisitas (D), ternyata sangat tinggi = $a/m \times 100\% = 707,25/6,25 \ \% = 113,16 \ \%$. Dengan

demikian kasus ini jelas menunjukkan sifat periodik nokturnal.

Untuk mikrofilaria *B.malayi*, dari hasil pemeriksaan darah untuk periodisitas, baik dari Cheju, Korea, maupun Bireuen, Aceh, (TABEL 4 dan 5) umumnya dapat dikatakan bersifat periodik nokturnal. Bukan hanya harga (F) yang (umumnya) lebih besar daripada harga F 5% teoretis dengan derajat kebebasan 2 dan (n-3) pada masing-masing kasus, tetapi juga harga (D) yang tinggi dan waktu puncak kepadatan mikrofilaria (K) didapatkan sekitar tengah malam. Meskipun demikian, itu tidak harus berarti bahwa pada semua kasus mikrofilaria hanya

muncul dalam darah tepi pada malam hari (*night time*), dan menghilang kembali ketika hari mulai siang (*day time*). Pada galibnya sifat periodik nokturnal mikrofilaria memang demikian. Yang terlihat (*observed*) agak lain keadaannya, hal tersebut lebih nyata di Cheju, Korea. Walaupun pada siang hari dapat ditemukan juga mikrofilaria dalam darah tepi, tetapi *count*-nya tetap jauh lebih sedikit dibanding pada malam hari (TABEL 1,2). Mikrofilaria pada siang hari cukup banyak dijumpai terutama pada kasus-kasus dari Cheju, Korea, terutama pada kasus dengan harga (Y) yang tinggi (TABEL 1). Bahkan pada banyak kasus mikrofilaria pada siang hari boleh dikata selalu ada, tidak pernah kosong (TABEL 1) atau tidak menghilang sama sekali pada pemeriksaan. Sebaliknya, dapat terjadi mikrofilaria dapat kosong pada pemeriksaan malam hari sekalipun (TABEL 2), terutama pada kasus dengan harga (Y) yang rendah, seperti banyak dijumpai pada kasus di Bireuen, Aceh.

Kemunculan mikrofilaria dalam darah tepi pada siang hari mengingatkan orang pada sifat "subperiodik" (nokturnal) pada *B.malayi*: dengan demikian yang terlihat bukannya bentuk "periodik" nokturnal yang murni atau mutlak dari *B.malayi*, artinya pada *night time* mikrofilaria muncul dan pada *day time* menghilang sama sekali. Kecenderungan yang masih nyata dengan sifat "subperiodik" nokturnal lebih kuat pada kasus-kasus dari Cheju, Korea, terutama dengan harga (Y) yang tinggi, seperti terlihat pada kasus-6, kasus-8, dan kasus-9. Pada

kebanyakan kasus kecenderungan "subperiodik" itu masih demikian kuat sehingga sekilas tidak mudah dibedakan dari bentuk "periodik" yang sebenarnya *exist* dari bentuk "subperiodik", bahkan sekilas memberi kesan kuat benar-benar "subperiodik" nokturnal. Dengan penggunaan formula Aikat dan Das kesulitan tersebut dapat dipecahkan.

Meskipun kebanyakan kasus dari Bireuen, Aceh, dengan harga (Y) yang rendah (TABEL 2) tetapi ternyata lebih tegas menunjukkan sifat periodik nokturnal *B.malayi* (dibanding di Cheju). Seperti terlihat pada kasus-1, dengan harga (Y) = 8 ekor, mikrofilaria hanya dijumpai pada malam hari, pada siang hari mikrofilaria ternyata benar-benar tidak ada. Mikrofilaria dijumpai baru sekitar tengah malam, dan terus ada sampai pukul 06.00. Demikian pula dengan kasus-4 sebagai contoh lain, pada siang hari mikrofilaria hanya dijumpai pada pukul 08.00 dengan 7 mikrofilaria, sedangkan pada malam hari mikrofilaria baru muncul pada pukul 20.00 dengan 29 mikrofilaria. Pada kasus-5 dengan harga (Y) tertinggi (540 mikrofilaria) kekosongan mikrofilaria juga tetap dijumpai pada pemeriksaan siang hari, yaitu pada pukul 14.00; namun demikian, mikrofilaria tetap ada yang "tumpah" ke darah tepi pada siang hari. Di Bireuen, Aceh, mikrofilaria umumnya meningkat tajam sekitar pukul 20.00 (pada kasus-5 misalnya dengan 44 mikrofilaria), dan keberadaannya sampai dengan pagi harinya sekitar pukul 08.00 (pada kasus-5 dengan 50 mikrofilaria).

