



MALARIA dan FILARIASIS

Nopratilova | Ida Djafar | Riyani Setiyaningsih | Freggy Spicano Joprang
Tri Ramadhani | Alhara Yuwanda | Thaslifa | Maria Mardalena Martini Kaisar
Silphia Novelyn | Imrawati | Siti Alfiah | Novita Sari | Ronny



EDITOR:
Prof. dr. Tri Baskoro Tunggul Satoto, M.Sc., Ph.D.
Dr. Mubarak, M.Sc



MALARIA dan FILARIASIS

Malaria dan filariasis merupakan penyakit endemik infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini dapat menjadi ancaman masyarakat khususnya di daerah tropis dan sub tropis. Buku Malaria dan filariasis yang berada ditangan pembaca diuraikan dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat memahaminya dengan baik. Buku ini terdiri dari 12 bab yaitu :

- BAB 1 Penyebab, Patogenesis, Manifestasi Klinis Malaria
- BAB 2 Strategi Pengendalian Malaria
- BAB 3 Karakteristik Host/Vektor dan Lingkungan yang Mendukung Penyebaran Penyakit Malaria
- BAB 4 Malaria Tropika Plasmodium Falciparum
- BAB 5 Malaria Tertiana Plasmodium Vivax
- BAB 6 Malaria Quartana Plasmodium Ovale
- BAB 7 Malaria Malariae Plasmodium Malariae
- BAB 8 Malaria Knowlesi Plasmodium Knowlesi
- BAB 9 Penyebab, Pathogenesis, dan Manifestasi Klinis Filariasis
- BAB 10 Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia
- BAB 11 Wuchereria Brancofti
- BAB 12 Onchocerca Volvulus, Loa Loa

MALARIA DAN FILARIASIS

Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm

Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep

Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc

dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed

Dr. Tri Ramadhani, S.K.M., M.Sc

Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si

Thaslifa, S.Si., M.Sc

Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D

dr. Silphia Novelyn, M.Biomed

apt. Imrawati, S.Si., M.Si

Novita Sari, S.Si., M.Sc

dr. Ronny, Sp.Par.K



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

MALARIA DAN FILARIASIS

Penulis : Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm
Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep
Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc
dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed
Dr.Tri Ramadhani, S.K.M, M.Sc
Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si
Thaslifa, S.Si., M.Sc
Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D
dr. Silphia Novelyn, M.Biomed
apt. Imrawati, S.Si., M.Si
Novita Sari, S.Si., M.Sc
dr. Ronny, Sp.Par.K

Editor : Prof. dr. Tri Baskoro Tunggul Satoto, M.Sc., PhD
Dr. Mubarak, M.Sc

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Meuthia Rahmi Ramadani

ISBN : 978-623-151-869-9

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, NOVEMBER 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul “Malaria dan Filariasis”. Tak lupa juga mengucapkan salawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, karena berkat beliau, kita mampu keluar dari kegelapan menuju jalan yang lebih terang.

Kami ucapkan juga rasa terima kasih kami kepada pihak-pihak yang mendukung lancarnya buku ini mulai dari proses penulisan hingga proses cetak, yaitu orang tua kami, rekan-rekan kami, penerbit, dan masih banyak lagi yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu. Dengan hadirnya buku ini, diharapkan pembaca dapat memahami dan mendapatkan wawasan mengenai Malaria dan Filariasis.

Malaria dan filariasis merupakan penyakit endemik infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini dapat menjadi ancaman masyarakat khususnya di daerah tropis dan sub tropis. Buku Malaria dan filariasis yang berada ditangan pembaca diuraikan dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat memahaminya dengan baik. Buku ini terdiri dari 12 bab yaitu :

- BAB 1 Penyebab, Patogenesis dan Manifestasi Klinis Malaria
- BAB 2 Strategi Pengendalian Malaria
- BAB 3 Karakteristik Host/Vektor dan Lingkungan yang Mendukung Penyebaran Penyakit Malaria
- BAB 4 Malaria Tropika *Plasmodium Falciparum*
- BAB 5 Malaria Tertiana *Plasmodium Vivax*
- BAB 6 Malaria Quartana *Plasmodium Ovale*
- BAB 7 Malaria Malariae *Plasmodium Malariae*
- BAB 8 Malaria Knowlesi *Plasmodium Knowlesi*
- BAB 9 Penyebab, Patogenesis dan Manifestasi Klinis Filariasis
- BAB 10 Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia
- BAB 11 *Wuchereria Brancofti*
- BAB 12 *Onchocerca volvulus* dan *Loa loa*

Kami sadar, masih banyak luput dan kekeliruan yang tentu saja jauh dari sempurna tentang buku ini. Oleh sebab itu, kami mohon agar pembaca memberi kritik dan juga saran terhadap karya buku ini agar kami dapat terus meningkatkan kualitas buku. Terima Kasih

Jakarta, 30 Oktober 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
BAB 1 PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI	
KLINIS MALARIA.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Penyebab Malaria.....	2
C. Patogenesis Malaria	3
D. Manifestasi Klinis.....	9
DAFTAR PUSTAKA	14
BAB 2 STRATEGI PENGENDALIAN MALARIA	15
A. Pendahuluan.....	15
B. Tujuan Strategi Pengendalian Malaria.....	17
C. Pencegahan Penularan	17
D. Diagnosis Dini	25
E. Pengobatan.....	26
F. Pengawasan dan Manajemen Kasus	29
DAFTAR PUSTAKA	32
BAB 3 KARAKTERISTIK HOST/VEKTOR DAN	
LINGKUNGAN YANG MENDUKUNG PENYEBARAN	
PENYAKIT MALARIA.....	36
A. Host /Vektor	36
B. Mengapa Nyamuk dapat Berperan sebagai Vektor	37
C. Vektor Malaria, Distribusi dan Perilakunya	41
D. Faktor - Faktor Penyebab Terjadinya Peningkatan	
Kasus Malaria	46
DAFTAR PUSTAKA	50
BAB 4 MALARIA TROPIKA <i>Plasmodium Falciparum</i>	54
A. Pendahuluan.....	54
B. Epidemiologi.....	54
C. Siklus Hidup	56
D. Morfologi.....	59
E. Patogenesis.....	61
F. Diagnosis.....	62
G. Tatalaksana	62
DAFTAR PUSTAKA	63

