

BERKALA ILMU KEDOKTERAN (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1312 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid XV

September 1983

Nomor 3

Status Kemoterapi Filariasis Dewasa Ini¹⁾

Oleh: Sugeng Yuwono Mardihusodo

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Sugeng Yuwono Mardihusodo — *Current status of filariasis chemotherapy*

Success of filariasis control still depends greatly on chemotherapy. Diethylcarbamazine is so far considered as the most suitable and effective drug of filariasis in man. Its untoward reactions experienced by the treated individuals, long course of administration and incapability of removing all *Wuchereria bancrofti* microfilariae in blood, however, initiate the search for more ideal antifilarials.

A number of chemical compounds has been tested and shown to be active as filaricides in experimental animals, and needs further intensive and careful clinical evaluation in man prior to its administration on a wider scale.

Various methods of filaricide testing, using different filarial parasites and laboratory animals, and hindering factors arising in case of the production of a new antifilarial drug are discussed.

Key Words: filariasis chemotherapy — diethylcarbamazine — filaricides — filaricide testing — antifilarial drug

PENGANTAR

Kemoterapi merupakan satu dari dua cara pendekatan umum untuk pemberantasan penyakit yang ditularkan oleh vektor (Denham & McGreevy, 1977). Cara itu dipakai untuk memotong rantai penularan dengan meniadakan infeksi manusia terhadap vektor. Sebaliknya, penyebaran penyakit dapat juga dicegah dengan pendekatan entomologik, yang bertujuan menghilangkan

1) Dibacakan pada Seminar Parasitologi '82 di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, tanggal 13 November 1982.

infektivitas vektor terhadap manusia. Kedua cara pendekatan itu telah lama diterapkan untuk pemberantasan filariasis pada manusia. Kemoterapi masal dengan diethylcarbamazine (DEC) telah digunakan untuk mengurangi infektivitas manusia terhadap nyamuk vektornya, sedangkan pemakaian insektisida dan herbisida telah dikerjakan untuk meniadakan infektivitas nyamuk terhadap manusia.

Pada kesempatan ini status kemoterapi filariasis dan perkembangannya sampai sekarang akan dibahas secara khusus, sebab diakui oleh para ahli bahwa pemberantasan penyakit itu sangat tergantung pada kemoterapi (WHO, 1967). Hal ini disebabkan karena dinamika penyebaran filariasis, dan cacing filaria mampu hidup lama dalam tubuh manusia. Hasil pemeriksaan penduduk dengan penyakit itu pada berbagai jenjang waktu setelah meninggalkan daerah-daerah yang endemik untuk filariasis bancrofti menunjukkan, bahwa masa infeksi "patent" terlama kira-kira 8 tahun (Jackowski *et al.*, 1951; Leeuw, 1962; Mahoney & Aiu, 1970), sedangkan umur rata-rata cacing dewasa diperkirakan 2-4 tahun (Hairston & De Meillon, 1968). Karena itu akan tidak mungkin, baik ditinjau secara ekonomik maupun ekologi, untuk menekan populasi vektor cukup lama sampai semua pembawa ("carrier") infeksi "patent" menjadi negatif.

OBAT-OBAT ANTIFILARIA

1. Diethylcarbamazine (DEC) sebagai filarisida "konvensional"

Sejak Hewitt *et al.* (1947) melaporkan, bahwa diethylcarbamazine (1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine hydrochloride) sangat efektif sebagai mikrofilarisida terhadap *Litomosoides carinii* pada tikus kapas, *Sigmodon hispidus*, dan kemudian Santiago-Stevenson *et al.* (1947) berhasil dalam percobaannya mengobati penderita filariasis bancrofti dengan menimbulkan akibat sampingan yang tidak begitu berat, maka obat itu sampai sekarang masih menduduki posisi teratas sebagai obat pilihan untuk filariasis. Hal ini disebabkan tidak hanya karena obat itu dapat dipakai untuk pengobatan secara perseorangan, tetapi juga untuk pengobatan secara masal. Tindakan ini diharapkan dapat mengurangi jumlah penduduk yang menjadi sumber infeksi.

Khasiat DEC terhadap filariae parasit *in vivo* nampaknya tergantung pada species dan stadium filaria, dan macam hospes vertebratnya (Denham, Suswillo, Rogers, & McGreevy, 1978; Hawking, 1978; Partono *et al.*, 1979) TABEL 1).