Dari analisis statistik dengan formula Aikat dan Das, sifat periodik nokturnal baik pada kasus-kasus

TABEL 4. Hasil analisis statistik periodisitas mikrofilaria *B.malayi* pada 9 kasus penduduk Cheju, Shinsan-Ri, Seongsan Myon, Korea

Analisis statistik	kasus 1	kasus 2	kasus 3	Kasus 4	kasus 5	kasus 6	kasus 7	kasus 8	kasus 9
Y	1624	90	443	330	634	793	75	1457	1248
Y ²	70756	1028	21691	16274	46964	72163	855	238165	185224
Y cos 15h	655,93	36,65	157,53	127,50	218,30	267,16	39,686	510,136	459,16
Y sin 15h	665,63	18,624	60,64	131,50	32,238	202,30	15,036	298,302	298,78
M	135,33	7,5	36,917	27,5	52,833	66,083	6,25	121,417	104
B	109,32	6,108	26,255	21,250	36,383	44,526	6,6143	85,0227	76,527
C	110,94	3,104	10,107	21,917	5,373	33,716	2,5043	49,717	49,796
A	155,75	6,852	28,133	30,528	36,777	55,851	7,0725	98,4918	91,302
K	03°01'42"	01°48'00"	01°24'03"	03°03'04"	00°33'36"	02°28'05"	02°28'05"	02°01'02"	02°01'02"
F	151,23	35,544	72,661	31,307	1,5163	161,54	31,362	171,352	83,11
D	115,11	91,356	76,206	111,01	69,61	84,517	113,16	81,1188	87,79

TABEL 5. Hasil analisis statistik periodisitas mikrofilaria *B. malayi* pada 5 kasus penduduk Bireuen, Aceh

Analisis statistik	Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3	Kasus 4	Kasus 5
Y	8	94	95	380	540
Y ²	18	1388	1251	26532	40016
Y cos 15h	+5.73	+58.58	+34.53	+234.93	+234.97
Y sin 15h	+3.73	+8.43	+2.04	+133.32	+142.71
M	0.67	7.83	7.92	31.67	45
B	+0.96	+9.76	+5.75	+39.16	+39.16
C	+0.62	+1.4	+0.34	+22.22	+23.78
A	1.14	9.87	5.76	45.02	45.82
K	02.27'00"	00.36'38"	00.15'00"	02.11'24"	02.18'57"
F	14.41	77.34	5.99	46.82	36.33
D	170.98	175.9	72.8	142.17	101.8

dari Cheju, Korea, maupun Bireuen, Aceh, tetap dapat ditunjukkan (TABEL 4 dan 5). Pertama-tama yang harus dilihat yaitu harga (F), apakah menunjukkan siklus sirkadian (sebagai gelombang yang harmonik) atau sebaliknya nonharmonik. Ternyata, yang menarik yaitu bahwa memang untuk kasus-kasus dari Bireuen, Aceh semuanya tegas menunjukkan sebagai gelombang harmonik/sirkadian karena harga (F) lebih dari 5 persen harga F teoretis dengan 2 dan (n-3) derajat kebebasan. Untuk kasus-kasus di Cheju, Korea tidak seluruhnya menunjukkan demikian. Seperti terlihat pada kasus-kasus (1-5) dari Bireuen, Aceh, harga (F) masing-masing didapatkan (14,41), (77,34), (5,99), (46,82), dan (36,33). Untuk kasus-kasus di Cheju, Korea didapatkan seorang (kasus-5), dengan harga (F) = 1,5163, dengan demikian lebih kecil daripada 5 persen harga F teoretis dengan 2 dan (n-3) derajat kebebasan (4,26). Harga (F) tersebut menunjukkan kasus-5 bukan sebagai gelombang yang harmonik, apakah itu subperiodik atautkah periodik. Walaupun begitu, tentu saja belum dapat dibuktikan apakah benar sebagai kasus nonperiodik. Apabila pemeriksaan periodisitas sempat diulang, pada hari-hari berikutnya waktu itu, maka penderita dapat diperkirakan atau dipastikan akan berubah kembali menunjukkan siklus sirkadian atau gelombang harmonik karena secara umum menunjukkan demikian. Apabila demikian, maka kasus-5 dapat dikatakan sebagai variasi fenotipik bentuk periodik nokturnal. Pada kasus-kasus yang lain di Cheju, Korea, harga (F) bukan hanya lebih tinggi, melainkan juga lebih bervariasi (dibanding kasus-kasus dari Bireuen): paling rendah misalnya

