



RESISTENSI ANTHELMINTIKA: PERSPEKTIF PETERNAKAN LAHAN KERING NUSA TENGGARA TIMUR

Aji Winarso

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Kupang, Nusa Tenggara
Timur

*Korespondensi: ajiwinarso@staf.undana.ac.id

Abstrak

Kecacingan merupakan penyakit kronis yang sangat merugikan pada peternakan. Penggunaan anthelmintika adalah bagian yang tidak terpisahkan dalam pengendalian parasit. Penggunaan anthelmintika yang benar perlu diperhatikan untuk menghindari resistensi cacing target terhadap anthelmintika yang digunakan. Makalah ini bertujuan untuk mengulas berkembangnya resistensi anthelmintika, mengulas risiko cepatnya kemunculan resistensi anthelmintika di lahan kering Nusa Tenggara Timur, terutama dalam peternakan ruminansia, dan mengutarakan strategi manajemen guna memperlambat kemunculan resistensi. Resistensi itu muncul ketika suatu jenis/golongan cacing yang biasanya dapat dibasmi dengan anthelmintika tertentu, didapati menyintas dari terapi obat tersebut. Pendapat umum ahli menyatakan bahwa resistensi adalah sifat yang diwariskan secara genetik. Karena diwariskan secara genetik, maka cacing penyintas akan menurunkan sifat resisten kepada generasi selanjutnya. Gen resisten tersebut dimiliki oleh sebagian kecil dari populasi cacing, yang kemudian secara bertahap jumlah kelompok resisten bertambah dalam populasi cacing. Resistensi anthelmintika merupakan ancaman serius yang bisa datang kapan saja, dan akan lebih cepat datang tanpa manajemen yang baik. Upaya untuk memperlambat atau menunda datangnya resistensi adalah mempertahankan proporsi cacing dengan gen resisten tetap rendah dalam populasi.

Kata kunci: *anthelmintika, helminthiasis, kecacingan, resistensi*

Pendahuluan

Parasit gastrointestinal merupakan satu diantara berbagai penyakit infeksius yang harus bisa ditangani oleh dokter hewan (Bowman 2009). Kecacingan menekan kesejahteraan hewan dan produktivitas ternak (De Graef et al. 2013). Dampak dari kecacingan secara ekonomi pada peternakan juga sangat besar (Miller et al. 2012).

Penggunaan anthelmintika adalah bagian yang tidak terpisahkan dalam pengendalian parasit (Preston 2019). Penggunaan anthelmintika secara umum dapat dibagi ke dalam dua tujuan, yaitu tujuan terapi dan tujuan pencegahan (Demessie et al. 2016). Penggunaan anthelmintika yang benar perlu diperhatikan untuk menghindari resistensi cacing target terhadap anthelmintika yang digunakan. Hal ini penting menjadi sorotan mengingat resistensi anthelmintika telah berkembang dan menjadi isu penting di berbagai belahan dunia (Vercruyse et al.



2011; Kaplan & Vidyashankar 2012; Ploeger & Everts 2018). Penurunan produktivitas ternak oleh infeksi parasit subklinis akibat pengobatan yang kurang efektif dengan adanya resistensi anthelmintik telah ditunjukkan oleh Miller et al. (2012). Keadaan akan lebih buruk bila terjadi resistensi terhadap semua anthelmintik yang ada, karena perlu biaya besar dan waktu yang lama untuk menemukan anthelmintik baru yang efektif dan aman diaplikasikan *in vivo*.

Kecacingan sangat sering terjadi terutama di negara tropis. Namun demikian, penyakit kecacingan merupakan masalah umum yang belum disadari peternak di Indonesia dan negara berkembang lainnya. Kondisi kecacingan yang masih terabaikan, berpotensi pada pengendaliannya yang kurang tepat. Terutama pada level peternak dengan latar belakang informasi yang minimal.

Makalah ini bertujuan:

1. mengulas berkembangnya resistensi anthelmintika,
2. mengulas risiko cepatnya kemunculan resistensi anthelmintika di lahan kering Nusa Tenggara Timur, terutama dalam peternakan ruminansia, dan
3. mengutarakan strategi manajemen guna memperlambat kemunculan resistensi.

