

Efek Amodiaquine Terhadap Infeksi *Brugia pahangi* pada *Aedes togoi*¹⁾

Oleh: Sugeng Juwono Mardihusodo

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Sugeng Juwono Mardihusodo — *Effects of amodiaquine on Brugia pahangi infection in Aedes togoi*

A primary screening of amodiaquine as a filaricide using *Brugia pahangi* — *Aedes togoi* model infection was carried out. The drug dissolved in 10% sucrose — water solution in the concentrations of 100 mg%, 200 mg% and 400 mg% fed *ad libitum* to the uninfected and infected mosquitoes for 4, 8 and 12 days showed definite insecticidal and filaricidal activities.

Key words: primary filaricide screening — amodiaquine — *Brugia pahangi* — *Aedes togoi* model infection — filariasis — parasitology

PENGANTAR

Amodiaquine atau 7-chloro-4-(3-diaethylaminomethyl-4-hydroxyaniline) quinoline sudah lama dikenal sebagai obat anti-malaria yang efektif. Bahkan kemudian senyawa tersebut telah dimasukkan dalam daftar obat-obat filarisida baru oleh Komite Ahli Filariasis WHO (1974) yang diharapkan sebagai calon pengganti diethylcarbamazine (DEC) untuk kemoterapi filariasis pada manusia. Hal ini didasarkan atas hasil penelitian beberapa ahli seperti Thomson *et al.* (1968), Elslager *et al.* (1969), dan Lamler *et al.* (1971) yang menunjukkan, bahwa senyawa kimia itu bersifat makrofilarisidal terhadap *Litomosoides carinii* pada tikus Mongolia, *Meriones unguiculatus*, dan tikus kapas, *Sigmodon hispidus*. Kesan yang sama juga didapat oleh McMahon (1979) yang telah melakukan uji coba klinik obat itu pada penderita yang positif dengan infeksi *Wuchereria bancrofti*, bila dosis total obat yang diberikan mencapai 40 mg per kg berat badan.

Belum diketahui secara terperinci apakah amodiaquine berkhasiat juga terhadap bentuk perkembangan cacing filaria dalam tubuh nyamuk, karena itu diteliti apa dan bagaimana efek obat tersebut dengan menggunakan *Brugia pahangi* — *Aedes togoi* sebagai infeksi model yang dikerjakan di Mahidol University Faculty of Tropical Medicine, Bangkok.

1) Disajikan dalam Kongres Nasional Perhimpunan Pemberantasan Penyakit Parasit Indonesia (P4I) II dan Seminar Nasional Parasitologi III di Bandung, tanggal 28 — 30 Agustus 1983.

BAHAN DAN CARA KERJA

Nyamuk yang dipakai sebagai vektor laboratorium adalah *Aedes togoi* yang sangat mudah dikenai infeksi *Brugia* dan cacing filaria lain (Ramachandran, 1963). Koloni nyamuk dipertahankan menurut cara yang dianjurkan oleh Gerberg (1970) dalam insektarium dengan temperatur $25 \pm 3^\circ\text{C}$ dan kelembaban udara $85 \pm 5\%$.

Sebagai sumber infeksi *B. pahangi* untuk *Ae. togoi* adalah seekor kucing yang diinfeksi secara percobaan dengan tingkat kepadatan mikrofilaria 8,7—14,3 atau rata-rata $12,2 \pm 0,6$ ekor per mm^3 darah tepi.

Obat yang diuji coba adalah amodiaquine (Camoquine[®], Parke Davis) yang dicampur dengan larutan sukrosa 10% dalam berbagai konsentrasi: 0 mg%, 100 mg%, 200 mg% dan 400 mg%, yang masing-masing dimaksudkan sebagai pembanding (kontrol), larutan obat dosis rendah, sedang dan tinggi.

Caranya: nyamuk umur 4—7 hari yang telah dibiarkan menggigit dan kenyang darah kucing tanpa atau dengan infeksi *B. pahangi* dibagi dalam beberapa *paper cups*, masing-masing diisi 50 ekor, dan dikelompokkan dengan perlakuan yang berbeda. Obat dicampurkan dalam air sukrosa 10% dan diberikan secara langsung *ad libitum* dengan membiarkan nyamuk menghisapnya dari seumpal kapas yang dicelupkan dalam larutan obat itu dan diganti setiap hari dengan yang baru, demikian selanjutnya sampai percobaan diakhiri pada hari keempat, delapan dan dua belas.