harga (F) = 31,307, dijumpai pada kasus-4 dan paling tinggi harga (F) = 171,352, dijumpai pada kasus-8. Pada kasus-kasus di Bireuen, Aceh harga (F) bervariasi dalam kisaran yang lebih sempit, dari yang paling rendah (F) = 5,99, dijumpai pada kasus-3, dan paling tinggi pada kasus-2 dengan harga (F) = 77,34.

Selanjutnya yang juga perlu dilihat yaitu harga (D) atau indeks periodisitas. Baik pada kasus-kasus dari Cheju, Korea, maupun dari Bireuen, Aceh (TABEL 4 dan 5) harga (D) menunjukkan angka yang relatif tinggi, paling tidak mendekati 100%, dapat lebih tinggi lagi. Harga (D) yang makin mendekati atau melebihi 100%, seperti dijumpai baik pada kasus-kasus di Cheju, Korea ataupun Bireuen, Aceh, dapat dengan tegas mengesampingkan kemungkinan sebagai kasus-kasus subperiodik. Sebaliknya harga (D) yang rendah, mendekati 0%, yang menunjukkan sifat subperiodik, tidak dijumpai. Yang menarik perhatian, yaitu kasus-5 dari Cheju, Korea, karena bukan hanya harga (F) yang lebih dari 5 persen harga F teoretis dengan 2 dan (n-3) derajat kebebasan, tetapi juga harga (D) yang relatif rendah (69,61, meskipun masih di atas 50%) dibanding kasus-kasus lain (dari Cheju, Korea). Hal ini menunjukkan kedekatan varian kasus tersebut dengan sifat subperiodik. Harga (D) yang lebih tinggi di Cheju, Korea dapat disebutkan berikut: (115,11), (91,356), (76,206), (111,01), demikian pula (84,517), (113,16), (81,1188), (87,79). Di Bireuen, Aceh, kelima kasus juga menunjukkan harga D yang tinggi sehingga tegas-tegas menunjukkan sifat periodik. Harga (D) paling rendah didapatkan 72,8% (artinya masih di atas 50%); yang menarik,

penderita tersebut juga menunjukkan sinkron dengan harga (F) yang relatif rendah (5,99), hanya masih lebih besar daripada 5 persen harga F teoretis dengan 2 dan (n-3) derajat kebebasan. Harga (D) lain yang lebih tinggi yaitu (170,98), dan (175,9), demikian pula (142,17), (101,8).

Harga (K) atau waktu puncak kepadatan mikrofilaria, yang selanjutnya juga perlu dilihat berikut dapat lebih memberi gambaran tegas mengenai sifat periodisitas *B.malayi*. Harga (K) menunjukkan (TABEL 4, 5) sifat nokturnal mikrofilaria pada semua kasus, baik di Cheju, Korea, maupun Bireuen, Aceh, baik dengan *microfilarial count* yang tinggi maupun rendah. Waktu puncak pada siang hari sama sekali tidak ditemukan. Harga (K) yang ditunjukkan oleh semua kasus itu meyakinkan *B.malayi* bersifat nokturnal karena waktu puncak kepadatan mikrofilaria berkisar tengah malam. Seperti di Cheju, Korea, harga (K) pada masing-masing kasus sebagai berikut: pada pukul (03°01'42"), (01°48'00"), (01°24'00"), (03°03'04"), (00°33'36"), (02°28'05"), (02°28'05"), (02°01'02"), dan pukul (02°01'02"). Demikian pula harga (K) pada masing-masing kasus di Bireuen, Aceh, sebagai berikut: pada pukul (02.27'00"), (00.36'38"), (00.15'00"), (02.11'24"), dan pukul (02.18'57").