Menurut Kobayashi *et al.* (1969), yang mempelajari *L. carinii* pada tikus kapas, DEC tidak aktif sebagai mikrofilarisida dalam darah jika tidak ada antibodi. Jadi jika mikrofilariae atau cacing dewasa ditransplantasikan ke dalam tubuh hospes yang non-imun, yang kemudian diobati dengan DEC, khasiat mikrofilarisidal obat itu hampir tidak ada. Jika mikrofilariae direndam dalam larutan DEC pada konsentrasi 1500 ug/ml *in vitro*, dan kemudian ditransfusikan ke dalam hospes yang non-imun, mereka tidak dihancurkan. Namun apabila tikus dengan mikrofilariae diberi imunisasi secara pasif dengan serum tikus yang terinfeksi, DEC segera menunjukkan efeknya menurunkan jumlah mikrofilariae dalam darah. Hasil percobaan ini menyokong pendapat Hawking *et al.* (1950), bahwa cara kerja mikrofilarisida DEC adalah secara tidak langsung,

yaitu dengan mengubah microfilariae sedemikian rupa sehingga mereka dapat dilahap dengan cepat oleh fagosit (kerja opsonisasi).

Tentang bagaimana mekanisme DEC sebagai makrofilarisida, masih juga belum jelas, karena efeknya terhadap bentuk dewasa cacing filariae berbeda-beda (TABEL 1). Mungkin juga fagosit-fagosit terlibat di sini, seperti terlihat pada cacing *L. loa* yang mati selalu dikelilingi oleh banyak fagosit, tetapi tidak jelas apakah fagositosis menjadi penyebab kematian cacing atau sebaliknya (Hawking, 1978).

Untuk pengobatan perseorangan dosis umum yang dipakai adalah 4–6 mg *DEC citrate* per kg berat badan tiap hari selama 14 sampai 21 hari (WHO, 1974). Dosis harian dapat diberikan sebagai dosis tunggal atau dibagi 2–3 kali setelah makan. Namun demikian cara ini jarang dapat dipraktekkan untuk pengobatan masal. Untuk mencapai tujuan, berbagai jadwal pengaturan dosis dapat diterapkan, dan hal yang paling penting diingat dan diusahakan adalah penyembuhan infeksi sangat tergantung pada dosis total yang sesuai. Infeksi *W. bancrofti* memerlukan dosis total kira-kira 72 mg *DEC citrate* per kg berat badan, sedangkan untuk *B. malayi* yang lebih rentan cukup dosis total sebanyak 30–40 mg per kg berat badan (WHO, 1974). Jangka waktu untuk pemberian dan banyaknya obat beragam dari daerah ke daerah; pemberian berselang sejumlah 6 mg per kg sekali seminggu atau sekali sebulan memberi hasil yang sama baiknya, dan kemungkinan lebih kecil menimbulkan akibat sampingan daripada yang diberikan setiap hari.

TABEL 1. — Ringkasan efek diethylcarbazine (DEC) pada berbagai macam cacing filariae.

Hospes	Parasit (Filariae)	Makrofilarisidal	Mikrofilarisidal
Manusia	<i>Wuchereria bancrofti</i>	?	+
Manusia	<i>Brugia malayi</i>	?	+
Manusia	<i>Brugia timori</i>	?	+
Manusia	<i>Onchocerca volvulus</i>	—	+
Manusia	<i>Loa loa</i>	+	+
Manusia	<i>Mansonella ozzardi</i>	—	—
Anjing	<i>Dirofilaria immitis</i>	—	+
Kucing	<i>Brugia malayi</i>	+	—
Kucing	<i>Brugia pahangi</i>	+	—
Tikus kapas	<i>Litomosoides carinii</i>	—	+
Gerbil	<i>Brugia pahangi</i>	—	—
	<i>Dipetalonema perstans</i>	—	—
	<i>Dipetalonema streptocerca</i>	+	+
	<i>Dipetalonema vitae</i>	—	—
	<i>Dirofilaria repens</i>	—	—

Simbol: + = aktif; — = tidak aktif; ? = masih dipersoalkan (Denham, Suswillo, & Rogers, 1978b; Hawking, 1978; Partono *et al.*, 1978)

2. Kebutuhan filarisida baru pengganti DEC

Tidak mungkin untuk seorang penderita filariasis untuk minum *DEC citrate* sebanyak dosis total 72 mg per kg berat badan sebagai dosis tunggal. Hal ini karena penderita akan mengalami reaksi sampingan yang hebat oleh obat itu sendiri atau disebabkan hancurnya microfilariae dalam jumlah besar dalam darah. Bahkan dalam dosis kecil, yaitu 2 mg per kg berat badan, Wilson (1950)

mendapat akibat sampingan yang berat pada pasien-pasiennya setelah kemoterapi dengan DEC. Selain panas tinggi (pyrexia), kebanyakan penderita mengalami muntah-muntah, sakit pada limfonodi, sakit pada sendi-sendi tungkai, dan sakit kepala. Efek sampingan ini akan semakin berkurang beberapa hari setelah pengobatan. Jadi obat itu harus diberikan dalam jangka lama untuk mengurangi efek sampingan. Namun begitu, tidak mudah membujuk orang atau penduduk untuk minum obat dalam waktu lama sampai tercapainya dosis total. Kesulitan timbul sebagian karena keadaan atau perihai infeksi, sebab banyak orang yang terinfeksi tidak mengalami keluhan atau tanda apa-apa, dan sebagian lagi karena serangan akibat sampingan yang tidak enak dirasakan, terutama setelah mendapat dosis pertama. Jadi bujukan dan penyuluhan kesehatan barangkali lebih mudah pada penduduk yang jumlahnya kecil, tetapi akan lebih sulit pada yang jumlahnya besar (WHO, 1967). Keadaan terakhir ini menyebabkan terjadinya angka kegagalan yang tinggi di banyak daerah endemik tempat pemberantasan dengan kemoterapi DEC dilancarkan. Makin sulit cara pengobatan dan makin berat reaksi sampingan, makin besar angka kegagalannya (Denham & McGreevy, 1977).

