

Peran Bakteri *Wolbachia* pada Patogenesis Onkoserkosis

Monica Puspa Sari

Staf Pengajar Bagian Parasitologi FK UKRIDA

Alamat Korespondensi : Jl Arjuna Utara No.6 Jakarta 11510

E-mail: monica_sari74@yahoo.co.id

Abstrak

Infeksi dengan nematoda parasit *Onchocerca volvulus* yang ditularkan melalui gigitan lalat hitam *Simulium*, dihubungkan dengan terjadinya reaksi inflamasi pada kulit dan kornea, dapat menyebabkan kebutaan. Kerusakan kornea yang terjadi dihasilkan dari respon inflamasi host akibat mikrofilaria yang mengalami degenerasi pada mata. Percobaan menggunakan tikus sebagai hewan coba dengan keratitis dilakukan untuk melihat respon imun dan inflamasi yang terjadi yang dihubungkan dengan onkoserkosis. Peran *Wolbachia* dalam perkembangan keratitis, mengindikasikan bahwa respon imun bawaan pada awalnya sangat penting dalam patogenesis onkoserkosis pada mata. Pemberian antibiotik selain untuk membunuh *Wolbachia*, juga sangat penting dalam menurunkan dan mencegah manifestasi klinis yang ditimbulkan.

Kata kunci : *Onchocerca volvulus*, *Wolbachia*, onkoserkosis

Abstract

Infection with Onchocerca volvulus parasitic nematodes transmitted through the bite of the black fly Simulium, associated with inflammatory reactions in the skin and cornea, can lead to blindness. Corneal damage occurs resulting from the host inflammatory response due degenerating microfilariae in the eye. Experiments using mice as experimental animals with keratitis done to see the immune and inflammatory response that occurs associated with Onchocerciasis. Role of Wolbachia in the development of keratitis indicate that the innate immune response in the beginning is very important in the pathogenesis of onchocerciasis on the eyes . Antibiotics in addition to killing Wolbachia , is also very important in reducing and preventing the clinical manifestations caused.

Keywords : *Onchocerca volvulus*, *Wolbachia*, *Onchocerciasis*

Pendahuluan

Onkoserkosis merupakan penyakit pada mata dan kulit yang disebabkan oleh parasit cacing filaria *Onchocerca volvulus*. Penyakit ini ditularkan ke manusia melalui gigitan lalat hitam *Simulium*. Karena tempat perkembangbiakan lalat ini pada air yang mengalir maka penyakit ini umumnya ditemukan disepanjang sungai dan disebut *River Blindness*.^{1,2} Onkoserkosis merupakan penyakit kronis dan progresivitas penyakit berjalan lambat. Onkoserkosis merupakan penyebab utama

kedua kebutaan di dunia. Lebih dari 17,7 juta orang di seluruh dunia terinfeksi, dan 109 juta orang berisiko. Tuna netra terjadi pada 500.000 orang, termasuk 270.000 kasus kebutaan. Lebih dari 90% penyakit terjadi di Afrika, sisanya terjadi di enam negara di Amerika Latin, Yaman, dan Semenanjung Arab. Diperkirakan 37 juta orang di 34 negara di sub-Sahara Afrika dan Amerika Selatan terinfeksi dengan penyakit ini.²