Jenis Anthelmintika

Anthelmintika adalah senyawa yang digunakan untuk mengobati infeksi cacing parasite dan atau mengeluarkan parasite dari dalam tubuh inang baik dengan cara memingsankan maupun membunuh cacing tersebut tanpa menyebabkan kerusakan berarti pada inangnya (Demessie *et al.* 2016). Anthelmintika modern dikembangkan untuk efektif membunuh cacing dewasa maupun larva. Beberapa golongan yang tersedia di pasaran diantaranya golongan senyawa heterosiklik, golongan Benzimidazole (BZ), golongan Imidazothiazole dan Tetrahydropyrimidine (I-T) serta golongan Macrocyclic Lactones (ML). Benzimidazole merupakan anthelmintika yang paling banyak digunakan di Indonesia karena mudah didapatkan dan berspektrum luas (Haryuningtyas & Beriajaya 2002).

Mekanisme kerja anthelmintika bervariasi (Demessie *et al.* 2016). Senyawa heterosiklik seperti piperazine menghasilkan blokade neuromuscular dengan menghambat reseptor GABA (Bowman 2009) sehingga terjadi paralisis pada otot cacing. Golongan benzimidazole berikatan dengan protein β -tubulin sehingga menghambat pembentukan mikrotubulus dan mengganggu pembelahan sel (Demessie *et al.* 2016). Senyawa BZ memiliki afinitas lebih tinggi kepada tubulin nematode dibandingkan tubulin mamalia, sehingga selektif melawan parasit (Bowman 2009). Golongan I-T bertindak sebagai agonis reseptor nikotinik sehingga menyebabkan kontraksi dan tonik paralisis (Bowman 2009), selanjutnya ketika cacing sudah tidak mampu bergerak, cacing dikeluarkan (Demessie *et al.* 2016). Golongan ML bekerja sebagai antagonis GABA dan juga sebagai potensiator Glutamate-gated Chloride channels. Molekul ML berikatan kuat



dengan reseptor glutamate sehingga terjadi influx ion klorida yang menyebabkan hiperpolarisasi dan mencegah inisiasi / propagasi potensial aksi normal (Bowman 2009). Efek kerja ML bersifat irreversible (Demessie *et al.* 2016) sehingga mengakibatkan paralisis dan kematian parasit (Bowman 2009).

Perkembangan Resistensi Anthelmintika

Resistensi terjadi ketika cacing yang biasanya dapat dieliminasi pada pengobatan dengan senyawa tertentu, ditemukan mampu menyintas dari pengobatan (De Graef *et al.* 2013). Perkembangan resistensi anthelmintika sangat kompleks dan melibatkan banyak faktor (Verma *et al.* 2018). Penjelasan tentang munculnya resistensi, secara umum adalah bahwa resistensi adalah sifat yang diwariskan secara genetik (Cole 1986; De Graef *et al.* 2013; Verma *et al.* 2018). Karena diwariskan secara genetik, maka cacing penyintas akan menurunkan sifat resisten kepada generasi selanjutnya (De Graef *et al.* 2013). Gen resisten tersebut dimiliki oleh sebagian kecil dari populasi cacing, yang kemudian secara bertahap jumlah kelompok resisten bertambah dalam populasi cacing (Cole 1986; Verma *et al.* 2018).

Resistensi mungkin tampak rendah di awal, akan tetapi ketika mencapai angka tertentu, resistensi akan didapati berkembang menurut eksponensial pada terapi selanjutnya (De Graef *et al.* 2013). Anthelmintika dapat memiliki efikasi terhadap 99,9% cacing galur rentan, kemudian sedikit cacing yang menyintas berkembang biak dan mengkontaminasi lingkungan untuk memunculkan generasi selanjutnya (Verma *et al.* 2018). Menurut Verma *et al.* (2018), ada tiga tahapan intrinsik dari seleksi menuju akumulasi galur resisten, yaitu:

- Fase rentan, ketika anthelmintic baru digunakan, proporsi galur resisten sangat rendah;
- Fase intermediet, jumlah individu cacing resisten heterozigot di populasi semakin bertambah;
- Fase resisten; setelah tekanan seleksi yang terus menerus, individu homozigot resisten mendominasi populasi.

Penggunaan golongan anthelmintika tertentu yang sering dan telah berlangsung lama, memungkinkan melimpahnya alel resisten di populasi. Sebagaimana dilaporkan oleh Preston *et al.* (2019), resistensi didapati lebih tinggi terhadap pengobatan dengan grup senyawa anthelmintika lama dibandingkan kepada senyawa anthelmintika baru dan kombinasi. Resistensi pada anthelmintika golongan lama (benzimidazole dan tetrahydropyrimidine) juga lebih banyak dilaporkan di berbagai belahan dunia (Matthews 2014). Namun demikian, sudah banyak pula laporan resistensi terhadap macrocyclic lactone (ivermectin) (Kaplan & Vidyashankar 2012, Geurden *et al.* 2015, Preston 2019).