Meskipun DEC sangat efektif sebagai mikrofilarisida jika diberikan dalam jumlah yang memadai, dan sebagian besar penduduk dengan microfilaraemia yang diobati telah sembuh, pada beberapa orang microfilaraemia masih tetap ada pada tingkat rendah selama berbulan-bulan biarpun pengobatan diperpanjang (Hewitt *et al.*, 1950; Ciferri *et al.*, 1969; Mahoney & Kessel, 1971; Desowitz & Southgate, 1973). Gejala demikian sering terlihat terutama pada infeksi *W. bancrofti* bentuk sub-periodik, dan paling sering terjadi pada penderita dengan hitungan microfilaraemia yang tinggi sebelum pengobatan (WHO, 1974).

Tidak ada bukti, bahwa DEC mempengaruhi infektivitas parasit dalam vektor. Beberapa peneliti menunjukkan, bahwa microfilariae yang tetap ada dalam darah "carrier" sesudah pengobatan dengan DEC dapat berhasil berkembang menjadi bentuk infeksi dalam hospes perantara (Kume *et al.*, 1954; Kanda *et al.*, 1967; Chen & Fan, 1977). Sementara itu, dalam percobaan uji coba dengan menggunakan infeksi model *Brugia pahangi* — *Aedes togoi*, di mana nyamuk yang diinfeksi *B. pahangi* dipelihara dengan larutan air gula 10% yang dicampur dengan DEC dalam konsentrasi 50–200 mg% selama 12 hari, Mardihsodo (1981) menunjukkan, bahwa DEC berpengaruh pula pada metamorfosis larva filaria. Namun demikian, implikasi pengamatan ini dalam hal mempengaruhi penularan filariasis pada manusia belum dipelajari.

Secara singkat dapat disimpulkan bahwa DEC jauh dari memuaskan untuk kemoterapi filariasis (Denham & McGreevy, 1977), dan obat baru sebagai penggantinya sangat diperlukan.

3. Filarisida baru

Dalam usaha pencarian obat baru pengganti DEC oleh para ahli telah ditemukan beberapa senyawa kimia yang menunjukkan aktivitas sebagai mikrofilarisida atau aktif terhadap filariae bentuk larva atau dewasa dalam binatang-binatang percobaan (WHO, 1974) sebagai berikut:

- a. HOE 28637 a, 1-(cyclohexyl carbonyl)-4-methyl-piperazine citrate
- b. HOE 29691 a, 1-methyl-4-(tetrahydro-2 H-pyran-4-yl carbonyl) piperazine citrate
- c. HOE 33258, 4-(5-(4-methyl-1-piperasinyl)(2,5'-bi-1 H-benzimidazol)-2-yl) phenol, trihydrochloride
- d. Centperazine, 3-ethyl-8-methyl-1, 3,8-triazabi-cyclo (4.4.0) decan-2-one
- e. tetramisole (isomer (\pm) dan ($-$))
- f. metrifonate
- g. fenthion
- h. suramin sodium
- i. melarsonyl potassium
- j. thiacetarsamide sodium
- k. dichlorophenarsine
- l. amodiaquine
- m. nitrofurantoin
- n. tetracycline

dan masih banyak lagi senyawa baru yang terbukti aktif sebagai filarisida pada binatang percobaan, seperti mebendazole (Denham, Suswillo, & Rogers, 1978b; Shibuya *et al.*, 1979), flubendazole (Denham *et al.*, 1979), dan albendazole (Denham *et al.*, 1980).

1) Aktivitas obat-obat terhadap microfilariae

Dengan menggunakan infeksi *L. carinii* pada *M. natalensis* sebagai infeksi model, Lämmler *et al.* (1971a) menemukan, bahwa senyawa derivat piperazine: HOE 28637 a, HOE 29691 a, dan Centperazine sangat aktif sebagai mikrofilarisida.

Derivat bis benzimidazole, HOE 33258, juga bersifat mikrofilarisidal kuat (Lämmler, Saupe, Herzog, & Schultze, 1971), tetapi kurang begitu cepat pada kucing yang diinfeksi dengan *B. pahangi* (Denham *et al.*, 1976).