BAB 5	MALARIA TERTIANA PLASMODIUM VIVAX.....	65
	A. Pendahuluan	65
	B. Persebaran Geografis P.vivax	66
	C. Siklus Hidup Malaria P. vivax.....	68
	D. Morfologi P.vivax.....	70
	E. Malaria P. vivax Relapse	74
	F. Gejala dan Tingkat Keparahan P. vivax	76
	G. Diagnosa P.vivax	77
	H. Kelompok Berisiko Malaria P.vivax	80
	I. Pengobatan malaria P. vivax.....	81
	J. Pencegahan Malaria P.vivax.....	83
	DAFTAR PUSTAKA.....	87
BAB 6	MALARIA QUARTANA PLASMODIUM OVALE.....	91
	A. Pendahuluan.....	91
	B. <i>Malaria Quartana</i>	92
	C. Diagnosa dan Gejala Penyakit Malaria Jenis Quartana.....	93
	D. Etiologi.....	96
	E. <i>Plasmodium 1</i>	96
	F. Patofisiologi <i>Plasmodium Ovale</i>	97
	G. Histopatologi Plasmodium Ovale Pada Sel Darah.....	99
	H. Pengobatan Malaria Quartana.....	102
	I. Pencegahan Penyakit Malaria Quartana	103
	DAFTAR PUSTAKA.....	106
BAB 7	MALARIA MALARIAE <i>Plasmodium Malariae</i>	107
	A. Epidemiologi.....	107
	B. Etiologi.....	109
	C. Siklus Hidup	110
	D. Pemeriksaan Laboratorium.....	117
	E. Pengobatan dan Pencegahan	123
	DAFTAR PUSTAKA.....	126
BAB 8	MALARIA KNOWLESI <i>Plasmodium Knowlesi</i>.....	129
	A. Pendahuluan.....	129
	B. Sejarah P. Knowlesi Pada Manusia	130
	C. Epidemiologi.....	131
	D. Siklus Hidup dan Vektor.....	133
	E. Morfologi.....	134

F. Patofisiologi	135
G. Diagnosis dan Pengobatan	137
DAFTAR PUSTAKA	140
BAB 9 PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI	
KLINIS FILARIASIS.....	143
A. Pendahuluan.....	143
B. Penyebab Filariasis Limfatik.....	144
C. Patogenesis.....	148
D. Manifestasi Klinis.....	149
DAFTAR PUSTAKA	152
BAB 10 DAMPAK FILARIASIS DALAM KESEHATAN	
MANUSIA	153
A. Pendahuluan.....	153
B. Pengertian Filariasis.....	154
C. Epidemiologi Filariasis.....	154
D. Penatalaksanaan Pengobatan	162
E. Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia	163
F. Kesimpulan	164
DAFTAR PUSTAKA	165
BAB 11 WUCHERERIA BRANCOFTI	167
A. Taksonomi dan Pengertian <i>Wuchereria bancrofti</i>	167
B. Morfologi <i>Wuchereria bancrofti</i>	168
C. Siklus Hidup <i>Wuchereria bancrofti</i>	170
D. Vektor <i>Wuchereria bancrofti</i>	172
E. Host.....	172
F. Epidemiologi.....	174
G. Gejala Klinis.....	174
H. Penyebaran Penyakit	175
I. Pencegahan dan Pengendalian <i>Wuchereria Bancrofti</i>	175
J. Diagnosis Laboratorium <i>Wuchereria bancrofti</i>	176
K. Pengobatan <i>Wuchereria Bancrofti</i>	176
DAFTAR PUSTAKA	178
BAB 12 <i>Onchocerca volvulus dan Loa loa</i>.....	180
A. Pendahuluan.....	180
B. <i>Onchocerca Volvulus</i>	181
C. <i>Loa loa</i>	191

D. Kesimpulan	195
DAFTAR PUSTAKA.....	196
TENTANG PENULIS	200



MALARIA DAN FILARIASIS

Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm
Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep
Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc
dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed
Dr.Tri Ramadhani, S.K.M, M.Sc
Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si
Thaslifa, S.Si., M.Sc
Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D
dr. Silphia Novelyn, M.Biomed
apt. Imrawati, S.Si., M.Si
Novita Sari, S.Si., M.Sc
dr. Ronny, Sp.Par.K

BAB 12

Onchocerca volvulus dan *Loa loa*

dr. Ronny, Sp.Par.K

A. Pendahuluan

Filaria merupakan cacing dari filum Nematoda dan merupakan beberapa diantaranya merupakan parasit pada manusia yang secara umum disebut sebagai filariasis. Filariasis sendiri dapat dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan organ yang diserang yaitu filariasis limfatik yang menyerang saluran limfe seperti *Wuchereria bancrofti*, *Brugia spp.* dan *Mansonella spp.* dan filariasis jaringan, seperti *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* (Mendoza *et al.*, 2009; Föger *et al.*, 2017).

Filariasis membutuhkan vektor, yakni kelompok arthropoda untuk transmisi ke inangnya. Saat ini, sekitar 200 juta orang terinfeksi oleh cacing filaria dan merupakan penyakit endemis di berbagai wilayah dunia seperti Afrika, Asia, Asia-Pasifik, Amerika Tengah dan Selatan (Drews *et al.*, 2021; Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, 2022).

Permasalahan yang terjadi akibat filariasis jaringan bervariasi, seperti kerusakan pada indra penglihatan, masalah pada sistem integumen dan sistem saraf yang bisa menyebabkan kematian, hingga masalah ekonomi serta sosial yang ditimbulkan. Berdasarkan alasan tersebut di atas, *World Health Organization* (WHO) membuat rencana strategis eliminasi transmisi *O. volvulus* pada tahun 2021–2030 (Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, 2022).