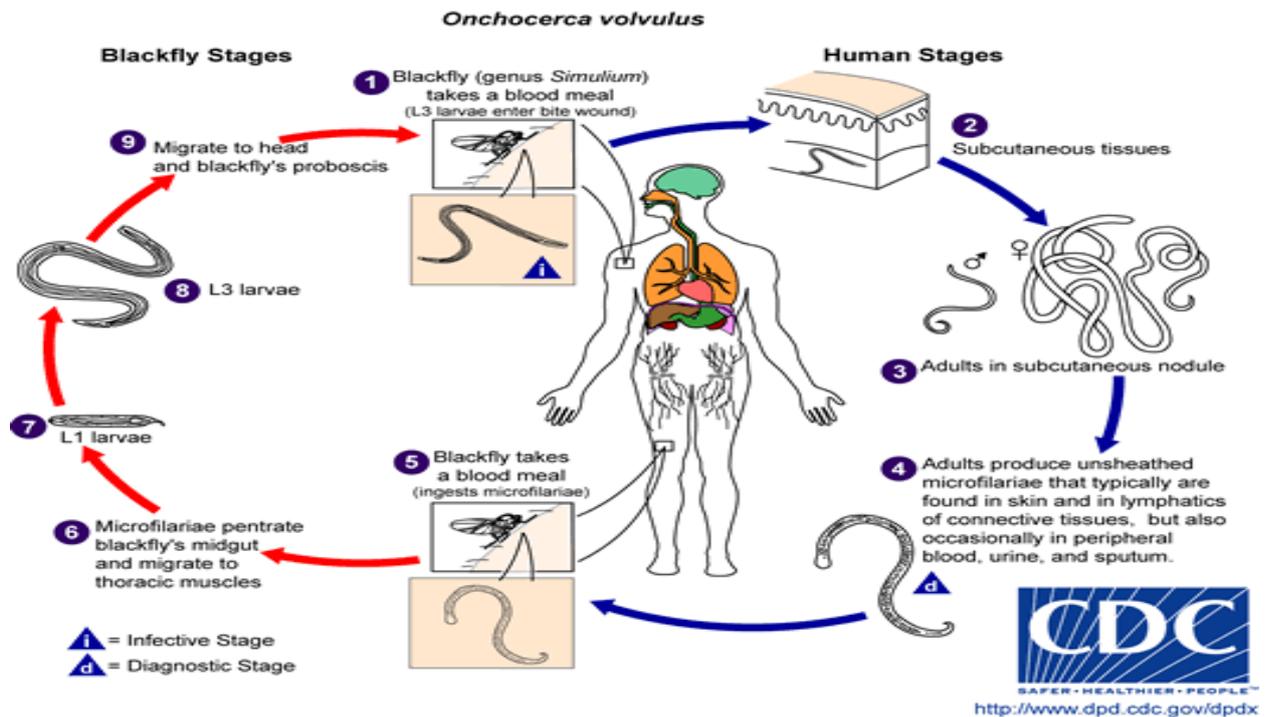


Gambar 1. Distribusi Onkoserkosis³

Cacing betina dewasa hidup dalam jaringan ikat, melingkar satu dengan yang lainnya seperti benang kusut dalam benjolan/tumor /onkoserkoma di bawah kulit atau jaringan yang lebih dalam. Cacing betina berukuran 33,5-50 cm x 270-400 mikron dan cacing jantan 19-42 mm x 130 x 210 mikron. Bentuk cacing seperti kawat berwarna putih, opalesen dan transparan. Cacing jantan bermigrasi di antara nodul membuahi cacing betina, yang melahirkan 1.000 hingga 3.000 mikrofilaria per hari, bermigrasi ke dalam kulit dan bila lalat *Simulium* menusuk kulit dan menghisap darah manusia maka mikrofilaria akan terisap oleh lalat.^{4,5}

Ketika mikrofilaria di dalam kulit manusia terhisap oleh lalat *Simulium* maka mikrofilaria masuk ke dalam otot toraks lalat. Setelah 6-8 hari berganti kulit dua

kali dan menjadi larva infeksius yaitu L3, selanjutnya L3 masuk ke dalam probosis lalat dan dikeluarkan bila lalat menghisap darah manusia. Bila lalat menghisap darah manusia yang mengandung L3 maka larva akan berkembang menjadi cacing dewasa pada jaringan subkutan, biasanya pada nodul jaringan ikat subkutan. Cacing dewasa dapat hidup kurang lebih 15 tahun dalam nodul subkutan, nodul tersebut mungkin berisi cacing jantan dan betina. Cacing betina yang gravid mengeluarkan mikrofilaria yang tidak bersarang, biasanya ditemukan pada kulit dan dalam jaringan ikat limfatik dan kadang-kadang ditemukan pada darah perifer, urin, dan sputum. Siklus hidup tersebut di atas terulang kembali ketika mikrofilaria dalam kulit manusia terhisap lagi oleh lalat.^{4,5}



