

## Pengobatan Filariasis Limfatik dengan Target Wolbachia

Inneke Kusumawati  
Susanto\*

Departemen Parasitologi,  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu  
Kesehatan, Universitas Kristen  
Krida Wacana, Jakarta,  
Indonesia.

### Abstrak

Nematoda merupakan penyebab penyakit filariasis. Nematoda jaringan sebagai penyebab filariasis limfatik ada tiga spesies yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*. Filariasis limfatik merupakan penyebab disabilitas jangka panjang kedua terbesar yaitu limfedema pada ekstremitas (elefantiasis) dan hidrokkel terutama di daerah tropis. Bakteri *Wolbachia* ditemukan pada *Onchocercidae*, keluarga dari nematoda filaria, termasuk spesies yang menyebabkan penyakit filaria pada manusia seperti filariasis limfatik dan onchocerciasis. Simbiosis *Wolbachia* dan *Onchocercidae* menunjukkan bakteri *Wolbachia* berperan pada target pengobatan infeksi parasit filaria dengan menggunakan antibiotik seperti tetrasiklin, doksisisiklin atau rifampicin menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan embriogenesis. Lamanya penggunaan antibiotik jangka panjang dikhawatirkan dapat menyebabkan resistensi terhadap bakteri. Oleh karena itu perlunya penggunaan antibiotik dengan waktu yang lebih singkat.

**Kata kunci:** antibiotik, bakteri *Wolbachia*, filariasis limfatik, nematoda jaringan

## Treatment of Lymphatic Filariasis with Wolbachia Targets

\*Corresponding Author : Inneke  
Kusumawati Susanto

Corresponding Email :  
dr.inneke.floresia@gmail.com

Submission date: October 21<sup>st</sup>, 2022

Revision date: November 07<sup>th</sup>, 2022

Accepted date : December 10<sup>th</sup>, 2022

Publish date : December 17<sup>th</sup>, 2022

Copyright : (c) 2022 Inneke Kusumawati  
Susanto



This work is licensed under a Creative  
Commons Attribution-NonCommercial-  
ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

*Nematodes are the cause of filariasis. Tissue nematodes as the cause of lymphatic filariasis are three species, namely Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori. Lymphatic filariasis is the second largest cause of long-term disability, namely lymphedema of the extremities (elephantiasis) and hydrocele, especially in the tropics. Wolbachia bacteria are found in Onchocercidae, the family of filarial nematodes, including species that cause filarial disease in humans such as lymphatic filariasis and onchocerciasis. The symbiosis of Wolbachia and Onchocercidae shows that Wolbachia bacteria play a role in the treatment of filarial parasitic infections by using antibiotics such as tetracycline, doxycycline or rifampicin causing growth retardation and embryogenesis. The long-term use of antibiotics is feared to cause resistance to bacteria. Therefore, it is necessary to use antibiotics with a shorter time*

**Keywords:** antibiotics, lymphatic filariasis, tissue nematodes, *Wolbachia* bacteria

### Pendahuluan

Nematoda merupakan penyebab penyakit filariasis. Nematoda jaringan penyebab filariasis limfatik ada tiga spesies yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*.<sup>1</sup> Filariasis limfatik dikenal sebagai salah satu penyakit penyebab kecacatan terutama di daerah tropis.<sup>2</sup> Diperkirakan lebih dari 120 juta penduduk dunia di daerah miskin dan kumuh terinfeksi oleh cacing filaria, dan

lebih dari 1,38 milyar penduduk dunia yang tersebar pada lebih dari 80 negara mempunyai risiko terinfeksi filariasis limfatik. *Wuchereria bancrofti* merupakan prevalensi spesies terbanyak di dunia, infeksi daerah endemik sekitar 80%.<sup>3</sup> Filariasis limfatik merupakan penyebab disabilitas jangka panjang kedua terbesar yaitu limfedema pada ekstremitas (elefantiasis) dan hidrokkel.<sup>4</sup>

### How to Cite

Susanto IK. Treatment of Lymphatic Filariasis with Wolbachia Targets. *Jurnal MedScientiae*. 2022; 1 (2) : 100-107. DOI: <https://doi.org/10.36452/medscientiae.v1i2.2645> Link : <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2645>