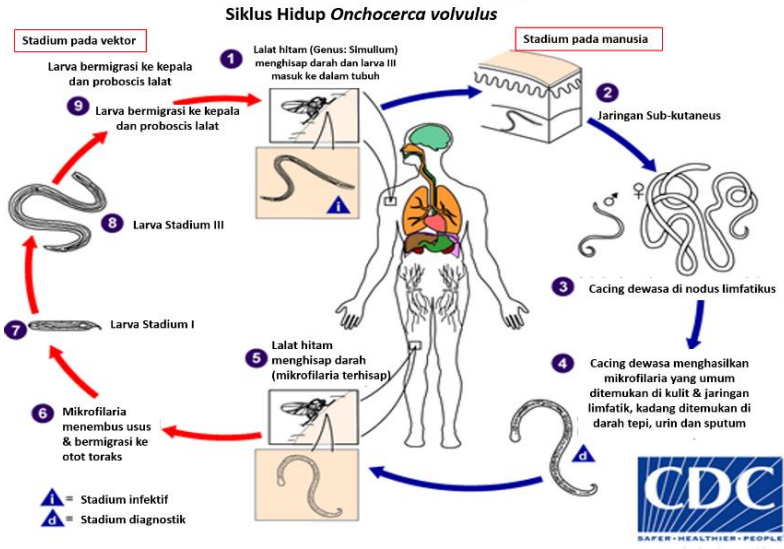
Bab ini berfokus pada dua parasit filariasis jaringan, yaitu *Onchocerca volvulus* dan *Loa loa* serta membahas mengenai biologi termasuk siklus hidup, morfologi dan karakteristik, epidemiologi, patogenesis, diagnosis, tatalaksana serta permasalahan yang disebabkan oleh kedua spesies parasit tersebut.

B. Onchocerca Volvulus

Onchocerca volvulus merupakan cacing yang dapat menyebabkan penyakit onchocerciasis. Saat ini sekitar 99% orang yang terinfeksi hidup di 31 negara, terutama di bagian Afrika Sub-Sahara, dan juga Yaman. Spesies ini juga merupakan masalah di Benua Amerika, Venezuela dan area Yanomami di Brasil, (World Health Organization, 2022).

Berdasarkan *The Global Burden of Disease Study*, diperkirakan 220 juta orang berisiko terinfeksi pada tahun 2017 dan 14,6 juta yang telah terinfeksi, mengalami kelainan kulit serta 1,15 juta penderita mengalami kebutaan yang dikenal sebagai *river blindness* yang menjadi penyebab kebutaan kedua setelah penyakit trachoma (Winthrop *et al.*, 2011; World Health Organization, 2022).

1. Siklus Hidup *Onchocerca Volvulus*



Gambar 12.1. Siklus hidup *O. volvulus* dimulai saat larva III masuk dan berkembang menjadi cacing dewasa, kemudian menghasilkan mikrofilaria yang dapat ditransmisikan ke orang lain saat lalat lalat simulium menghisap darah. Sumber CDC.gov dengan modifikasi (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Vektor dari onchocerciasis adalah lalat dari genus *Simulium* atau dikenal sebagai lalat hitam (Hendy *et al.*, 2018). Saat menghisap darah manusia, larva stadium III yang berada pada tubuh lalat hitam masuk ke sirkulasi manusia dan menjadi dewasa di jaringan ikat subkutaneus. Di jaringan tersebut, cacing dewasa betina akan memproduksi keturunannya yang disebut dengan mikrofilaria yang kemudian menyebar ke seluruh tubuh sehingga dapat ditemukan di sirkulasi darah tepi, urine, dan sputum, tetapi mikrofilaria paling sering ditemukan pada area kulit dan saluran limfe jaringan ikat. Saat lalat hitam menghisap darah individu yang terinfeksi, mikrofilaria akan ikut terisap.

Mikrofilaria kemudian bermigrasi ke usus lalat melalui *hemocoel* ke otot toraks, lalu berubah menjadi larva stadium I hingga stadium III. Larva stadium III yang merupakan stadium infeksi bermigrasi ke proboscis kemudian menjadi agen infeksi saat lalat kembali menghisap darah pada individu lain (Gambar 12.1) (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

2. Morfologi dan Karakteristik *Onchocerca volvulus*

Cacing dewasa betina berukuran panjang antara 33 hingga 50 cm dengan diameter antara 270 hingga 400 μm sementara cacing jantan memiliki ukuran lebih kecil yaitu dengan panjang antara 19 hingga 42 mm dan diameter 130 hingga 210 μm . Cacing dewasa bertahan hingga 15 tahun (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Cacing betina dapat menghasilkan sekitar 1000 hingga 1500 mikrofilaria per hari dengan ukuran 250 hingga 300 μm dan dapat bertahan hingga dua tahun (Schulz-Key, 1990).

Larva stadium III yang diinjeksikan oleh lalat dewasa saat menghisap darah akan menjadi cacing dewasa dalam waktu sekitar enam hingga 12 bulan (Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

3. *Patogenesis Onchocerca volvulus*

Pada infeksi cacing ini terjadi suatu fenomena yang dinamakan *coevolusi*, yaitu suatu fenomena biologis adaptasi timbal balik ketika dua atau lebih spesies saling mempengaruhi evolusi satu sama lain selama periode waktu yang panjang sehingga menghasilkan hubungan ekologi yang erat dan seringkali kompleks antara keduanya (Brockhurst and Koskella, 2013). Pada kasus infeksi onchocerciasis, parasit ini telah berevolusi sehingga keberadaannya menipu sistem imunitas sehingga memudahkan parasit menginfeksi dan bertahan hidup di tubuh inangnya.

Berdasarkan uraian di atas, pasien onchocerciasis berada dalam keseimbangan imunologis dengan parasit tersebut. Mekanisme keseimbangan imun tersebut saat ini masih belum banyak diketahui dan manifestasi patologis dari infeksi *O. volvulus* tidak hanya disebabkan oleh parasit itu sendiri, tetapi juga oleh magnitudo dan kualitas respons imun inangnya. Kompleksitas mekanisme imun ini juga perlu diteliti lebih dalam karena pada beberapa daerah hiperendemis didapatkan populasi yang kebal terhadap infeksi *O. volvulus*. (Magdi, 2006).

Selain terjadi akibat infeksi langsung yang disebabkan oleh vektor, onchocerciasis juga dapat disebabkan oleh transfusi darah walau angka kejadian melalui jalur tersebut sangat jarang terjadi (Drews *et al.*, 2021).

4. Gejala dan Tanda Klinis *Onchocerca volvulus*

Orang yang terinfeksi *O. volvulus* memiliki beragam gejala dan tanda klinis, mulai dari asimtomatik, gejala ringan seperti kelainan kulit hingga kebutaan dan gangguan pada sistem saraf.

a. Kelainan pada Kulit

Pruritus parah merupakan gejala yang paling banyak ditemukan. Selain itu juga sering ditemukan tanda klinis dermatitis papular, dermatitis likenifikasi dan depigmentasi kulit terutama pada daerah ekstremitas bagian bawah (*Leopard skin*). Kelainan kulit ini berhubungan erat dengan peningkatan respons imun tipe Th2 (Minciullo, Cascio and Gangemi, 2018).