Dalam jangka waktu itu jumlah nyamuk yang mati dicatat dan dijumlahkan sebagai Angka Kematian (AK) nyamuk yang diteliti. Setelah 4, 8 dan 12 hari, nyamuk yang masih hidup dibedah, dicatat jumlah yang positif dengan larva, dan larva yang infeksi *B. pahangi* berturut-turut sebagai Angka Infeksi (AI) dan Angka Intektif (AI_n), jumlah stadium larva (L_1 , L_2 dan L_3) masing-masing dalam bagian tubuh nyamuk: caput, thorax dan abdomen. Diukur panjang dan diameter (lebar) sejumlah bentuk larva dengan bantuan *camera lucida*.

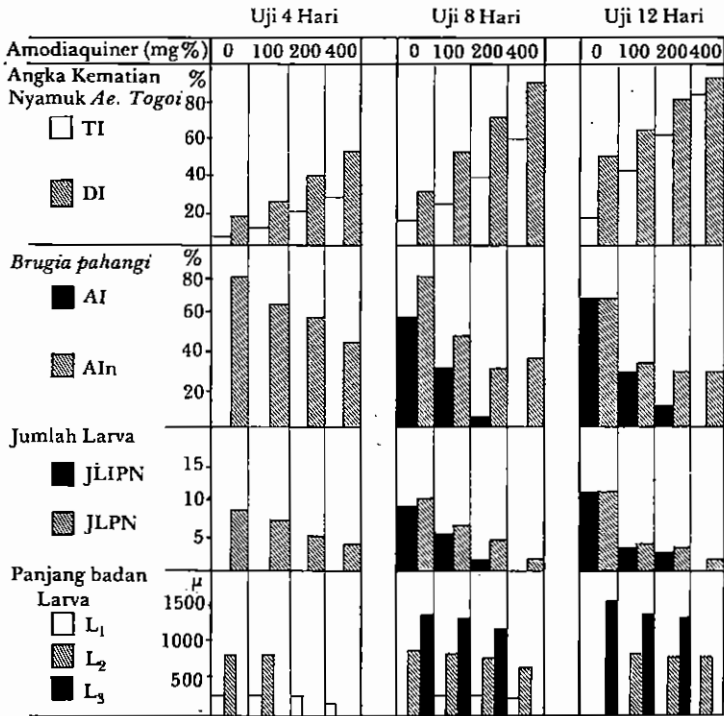
Tiap-tiap percobaan dilakukan dua kali, dan hasilnya dibuat rata-rata.

HASIL

1. Uji coba empat hari

Dari pengamatan efek amodiaquine terhadap *Ae. togoi* tanpa infeksi diketahui bahwa Angka Kematian (AK) nyamuk yang menghisap larutan obat bertambah secara bermakna ($P < 0,005$). Yang tak mendapat obat AK 4%, sedang yang dipelihara dengan larutan obat dosis 100, 200 dan 400 mg% jumlah yang mati berturut-turut 10%, 17% dan 25% (TABEL 1 dan GAMBAR 1).

Adanya infeksi dengan *B. pahangi* pada *Ae. togoi* nampak mengakibatkan bertambahnya AK nyamuk, misalnya: 16% dibandingkan dengan hanya 4% pada nyamuk yang tak diinfeksi ($P < 0,05$). Pemeliharaan nyamuk yang diinfeksi dengan larutan amodiaquine 100, 200 dan 400 mg% berakibat meningkatnya AK nyamuk secara bermakna berturut-turut sampai 24%, 38% dan 52% ($P < 0,05$) (TABEL 1 dan GAMBAR 1).



GAMBAR 1. — Efek amodiaquine terhadap infeksi *Brugia pahangi* pada *Aedes togoi*. Tanpa infeksi (TI); Dengan infeksi (DI); Angka Infeksi (AI); Angka Infektif (AIn); Jumlah Larva Infektif Per Nyamuk (JLIPN); Jumlah Larva Per Nyamuk (JLPN); Stadium Larva ke-1 (L₁), ke-2 (L₂), dan ke-3 (L₃).

TABEL 1. — Efek berbagai dosis amodiaquine pada Angka Kematian (AK) *Ae. togoi* yang tanpa dan dengan infeksi *B. pahangi* dipelihara dalam insektarium selama 4 hari setelah diberi makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P₁ & P₂) masing-masing 100 ekor nyamuk.