Cacing filaria *B.malayi* baik dari Cheju, Korea maupun Bireuen, Aceh menunjukkan sifat periodik nokturnal, tetapi ternyata keduanya tidaklah persis sama. *B.malayi* Bireuen, Aceh, telah lebih meyakinkan menunjukkan sifat periodik nokturnal, sedangkan kecenderungan ke arah subperiodik hampir tidak tampak. Di sisi lain, *B.malayi* dari Cheju, Korea, belum sepenuhnya meyakinkan menunjukkan sifat periodik nokturnal, sebaliknya kecenderungan untuk subperiodik nokturnal masih nyata. Bahkan, secara insidental *B.malayi* Cheju, Korea masih terdeteksi menunjukkan variasi fenotipik dalam bentuk gelombang non harmonik atau non sirkadian, dengan indeks periodisitas relatif masih rendah (69,61), meskipun waktu puncaknya ternyata tetap tengah malam, yaitu pukul 00°33'36".

Dengan demikian mikrofilaria *B.malayi* periodik nokturnal di Cheju, Korea mempunyai kecenderungan yang lebih kuat untuk lebih banyak berada dalam darah tepi pada siang hari (di samping pada malam hari, tentu saja) dibanding dari Bireuen, Aceh.

Tanpanya kecenderungan tersebut bukanlah suatu kebetulan atau tanpa arti dalam konteks *survival* parasit filaria. Dalam habitatnya, seperti disebutkan di muka, *B.malayi* ditularkan oleh nyamuk *Ae.togoi*. Nyamuk tersebut dikenal sebagai nyamuk siang. Memang benar bahwa *Ae.togoi* juga menggigit pada malam hari sehingga dapat juga berperan menularkan filaria, tetapi seperti *Aedes* lain pada umumnya, nyamuk terlebih menggigit pada siang hari. Bersandar terutama pada kepekaan yang tinggi nyamuk vektor terhadap infeksi parasit itu, penularan penyakit dapat berlangsung baik. Untuk *B.malayi* di Cheju, Korea, yang bersifat periodik nokturnal, dalam habitatnya sendiri praktis mereka harus mengalami seleksi alamiah. Hanya strain mikrofilaria yang mempunyai kecenderungan berada dalam darah tepi pada siang hari yang lebih besar kemungkinannya untuk ditularkan oleh *Aedes* vektor sehingga lebih mendapat kesempatan untuk melanjutkan siklus hidupnya.

Mikrofilaria sendiri, bentuk muda cacing filaria umumnya, pada dasarnya lebih cocok berada dalam darah viseral daripada dalam darah tepi sebagai habitatnya. Hal tersebut terkait dengan konsentrasi oksigen dalam darah tepi yang umumnya lebih tinggi. Tetapi, apabila mereka terus-menerus berada dalam darah viseral saja maka penularan itu tidak akan pernah terjadi; mereka tidak dapat keluar dari hospes dan menyebar, siklus hidup parasit akan terhenti. Pada dasarnya di alam terjadi kecocokan (*match*) perilaku mikrofilaria dalam darah tepi dan perilaku menggigit pada nyamuk vektor. Perilaku keberadaan mikrofilaria dalam darah tepi, siang atau malam, dikenal sebagai sifat periodisitas mikrofilaria.

Berbeda untuk siklus hidup *B.malayi* di Bireuen, Aceh, penularan efisien, apabila mikrofilarianya pada siang hari tetap berada dalam darah viseral. Hanya pada malam hari karena *An.barbirostris* vektornya menggigit pada larut malam, mikrofilaria tersebut bergerak aktif ke darah tepi dan puncak kepadatan tercapai sekitar tengah malam. Hanya strain mikrofilaria, yang pada malam hari berada dalam darah tepi dan pada siang harinya dalam darah viseral, yang akan dapat ditularkan oleh *An.barbirostris* dengan baik dan dapat melangsungkan siklus hidupnya. *An.barbirostris* dikenal sebagai nyamuk yang menggigit waktu larut malam.