Leopard skin diakibatkan oleh garukan kronis yang terkadang akibat pemakaian alat bantu seperti batu atau bahan yang berpermukaan kasar lainnya karena rasa gatal yang diinduksi oleh respons imun akibat mikrofilaria yang telah mati (Ali *et al.*, 2003).

b. Kelainan pada Mata

Kelainan pada mata terjadi biasanya beberapa tahun setelah kelainan pada kulit (Minciullo, Cascio and

Gangemi, 2018). Kelainan tersebut disebabkan terutama akibat reaksi eosinofilik dan granulomatosa terhadap mikrofilaria yang telah mati. Gejala yang ditimbulkan adalah fotofobia dan penurunan visus progresif (Tamarozzi *et al.*, 2011) Manifestasi pada mata dapat terjadi akibat kerusakan pada segmen anterior atau posterior atau gabungan keduanya. Tanda klinis yang dapat ditemukan adalah seperti konjungtivitis kronis, uveitis, keratitis pungtata, katarak salju (*snowflake opacities*), keratitis sklerosis, atrofi optik, onchocorioretinitis, dan glaukoma (Schwartz *et al.*, 2020; Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

Radang kronis dan proses penyembuhan pada kornea mengakibatkan masalah pada segmen anterior, yaitu kerusakan kornea progresif yang dimulai dari area limbal di antara celah interpalpebral, dan akhirnya menyebabkan kebutaan kornea. sedangkan proses penyakit di segmen posterior berkaitan dengan kerusakan pada saraf optik dan atrofi korioretina (Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

Patogenesis kelainan mata akibat *O. volvulus* dicurigai akibat proses respons imun seperti peningkatan jumlah neutrofil dan eosinofil ke bagian sentral kornea yang akan menyebabkan kerusakan dan neovaskularisasi kornea (Pearlman and Hall, 2000).

c. Kelainan Saraf

Saat ini, infeksi parasit yang telah diketahui sebagai penyebab kejang paling sering adalah neurosistiserkosis, yaitu penyakit yang diakibatkan oleh larva cacing *Tenia solium*, diikuti malaria serebral yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum* dan onchocerciasis (Mazumder and Lee, 2022). Kejang epilepsi yang disebabkan oleh onchocerciasis memberikan wawasan baru tentang patogenesis epilepsi yang terkait dengan infeksi parasit.

Berbeda dengan epilepsi akibat neurosistiserkosis dan malaria serebral yang langsung menyerang otak, epilepsi pada onchocerciasis belum sepenuhnya diketahui, karena tidak ditemukan *O. volvulus* langsung di otak (Hotterbeekx *et al.*, 2020). Hal tersebut sesuai dengan beberapa penelitian di Afrika, yang melaporkan bahwa jumlah penderita epilepsi yang juga menderita onchocerciasis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menderita onchocerciasis, begitu juga dengan jumlah penghitungan kuantitatif mikrofilaria didapatkan lebih tinggi pada penderita dengan riwayat epilepsi dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat (Kaiser, Pion and Boussinesq, 2013; Mmbando *et al.*, 2018).

Jenis kejang yang disebabkan oleh *O. volvulus*, seringkali bervariasi, tetapi sebagian besar berupa *nodding syndrome* atau kejang atonik yang seperti gerakan kepala yang mengangguk-angguk (Idro *et al.*, 2016). Sindrom Nakalanga sebenarnya memiliki arti yang sama dengan *nodding syndrome*, namun sindrom ini lebih spesifik, yaitu merujuk pada keadaan *nodding syndrome* pada anak-anak penderita onchocerciasis yang berada di beberapa wilayah Afrika Timur, terutama di Uganda, Sudan Selatan, dan Tanzania. Asal nama Nakalanga sendiri berasal dari nama desa di Uganda, di tempat sindrom ini pertama kali ditemukan (Föger *et al.*, 2017). Selain itu, pada sindrom Nakalanga juga sering ditemukan kelainan lain seperti gagal tumbuh, deformitas fisik seperti kifosis parah, dan disfungsi endokrin (Föger *et al.*, 2017; Mazumder and Lee, 2022).

Seperti pada kasus onchocerciasis pada mata, patogenesis keterlibatan sistem saraf pusat juga diduga akibat respons imun sehingga menyebabkan peradangan otak yang dipicu oleh respons antibodi terhadap antigen *O. volvulus* (Idro *et al.*, 2016).

5. Diagnosis *Onchocerca volvulus*

Saat ini, pemeriksaan baku emas diagnosis onchocerciasis adalah biopsi kulit yang dilakukan dengan metode biopsi sklerokorneal atau dengan mengangkat sebagian kecil kulit (\varnothing 3 mm) dengan jarum dan dipotong dengan pisau bedah yang kemudian diinkubasi dalam larutan salin normal pada suhu kamar selama selama 24 jam untuk melihat ada tidaknya mikrofilaria melalui identifikasi secara mikroskopis dari potongan biopsi tersebut.

Lokasi biopsi biasanya pada area tulang pinggul, skapula, dan ekstremitas bawah dan untuk menambah sensitivitas, maka bahan klinik yang diambil, minimal berasal dari enam lokasi sebanyak kurang lebih enam tusukan untuk menambah sensitivitas diagnostik (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Kesulitan metode ini adalah, dibutuhkan waktu sekitar 1,5 tahun bagi cacing untuk berkembang dan melepaskan cukup mikrofilaria yang dapat terdeteksi secara mikroskopis dan sulit dilakukan pada daerah-daerah dengan prevalensi kasus rendah (Udall, 2007).

Selain itu, pengukuran titer IgE dan eosinofil dapat membantu walau tidak sensitif, IgE dipengaruhi oleh konsentrasi antigen cacing dan produksi eosinofil dipengaruhi oleh interleukin-4 (IL-4) serta interferon yang disekresi oleh sel T yang distimulasi oleh parasit (Magdi, 2006). Tes ini juga dapat dimanfaatkan untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan pada populasi yang telah menerima terapi massal, terutama di wilayah dengan tingkat infeksi yang rendah. Namun, sebagai penanda kesembuhan, uji ini kurang handal dibandingkan dengan hilangnya gejala dan ruam gatal yang khas, terutama pada individu yang telah bermigrasi dari daerah endemis (Udall, 2007).