Bakteri *Wolbachia* ditemukan pada *Onchocercidae*, keluarga dari nematoda filaria, termasuk spesies yang menyebabkan penyakit filaria pada manusia seperti filariasis limfatik dan *onchocerciasis*.<sup>4</sup> Bakteri *Wolbachia* ini ditemukan pada semua stadium hidup cacing filaria, yaitu dari stadium cacing dewasa dan mikrofilaria pada tubuh hospes (dalam hal ini manusia) dan stadium larva I, II, III pada nyamuk.<sup>5</sup>

Pada infeksi awal parasit filaria, peradangan dimediasi oleh *Wolbachia* dan adanya interaksi dengan monosit, makrofag dan sel dendritik pada respon kekebalan awal yang membatasi invasi parasit filarial ke dalam hospes. Mekanisme ini dimulai dengan adanya endosimbion *Wolbachia* pada stadium infeksiif yaitu larva L3 dan dipromosikan oleh *Toll-like receptor (TLR) 2-dependent signalling* yang kemudian memicu respons proinflamasi melalui interaksi dengan monosit / makrofag, sel dendritik dan neutrofil.<sup>4</sup>

Penelitian mengenai simbiosis *Wolbachia* dan *Onchocercidae* menunjukkan adanya bakteri *Wolbachia* berperan pada reproduksi parasit filaria. patogenesis penyakit dan imunomodulasi hospes vertebrata. Oleh karena itu dipikirkan bahwa adanya bakteri *Wolbachia* dapat menjadi target pengobatan infeksi parasit filaria dengan menggunakan antibiotik.

Banyak studi telah dilakukan dalam melihat efek kemoterapi antibiotik pada beberapa macam spesies *Onchocerca* dan juga menunjukkan deplesi *Wolbachia* berhubungan dengan sterilisasi dan kematian cacing dewasa.<sup>4</sup>

Adanya bakteri *Wolbachia* sangat penting untuk perkembangan, pertumbuhan, dan kelangsungan hidup parasit filaria. Penggunaan antibiotik tetrasiklin, doksisisiklin atau rifampicin dengan target bakteri *Wolbachia* pada parasit filaria menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan embriogenesis parasit filaria. Antibiotik doksisisiklin (DOX) telah teruji secara klinis pada penderita filariasis limfatik spesies *Wuchereria bancrofti* dengan pemberian antibiotik selama 2, 3, 4, 6 dan 8 minggu. Lamanya pemberian antibiotik DOX untuk pengobatan filariasis menyebabkan pengobatan hanya cocok untuk pengobatan individu saja. Dikhawatirkan penggunaan obat jangka panjang dapat menyebabkan resistensi terhadap bakteri. Oleh karena itu, ulasan ini bertujuan untuk membahas penggunaan

antibiotik dengan waktu yang lebih singkat, penggunaan alternatif obat atau regimen baru.<sup>6,12-14</sup>

### Siklus Hidup Spesies Penyebab Filariasis Limfatik

Agen penyebab filariasis limfatik adalah cacing filaria *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, dan *Brugia timori*. Secara simptomatik, filariasis limfatik dapat menyebabkan gejala limfedema dan hidrokela dan elefantiasis.<sup>4</sup>

Larva infeksiif (larva stadium III) yang masuk ke dalam hospes manusia melalui gigitan nyamuk bermigrasi ke pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening, kemudian berkembang menjadi cacing dewasa. Cacing dewasa dapat hidup di dalam pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening selama beberapa tahun. Cacing betina menghasilkan mikrofilaria yang selanjutnya bermigrasi ke pembuluh getah bening dan pembuluh darah. Mikrofilaria akan menginfeksi nyamuk yang menghisap darah penderita. Di dalam tubuh nyamuk, mikrofilaria berkembang dalam 1 sampai 2 minggu menjadi larva stadium I hingga larva stadium III yang merupakan stadium infeksiif. Selanjutnya larva infeksiif ini siap ditularkan saat nyamuk menghisap darah hospes baru.<sup>7,8</sup>

