

# Wolbachia: Bakteri Pencegah Transmisi Virus Dengue

dr. Steven Sihombing

Bakteri *Wolbachia pipientis* merupakan bakteri gram negatif intraseluler yang sering ditemukan pada kelas *nematoda*, *crustacea*, *arachnida* serta sebagian besar serangga. *Wolbachia* menginfeksi berbagai jenis organ termasuk organ reproduksi dan dapat ditemukan dalam sel telur yang matang, sehingga infeksi ini akan diturunkan oleh betina yang terinfeksi. Interaksi bakteri *Wolbachia* dengan inang yang ditumpanginya dapat bersifat mutualistik, yaitu inang perlu "terinfeksi" dengan *Wolbachia* untuk dapat bereproduksi dan bertahan hidup. Namun interaksi yang bersifat parasitik juga dapat terjadi, yaitu infeksi *Wolbachia* akan memperpendek masa hidup inang, tergantung dari jenis inang yang ditumpanginya.

Infeksi *Wolbachia* yang dapat mempendek masa hidup inang dipergunakan sebagai cara untuk memutus rantai transmisi patogen kepada manusia. Usia merupakan faktor yang penting bagi vektor untuk dapat mentransmisikan patogen, termasuk virus. Hal ini dikarenakan beberapa patogen memerlukan waktu inkubasi ekstrinsik di tubuh vektor sebelum akhirnya siap untuk ditransmisikan dan menginfeksi manusia. Dengan demikian, hanya vektor-vektor yang bertahan hingga masa inkubasi ekstrinsik patogen selesai-lah yang berperan dalam transmisi patogen tersebut kepada

manusia.

Berdasarkan kemampuan bakteri *Wolbachia* yang dipercaya dapat membantu memutuskan rantai transmisi virus melalui vektor serangga, Scott O'Neill ilmuwan asal Australia bersama dengan rekan-rekannya memulai penelitian *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti*, yang merupakan vektor virus dengue penyebab demam berdarah. Namun demikian, bakteri *Wolbachia* tidak umum menginfeksi nyamuk *Aedes aegypti* sehingga pada tahun 2009 McMeniman dkk melakukan transfer bakteri *Wolbachia* kepada nyamuk *Aedes aegypti* yang menyebabkan masa hidup nyamuk berkurang hingga setengah kali dari normal. Percobaan transfer yang dilakukan di laboratorium ini dinilai cukup stabil dan *strain Wolbachia* juga dapat diturunkan secara maternal dalam frekuensi yang cukup tinggi.

Efek antivirus *Wolbachia* juga diteliti pada nyamuk *Aedes aegypti* yang terinfeksi dengan virus dengue. Nyamuk yang terinfeksi *Wolbachia* diberikan darah yang terinfeksi dengan DENV-2 dan didapatkan tidak ada nyamuk dengan infeksi *Wolbachia* memberikan hasil yang positif terhadap pemeriksaan virus DENV-2 pada hari ke-7 maupun hari ke-14 pasca pajanan. Sementara 30-100% nyamuk yang tidak terinfeksi *Wolbachia* menunjukkan hasil tes yang positif pada tiga eksperimen yang berbeda. Eksperimen lain dengan menyuntikkan virus DENV-2 intratorakal pada nyamuk *Aedes*

*aegypti* yang terinfeksi *Wolbachia* menunjukkan titer DENV-2 RNA yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan nyamuk yang tidak terinfeksi *Wolbachia*. Bahkan pemeriksaan saliva nyamuk terinfeksi *Wolbachia* menunjukkan hasil yang negatif terhadap virus pada hari ke-14 pasca pajanan.