Tabel 1 Perkembangan resistensi beberapa antelmintika populer (De Graef *et al.* 2013)

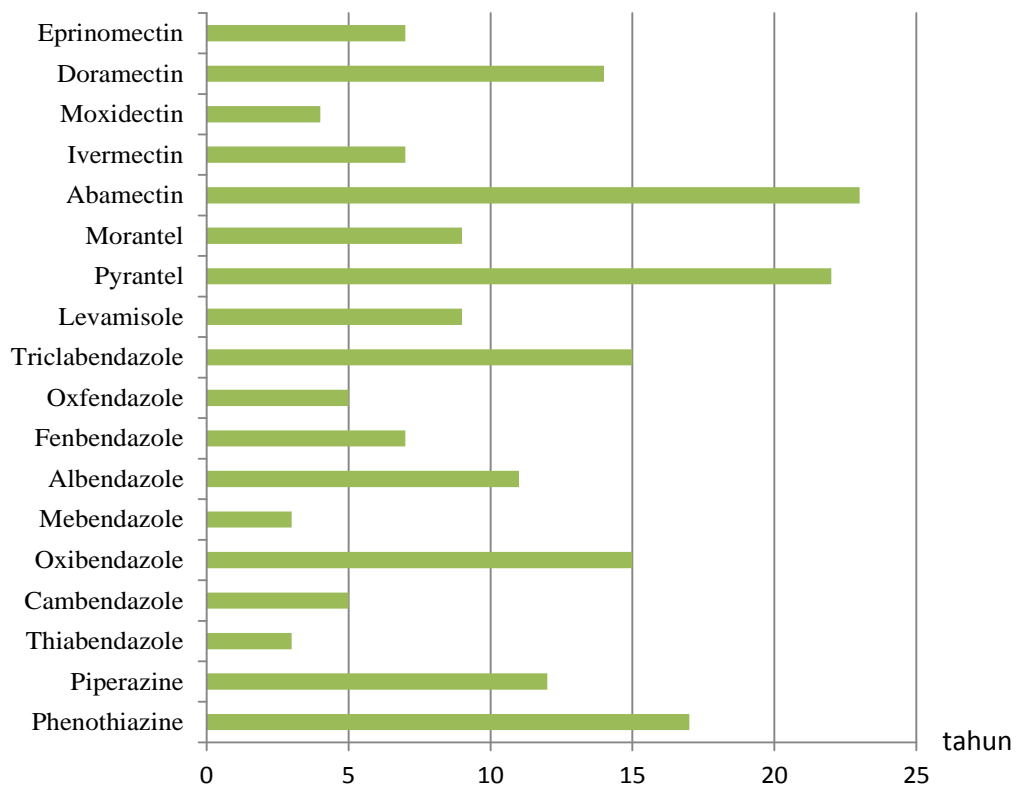
Golongan	Mode aksi	Nama generik	Diperkenalkan tahun	Ditemukan resistensi
Senyawa Heterosiklik	Blokade transmisi dopaminergik Agonis inhibitory GABA-receptor	Phenothiazine	1940	1957
		Piperazine	1954	1966
Benzimidazole	Menghambat polimerisasi mikrotubulus	Thiabendazole	1961	1964
		Cambendazole	1970	1975
		Oxibendazole	1970	1985
		Mebendazole	1972	1975
		Albendazole	1972	1983
		Fenbendazole	1975	1982
		Oxfendazole	1976	1981
		Triclabendazole	1983	1998
Imidazothiazole dan Tetrahydropyrimidine	Agonis reseptor ACh nikotinerjik	Levamisole	1970	1979
		Pyrantel	1974	1996
		Morantel	1970	1979
Macrocyclic lactones	Modulator allosterik untuk glutamate-gated chloride channels	Abamectin	Akhir 1970-an	2001
		Ivermectin	1981	1988
		Moxidectin	1991	1995
		Doramectin	1993	2007
		Eprinomectin	1996	2003

Beberapa faktor yang mempengaruhi perkembangan resistensi (De Graef *et al.* 2013; Verma *et al.* 2018) adalah