### Epidemiologi

Sebagian besar filariasis di dunia disebabkan oleh *Wuchereria bancrofti*. Di Asia, penyakit ini juga bisa disebabkan oleh *Brugia malayi* dan *Brugia timori*. Berbagai macam nyamuk dapat menularkan parasit, tergantung pada wilayah geografis. Di Afrika, vektor yang paling umum adalah genus *Anopheles* dan di Amerika adalah *Culex quinquefasciatus*. Genus *Aedes* dan *Mansonia* dapat menularkan infeksi di Pasifik dan Asia. Untuk mendapatkan filariasis limfatik diperlukan banyak gigitan nyamuk selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun. Orang yang tinggal di daerah endemis memiliki risiko terbesar untuk infeksi.<sup>9</sup>

Terdapat perbedaan antara morfologi, periodisitas, tempat perindukan dan gambaran mikroskopik mikrofilaria dan vektor penyebab penyakit filariasis limfatik dari parasit filaria yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori* (Tabel 1).

**Tabel 1. Morfologi dan Tempat Perindukan dari Vektor Penyebab Penyakit Filariasis Limfatik<sup>1</sup>**

	<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Brugia malayi</i>	<i>Brugia timori</i>
<b>Morfologi</b>	Cacing dewasa jantan (ukuran 40 mm dan diameter 0,1 mm) dan betina (60-100 mm x 0,25 mm)	Cacing dewasa jantan (ukuran 22-23 mm x 0,09 mm) dan betina (ukuran 55 mm x 0,16 mm)	Cacing dewasa jantan (ukuran 22-23 mm x 0,09 mm) dan betina (ukuran 55 mm x 0,16 mm)
<b>Tempat perindukan vektor</b>	Pada daerah perkotaan ditularkan oleh nyamuk <i>Culex quinquefasciatus</i> . Di daerah pedesaan ditularkan oleh beberapa spesies nyamuk diantaranya <i>Anopheles farauti</i> , <i>An. koliensis</i> , <i>An. punctulatus</i> , <i>Culex annulirostris</i> dan <i>An. kochi</i> . Pada daerah pantai ditularkan oleh nyamuk <i>An. subpictus</i> .	Pada daerah rawa ditularkan oleh nyamuk <i>Mansonia</i> yaitu <i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. bonneae</i> , <i>Ma. dives</i> . Pada daerah sawah ditularkan oleh <i>An. barbirostris</i> .	Pada daerah sawah, pantai dan pedalaman ditularkan oleh nyamuk <i>An. barbirostris</i> . Sejak 1965 hingga sekarang ditemukan di Indonesia hanya di daerah Nusa Tenggara Timur dan Timor Timur.

Cacing dewasa betina parasit filaria mengeluarkan mikrofilaria dan terdapat perbedaan gambaran mikroskopik dan periodisitas dari mikrofilaria antara masing-masing spesies tersebut. Mikrofilaria *W. bancrofti* memiliki sarung yang bening tidak berwarna berukuran 250-300 x 7-8  $\mu$ . Mikrofilaria *Brugia malayi* memiliki sarung berwarna merah muda berukuran 200-260 x 8  $\mu$ . Mikrofilaria *Brugia timori* memiliki sarung bening tidak berwarna berukuran 200-260 x 8  $\mu$ . Ruang kepalanya memiliki perbandingan panjang dan lebar pada *W. bancrofti* 1:1, *B. malayi* 2:1 dan *B. timori* 3:1. Mikrofilaria *W. bancrofti* tidak memiliki anak inti pada ekornya, pada *B. malayi* memiliki 2 inti tambahan pada ekornya yang jaraknya dekat, dan memiliki 2 inti tambahan pada ekornya yang jaraknya berjauhan. Mikrofilaria *W. bancrofti* memiliki periodisitas nokturna, *Brugia malayi* memiliki periodisitas nokturna, subperiodik ataupun nonperiodik, sedangkan *Brugia timori* memiliki periodisitas nokturna.<sup>10</sup>

### Hubungan Endosimbion *Wolbachia* dengan Filaria

*Wolbachia* adalah genus bakteri intraseluler Gram-negatif dari ordo *Rickettsiales* dan famili *Anaplasmataceae*. Bakteri ini hanya menginfeksi organisme invertebrata dan secara alami ditemukan pada lebih dari 50% dari semua spesies Arthropoda dan beberapa nematoda. Umumnya, strain *Wolbachia* yang berbeda diberi nama sesuai dengan hospes di mana *Wolbachia* pertama kali ditemukan. Misalnya, *Wolbachia pipientis*