Setelah melakukan berbagai eksperimen lainnya dan pertimbangan yang matang, tim peneliti Australia yang dipimpin O'Neill ini akhirnya melepaskan beberapa ratus ribu nyamuk *Aedes aegypti* yang telah terinfeksi dengan *Wolbachia* di Queensland pada tahun 2011. Dalam sebulan, diharapkan bakteri *Wolbachia* semakin menyebar melalui keturunan yang dihasilkan oleh induk yang terinfeksi. Namun demikian, kemampuan reproduksi nyamuk yang terinfeksi dengan *Wolbachia* mengalami penurunan sehingga penyebaran bakteri ini di kalangan nyamuk tidak secepat dan semudah yang diperkirakan. Oleh karena itu pada tahun 2013, Hoffmann dan Turelli memasukkan gen yang bersifat resisten terhadap insektisida ke dalam tubuh nyamuk bersama dengan *Wolbachia* yang ternyata membuat penyebaran bakteri ini kepada nyamuk lain menjadi lebih efektif. Prof. Hoffmann juga menyatakan bahwa induk nyamuk dengan gen resisten yang terinfeksi *Wolbachia* ini akan selalu menurunkan sifat resistensi insektisida dan bakteri tersebut secara bersamaan sehingga tidak perlu



khawatir adanya keturunan nyamuk yang resisten insektisida namun tidak terinfeksi dengan *Wolbachia*.

Penemuan manfaat *Wolbachia* dalam mencegah transmisi virus melalui vektor serangga terutama nyamuk ini memberikan harapan baru di dalam pencegahan penyakit *vector-borne disease* seperti demam berdarah. Tidak hanya demam berdarah, penelitian *Wolbachia* pun telah dikembangkan untuk penyakit chikungunya dan malaria.

Di Indonesia, para peneliti di Pusat Kedokteran Tropis Fakultas Kedokteran UGM yang tergabung dalam *Eliminate Dengue Project* (EDP) pada bulan Januari lalu juga telah melakukan pelepasan nyamuk terinfeksi *Wolbachia* di wilayah Yogyakarta, tepatnya di Kronggahan dan Nogotirto, Kabupaten Sleman. Pelepasan nyamuk terinfeksi *Wolbachia* ini lebih bertujuan untuk menguji apakah populasi nyamuk yang awalnya dikembangkan di laboratorium itu dapat bertahan

di lingkungan alami, bukan untuk menguji pengaruhnya terhadap jumlah kasus demam berdarah yang merupakan endemi di lokasi pelepasan nyamuk. Namun demikian, diharapkan nyamuk yang terinfeksi dengan *Wolbachia* ini akan menurunkan angka kejadian demam berdarah berdasarkan bukti-bukti yang didapat dari penelitian yang telah ada. Di Australia, setelah sekitar hampir 3 tahun pasca pelepasan nyamuk terinfeksi *Wolbachia*, belum dapat dilakukan pengukuran pengaruh pelepasan ini terhadap jumlah kasus demam berdarah dikarenakan jumlah kasus demam berdarah yang terjadi di sana memang sudah rendah sejak awal. MD

1. Lauren MH, et al. *Science* 2008; 322 (5902): 702.
2. Moreira LA, et al. *Cell* 139, 1268-1279; 2009.
3. McMeniman CJ, et al. *Science* 2009; 323 (5910) : 141-4. 4. Hoffmann AA, Turelli M. *Proc R Soc B* 280: 20130371