Tetramisole (\pm) dan ($-$), anthelmintica berspektrum luas, juga sangat aktif terhadap microfilariae *L. carinii* pada *M. natalensis* (Lämmler *et al.*, 1971b). Sementara itu Zaman dan Fung (1973) menemukan, bahwa tetramisole ($-$) atau levamisole lebih efektif terhadap *Breintia sergenti*, cacing filaria pada "slow loris", daripada DEC dalam menurunkan microfilaraemia. Rogers dan Denham (1976) mengemukakan bahwa levamisole sangat kuat kerjanya terhadap microfilariae *B. pahangi* pada kucing dan kurang efektif terhadap cacing dewasa. Obat ini terbukti juga berguna untuk pengobatan "eosinophilic lung" pada manusia (Zaman & Fung, 1973), dan onchocerciasis pada chimpanzee (Duke, 1974, 1975). Sifat mikrofilarisidal levamisole juga terlihat pada kucing terinfeksi *B. malayi* (Mak *et al.*, 1974), orang-orang yang terkena filariasis malayi (O'Holohan & Zaman, 1974), atau filariasis bancrofti (Narasinhham *et al.*, 1978; McMahan, 1979).

Senyawa organofosfor, metrifonate dan fenthion, juga sangat mikrofilarisidal (Lämmler *et al.*, 1971b).

2) Aktivitas obat-obat terhadap parasit yang belum dan sudah dewasa

Dengan menggunakan infeksi-infeksi model diketahui, bahwa senyawa arsenik melarsonyl potassium, thiacetarsamide sodium dan dichlorophenarsine

hydrochloride terbukti juga sangat aktif sebagai makrofilarisida (WHO, 1974).

Amodiaquine, suatu obat anti-malaria dari senyawa *4-aminoquinoline*, juga menunjukkan kerja makrofilarisidal terhadap infeksi *L. carinii* pada gerbil dan tikus kapas (Thomson *et al.*, 1968; Elslager *et al.*, 1969; Lämmler *et al.*, 1971b).

Pada suatu uji coba klinik yang terbatas dengan obat itu terhadap infeksi *W. bancrofti*, McMahon (1979) menemukan, bahwa nampaknya senyawa itu bersifat makrofilarisidal, apabila diberikan sebagai dosis tunggal 40 mg per kg berat badan.

Suramin sodium yang terbukti sangat efektif sebagai makrofilarisida dan sedikit aktif sebagai mikrofilarisida pada manusia, juga sangat baik khasiatnya terhadap *L. carinii* bentuk larvae dan dewasa dalam *M. natalensis* (Lämmler *et al.*, 1971b). Namun obat itu tak mempunyai efek profilaktik bila diberikan sebelum infeksi.

Tetrasiklin dilaporkan sangat efektif terhadap larvae *B. pahangi* dan *L. carinii* dalam gerbil, tetapi tidak aktif terhadap bentuk-bentuk *microfilariae* atau dewasa parasit tersebut (WHO, 1974). Untuk profilaksis dan supresif obat ini sedikit sekali khasiatnya terhadap *D. vitae*.

Baru-baru ini Denham *et al.* (1979) melaporkan, bahwa flubendazole atau *methyl (5-(4-fluorobenzonyl)-1-H-benzimidazol-2-yl) carbamate*, suatu anthelmintika berspektrum luas, juga menunjukkan aktivitas sebagai makrofilarisida yang kuat bila disuntikkan subkutan pada kucing atau gerbil yang diinfeksi dengan *B. pahangi*.

3) Aktivitas obat-obat terhadap *microfilariae* dan *macrofilariae*

Studi percobaan yang lebih jauh telah menunjukkan, bahwa metrifonate, tetramisole (—), dan nitrofurantoin sangat baik khasiatnya terhadap *microfilariae* dan *macrofilariae* *D. vitae* dan *L. carinii* pada kucing, dan *B. sergenti* pada "slow loris" (WHO, 1974). Efek anthelmintik senyawa organofosfor metrifonate mungkin karena kemampuannya menghambat enzim cholinesterase dengan fosforilasi ikatan ester pada hubungan neuromuskuler (Sanderson, 1973) yang menyebabkan paralisis parasit, sedangkan tetramisole (—) atau levamisole menyebabkan paralisis otot sebagai akibat langsung penghambatan enzim *fura-mate reductase* dan kontraksi otot berlebihan karena pengaruh obat tersebut (van den Bossche, 1972). Cara kerja nitrofurantoin sebagai suatu antifilaria tidak diketahui; mungkin mirip kerja antibakterialnya, yaitu mengganggu kerja enzim yang penting bagi pertumbuhan parasit (Goodman & Gilman, 1965).

Mebendazole, suatu anthelmintika berspektrum luas (Chavarría *et al.*, 1973) yang kerjanya menghambat penyerapan glukosa oleh dinding usus dari lumen ke pseudocoelom (van den Bossche, 1972) dilaporkan sebagai mikrofilarisida dan makrofilarisida yang kuat terhadap *B. pahangi* pada gerbil (Denham, Suswillo, & Rogers, 1978b), dan *L. carinii* pada tikus kapas (Shibuya *et al.*, 1979). Namun demikian, Narasinhham *et al.* (1978) menemukan bahwa meskipun mebendazole sangat bagus khasiatnya terhadap *microfilariae* *W. bancrofti* pada manusia, efeknya terhadap yang dewasa boleh dikata tidak ada.