(wPip) adalah strain pertama yang ditemukan di nyamuk *Culex*. Demikian pula, wMel pertama kali diisolasi dari lalat buah umum *Drosophila melanogaster*, sedangkan wAlb pertama kali diisolasi dari *Aedes albopictus*.<sup>11,15</sup>

Bakteri *Wolbachia* ditemukan pada famili *Onchocercidae* yaitu nematoda filaria yang termasuk spesies yang menyebabkan penyakit filaria pada manusia seperti filariasis limfatik dan *onchocerciasis*. Bakteri *Wolbachia* secara vertikal ditransmisikan ke keturunan parasit filaria melalui *germline* cacing dewasa betina transovarial.<sup>4</sup>

Bakteri *Wolbachia* dibedakan dalam beberapa supergrup yang berbeda tetapi hanya dikaitkan dengan satu spesies yaitu *Wolbachia pipientis* dikarenakan bakteri *Wolbachia pipientis* ini adalah bakteri intraseluler yang bersimbion dengan Arthropoda. Pada supergrup menunjukkan adanya distribusi asimetris dalam sejumlah besar hospes: supergrup A, B, E, H, I dan K ditemukan pada Arthropoda, kemudian supergrup C, D dan J hanya terbatas pada filaria. Sedangkan supergrup F meliputi kedua hospes filaria dan Arthropoda. *Wolbachia* supergrup D ditemukan pada *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*.<sup>4</sup>

Pada filaria, bakteri *Wolbachia* berada di semua stadium larva, meskipun kepadatannya bervariasi pada individu cacing dan di seluruh tahap perkembangan.<sup>4</sup> Adanya mikrofilaria dalam hospes manusia menyebabkan terjadinya peningkatan populasi bakteri *Wolbachia*. Pemberian antibiotik memainkan peran penting dalam menahan pertumbuhan perkembangan larva sebagai respons terhadap pengobatan.

Peningkatan jumlah *Wolbachia* terjadi dalam bulan pertama infeksi pada hospes manusia. Terjadi proses invaginasi bakteri *Wolbachia* pada sel-sel hipodermal *lateral cord* cacing dewasa filaria sehingga *Wolbachia* ditemukan dominan pada *lateral cord* baik pada cacing dewasa filaria jantan maupun betina.<sup>5</sup> Bakteri *Wolbachia* juga ditemukan di ovarium, oosit, dan sepanjang perkembangan embrio di uterus cacing betina, tetapi tidak pernah ditemukan dalam sistem reproduksi cacing jantan sehingga *Wolbachia* berperan mendukung perkembangan oogenesis dan embriogenesis.<sup>15</sup> Peran endosimbion bakteri *Wolbachia* ini juga dapat dipengaruhi oleh antibiotik yang dapat diamati pada penelitian pengobatan antifilariasis dengan anti-*Wolbachia*.<sup>4</sup>

### Peran *Wolbachia* dalam Patogenesis Filariasis

Dari masuknya parasit hingga ke pembentukan penyakit kronis, *Wolbachia* memainkan banyak peran, seperti memperburuk patogenesis proinflamasi dan imunomodulasi dari hospes, serta meningkatkan kelangsungan hidup filaria. *Wolbachia* dapat memicu respons proinflamasi melalui interaksi dengan monosit / makrofag, sel dendritik dan neutrofil. Protein permukaan *Wolbachia* (WSP) memicu peradangan dan ekspresi penanda regulasi seperti *cytotoxic T lymphocyte antigen* (CTLA)4 pada sel T dan *heat shock protein 60* yang menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi oleh monosit dan selanjutnya apoptosis.<sup>4</sup>

Setelah deplesi *Wolbachia* oleh pengobatan antibiotik, eosinofil lebih efektif untuk menghancurkan filaria. Jika pengobatannya dihentikan maka *Wolbachia* dapat mencetuskan kembali neutrofilia yang digunakan untuk mencegah degranulasi eosinofil dengan memicu respons neutrofil yang tidak efektif dari hospes. Disini tampak bahwa *Wolbachia* penting sebagai penyebab patologis pada penyakit filaria dikarenakan menghasilkan respon inflamasi pada hospes.<sup>4</sup>