Gambar 2. Siklus hidup *Onchocerca volvulus*⁶

Bakteri *Wolbachia* Sebagai Endosimbion pada Cacing Filaria

Suatu fenomena unik dari cacing filaria adalah ketergantungan pada bakteri intra seluler *Wolbachia*, yang sangat diperlukan untuk menunjang perkembangan dan fertilitas dari cacing filaria. Bakteri ini ditemukan pada semua stadium hidup dari cacing filaria, yaitu dari stadium cacing dewasa dan mikrofilaria pada tubuh hospes (dalam hal ini manusia) serta pada stadium larva I, II, III pada nyamuk. Bakteri ini termasuk dalam famili Rickettsiaceae atau Chlamydiae yang diamati pertama kali pada cacing filaria menggunakan mikroskop elektron pada tahun 1970 oleh Kozek dan Maroquin.⁷ Bakteri *Wolbachia* berbentuk pleiomorfik dengan panjang antara 0,2–4 µm. Dalam cacing filaria dewasa, *Wolbachia* terutama ditemukan di seluruh sel hipodermal dari korda lateral, berada dalam embrio, dan mikrofilaria, ditransmisikan secara transovarian.⁸ Bakteri tidak akan bertambah jumlah pada mikrofilaria dan pada stadium larva II dan III pada tubuh nyamuk. Pada stadium II dan III di tubuh nyamuk inilah jumlah bakteri *Wolbachia* sebagai endosimbion pada cacing filaria mencapai titik paling rendah. Pada minggu pertama setelah

infeksi terutama pada hari ke-9, jumlah bakteri akan bertambah banyak dan mencapai jumlah terbanyak sepanjang siklus hidup filaria. Pertumbuhan bakteri akan terus berlanjut sampai larva stadium IV dan mencapai kestabilan pada stadium cacing dewasa. Pada cacing betina khususnya, jumlah bakteri akan bertambah banyak seiring dengan maturitas cacing dan organ genital cacing betina tersebut.⁸

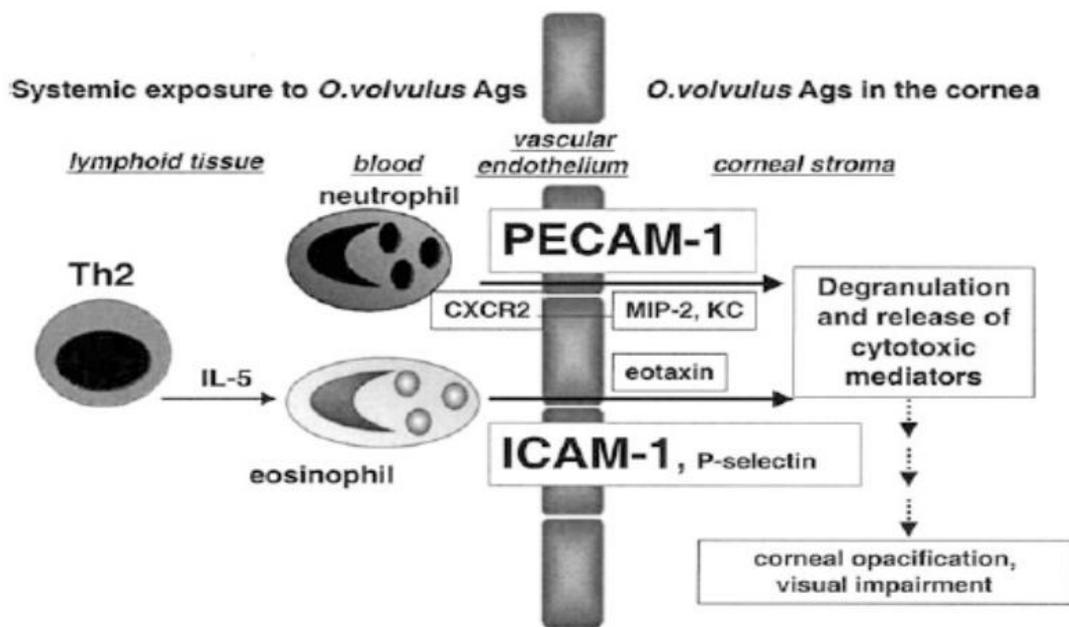
Genus *Wolbachia* termasuk dalam kelompok bakteri intraseluler, umumnya terdapat pada arthropoda (serangga, laba-laba, kutu, dan crustacea). Genus ini termasuk dalam famili Anaplasmataceae, pada ordo Rickettsiales. Hanya ada 1 spesies yang termasuk dalam genus ini, yaitu *Wolbachia pipientis*. Meskipun hanya terdapat 1 spesies, genus ini mempunyai diversitas molekular yang sangat bervariasi. Berdasarkan analisa dari berbagai gen (16S rDNA; ftsZ; dnaA; wsp), terdapat 6 garis pilogenetik utama, yaitu supergrup A – F. Dari keenam supergrup ini, yang menjadi perhatian hanyalah supergrup C – D karena kedua supergrup ini mencakup hampir keseluruhan bakteri *Wolbachia* yang