PENCARIAN FILARISIDA PENGGANTI DEC

1. Kemoterapi percobaan

Adalah tidak mungkin dan juga terlarang menggunakan senyawa kimia baru hasil sintesa langsung untuk terapi secara luas terhadap suatu penyakit pada manusia, tanpa lebih dahulu dipahami benar tentang toksisitas, dosis, indikasi, kontraindikasi dan farmakodinamika obat baru tersebut. Untuk keperluan itu uji coba kemoterapi berulang-ulang mutlak dilaksanakan pada berbagai macam binatang percobaan dengan berbagai macam infeksi (alami atau buatan) oleh berbagai macam patogen.

Kemajuan dalam lapangan kemoterapi percobaan telah ditandai dengan diperkenalkannya bermacam-macam infeksi model filaria yang menggunakan berbagai macam binatang percobaan dan parasit, serta pengembangan dan pengamatan obat-obat filarisida baru di antara berbagai golongan senyawa kimia baru.

Denham (1979) telah menyampaikan tinjauan yang bagus tentang berbagai metoda yang dipakai untuk uji coba senyawa-senyawa dalam hal kerjanya sebagai filarisida, keuntungan dan kerugiannya beberapa model infeksi, dan kemajuan-kemajuan yang telah dibuat dengan tiap sistem.

Secara garis besar ada tiga langkah dalam uji coba filarisida, yang menggunakan infeksi model filaria dengan berbagai macam parasit dan binatang percobaan.

1) Uji coba tingkat pertama

Ini meliputi uji coba suatu senyawa kimia, dengan tujuan untuk mengetahui apakah obat itu berkhasiat sebagai filarisida atau tidak, tanpa peduli akan dosisnya. Untuk ini dapat dikerjakan secara *in vitro* atau *in vivo*.

Cara kerja uji coba secara *in vitro* telah diuraikan oleh Rogers dan Denham (1976), dengan 3 stadia yang penting dalam daur hidup (dewasa, microfilariae dan larva infeksiif) dapat dikenakan obat yang diuji.

Bermacam-macam parasit filaria dan hospes vertebrata telah dipakai untuk uji coba filarisida secara *in vivo*. Misalnya:

- a. *L. carinii* pada tikus kapas (*Sigmodon hispidus*), gerbil (*Meriones unguiculatus*), tikus laboratorium (*Rattus norvegicus*), tikus multimammatae (*Praomys natalensis* dan *Mastomys natalensis*, dan hamster (*Cricotulus griceus*). Lämmler *et al.* (1971ab) misalnya, telah melakukan uji coba berbagai jenis senyawa kimia terhadap infeksi *L. carinii* pada *M. natalensis*.
- b. *D. vitae* pada *M. unguiculatus*, dan *C. griceus*. Stohler (dikutip oleh Denham, 1979) telah menggunakan model ini untuk menguji 17 senyawa kimia.
- c. *Brugia* spp. pada *M. unguiculatus*, dengan vektor laboratorium *Aedes aegypti* atau *Ae. togoi*. Model infeksi ini telah dipakai oleh Denham, Suswillo, & Rogers, (1978a) untuk khasiat stibocaptate dan DEC. Suswillo & Denham (1977) menyatakan, bahwa cara ini jauh lebih murah, bila *B. pahangi* dewasa ditransplantasikan ke dalam cavum peritonei gerbil.

2) Uji coba tingkat kedua

Ini dikerjakan bila suatu senyawa atau obat telah terbukti aktif sebagai filarisida pada uji coba langkah pertama. Pada tingkat ini dilakukan penelitian senyawa lebih lanjut tentang khasiat untuk supresif atau profilaksis, toksisitas, dosis, titik tangkap kerja obat, dan sebagainya, pada binatang percobaan yang lebih besar, misalnya:

- a. *D. immitis* pada anjing, seperti yang dilakukan oleh Hewitt *et al.* (1947).
- b. *Brugia* spp. pada kucing. Denham, Suswillo, & Rogers (1978b) telah menggunakan metoda ini untuk meneliti efek mebendazole.
- c. *Onchocerca* spp. pada sapi; cara ini telah dipraktekkan oleh Denham dan Mellor (1976), yang mempelajari senyawa "E" Freidheim pada *O. gutturosa*.
- d. *Onchocerca volvulus* pada *chimpanzee*. Duke (1975) telah menggunakan model ini untuk menguji khasiat levamisole.

3) Uji coba tingkat ketiga (final).