Selain sel imun bawaan, *Wolbachia* juga meningkatkan respon sel tipe spesifik (Gambar 1). *Wolbachia* menyebabkan pengaktifan sel dendritik melalui jalur TLR2/6-MyD88-Mal, ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi dari molekul *co-stimulatory* permukaan dan produksi sitokin proinflamasi, sehingga menimbulkan respon imun tipe 1. Makrofag yang distimulasi oleh *Wolbachia* atau ekstra

filarial yang mengandung *Wolbachia* akan meningkatkan ekspresi molekul *co-stimulatory* dan memproduksi sitokin proinflamasi dan produk oksidatif. Toleransi makrofag oleh stimulasi berikutnya sehingga berkontribusi kepada regulasi imun yang merupakan karakteristik infeksi filaria. Neutrofil berinteraksi dengan *Wolbachia* melalui jalur TLR-MyD88, menghasilkan kemokin CXC dan berkontribusi pada respon inflamasi. Sel mast distimulasi oleh *Wolbachia* melalui TLR2 untuk berdegranulasi dan meningkatkan permeabilitas vaskular untuk memfasilitasi timbulnya infeksi. Selanjutnya dapat disingkat TLR (*toll-like receptor*), CD (*cluster differentiation*), MHCII (*major histocompatibility complex class II*), IL (interleukin), TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*), RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell* ekspresi dan sekresi), TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), NO (nitrit oksidasi), MyD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*), Mal (MyD88 adaptor-like).<sup>11</sup>

### Target *Wolbachia* pada Pengobatan Filariasis Limfatik

Beberapa prinsip dari pengobatan anti-*Wolbachia* adalah memiliki efek makrofilarisidal yang idealnya 100%, tidak ada reaksi efek samping yang parah karena membunuh cacing, penurunan patologi limfatik, penurunan diameter pembuluh limfa, pengurangan ukuran hidrokela, pengurangan gejala akut limfoedema dan menghentikan perkembangannya.<sup>12-14</sup>

Bakteri *Wolbachia* yang bersimbion dengan nematoda filaria telah menjadi kunci penting dalam proses biologi kehidupan nematoda, di mana pemberian antibiotik berperan membunuh bakteri sehingga mengarah kepada pengobatan anti-filaria yang ampuh dan efektif.<sup>5</sup> Antibiotik yang digunakan harus efektif menargetkan *Wolbachia*. Penggunaan antibiotik doksisisiklin (DOX), tetrasiklin atau rifampicin terbukti efektif membunuh parasit filaria dikarenakan menginduksi retardasi pertumbuhan, embriostasis, dan menghambat transmisi filariasis limfatik dalam uji coba klinis menggunakan model preklinis.<sup>6</sup>

Pada eliminasi filariasis dibutuhkan pengobatan yang mempunyai kemampuan makrofilarisidal dalam waktu singkat. *Albendazol* (ABZ), *diethylcarbamazine* (DEC),



dan *ivermectin* (IVM) saat ini merupakan obat andalan pada *Mass Drug Administration* (MDA) untuk eliminasi filariasis. Terdapat sinergitas antara antihelmintik *albendazole* (ABZ) dan obat-obatan yang berpengaruh terhadap endosimbion *Wolbachia* pada target makrofilarisidal, namun pengobatan antibiotik ini memerlukan waktu pemberian obat yang cukup lama yaitu 4-8 minggu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengurangi lama pemberian obat antibiotik.<sup>6</sup>

Program pemberian obat massal dengan DEC-*albendazole* atau *ivermectin-albendazole* saat ini dirancang untuk mengendalikan penyakit filariasis. Terapi ini baik untuk mikrofilaria tetapi efek untuk cacing dewasa terbatas sehingga diperlukan pengobatan untuk jangka waktu yang lama.<sup>17</sup> Dikhawatirkan pula adanya resistensi terhadap bakteri. Di beberapa penelitian pada komunitas *onchocerciasis*, setelah beberapa putaran pengobatan *ivermectin*, rata-rata mikrofilademia meningkat, bukan menurun seperti yang diharapkan.<sup>4</sup>