1. faktor genetik: parasit memiliki variasi genetik yang tinggi yang merespons secara berbeda terhadap terapi anthelmintika. Namun demikian, resistensi akan lebih cepat terjadi bila sifat resisten diwariskan sebagai gen dominan dibandingkan bila sebagai gen resesif, karena cacing fenotip resisten dapat dihasilkan dari homozigot dan heterozigot.
2. faktor biologi: parasit relatif memiliki waktu siklus yang pendek dan kemampuan proliferasi yang tinggi/ fekunditas tinggi. Parasit yang bersiklus hidup langsung (tanpa inang antara) mungkin lebih cepat mencapai resistensi.
3. manajemen; meliputi frekuensi penggunaan dan pemilihan jenis anthelmintika. Penggunaan satu jenis atau golongan anthelmintika dengan mekanisme kerja yang sama secara sering dan terus-menerus, akan mempercepat munculnya resistensi.
4. dosis subterapeutik: pemberian anthelmintika di bawah ambang terapetiknya (*underdosing*) akan memungkinkan cacing resisten heterozigot untuk menyintas. Demikian pula anthelmintika *long-acting* yang menyisakan

konsentrasi di bawah dosis terapeutik di akhir-akhir waktu hentinya, akan bertindak sama seperti *underdosing*.

5. refugia: refugia adalah populasi parasit yang tidak terpapar anthelmintika (Hodgkinson *et al.* 2019), misalnya larva di lingkungan dan parasite pada hewan yang belum diterapi. Jumlah refugia harus optimal sehingga cukup untuk membanjiri populasi resisten agar proporsinya sangat kecil.



Gambar 1 Durasi efektif beberapa jenis anthelmintika sejak diperkenalkan (dalam tahun)

Deteksi Resistensi Anthelmintika

Kajian efikasi anthelmintika dan deteksi resistensi telah banyak dikembangkan baik berupa kajian secara *in vivo* maupun *in vitro* (De Graef *et al.* 2013; Verma *et al.* 2018). Deteksi secara *in vivo* dapat dilakukan dengan *fecal egg count reduction test* (FECRT) yang mendasarkan pada penurunan jumlah produksi telur dalam tinja dan *controlled efficacy test* yang mendasarkan pada hitungan cacing yang sintas pada kelompok hewan yang diobati dan tidak diobati setelah infeksi buatan. *Controlled efficacy test* merupakan gold standard untuk konfirmasi efikasi, meskipun tidak cocok diaplikasikan di lapangan. Metode deteksi resistensi secara *in vitro* dapat dilakukan dengan *egg hatch assay* (EHA), *larval development assay* (LDA), *larval migration inhibition assay* (LMIA), dan *micro-motility meter test* (MMT).



Pencegahan Resistensi Anthelmintika di Lahan Kering

Pencegahan resistensi pada prinsipnya adalah menunda atau memperlambat datangnya resistensi. Paradigma pengendalian parasit harus berubah menuju pengendalian yang tidak mengandalkan agen kimiawi/anthelmintika itu sendiri. Pendekatan baru non-kimia yang terintegrasi, peningkatan manajemen padang rumput dan praktik peternakan, dan strategi dalam mengelola refugia harus menjadi komponen penting dari program pengendalian parasit berkelanjutan. Meskipun, pendekatan terintegrasi ini jauh lebih rumit dan sulit diimplementasikan (Kaplan & Vidyashankar 2012).

Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk mencegah resistensi anthelmintika di lahan kering, diantaranya:

- Penyuluhan kepada peternak yang utuh; peternak perlu mengetahui tentang kecacingan, pengobatan dan pengendalian kecacingan, termasuk dampak penggunaan anthelmintika yang berujung pada adanya resistensi.
- Penggunaan anthelmintika sesuai dosis yang tepat untuk menghindari *underdosing*.
- Kombinasi anthelmintika dengan mode aksi yang berbeda.
- Mengurangi penggunaan anthelmintika; hal ini untuk mengurangi tekanan seleksi alel resisten.
- Penggunaan anthelmintika strategik; dokter hewan dan peternak harus memperhatikan beberapa hal sebelum melakukan pengobatan, misalnya musim, karena pada musim kemarau akan sangat sedikit paparan larva infeksi. Penggunaan anthelmintika secara terprogram dengan interval waktu tertentu diduga justru menyeleksi alel resisten dalam populasi cacing parasit (Matthews 2014).
- Rotasi anthelmintika; hal ini untuk menghindari penggunaan anthelmintika yang sama dalam interval waktu yang pendek/ berdekatan.
- Menggunakan anthelmintika herbal
- Minimalisasi paparan dan re-infeksi; hal ini dapat dilakukan dengan rotasi padang penggembalaan dan penurunan kepadatan gembala.
- Mempertahankan refugia untuk membanjiri alel resisten dengan alel rentan. Hal ini dapat dilakukan dengan pengobatan secara selektif (targeted selective treatment) (Verma *et al.* 2018; Leathwick *et al.* 2019), hewan dengan infeksi berat saja yang diobati. Pada populasi kambing dan domba, seleksi dapat dibantu menggunakan FAMACHA (Verma *et al.* 2018). Hewan yang terinfeksi ringan atau subklinis dapat berperan sebagai konservasi refugia (De Graef *et al.* 2013).