Pendekatan diagnostik cepat berdasarkan antibodi menawarkan alternatif yang lebih ekonomis dan praktis di lapangan, seperti penggunaan antigen rekombinan dari sampel darah ujung jari untuk mendeteksi IgG4 yang spesifik

untuk *O. volvulus*. Demikian juga, tes molekuler memiliki sangat berguna untuk digunakan di daerah-daerah dengan tingkat infeksi yang rendah. (Udall, 2007).

6. Tatalaksana *Onchocerca volvulus*

Ivermektin adalah obat utama yang digunakan dalam pengobatan penyakit ini. Ivermektin digunakan dalam program pengobatan massal untuk mengontrol transmisi yang diberikan secara tahunan atau dua kali setahun selama 10-14 tahun, mengikuti masa hidup cacing dewasa. Mekanisme kerjanya sebagai *agonis gamma-aminobutyric acid* (GABA) atau sebagai penginduksi pelepasan neurotransmitter GABA yang menyebabkan hiperpolarisasi saluran glutamat, sehingga mikrofilaria tidak mampu bergerak. Sedangkan cacing dewasa tidak terpengaruh oleh obat ini tetapi mampu mengurangi masa hidup cacing dewasa dan membuat steril cacing betina (Idro *et al.*, 2016). Dosis yang disarankan untuk obat ini adalah 150 µg/kgbb untuk pasien dengan berat badan >15 kg. Pengobatan diatas dosis yang melebihi rekomendasi dapat mengakibatkan peningkatan efek samping tanpa ada manfaat tambahan dalam efektivitas pengobatan (Udall, 2007; Schwartz *et al.*, 2020).

Pada infeksi berat, efek pasca-pengobatan dapat menimbulkan respons tubuh terhadap mikrofilaria yang sudah mati yang disebut juga sebagai reaksi Mazzotti, ditandai oleh pruritus, lesi atau urtikaria, komplikasi pada mata, limfadenitis, nyeri muskuloskeletal, sakit kepala, pusing, dan gejala kardiovaskuler yang terjadi dalam waktu 48 jam pasca-terapi (Minciullo, Cascio and Gangemi, 2018).

Telah diketahui bahwa berbagai jenis spesies mikroorganisme memiliki hubungan endosimbiosis dengan spesies lainnya termasuk *O. volvulus* yang memiliki simbiosis yang sangat erat dengan bakteri *Wolbachia*. Tanpa keberadaan *Wolbachia*, maka cacing betina *O. volvulus* tidak mampu bereproduksi (Winthrop *et al.*, 2011). Tetapi, toksin dari

Wolbachia juga dapat menyebabkan respons imun sehingga dicurigai dapat menyebabkan peradangan seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, yaitu pada mata dan sistem saraf (Hotterbeekx *et al.*, 2020).

Doksisiklin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan populasi *Wolbachia* dalam tubuh cacing dewasa. penggunaan dosis 100 mg obat per hari selama enam minggu telah terbukti dapat mengurangi jumlah *Wolbachia* hingga 90%. Hal ini mengakibatkan kematian lebih awal pada cacing, dan setelah empat hingga enam bulan, proses embriogenesis terganggu sehingga mikrofilaria tidak lagi terdeteksi dalam darah (amikrofilaridermia) pada pasien yang menerima satu dosis tambahan Ivermektin dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima ivermektin tanpa tambahan. Namun, terdapat keterbatasan dalam terapi ini karena tidak dapat diterapkan pada anak-anak yang berusia di bawah delapan tahun (Tamarozzi *et al.*, 2011; Idro *et al.*, 2016).

7. Kontrol dan Eliminasi Onchocerciasis

Saat ini beberapa program pengontrolan dan eliminasi onchocerciasis masih dilaksanakan di negara-negara Afrika dan Amerika khususnya Amerika Selatan dan Tengah.

Program penanggulangan di Afrika sudah beberapa kali berganti nama. Pada tahun 1995, *African Programme for Onchocerciasis Control* (APOC) dibentuk untuk menyediakan bantuan teknis dan keuangan kepada negara-negara yang terkena dampak untuk melaksanakan program pengobatan massal dengan ivermektin, pengendalian penyakit serta kontrol vektor dan berakhir pada tahun 2016 dengan hasil 119 juta orang telah diberikan terapi ivermektin, dan menurunkan morbiditas sehingga saat ini ratusan ribu masyarakat di Afrika seperti Uganda dan Sudan sudah tidak memerlukan pengobatan ivermektin massal (Kim, Benton and Tandon, 1993; Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Program berikutnya adalah *Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Diseases* (ESPEN) yang dibuat pada tahun 2016 dengan fokus lebih luas dan mencakup eliminasi berbagai penyakit tropis yang diabaikan (*Neglected Tropical Diseases* - NTDs) di berbagai negara di Afrika termasuk onchocerciasis (World Health Organization, 2018).

Sementara di Benua Amerika, *The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas* (OEPA) telah mencapai tingkat keberhasilan signifikan dalam upaya pengendalian dan eliminasi onchocerciasis di Amerika. Pada tahun 2016, OEPA mengumumkan keberhasilan eliminasi transmisi onchocerciasis di sebagian besar wilayah Amerika. Namun, program ini masih aktif dalam beberapa wilayah yang masih memerlukan eliminasi total transmisi. Saat ini, OEPA yang juga dikenal sebagai *Elimination of Neglected Diseases in the Americas* (END) terus melakukan upaya pengawasan dan pemeliharaan untuk memastikan bahwa tidak ada transmisi onchocerciasis di wilayah-wilayah yang telah terbebas dari penyakit ini. Upaya ini meliputi pelaksanaan surveilans intensif dan pemantauan untuk memverifikasi ketiadaan kasus baru serta mendeteksi kemungkinan kemunculan penyakit. (World Health Organization, 2018).

Secara umum, upaya pengendalian dan eliminasi onchocerciasis mencakup beberapa komponen kunci: 1) Pemberian obat massal yang terjadwal menggunakan ivermektin kepada populasi berisiko tinggi di daerah-daerah endemis, 2) Pemantauan surveilans aktif untuk memantau tingkat infeksi, cakupan pengobatan, dan dampak program pengobatan terhadap populasi, 3) Menjalani kerja sama regional antar negara dan lembaga internasional, 4) Pengendalian vektor yang melibatkan penggunaan insektisida dan 5) Upaya edukasi masyarakat untuk memberikan informasi tentang onchocerciasis, cara pencegahan, dan pentingnya menjalani pengobatan rutin (Winthrop *et al.*, 2011; Sauerbrey, Rakers and Richards, 2018; World Health Organization, 2018).