Penelitian terapeutik telah berfokus pada *Wolbachia* sebagai target filaricidal. Terapi anti-*Wolbachia* dengan DOX (turunan semisintetik dari keluarga tetrasiklin) telah direkomendasikan untuk pengobatan individu dengan filariasis limfatik. Selain itu, penggunaan antibiotik di daerah koendemik dengan parasit filaria yang bebas *Wolbachia* (*Loa-loa*) aman dan tidak mengurangi efektivitas pengobatan secara keseluruhan. Namun, doksisisiklin membutuhkan regimen pengobatan yang lama yaitu 4-6 minggu.<sup>4</sup> Rifampisin dapat digunakan sebagai pengobatan anti-*Wolbachia* dikarenakan telah terbukti menunjukkan potensi anti-*Wolbachia* dalam model filariasis limfatik baik *in vitro* dan *in vivo* dan pengobatan selama 4 minggu dengan rifampisin dapat menghambat embriogenesis.<sup>4,6</sup>

Penelitian anti-*Wolbachia* terhadap infeksi *Wuchereria bancrofti* pada manusia menggunakan DOX dosis 200 mg per hari regimen diberikan selama 8 minggu dan dievaluasi hasilnya setelah 4 bulan menggunakan ultrasonografi untuk menganalisis jumlah sarang cacing sebagai parameter aktivitas makrofilarisidal menunjukkan efek makrofilarisidal sebanyak 78%, anti-*Wolbachia* pada infeksi *Wuchereria bancrofti* menggunakan DOX dosis 200 mg perhari bersama dengan *ivermectin* dosis 200

µg per hari dan *albendazole* dosis 200 mg per hari regimen diberikan selama 6, 4, dan 3 minggu dan dievaluasi selama 3-4 bulan. Hasilnya regimen 6 dan 4 minggu menunjukkan hasil yang sebanding penurunan makrofilaria pada 6 minggu sebanyak 92% dan pada 4 minggu sebanyak 83%, sedangkan pada regimen 3 minggu tidak menunjukkan aktifitas makrofilarisidal pada regimen 3 minggu (15%) (Tabel 2).<sup>12</sup> Hasil serupa didapatkan pada penelitian lain yang menggunakan DOX dosis 200 mg per hari pemberian tunggal selama 4 minggu didapatkan penurunan makrofilarisida sebanyak 93%, sedangkan DOX dosis 200 mg perhari bersama *rifampicin* dengan dosis 10 mg/kg/hari selama 4 minggu didapatkan penurunan makrofilarisida sebanyak 85% (Tabel 2).<sup>14</sup>

DOX juga telah terbukti efektif untuk *Brugia malayi*. Pada penelitian sebelumnya diberikan DOX dosis 100 mg per hari selama 6 minggu, terdapat penurunan mikrofilaria sebanyak 98% setelah dievaluasi selama 4 bulan. Kemudian dibandingkan dengan pemberian DOX dosis 100 mg per hari bersama dengan DEC dosis 6 mg/kg dan *albendazole* dosis 400 mg per hari selama 6 minggu kemudian dievaluasi selama 1 tahun didapatkan hasil penurunan makrofilarisida sebanyak 77% (Tabel 2).<sup>13</sup>

Antibiotik *rifampicin* telah terbukti secara tidak langsung menurunkan aktivitas makrofilaria secara signifikan dengan penargetan bakteri endosimbiotik filaria *Wolbachia*. Melalui serangkaian uji klinis filariasis limfatik dengan *rifampicin* dosis 25 mg/kg selama 4 hingga 6 minggu pemberian harian lebih dari 90% terjadi penurunan jumlah *Wolbachia* pada jaringan filaria yang mengakibatkan penghambatan embriogenesis, infertilitas, pembunuhan mikrofilaria dalam darah dan akhirnya kematian cacing dewasa filaria. Efek dari penurunan jumlah *Wolbachia* dalam mikrofilaria juga berperan dalam menghambat transmisi pada vektor. Untuk mencapai efek makrofilarisidal yang setara dengan pengobatan doksisisiklin jangka panjang, maka perlunya dilakukan penelitian lain untuk mengurangi regimen pemberian anti-*Wolbachia* menggunakan *rifampicin* sehingga pemberiannya dapat lebih cepat yaitu selama 1-2 minggu saja tetapi dengan dosis lebih tinggi sehingga memungkinkan terjadinya amikrofilaremia dalam satu masa terapi saja.<sup>6</sup>