Simpulan

Resistensi anthelmintika merupakan ancaman serius yang bisa datang kapan saja, dan akan lebih cepat datang tanpa manajemen yang baik. Upaya untuk memperlambat atau menunda datangnya resistensi adalah mempertahankan proporsi cacing dengan gen resisten tetap rendah dalam populasi.

Ucapan Terima Kasih

Penyaji menyampaikan terima kasih kepada Panitia Seminar Nasional VII FKH Undana dan Pimpinan FKH Undana atas kesempatan yang telah diberikan. Penyaji juga menyampaikan terima kasih kepada sejawat Bradley John O'Hagan, B.VSc (Hons), MANZCVS atas masukan dan koreksinya dalam penyusunan makalah ini.

Daftar Pustaka

- Bowman DD. 2009. *Georgis' Parasitology for Veterinarians*. 9th ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- [CMPV EMA] Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, European Medicines Agency. 2017. Reflection paper on anthelmintic resistance. London: European Medicines Agency.
- Cole VG. 1986. *Animal Health in Australia: Helminth Parasites of Sheep and Cattle*. Canberra: Australian Government Publishing Service. Hal: 177-182.
- De Graef J, Claerebout E, Geldhof P. 2013. Anthelmintic resistance of gastrointestinal cattle nematodes. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*; 82: 113-123.
- Demessie Y, Seyoum Z, Getnet K, Yitbarek D. 2016. Anthelmintics Resistance Against Gastrointestinal Nematodes of Sheep: A Review. *World Journal of Agricultural Sciences*; 12 (4): 245-253. DOI: 10.5829/idosi.wjas.2016.12.4.23761
- Geurden T, Chartier C, Fanke J, di Regalbono AF, Traversa D, *et al.* 2015. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 5: 163–171.
- Haryuningtyas D, Beriajaya. 2002. Metode Deteksi Resistensi terhadap Antelmintik pada Domba dan Kambing. *Wartazoa*; 12 (2): 72-79.
- Hodgkinson JE, Kaplan RM, Kenyon F, Morgan ER, Park AW, *et al.* 2019. Refugia and anthelmintic resistance: Concepts and challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 10: 51–57.
- Kaplan RM, Vidyashankar AN. 2012. An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*; 186: 70–78
- Leathwick DM, Sauermann CW, Nielsen MK. 2019. Managing anthelmintic resistance in cyathostomin parasites: Investigating the benefits of refugia-based strategies. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 10: 118–124.



- Matthews JB. 2014. Anthelmintic resistance in equine nematodes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 4: 310–315.
- Miller CM, Waghorn TS, Leathwick DM, Candy PM, Oliver AMB, Watson TG. 2012. The production cost of anthelmintic resistance in lambs. *Veterinary Parasitology*; 186: 376–381.
- Ploeger HW, Everts RR. 2018. Alarming levels of anthelmintic resistance against gastrointestinal nematodes in sheep in the Netherlands. *Veterinary Parasitology*; 262: 11–15
- Preston S, Piedrafita D, Sandeman M, Cotton S. 2019. The current status of anthelmintic resistance in a temperate region of Australia; implications for small ruminant farm management. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*; 17: 100313.
- Vercruysse J, Albonico M, Behnke JM, Kotze AC, Prichard RK, McCarthy JS, Montresor A, Levecke B. 2011. Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 1: 14–27.
- Verma R, Lata K, Das G. 2018. An overview of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of livestock and its management: India perspectives. *International Journal of Chemical Studies*; 6(2): 1755-1762.