C. *Loa loa*

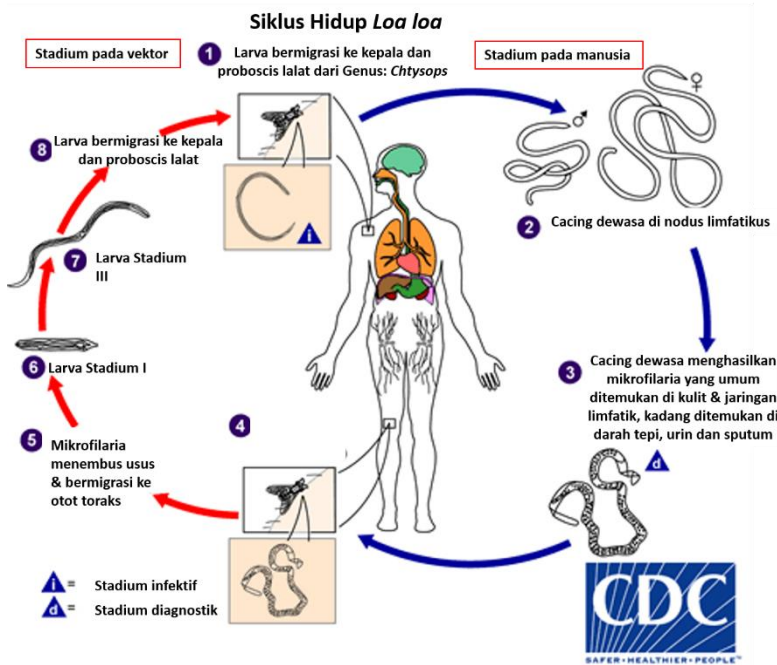
Cacing yang menyebabkan penyakit loiasis atau dikenal juga sebagai cacing mata tropis pertama kali dilaporkan seorang dokter bedah Prancis yang berhasil mengeluarkan cacing dari mata seorang anak perempuan di Santo Domingo pada tahun 1707. Sekitar tiga abad kemudian, loiasis hanya dilaporkan kebanyakan berupa laporan kasus, bukan sebagai penelitian epidemiologi dengan skala luas (Padgett and Jacobsen, 2008).

Sekitar 30 juta orang di wilayah Afrika Tengah dan Barat (Angola, Kamerun, Republik Afrika Tengah, Chad, Republik Demokratik Kongo, Equatorial Guinea, Gabon, Nigeria, Republik Kongo dan Sudan) hidup di daerah berisiko terinfeksi, setengahnya hidup di area berisiko tinggi, dan 10 juta orang telah terinfeksi penyakit ini (Metzger and Mordmüller, 2014; Kelly-Hope *et al.*, 2017, 2018).

Loa loa merupakan cacing filariasis yang jarang dibahas dibandingkan dengan *O. volvulus* atau filaria limfatik lainnya. Hal tersebut dikarenakan penyebaran yang terbatas dan sangat jarang menyebabkan penyakit parah. Tetapi akhir-akhir ini banyak ditemukan kejadian efek negatif obat setelah pemberian obat anti-filarial, khususnya saat pemberian anti-onchocerciasis telah mendorong para peneliti untuk kembali melakukan penelitian terkait parasit ini (Boussinesq, 2006).

1. *Siklus Hidup Loa loa*

Saat menghisap darah, Larva stadium III yang berada di dalam lalat terinfeksi dari genus *Chrysops* (*C. silacea* dan *C. dimidiata*) masuk melalui luka yang kemudian tumbuh menjadi dewasa di jaringan subkutaneus. Kemudian menghasilkan mikrofilaria yang memiliki periodisitas diurnal. Saat lalat menghisap darah, mikrofilaria masuk ke dalam tubuh lalat dan kehilangan selubung kemudian bermigrasi dari usus melalui *hemocoel* ke otot toraks lalu berubah menjadi larva stadium I hingga III, setelah itu larva menuju probosis siap menginfeksi individu lain saat lalat menghisap darah (Gambar 12.2) (Centre for Disease Control and Prevention, 2019).



Gambar 12.2. Siklus hidup *L. loa*. dimulai saat larva masuk ke tubuh manusia melalui lalat *Chrysops* terinfeksi. Di jaringan subkutaneus, berkembang menjadi dewasa yang dapat bergerak, dan sering kali terlihat di mata manusia. Mikrofilaria yang dihasilkan ditularkan kembali melalui lalat menghisap darah. Sumber CDC.gov dengan modifikasi (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

2. Morfologi dan Karakteristik *Loa loa*

Cacing betina memiliki ukuran tubuh lebih besar dibandingkan jantan, dengan panjang berkisar antara 40 hingga 70 mm dan diameter sekitar 0.5 mm. Sementara jantan berukuran panjang berkisar antara 30 hingga 34 mm dan diameter berkisar antara 0.35 hingga 0.43 mm. Mikrofilaria, yang merupakan tahap larva dari parasit ini, memiliki ukuran sekitar 250 hingga 300 μm dengan diameter sekitar 6 hingga 8 μm . Mikrofilaria ini dapat ditemukan di berbagai

cairan tubuh seperti otak, urine, dan sputum. Pada siang hari, mikrofilaria umumnya terdapat dalam darah perifer, sementara saat berada dalam fase non-sirkulasi, dapat ditemukan di paru (Centre for Disease Control and Prevention, 2019).

3. *Patogenesis Loiasis*

Penyakit yang disebabkan oleh *Loa loa* relatif tidak berbahaya, hanya gejala pruritus ringan dan tanda pembengkakan saat cacing bergerak dalam kulit serta menyebabkan lesi kulit di ekstremitas yang dinamakan dengan *Calabar swellings*. dan terkadang ditemukan cacing dewasa yang melewati sub-konjungtiva (Kelly-Hope *et al.*, 2017).

Gejala pada mata seperti mata berair, fotofobia, edema palpebral atau periorbital dan gatal diakibatkan karena migrasi cacing yang melewati konjungtiva bulbar yang menyebabkan yang berlangsung singkat, hanya 30 hingga 60 menit atau lebih dari satu hari. (Boussinesq, 2006).

Beberapa kasus amikrofilaraemia muncul karena penderita hanya terinfeksi oleh satu cacing atau hanya satu jenis kelamin atau karena jumlah mikrofilaria dalam darah berada di bawah batas deteksi. Keadaan seperti ini seringkali disebut sebagai loiasis tersembunyi atau *occult loiasis* (Boussinesq, 2006).