Untuk itu digunakan model preklinik secara *in vivo* yaitu tikus yang terinfeksi cacing dewasa *Brugia malayi* untuk membandingkan aktivitas berbagai dosis *rifampicin* oral sebelum hasilnya dapat digunakan pada manusia. Percobaan *in vivo* antibiotik *rifampicin* ini dapat membuktikan bahwa *rifampicin* dosis tinggi 35 mg/kg dapat memberikan hasil periode regimen yang lebih cepat yaitu antara 1 hingga 2 minggu.<sup>6</sup>

Profil konsentrasi *rifampicin* pada tikus dibandingkan dengan pada manusia pemaparan dosis 10 mg/kg. Persentase peluang pencapaian paparan optimal rifampisin pada manusia pada rentang dosis 4 mg / kg – 45 mg / kg.<sup>6</sup> Dari hasil penelitian menggunakan model tikus yang terinfeksi dari cacing dewasa *Brugia malayi* tersebut didapatkan dosis *rifampicin* yang digunakan secara signifikan lebih rendah daripada paparan optimal pada tikus yang menghasilkan penurunan makrofilaria lebih dari 90% eliminasi *Wolbachia* dalam waktu 7 hari. Untuk mencapai paparan optimal pada

tikus ini diperkirakan pada manusia dosis minimum 30–40 mg/kg diperlukan untuk mencapai tingkat paparan pada pasien filariasis manusia yang memiliki efek.<sup>6</sup>

Dengan melihat aktivitas obat pada model preklinis tersebut maka dosis *rifampicin* yang optimal secara klinis pada manusia yang dapat diberikan selama 1-2 minggu adalah 35 mg/kg. Dengan demikian regimen antibiotik rifampicin dapat lebih singkat waktu pemberiannya sebagai anti-*Wolbachia* dibandingkan dengan terapi menggunakan antibiotik DOX yang membutuhkan regimen selama 4-6 minggu walaupun efek pengobatan yang dihasilkan setara dengan pemberian DOX yang lebih lama (Tabel 2).<sup>6</sup> Selain itu penggunaan antibiotik *rifampicin* terbukti aman untuk diberikan pada anak dan ibu hamil.<sup>16-18</sup> Pengobatan pada masa kehamilan perlu diperhatikan dalam pemilihan dan penggunaan obat untuk mengurangi efek samping pada ibu dan bayi dalam kandungannya.<sup>19,20</sup>

**Tabel 2. Perkembangan Terapi Anti-*Wolbachia***

Spesies	Manusia / hewan	Jenis obat	Regimen	Waktu evaluasi	% aktivitas makrofilaricidal	Referensi
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Manusia	Doksisiklin	200 mg per hari selama 8 minggu	3 – 4 bulan	78%	12
	Manusia	Doksisiklin + Ivermectin + Albendazole	200 mg per hari selama 6 minggu	3 – 4 bulan	92%	
			200 mg per hari selama 4 minggu	3 - 4 bulan	83%	
			200 mg per hari selama 3 minggu	3 – 4 bulan	15%	
Manusia	Doksisiklin	200 mg per hari selama 4 minggu	4 bulan	93%	14	
<i>Brugia malayi</i>	Manusia	Doksisiklin + Rifampicin	200 mg per hari selama 4 minggu	4 bulan	85%	
			+ 10 mg/kg/hari selama 4 minggu			
			100 mg perhari selama 6 minggu	4 bulan	98%	13
	Hewan dan manusia	<i>Rifampicin</i>	+ DEC + Albendazole 400 mg	1 tahun	77%	
Pemberian <i>rifampicin</i> 35 mg/kg selama 1-2 minggu			7 hari	90%	6	