Ini merupakan langkah terakhir uji coba filarisida, yang dilaksanakan hanya jika suatu senyawa telah pasti menunjukkan aktivitas filarisidal pada uji coba langkah pertama dan kedua. Uji coba pada manusia penderita mula-mula dikerjakan secara terbatas dan selektif; setelah benar-benar aman dan bagus hasilnya, baru meningkat ke jumlah penderita yang lebih besar.

Dari deretan filarisida baru sebagai yang terdaftar oleh WHO (1974), baurah tetramisole (—) atau levamisole, amodiaquine dan mebendazole yang telah sampai pada tingkat ini.

Namun demikian, dari hasil percobaan pengobatan kasus-kasus filariasis bancrofti, DEC masih lebih baik dibandingkan dengan amodiaquine (McMahon, 1979), levamisole dan mebendazole (Narasinhham *et al.*, 1978).

2. Hambatan-hambatan

Usaha pencarian, pengembangan dan produksi obat-obat baru untuk penyakit-penyakit tropik yang penting, yaitu malaria, schistosomiasis, filariasis, trypanosomiasis, leishmaniasis dan lepra, belum menampakkan kemajuan yang nyata. Pencarian obat baru pengganti DEC untuk terapi filariasis sudah lama dianjurkan (WHO, 1967), tetapi sampai sekarang belum juga ditemukan yang lebih baik.

Banyak halangan dan tantangan yang timbul yang menghambat usaha besar ini. Vane (1979) telah membahas hal ini secara panjang lebar, yang dapat diringkaskan sebagai berikut:

- a. pencarian obat-obat baru sulit, tak dapat diramalkan, dan sangat mahal;
- b. diperlukan waktu 5—7 tahun dan biaya jutaan, bahkan puluhan juta *poundsterling* (bermilyar-milyar rupiah) untuk penelitian toksikologi yang lengkap terhadap suatu senyawa penemuan baru;
- c. ada kemungkinan terjadinya pembajakan terhadap obat temuan baru yang berhasil oleh kaum oportunist yang tidak mengeluarkan biaya sepeser pun untuk penelitian dan pengembangannya;

- d. orang-orang yang memerlukan obat-obat baru itu terlalu miskin untuk mampu membelinya. Dan lagi adalah sulit bagi mereka yang bekerja di universitas dan institusi yang disokong pemerintah untuk menyadari betapa tinggi biaya sesungguhnya yang dikeluarkan untuk gedung-gedung, pemeliharaan, alat-alat mesin, penelitian, uji keamanan (toksikologi), pengembangan, pemabrian, penyaringan lagi, pendaftaran hak paten, pengemasan, pemasaran; dan selanjutnya menghasilkan suatu obat baru dalam bentuk yang cocok untuk pemakaian pada seorang penderita.

Jika obat itu produk yang bagus dan dipakai secara luas dan bebas bahaya dari perlakuan buruk sewaktu penyimpanan dan transpor, salah penggunaan dan kelebihan dosis oleh para penderita dan dokter, dan akibat sampingan buruk yang tak terduga terjadi pada beberapa orang yang peka, barangkali ia dapat menutup biaya penemuan dan produksi, dan bahkan mungkin memberikan banyak keuntungan. Banyak dari uang ini harus dipakai untuk mengongkosi penelitian dan pengembangan produk-produk baru yang sedang berlangsung (Vane, 1979).

Jelas semua ini barang taruhan dalam skala besar, memerlukan tenaga, kerja keras, pengetahuan, peralatan yang mutakhir, dan hal yang sangat penting, yaitu nasib baik (Goodwin, 1980).

Untuk mengatasi hambatan-hambatan semacam itu, khusus untuk penelitian dan pengembangan obat-obat penyakit tropik, WHO memprakarsai suatu bentuk kerjasama antara para ahli yang bekerja pada pabrik-pabrik farmasi dan Kelompok Kerja Ilmiah WHO (De Maar, 1979). Industri-industri farmasi dirangsang membuat senyawa baru dan kemudian menyampaikannya pada kelompok kerja di universitas yang disponsori WHO, untuk melakukan penelitian toksikologi, uji coba klinis dan lapangan.

KESIMPULAN

Sejak ditemukannya pada tahun 1947, DEC masih tetap dipakai sebagai obat filariasis satu-satunya sampai sekarang, meskipun sebenarnya masih jauh dari harapan.

Usaha pencarian obat baru pengganti DEC sudah banyak dilakukan, tetapi hasilnya belum tampak nyata. Dari banyak senyawa kimia yang terdaftar sebagai "filarisida baru", hanya ada beberapa (amodiaquine, levamisole dan mebendazole) yang telah mencapai tahap akhir uji coba. Namun demikian, DEC masih lebih unggul dalam beberapa hal dibandingkan dengan obat-obat baru tersebut.

Untuk tercapainya usaha tersebut, berbagai infeksi model dengan menggunakan berbagai macam hospes dan parasit filaria, telah dipakai oleh para peneliti untuk melakukan kemoterapi percobaan.