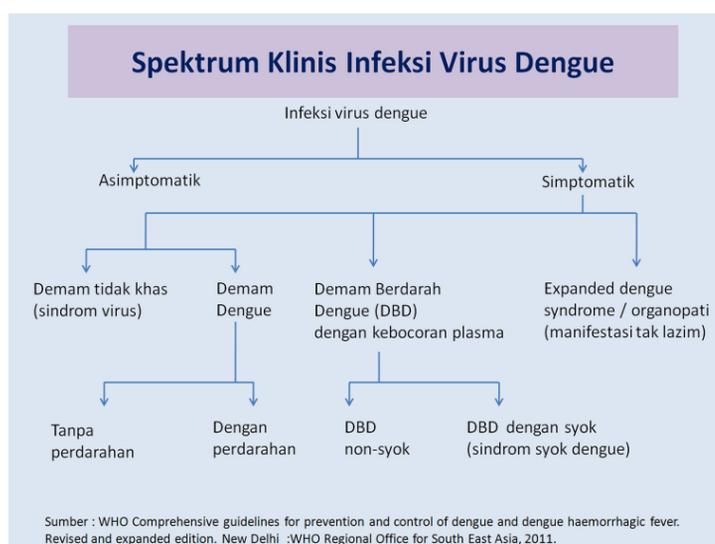
## Expanded Dengue Syndrome

dr. Martinus M. Leman, DTMH, Sp.A

RS Sentra Medika Cibinong, Bogor

Meskipun dalam dua puluh tahun terakhir telah terjadi berbagai kemajuan dalam diagnosis dan penanganan penyakit demam berdarah dengue (DBD), beberapa laporan kasus DBD yang berat dan 'tidak seperti umumnya' telah sering didengar. Bahkan gambaran yang tidak khas ini menyebabkan cukup sering terjadi dokter di lini pertama (IGD dan poliklinik umum) tidak dapat mendiagnosis DBD secara cepat dan tepat. Adakah yang berbeda antara demam berdarah yang dahulu dengan saat ini?

Panduan diagnosis dan tatalaksana DBD yang selama ini dipakai adalah yang diterbitkan pada tahun 1997 oleh *World Health Organization*. Namun banyak di antara kita yang tidak begitu memperhatikan bahwa pada tahun 2009, WHO bekerja sama dengan *Tropical Disease Research*



*Centre* menerbitkan pedoman yang menggantikannya. Bahkan lebih lanjut pada tahun 2011, WHO-SEARO juga menerbitkan pedoman yang baru. Dan khusus bagi kasus pediatrik, Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah mengeluarkan sebuah pedoman baru, yaitu "Pedoman Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi

Dengue pada Anak tahun 2014". Pedoman ini diluncurkan dengan misi untuk mengintegrasikan pedoman WHO tahun 2009 dan 2011 dengan situasi di Indonesia.

Ada beberapa topik yang mungkin perlu mendapat perhatian belakangan ini. Di antaranya adalah pemahaman 'warning signs' terjadinya syok pada DBD, dan adanya kelompok diagnosis

"expanded dengue syndrome". Sebenarnya pedoman ini juga membahas beberapa topik penting yang sangat perlu dipahami, misalnya mengenai proses diagnostik deteksi antigen dan serologi anti dengue, dan tatalaksana kasus sindrom syok dengue (SSD). Tulisan ini hanya akan membahas tentang *expanded dengue syndrome* (EDS), mengingat ini banyak belum diketahui para dokter di lini pertama.

*Expanded Dengue Syndrome* adalah keadaan di mana terpenuhinya kriteria demam dengue atau demam berdarah dengue, baik disertai dengan syok atau tidak, namun disertai pula dengan manifestasi klinis komplikasi infeksi virus dengue atau dengan manifestasi yang tidak biasa. Manifestasi yang dimaksud adalah keterlibatan organ hati, jantung, otak, maupun jantung, yang berhubungan dengan infeksi dengue. Manifestasi yang jarang ini terutama akibat kondisi syok berkepanjangan sehingga terjadi gagal organ, atau

pasien dengan komorbiditas atau ko-infeksi. Singkatnya, EDS dapat berupa penyulit infeksi dengue, dan manifestasi yang tidak lazim (*unusual*). Penyulit infeksi dengue dapat berupa kelebihan cairan dan gangguan elektrolit. Sedangkan manifestasi yang tidak lazim adalah ensefalopati dengue, ensefalitis, perdarahan hebat, infeksi ganda, kelainan ginjal, dan miokarditis. Tentunya dalam kondisi tersebut dibutuhkan tatalaksana sesuai dengan penyulit yang muncul,

Dengan memahami adanya spektrum klinis infeksi demam dengue yang terentang antara sekedar sindrom virus hingga *expanded dengue syndrome* diharapkan tatalaksana kasus demam berdarah dapat lebih optimal dan angka mortalitas dapat ditekan semakin rendah. MD

\* Pedoman Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Virus Dengue pada Anak, UKK Infeksi dan Penyakit Tropis, Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2014