menjadi endosimbion dengan cacing filaria yang menginfeksi manusia (pada *Onchocerca volvulus*). Perbedaan divergenitas antara keenam supergrup ini sekitar 3%.⁹

Hubungan simbiosis antara *Wolbachia* dengan cacing filaria bersifat mutualisme, dimana bakteri akan mampu bertahan hidup dengan meningkatkan kemampuan cacing filaria untuk bertahan hidup juga pada tubuh manusia. Bakteri *Wolbachia* mampu menyediakan riboflavin, flavin adenin dinukleotida (FAD), haem, nukleotida dan glutathion yang diperlukan oleh cacing filaria, sebaliknya filaria akan menyediakan asam amino yang diperlukan oleh *Wolbachia* untuk

pertumbuhannya. Hanya ada satu asam amino yang disintesis sendiri oleh *Wolbachia*, yaitu *meso-diaminopimelate* yang merupakan komponen utama dari peptidoglikan bakteri ini. Glutathion diperlukan oleh cacing filaria untuk bertahan melawan stress oksidatif ataupun molekul efektor imunologi yang dikeluarkan oleh tubuh manusia. Haem dari *Wolbachia* juga merupakan komponen vital untuk proses embriogenesis cacing filaria. Proses perubahan stadium larva serta proses reproduksi cacing filaria dikontrol oleh hormon yang mirip ecdysteroid, dan proses sintesis hormon ini memerlukan haem yang telah disediakan oleh *Wolbachia*.^{9,1}