Hambatan dan tantangan dalam hal ini ternyata cukup besar bagi industri-industri farmasi, sehingga bentuk kerjasama antara para ahli yang bekerja pada industri farmasi dan kelompok kerja ilmiah universitas yang disponsori WHO diharapkan bisa mengatasinya.

KEPUSTAKAAN

- Chavarria, A. P., Swatzewelder, J. C., Villarejos, V. M., & Zeledon, R. 1973 Mebendazole, an effective broad spectrum anthelmintic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 22(4):592-9.
- Chen, C. C., & Fan, P. C. 1977 The effect of diaethylcarbamazine treatment on the development of Bancroftian microfilariae in *Culex p. fatigans*. *SE Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth* 8(1):53-5.
- Cifferi, E. E., Siliga, N., Long, G., & Kessel, J. F. 1969 A filariasis control program in American Samoa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 18(3):369-72.
- de Maar, E. W. J. 1979 The new policies of WHO in research for new tools to control six major tropical diseases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73(1):147-9.
- Denham, D. A. 1979 A review of methods for testing compounds for filaricidal activity. *J. Helminth.* 53:175-9.
- _____, Liron, D. A., & Brandt, E. 1980 The anthelmintic effects of albendazole on *Brugia pahangi*. *J. Helminth.* 54(3):199-200.
- _____, & McGreevy, P. B. 1977 Brugian filariasis: Epidemiological and experimental studies, dalam Ben Dawes (ed): *Advances in Parasitology*, 15. Academic Press, New York.
- _____, & Mellor, P. 1976 The anthelmintic effects of a new compound "E" (Friedheim) on *Onchocerca gutturosa* in the cow: A possible tertiary screening system for drug action against *O. volvulus* in man. *J. Helminth.* 50(1):49-52.
- _____, Samad, R., Chow, S. Y., Suswillo, R. R., & Skippins, S. C. 1979 The anthelmintic effect of flubendazole on *Brugia pahangi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73(3):673.
- _____, Suswillo, R. R., & Rogers, R. 1978a Studies with *Brugia pahangi*, 18. Anthelmintic effect of stibocaptate. *J. Helminth.* 52(3):227-8.
- _____, _____, & _____ 1978b Studies with *Brugia pahangi*, 19. Anthelmintic effect of mebendazole. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72(2):546-7.
- _____, _____, _____, & McGreevy, P. B. 1978 Studies with *Brugia pahangi*, 17. The anthelmintic effect of diaethylcarbamazine. *J. Parasit.* 64(3):463-8.
- _____, _____, _____, & Nelson, G. S. 1978 Studies with *Brugia pahangi*, 20. An investigation of 23 anthelmintics using different screening technique. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72(6):615-8.
- _____, _____, _____, & Andrews, B. J. 1976 Studies on *Brugia pahangi*, 13. The anthelmintic effect of compounds F 151 (Friedheim), HOE 33258 (Hoechst) and their product. *J. Helminth.* 50(2):243-50.
- Desowitz, R. S., & Southgate, B. A. 1973 Studies on filariasis in the Pacific, 2. The persistence of microfilaraemia in diaethylcarbamazine-treated population of Fiji and Western Samoa: Diagnostic application of membrane filtration technique. *SE Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth* 4(2):179-84.
- Duke, B. O. L. 1974 The effects of levamisole against *Onchocerca volvulus*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 68(1):71-2.
- _____. 1975 Further trial of levamisole against *Onchocerca volvulus*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 69(4):287.
- Elslager, E. K., Perricone, S. C., & Tendick, F. H. 1969 Antifilarial agents. I. Effects of 4-((17-chloro-4-quinoly) amino a-(mono- and dialkylamino)-o-cresols and related compounds against *Litomosoides carinii* in gerbils. *J. Mednl Chem.* 12(4):965-70.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. 1963 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 3. Macmillan Co., New York.
- Goodwin, L. G. 1980 Presidential address: New drugs for old diseases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74(1):1-7.
- Hairston, N. G., & De Mcillon, B. 1968 On the efficiency of transmission of *Wuchereria bancrofti* from mosquito to human host. *Bull. WHO* 38(6):935-41.