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
<i>Tanpa infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P ₁	3	8	16	26
	P ₂	5	11	18	24
	\bar{x}	4,0	10,0	17,0	25,0
	AK ¹⁾ (%)	4,0	10,0	17,0	25,0
<i>Dengan infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P ₁	15	24	39	50
	P ₂	17	24	37	54
	\bar{x}	16	24	38	52
	AK ²⁾ (%)	16,0	24,0	38,0	52,0
χ^2		8,000	6,945	11,059	15,394
P		< 0,005	< 0,01	< 0,005	< 0,005

AK¹⁾: $\chi^2 = 20,432$; db = 3; P < 0,005

AK²⁾: $\chi^2 = 34,416$; db = 3; P < 0,005

Amodiaquine menunjukkan efek merusak terhadap perkembangan larva *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* (TABEL 2 dan GAMBAR 1). Ternyata bahwa dalam kelompok nyamuk yang diberi obat perkembangan larva stadium 1 (L_1) ke stadium 3 (L_3) sangat terhambat, terutama yang diberi dosis obat 200 dan 400 mg%. Angka Infeksi (AI) menurun secara bermakna pada kelompok yang diobati ($P < 0,05$). Pada nyamuk yang dipelihara dengan larutan amodiaquine 100, 200 dan 400 mg% AI berturut-turut 65,8%, 59,7% dan 45,8%, sedangkan pada pembandingan 83,3%.

TABEL 2. — Efek berbagai dosis amodiaquine pada perkembangan larvae *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* yang dipelihara 4 hari setelah menghisap darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>	Dosis Obat (mg%)				
	0	100	200	400	
Jumlah nyamuk bedah	P_1	85	76	61	50
	P_2	83	76	63	46
	\bar{x}	84	76	62	48
Jumlah nyamuk dengan larva filaria Stadium I (L_1)	P_1	64	53	34	24
	P_2	55	52	40	20
	\bar{x}	60	52	37	22
	%	71,4	60,4	59,7	45,8
Stadium II (L_2)	P_1	8	4	0	0
	P_2	12	2	0	0
	\bar{x}	10	3	0	0
Stadium III (L_3)	%	11,9	3,9	0	0
	P_1	0	0	0	0
	P_2	0	0	0	0
	\bar{x}	0	0	0	0
Semua stadia	% ¹⁾	0	0	0	0
	P_1	72	57	34	24
	P_2	67	53	40	20
	\bar{x}	70	55	37	22
	% ²⁾	83,3	65,8	57,7	45,8

1) Angka Infektif (AI_n): $\chi^2 = -$; db = --; P -

2) Angka Infeksi (AI) : $\chi^2 = 22,648$; db = 3; $P < 0,005$

Selama masa inkubasi ini semua larvae pada kedua kelompok nyamuk masih berkembang dalam otot thorax (TABEL 3). Tidak ada perbedaan bermakna dalam jumlah larva per nyamuk (JLPN) yang diinfeksi dari kelompok yang diberi obat 100 mg% dibandingkan dengan pada pembandingan, yaitu berturut-turut 6,1 dan 8,3. Namun, kelompok nyamuk lain yang mendapat larutan obat 200 dan 400 mg% JLPN yang diinfeksi berturut-turut 4,7 dan 3,5, yang sangat berbeda dari apa yang didapat pada kelompok kontrol ($P < 0,01$) (TABEL 3 dan GAMBAR 1).

TABEL 3. — Distribusi larva *B. pahangi* stadium I (L_1), stadium II (L_2), dan stadium III (L_3) dalam tubuh *Ae. togoi* dipelihara dengan berbagai konsentrasi amodiaquine selama 4 hari setelah mendapat makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dengan larva	P_1	72	57	34	24
	P_2	67	53	40	20
	\bar{x}	70	55	37	22
Jumlah larva <i>B. pahangi</i> dalam tubuh <i>Ae. togoi</i>					
Caput	P_1	—	—	—	—
	P_2	—	—	—	—
Thorax Stadium I (L_1)	P_1	512	303	160	73
	P_2	441	306	182	77
	\bar{x}	479	305	171	75
	%	82,4	91,0	100	100
Stadium II (L_2)	P_1	80	10	—	—
	P_2	124	51	—	—
	\bar{x}	102	31	—	—
	%	17,6	9,0	—	—
Stadium III (L_3)	P_1	—	—	—	—
	P_2	—	—	—	—
Abdomen	P_1	—	—	—	—
	P_2	—	—	—	—
Semua Bagian	P_1	592	313	160	73
	P_2	570	357	182	77
	\bar{x}	531	335	171	75
	%	100	100	100	100
Jumlah larva per nyamuk (JLPN) terinfeksi					
	P_1	8,2	5,5	4,7	3,0
	P_2	8,5	6,7	4,6	3,9
	\bar{x}	8,4	6,1	4,7	3,5
	t	—	3,630	23,401	10,330
	P	—	> 0,05	< 0,01	< 0,01