4. *Diagnosis Loa loa*

Metode pewarnaan darah dan teknik konsentrasi masih umum digunakan. Namun, metode penggunaan biomarker seperti imunoglobulin 4 (IgG4), molekuler dan serologi seperti *lateral flow essay* (LFA) sedang dalam proses pengembangan (Dieki, Nsi-Emvo and Akue, 2022).

5. *Masalah pada Kasus Koinfeksi Onchocerciasis dan Loiasis*

Masalah loiasis muncul saat seseorang yang terinfeksi dengan jumlah mikrofilaria *L. loa* yang tinggi dalam

darahnya, yaitu >30,000 Mikrofilaria/ml diberikan obat ivermektin atau dietikarbamazin (DEC) yang ditujukan sebagai pengobatan filariasis limfatik atau onchocerciasis. Pasien tersebut dapat mengalami peningkatan kejadian yang tidak diinginkan yang parah (*severe adverse event* (SAE)), sehingga terjadi ensefalopati bahkan kematian (Padgett and Jacobsen, 2008; Kelly-Hope *et al.*, 2017, 2018; Zhan *et al.*, 2022).

Penggunaan DEC atau ivermektin pada kasus ini dapat mengakibatkan SAE yang bervariasi seperti pruritus, urtikaria, edema, sakit kepala dan demam yang terjadi pada 50% penderita (Boussinesq, 2006; Ejere *et al.*, 2012; Kelly-Hope *et al.*, 2017). Gejala pada sistem saraf juga bervariasi, tetapi afasia, inkontinensia dan sindroma ekstrapiramidal merupakan gejala paling sering. Reaksi yang parah adalah ensefalopati akibat emboli di pembuluh darah kapiler otak diikuti dengan perdarahan retina yang seringkali fatal dan pada pasien yang berhasil bertahan, seringkali didapatkan sekele atau gejala sisa (Boussinesq, 2006).

Mekanisme SAE ini belum banyak diketahui, tetapi berikut adalah beberapa teori yang diharapkan dapat menjelaskan: 1) Masuknya mikrofilaria ke jaringan otak, 2) Pelepasan masif antigen atau endotoksin akibat penghancuran parasit, 3) Obstruksi pembuluh darah kapiler otak akibat mikrofilaria yang mati (Boussinesq, 2006).

Untuk mengurangi SAE, maka WHO merekomendasikan strategi alternatif untuk terapi eliminasi filaria limfatik pada area yang ko-endemis dengan *L. loa*, salah satunya adalah pemberian albendazole (Kelly-Hope *et al.*, 2018). Albendazole efektif menurunkan mikrofilaria dengan cara membunuh cacing dewasa sehingga berguna untuk terapi loiasis yang sulit diterapi menggunakan DEC karena mengurangi respons imun inang, dan mikrofilaria menurun perlahan, tetapi masa pengobatan akan lebih panjang dan terkadang tidak mampu menurunkan jumlah mikrofilaria yang aman untuk diterapi dengan DEC (Metzger and Mordmüller, 2014).

Pemberian dosis tunggal atau tiga hari tidak memiliki efek signifikan terhadap penurunan mikrofilaria, sehingga harus diberikan selama tiga minggu dengan dosis 200 mg dua kali per hari. Pemberian dosis tersebut mampu menurunkan 20% mikrofilaria dari jumlah awal setelah enam bulan pasca-terapi albendazole (Boussinesq, 2006).

D. Kesimpulan

Onchocerca volvulus masih merupakan masalah kesehatan di daerah Benua Afrika dan Amerika karena merupakan penyebab kebutaan akibat infeksi nomor dua serta dapat menyebabkan masalah pada sistem saraf.

Pengobatan massal dengan ivermektin dan DEC adalah program yang paling efektif untuk mengeliminasi penyakit ini. Meskipun terjadi penurunan yang signifikan angka kejadian, masih ada banyak populasi yang tinggal di daerah endemis, sehingga pengawasan transmisi masih perlu ketat

Loiasis, meskipun sering diabaikan karena gejalanya tidak parah, menjadi perhatian serius dalam program pengobatan massal karena risiko SAE yang berpotensi fatal. Temuan obat baru atau alternatif yang aman dan efektif tanpa dampak negatif menjadi solusi penting. Albendazol, meski mengurangi risiko SAE, memiliki keterbatasan. Penelitian vaksin anti-onchocerciasis yang aman bagi penderita loiasis adalah alternatif yang menarik.

Penelitian mengenai endosimbiosis *Wolbachia* dengan parasit *O. volvulus* dan *L. loa* dapat mengurangi ketergantungan pada obat-obatan konservatif. Pemahaman lebih lanjut tentang sifat penyakit ini diperlukan untuk percepatan eliminasi onchocerciasis.

Sebagai tambahan, meskipun kedua spesies cacing tersebut tidak endemis di Indonesia, kasus impor tetap menjadi potensi masalah kesehatan akibat mobilitas manusia dan perjalanan internasional, sehingga penting meningkatkan kesadaran dan tindakan pencegahan di kalangan pelancong dan pekerja migran.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M. *et al.* (2003) 'Immune responses directed against microfilariae correlate with severity of clinical onchodermatitis and treatment history', *J Infect Dis*, 187(4), pp. 714-7.
- Boussinesq, M. (2006) 'Loiasis', *Ann Trop Med Parasitol*, 100(8), pp. 715-31. doi: 10.1179/136485906X112194.
- Brockhurst, M. and Koskella, B. (2013) 'Experimental coevolution of species interactions', *Trends Ecol Evol*, 28(6), pp. 367-75. doi: 10.1016/j.tree.2013.02.009.
- Centers for Disease Control and Prevention (2017) *Onchocerciasis*. Available at: <https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html#:~:text=Onchocerciasis can cause pruritus%2C dermatitis,that can progress to blindness.> (Accessed: 5 October 2023).
- Centre for Disease Control and Prevention (2019) *Loiasis*. Available at: <https://www.cdc.gov/dpdx/loiasis/index.html> (Accessed: 8 October 2023).
- Dieki, R., Nsi-Emvo, E. and Akue, J. P. (2022) 'The Human Filaria Loa loa: Update on Diagnostics and Immune Response', *Res Rep Trop Med*, Aug 1(13), pp. 41-54. doi: 10.2147/rrtm.s355104.
- Drews, S. J. *et al.* (2021) 'Filariasis and transfusion-associated risk: a literature review', *Vox Sang*, 116(7), pp. 741-54. doi: 10.1111/vox.13073.
- Ejere, H. O. D. *et al.* (2012) 'Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness)', *Cochrane Database Sys Rev*, 2012(4), p. CD002219. doi: 10.1002/14651858.CD002219.
- Föger, K. *et al.* (2017) 'Nakalanga Syndrome: Clinical Characteristics, Potential Causes, and Its Relationship with Recently Described Nodding Syndrome', *PLoS Negl Trop Dis*, 11(2), pp. 1-15. doi: 10.1371/journal.pntd.0005201.