Peran Bakteri Wolbachia pada Patogenesis Onkoserkosis



Gambar 3. Model tikus dari Onkoserkosis Keratitis¹¹

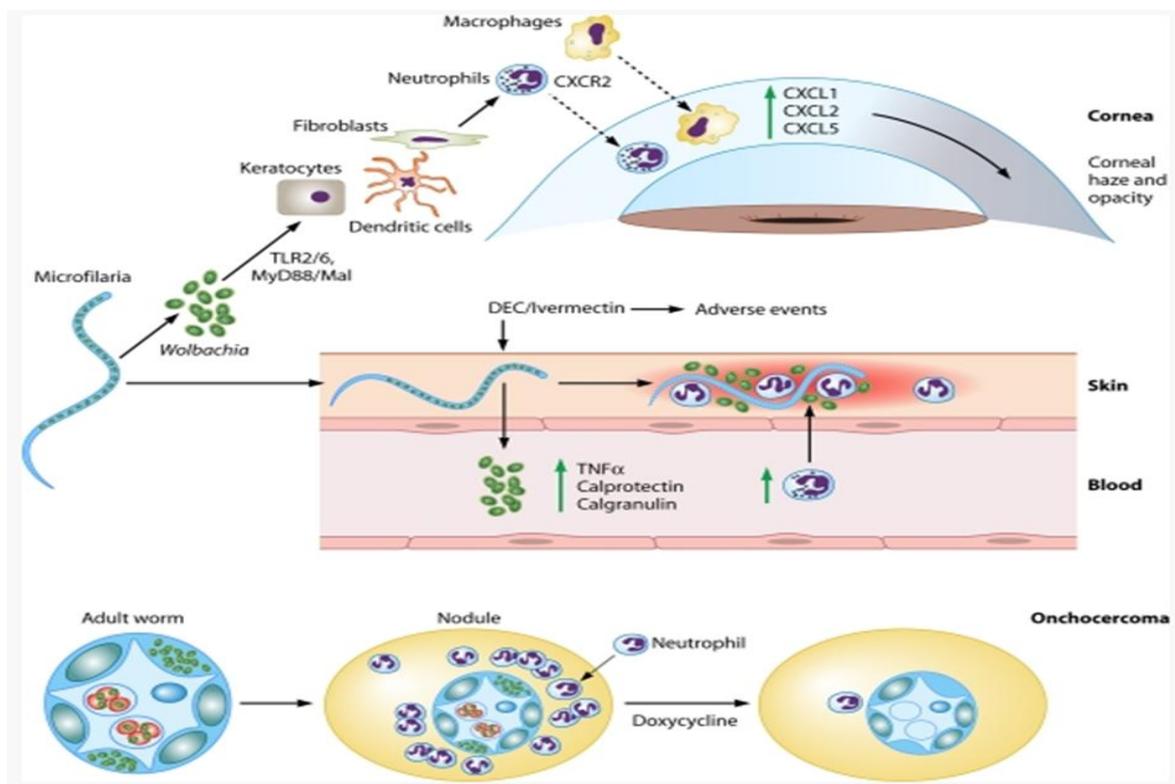
Gambar diatas menjelaskan bahwa percobaan menggunakan ekstrak *O. volvulus* yang mengandung *Wolbachia* pada tikus dengan keratitis onkoserka menggambarkan bahwa bakteri *Wolbachia* memicu respon inflamasi, keburaman dan kabut pada kornea yang diperantarai oleh neutrofil. Pada Onkoserkosis invasi cacing parasit ke dalam kornea akan mengakibatkan kekeruhan perifer

hingga kekeruhan kornea secara menyeluruh. Imunisasi subkutan dengan antigen *Onchocerca volvulus* akan merangsang respon imun adaptif sehingga dihasilkan respon Th2 yang dominan, disertai dengan peningkatan sitokin IL-4, IL-5, eosinofil dan respon antibodi spesifik parasit yaitu IgG1. Setelah suntikan antigen parasit masuk kedalam kornea maka produksi neutrofil kemokin

MIP2, KC dan kemokin eotaksin eosinofil diregulasi dalam kornea dan ekspresi molekul PECAM, ICAM 1, P-selektin akan meningkat sehingga neutrofil dan eosinofil masuk kedalam stroma kornea dalam dua cara yaitu infiltrasi neutrofil dalam 24 jam sedangkan eosinofil setelah 72 jam disertai dengan dilepaskannya mediator sitotoksik yang mengakibatkan terganggunya fungsi kornea secara normal, kehilangan kejernihan kornea, dan gangguan penglihatan.^{11,12}

Selain itu aktivasi neutrofil dapat diamati selama pengobatan menggunakan DEC (dietilkarbamazin) dan IVM (ivermektin)

dengan efek sampingnya seperti gejala demam, mialgia, gatal-gatal, edema, dan limfadenopati. Terjadi keparahan efek samping obat dihubungkan dengan banyaknya mikrofilaria, *wolbachia*, sitokin proinflamasi dan kadar kalprotektin dalam darah setelah obat mikrofilarisidal.¹¹ Neutrofil merupakan komponen inflamasi yang berlimpah dalam jaringan nodul dan paling banyak berdekatan dengan cacing dewasa. Sebaliknya pemberian doksisisiklin akan membunuh *Wolbachia* sehingga infiltrasi neutrofil pada nodul menurun drastis.^{12,13}