Perilaku periodik nokturnal pada mikrofilaria *B. malayi* (juga perilaku menggigit nyamuk vektornya), seperti diuraikan di atas, bukanlah perilaku bersyarat atau berdasarkan pengalaman yang didapat seperti pada hewan yang lebih tinggi. Perilaku periodisitas mikrofilaria bersifat genetik dan terjadinya melalui proses seleksi alamiah yang sangat panjang.

SIMPULAN

Meta-analisis telah dilakukan pada *B. malayi* periodik nokturnal dari Cheju, Korea, dan Bireuen, Aceh, Indonesia. Dari analisis statistik dan naratif parasit tersebut dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Cacing filaria *B. malayi* bersifat periodik nokturnal, baik dari Cheju, Korea maupun Bireuen, Aceh. Variasi sifat yang dijumpai tetap masih dalam batas-batas sifat periodik nokturnal tersebut.
2. Terdapat kecenderungan yang cukup nyata untuk *B. malayi* di Cheju, Korea untuk agak bersifat subperiodik, mikrofilaria relatif banyak ditemukan dalam darah tepi juga pada siang hari.
3. Untuk *B. malayi* di Bireuen, Aceh, kecenderungan bersifat subperiodik tersebut kabur, mikrofilaria dalam darah tepi pada siang hari relatif sedikit.
4. Mikrofilaria *B. malayi* di Cheju, Korea adaptasi dengan nyamuk siang *Ae. togoi* sebagai vektornya, sedangkan di Bireuen, Aceh, dengan nyamuk malam *An. barbirostris* sebagai vektornya.

KEPUSTAKAAN

1. Sasa M. Human filariasis. A global survey of epidemiology and control. Tokyo: University of Tokyo press, 1976.
2. Sudjadi FA. Nonperiodic form of *Brugia malayi* in man in East Kalimantan, Indonesia. Southeast Asia J Trop Med Pub Hlth, 1986;17(1):148-50.
3. Sudjadi FA. Filariasis di beberapa daerah endemik di Kalimantan Timur. Kajian infraspesifik *Brugia malayi* penyebab penyakit dan beberapa segi epidemiologinya. Desertasi. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1996.
4. Seo BS. Malayan filariasis in Korea. Seoul National University, 1978.
5. Senoo T. Nihon Kiseichu Gakkai Kiji, 1943;15:36.
6. Lichtenstein A. Filaria-onderzoek te Bireuen. Geneesk T Ned Ind, 1927;67(5):742-49.
7. Brug SL. Een nieuwe Filaria-soort (*Filaria malayi*), parasiteerende by den mensch. Geneesk T Ned Indie, 1927;67:750.
8. Turner LH, Edeson JFB. Studies on filariasis in Malaya: the periodicity of the microfilariae of *Wuchereria malayi*. Ann Trop Med Parasitol 1957;51(3):271-77.
9. Wilson T, Edeson JFB, Wharton RH, Reid JA, Turner LII and Laing ABG. The occurrence of two forms of *Wuchereria malayi* in man. Trans Roy Soc Trop Med and Hyg, 1958;52:480-81.
10. Aikat TK and Das M. A modified statistical method for analysis of periodicity of microfilariae. WHO/Fil/76;142:1.
11. Sudjadi FA. Variasi fenotipik pada *Brugia malayi* nonperiodik penyebab filariasis pada penduduk asli Dayak di Kalimantan Timur. B I Ked, 2000;32(4):243-51.
12. Sasa M, Shirasaka R, Joesoef A, Abdulwahas R and Yamaura H. A study on the microfilarial periodicity at Bireuen, the type locality of *Brugia malayi*. Southeast Asia J Trop Med Pub Hlth, 1976;7(3):370-76.
13. Sasa M and Tanaka H. A statistical method for comparison and classification of the microfilarial periodicity. Jap J Exp Med, 1974;44:321.