- Gyasi, M., Okonkwo, O. and Tripathy, K. (2023) 'Onchocerciasis', in *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559027/>.
- Hendy, A. *et al.* (2018) 'The blackfly vectors and transmission of *Onchocerca volvulus* in Mahenge, south eastern Tanzania', *Acta Tropica*. Elsevier, 181(February), pp. 50–59. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.01.009.
- Hotterbeekx, A. *et al.* (2020) '*Onchocerca volvulus* is not detected in the cerebrospinal fluid of persons with onchocerciasis-associated epilepsy', *Int J Infect Dis*. International Society for Infectious Diseases, 91(November), pp. 119–23. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.029.
- Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, A. (2022) 'Lymphatic and Tissue Filariasis', in Bruschi, F. (ed.) *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Vienna: Springer.
- Idro, R. *et al.* (2016) 'Is nodding syndrome an *Onchocerca volvulus*-induced neuroinflammatory disorder? Uganda's story of research in understanding the disease', *Int J Infect Dis*. International Society for Infectious Diseases, 45, pp. 112–7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.002.
- Kaiser, C., Pion, S. D. S. and Boussinesq, M. (2013) 'Case-control Studies on the Relationship between Onchocerciasis and Epilepsy: Systematic Review and Meta-analysis', *PLoS Negl Trop Dis*, 7(3), p. e2147. doi: 10.1371/journal.pntd.0002147.
- Kelly-Hope, L. *et al.* (2017) 'Loa loa vectors *Chrysops* spp.: perspectives on research, distribution, bionomics, and implications for elimination of lymphatic filariasis and onchocerciasis', *Parasite Vectors*. Parasites & Vectors, 10(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s13071-017-2103-y.
- Kelly-Hope, L. A. *et al.* (2018) 'Increasing evidence of low lymphatic filariasis prevalence in high risk Loa loa areas in Central and West Africa: A literature review', *Parasite Vector*. Parasites & Vectors, 11(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s13071-018-2900-y.

- Kim, A., Benton, B. and Tandon, A. (1993) *Economic Assessment of The African Programme for Onchocerciasis Control (APOC) A Preliminary Note*. Washinton: The World Bank Group.
- Magdi, M. M. (2006) *Immunologic aspects of the pathogenesis of human onchocerciasis. Disertasi*. Stockholm University. doi: 10.25208/vdv1345.
- Mazumder, R. and Lee, J. K. (2022) 'Epileptogenesis in Common Parasitic Infections', *Curr Neurol Neurosci Rep*. Springer US, 22(4), pp. 285–91. doi: 10.1007/s11910-022-01187-6.
- Mendoza, N. *et al.* (2009) 'Filariasis: diagnosis and treatment', *Dermatol Ther*, 22, pp. 475–90. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01271.x.
- Metzger, W. G. and Mordmüller, B. (2014) 'Loa loa-does it deserve to be neglected?', *Lancet Infect Dis*, 14(4), pp. 353–7. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70263-9.
- Minciullo, P. L., Cascio, A. and Gangemi, S. (2018) 'Association between urticaria and nematode infections', *Allergy Asthma Proc*, 39(2), pp. 86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
- Mmbando, B. P. *et al.* (2018) 'High prevalence of epilepsy in two rural onchocerciasis endemic villages in the Mahenge area, Tanzania, after 20 years of community directed treatment with ivermectin', *Infect Dis Poverty*. Infectious Diseases of Poverty, 7(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s40249-018-0450-3.
- Padgett, J. J. and Jacobsen, K. H. (2008) 'Loiasis: African eye worm', *Trans R Soc Trop Med Hyg* ., 102(10), pp. 983–89. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.03.022.
- Pearlman, E. and Hall, L. (2000) 'Immune mechanisms in *Onchocerca volvulus*-mediated corneal disease (river blindness)', *Parasite Immunol*, 22(12), pp. 625–31. doi: 1365-3024.2000.00345.x.
- Sauerbrey, M., Rakers, L. J. and Richards, F. O. (2018) 'Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas', *Int Health*, 1(10), pp. i71-8. doi: 10.1093/inthealth/ihx039.

- Schulz-Key, H. (1990) 'Observations on the reproductive biology of *Onchocerca volvulus*', *Acta Leiden*, 59(1-2), pp. 27-44.
- Schwartz, R. A. *et al.* (2020) 'Onchocerciasis (river blindness): larva-induced eczema (onchodermatitis) from an important oculocutaneous tropical disease spilling over into North America and Europe', *Int J Dermatol*, 59(9), pp. 1065-70. doi: 10.1111/ijd.14614.
- Tamarozzi, F. *et al.* (2011) 'Onchocerciasis: The role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment', *Clin Microbiol Rev*, 24(3), pp. 459-68. doi: 10.1128/CMR.00057-10.
- Udall, D. (2007) 'Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment', *Clin Infect Dis*, 44(1), pp. 53-60.
- Winthrop, K. L. *et al.* (2011) 'River blindness: An old disease on the brink of elimination and control', *J Glob Infect Dis*, 3(2), pp. 151-55. doi: 10.4103/0974-777X.81692.
- World Health Organization (2018) *The Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Diseases (ESPEN) 2017 Annual Report*. WHO Press. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272344/ESPEN2017Rep-eng.pdf>.
- World Health Organization (2022) *Onchocerciasis*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis> (Accessed: 5 October 2023).
- Zhan, B. *et al.* (2022) 'Advancing a Human Onchocerciasis Vaccine From Antigen Discovery to Efficacy Studies Against Natural Infection of Cattle With *Onchocerca ochengi*', *Front Cell Infect Microbiol*, 12, pp. 1-17. doi: 10.3389/fcimb.2022.869039.