Gambar 4. Peran *Wolbachia* dalam Patogenesis Onkoserkosis¹³

Untuk mengetahui pengaruh bakteri endosimbion *Wolbachia* dan molekul seperti endotoksin pada patogenesis penyakit filaria, maka digunakan dua pendekatan independen yaitu: (a) menggunakan ekstrak cacing dari individu yang diobati dengan doksisisiklin selama 6 minggu untuk mengurangi infeksi *wolbachia* dari cacing nematoda dibandingkan dengan ekstrak cacing yang tidak diobati pada model kornea tikus

menunjukkan ketebalan stroma dan kabut stroma yang berkurang secara signifikan, selain itu neutrofil yang menuju ke kornea juga berkurang pada kornea yang disuntikkan dengan ekstrak cacing yang sudah diobati, (b) ekstrak larut dibuat dari cacing dewasa *Brugia malayi* yang mengandung *wolbachia* dan parasit filaria lainnya tanpa bakteri endogen (*A. viteae*). Pada cacing dewasa *B. malayi* yang mengandung *wolbachia* ditemukan lebih

banyak reaksi peradangan dan respon imun seluler dibandingkan tanpa bakteri endogen. Kedua penelitian ini menunjukkan peran penting *wolbachia* endosimbion dalam patogenesis penyakit Onkoserkosis.^{13,14}

Kesimpulan

Peran *Wolbachia* dalam rangkaian peristiwa inflamasi merupakan perubahan besar dalam pemahaman patogenesis penyakit ini. *Wolbachia* telah muncul sebagai target kemoterapi untuk menghasilkan sterilitas cacing jangka panjang pada manusia dengan Onkoserkosis. Peran *Wolbachia* dalam perkembangan terjadinya keratitis menunjukkan bahwa awalnya respon imun innate atau bawaan penting dalam patogenesis Onkoserkosis pada mata. Pengobatan antibiotik terhadap *Wolbachia* diharapkan dapat mengurangi dan mencegah manifestasi klinis dari penyakit ini.

Daftar Pustaka

1. Crump A, Morel CM, Omura S. The Onchocerciasis chronicle: from the beginning to the end. *Trends in Parasitology*. 2012; 28: 280-88
2. Enk CD. Onchocerciasis-river blindness. *Clinics in Dermatology*. 2006; 24: 176-180.
3. Parasites and Pestilence Onchocerciasis[Internet]. 2001. Available from <http://stanford.edu/group/parasites/Onchocerciasis/ONCO/home.html>
4. Susanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. Buku ajar parasitologi kedokteran. 4thed. Jakarta:Badan Penerbit FKUI;2013.h45
5. John DT, Petri WA. Medical parasitology. 9thed. New York(US): Elseviers; 294
6. Gambar 2. Siklus hidup *Onchocerca volvulus*. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/dpdx>
7. Kozek, W. J., and H. F. Marroquin. Intracytoplasmic bacteria in *Onchocerca volvulus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1977; 26:663–678.
8. Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian E, Nieguitsila A, Martin C. The symbiotic role of *Wolbachia* in *Onchocercidae* and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:131–140
9. Fenn K, Conlon C, Jones M, Quail MA, Holroyd NE, et al. Phylogenetic relationships of the *wolbachia* of nematodes and arthropods. *Plos Pathog.* 2006; 2(9) : e94.
10. Higazi, T. B., et al. *Wolbachia* endosymbiont levels in severe and mild strains of *Onchocerca volvulus*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2005; 141:109–112.
11. Gillette FL, et al. *Wolbachia* and *Onchocerca volvulus*-induced keratitis (river blindness) is dependent on myeloid differentiation factor 88. *Infect. Immun.* 2006; 74 : 2442-45.
12. Brattig, N. W., D. W. Buttner, and A. Hoerauf. 2001. Neutrophil accumulation around *Onchocerca* worms and chemotaxis of neutrophils are dependent on *Wolbachia* endobacteria. *Microbes Infect.* 3:439–446
13. Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor MJ. Onchocerciasis: the role of *wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clin Microbiology.* 2011; 459-68.
14. Pearlman E. Immunopathogenesis of *Onchocerca volvulus* keratitis (river blindness): a novel role for endosymbiotic *wolbachia* bacteria. *Med Microbiol Immunol.* 2003; 192: 57-60