- Hawking, F. 1978 Diaethylcarbamazine: A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in therapy of onchocerciasis and filarial infections. *WHO Oncho.* 78, pp. 142.
- Hewitt, R. F., Kushner, S., Steward, H. W., White, E., Wallace, W. S., & Subarrow, Y. 1947 Experimental chemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diaethylcamamyl-4-methyl-pirazine hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 32(6):134-29.
- _____, White, E., Hewitt, D. B., Hardy, S. M., Wallace, W. S., & Anduze, R. 1950 The first year's results of a mass treatment program with hetrazan for control of bancroftian filariasis in St. Croix Islands. *Am. J. Trop. Med.* 30(3):443-51.
- Jakowski, L. A., Otto, G. F., & Wharton, J. D. 1951 Filariasis in American Samoa. i. Loss of microfilaria in the absence of continued reinfection. *Proc. Helminth. Soc. Wash.* 18:25.
- Kanda, T., Tanaka, S., & Sasa, M. 1967 The effect of diaethylcarbamazine treatment on viability of microfilariae ingested by intermediate hosts. *Jap. J. Exp. Med.* 37(2):149-55.
- Kobayashi, J., Matsuda, H. M., Fujita, K., Saksi, T., & Sinoda, K. 1969 Some observations on the mode of action of diaethylcarbamazine on the cotton rat filaria. (English Abstract.) *Jap. J. Parasit.* 18(3):573.
- Kume, S., Oishi, I., & Nakazawa, K. 1954 Development of microfilariae who had tolerated the microfilaricidal or filaricidal chemicals, in the body of mosquito. *Jap. J. Sanit. Zool.* 4(1):54-9.
- Lämmler, G., Herzog, H., & Schultze, H. R. 1971a Chemotherapeutic studies on *Litomosoides carinii* infections of *Mastomys natalensis*. II. The activity of drugs against microfilariae. *Bull. WHO* 44(4):757-64.
- _____, _____, & _____ 1971b Chemotherapeutic studies on *Litomosoides carinii* infections of *Mastomys natalensis*. III. The activity of drugs against adult parasites. *Bull. WHO* 44(4):765-72.
- _____, Saupé, E., Herzog, H., & Schultze, R. 1971 Chemotherapeutic studies on *Litomosoides carinii* infections of *Mastomys natalensis*. I. Filaricidal action of 2.6-bis-benzimidazole. *Bull. WHO* 44(4):751-6.
- Leeuwijn, R. S. 1962 Microfilaraemia in Surinamese living in Amsterdam. *Trop. Geogr. Med.* 14(3):355-9.
- Mahoney, L. E., & Aiu, P. 1970 Filariasis in Samoan immigrants to the United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 19(3):629-4.
- _____, & Kessel, J. F. 1971 Treatment failure in filariasis mass treatment programmes. *Bull. WHO* 45(1):45-9.
- Mak, J. W., Zaman, V., & Sivanandam, S. 1974 Antifilarial activity of levamisole hydrochloride against sub-periodic *B. malayi* infections of domestic cats. *Am. J. Trop. Hyg.* 23(2):369-75.
- Mardihusodo, S. Y. 1981 Effects of antifilarials and antimalarials on *Brugia pahangi* infection in *Aedes togoi*. *M. Sc. Trop. Med. Thesis*. Mahidol University, Bangkok.
- McMahon, J. E. 1979 Preliminary screening of antifilarial activity of levamisole and amodiaquine on *Wuchereria bancrofti*. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 73(5):465-72.
- Narasinham, M. V. V. L., Roychondhury, S. B., Das, M., & Rao, C. K. 1978 Levamisole and mebendazole in the treatment of bancroftian infection. *SE Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth* 9(4):571-5.
- O'Holohan, D. R., & Zaman, V. 1974 Treatment of *Brugia malayi* infection with levamisole. *J. Trop. Med. Hyg.* 73(1):113-7.
- Partono, F., Purnomo & Soewarto, A. 1979 A simple method to control *Brugia timori* by diaethylcarbamazine administration. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73(2):536-72.
- Rogers, R., & Denham, D. A. 1976 Studies with *Brugia pahangi*, 12. *J. Helminth.* 150(1):21-8.

- Sanderson, B. E. 1973 Anthelmintics in the study of helminth metabolism, dalam A. E. R. Taylor & R. Muller (eds): *Symposia of the British Society of Parasitology*. Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Santiago—Stevenson, D., Oliver—Gonzales, J., & Hewitt, R. I. 1947 Treatment of filariasis bancrofti with 1-diaethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride ("hetrazan"). *J. Am. Med. Assn* 135:708-715.
- Shibuya, T., Oikawa, Y., Saiko, M., & Tanaka, H. 1979 Note: Mebendazole — A slow acting macro- and microfilaricide against *Litomosoides carinii* in cotton rat. *Jap. J. Exp. Med.* 49(5):351-4.
- Thomson, B. E., Boche, L., & Blair, L. S. 1962 Effects of amodiaquine against *Litomosoides carinii* in gerbils and cotton rats. *J. Parasit.* 54(4):834-7.
- Van den Bossche, H. 1972 *Comparative Biochemistry of Parasite*. Academic Press, New York.
- Vane, J. R. 1979 Finding the resources to fight tropical diseases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73(1):140-45.
- Wilson, T. 1950 Hetrazan in the treatment of filariasis due to *Wuchereria malayi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 44(1):49-55.
- World Health Organization 1967 Expert Committee on Filariasis, Second Report. *WHO Tech. Rep. Ser.* 359, Geneva.
- , 1974 Expert Committee on Filariasis, Third Report. *WHO Tech. Rep. Ser.* 542, Geneva.
- Zaman, V., & Fung, W. P. 1973 Treatment of eosinophilic lung with levamisole. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67(2):144-5.
-