## Kesimpulan

Adanya endosimbion *Wolbachia* dalam parasit filaria dapat dijadikan target untuk pengobatan penyakit filariasis. Untuk eliminasi filariasis dibutuhkan pengobatan dalam waktu yang singkat tapi mempunyai kemampuan makrofilarisidal dengan efek samping pengobatan yang minimal. Pemberian antibiotik dalam jangka panjang dapat menyebabkan resistensi terhadap bakteri. Antibiotik yang digunakan harus efektif menargetkan *Wolbachia* seperti DOX, tetrasiklin atau *rifampicin* dikarenakan dapat menginduksi retardasi pertumbuhan, embriogenesis, dan menghambat transmisi oleh vektor filariasis limfatik. Berbagai uji klinis menggunakan antibiotik menghasilkan regimen 2, 3, 4, 6 dan 8 minggu baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Telah dilakukan uji coba menggunakan model preklinis, dengan melihat aktivitas obat pada model tikus menunjukkan bahwa dosis *rifampicin* yang optimal secara klinis pada manusia dan dapat diberikan selama 1-2 minggu adalah 35 mg/kg, yang memiliki peran aktivitas makrofilarisida sebanyak lebih dari 90%.

## Daftar Pustaka

- Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. Buku ajar parasitologi kedokteran. Edisi keempat. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2013. Hal. 127.
- Slatko BE, Luck AN, Dobson SL, Foster JM. *Wolbachia* endosymbionts and human disease control. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2014;195: 88-95.
- Jha R, Gangwar M, Chahar D, Balakrishnan AS, Negi MP, Bhattacharya SM. Human from *Wuchereria bancrofti* endemic area elicit substantial immune response to proteins of the filarial parasite *Brugia malayi* and its endosymbiont *Wolbachia*. *Parasite & Vectors*. 2017;10:40.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, Niegutsia A, Martin C. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19:131-140.
- Taylor MJ, Voronin D, Johnston KL, Ford L. *Wolbachia* filarial interactions. *Cellular Microbiology*. 2013;15(4):520–526
- Aljanyoussi G, Tyrer H, Ford L, Sjoberg H, Pionner N, Waterhouse D, *et al*. High-dose rifampicin achieves *Wolbachia* depletion predictive of curative outcomes in preclinical models of lymphatic filariasis and Onchocerciasis. *Scientific Reports*. 2017.
- Disease. CDC 24/7. 2013. Diunduh dari: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/disease.html>
- Biology. CDC 24/7. 2013. Diunduh dari: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/biology.html>
- Epidemiology and Risk Factor. CDC 24/7. 2013. Diunduh dari: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html>
- Lymphatic filariasis. CDC. 24/7. Diunduh dari: <https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticfilariasis/index.html>
- Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor M.J. Onchocerciasis: the role of *Wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clinical Biology Reviews*. 2011;459-468.
- Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008: 21:673–681.
- Supali T, Djuardi Y, Pfaar KM, Wibowo H, Taylor MJ, Hoerauf A, *et al*. Doxycycline treatment of *Brugia malayi* – infected persons reduces microfitemia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46(9): 1385-1393.
- Debrah AY, Mand S, Debrekyei YM, Batsa L, Albers A, Spectht S, *et al*. Macrofilaricidal activity in *Wuchereria bancrofti* after 2 weeks treatment with a combination of rifampicin plus doxycycline. *Journal of Parasitology Research*. 2011.
- Tatuene JK, Makepeace BL, Benamina L, Baylisc M, Solomon T. The potential role of *Wolbachia* in controlling the transmission of emerging human arboviral infections. *Co-infectious diseases*. 2017;30(1).
- Global Health Observatory Map Gallery. WHO. Diunduh dari:

---

[http://gamapsver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/LF\\_2016.png](http://gamapsver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/LF_2016.png)

17. Slatko BE, Taylor MJ, Foster JM. The *Wolbachia* endosymbiont as an anti-filarial nematode target. *Symbiosis*. 2010;51:55.
18. Meiyanti. Penatalaksanaan tuberkulosis pada kehamilan. *Universa Medicina*. 2017;26(3):143-151.
19. Arfarisy. Potensi penularan filariasis pada ibu hamil di Kecamatan Muara Pawan Kabupaten Ketapang Provinsi Kalimantan Barat. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 2017;9(2):217-222.
20. Syahdiana H, Susilowati E. Tingkat pengetahuan ibu tentang keamanan penggunaan obat pada masa kehamilan di Apotek Metro Husada Malang. Malang: Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang; 2020.