Pengamatan pertumbuhan larvae *B. pahangi* disajikan dalam (TABEL 4 dan GAMBAR 1). Tidak didapat perbedaan bermakna dalam hal ukuran larva L_1 dalam nyamuk kelompok kontrol dan yang diberi larutan amodiaquine 100 dan 200 mg%; berturut-turut adalah $261,8 \pm 60,4 \times 24,1 \pm 1,4 \mu$, $244,9 \pm 57,1 \times 23,9 \pm 1,5 \mu$. Dosis tinggi amodiaquine (400 mg%) nampaknya mempengaruhi pertumbuhan L_1 dalam nyamuk, ukurannya adalah $225,4 \pm 29,9 \times 22,3 \pm 1,5 \mu$, yang berbeda secara bermakna dari yang didapat dalam kelompok kontrol. Pertumbuhan L_2 dalam nyamuk yang diberi larutan amodiaquine 100 mg% nampak tidak dipengaruhi. Ukuran L_2 dalam nyamuk kelompok tersebut adalah $751,5 \pm 57,5 \times 28,6 \pm 1,3 \mu$, sedangkan yang dalam kelompok kontrol $819,0 \pm 61,1 \times 31,7 \pm 1,5 \mu$.

TABEL 4. — Ukuran larva *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* yang dipelihara dengan berbagai konsentrasi amodiaquine selama 4 hari setelah diberi makanan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 dan P_2)

Dosis Obat (mg%)	0		100		200		400	
	n	Panjang	n	Panjang	n	Panjang	n	Panjang
		Lebar		Lebar		Lebar		Lebar
Stadium I								
P_1	50	$268,7 \pm 61,3$	50	$249,3 \pm 61,7$	50	$241,9 \pm 48,6$	50	$229,8 \pm 39,2$
		$24,2 \pm 1,5$		$24,3 \pm 1,6$		$23,6 \pm 1,3$		$22,4 \pm 1,4$
P_2	50	$254,8 \pm 59,4$	50	$240,1 \pm 52,4$	50	$236,1 \pm 52,8$	50	$221,0 \pm 20,6$
		$24,0 \pm 1,6$		$23,1 \pm 1,4$		$23,0 \pm 1,3$		$22,1 \pm 1,5$
Rata-rata		$261,8 \pm 60,4$		$244,9 \pm 57,1$		$239,0 \pm 40,7$		$225,4 \pm 29,9$
		$24,1 \pm 1,4$		$23,7 \pm 1,5$		$23,3 \pm 1,3$		$22,3 \pm 1,5$
t	—			2,177		3,0209		4,419
				($p > 0,05$)		($p > 0,05$)		($p < 0,05$)
Stadium II								
P_1	50	$825,4 \pm 65,8$	50	$710,6 \pm 62,4$	—	—	—	—
		$32,6 \pm 1,4$		$29,6 \pm 1,4$				
P_2	50	$812,5 \pm 56,4$	51	$791,3 \pm 52,5$	—	—	—	—
		$30,8 \pm 1,6$		$27,5 \pm 1,2$				
Rata-rata		$819,0 \pm 61,7$		$751,5 \pm 57,5$	—	—	—	—
		$31,7 \pm 1,5$		$28,6 \pm 1,3$				
t	—			1,632		—		—
				($p > 0,05$)		—		—
Stadium III								
P_1	—		—		—		—	
P_2	—		—		—		—	

2. Uji coba delapan hari

Pemeliharaan *Ae. togoi* tanpa infeksi dengan dosis obat 100, 200 dan 400 mg% berakibat bertambahnya AK nyamuk berturut-turut sampai 22%, 36% dan 59% (TABEL 5 dan GAMBAR 1). Ini nyata lebih tinggi dari AK nyamuk kontrol yang hanya sampai 13% ($P < 0,005$).

Dari pengamatan nyamuk *Ae. togoi* yang diinfeksi didapat bahwa adanya infeksi memperbesar AK nyamuk, misalnya 29% dibanding dengan 13% pada kelompok yang tanpa infeksi ($P < 0,05$). Penambahan amodiaquine ke dalam larutan gula meningkatkan AK nyamuk yang terinfeksi berturut-turut sampai 51%, 70% dan 89%. Pertambahan tersebut sangat bermakna ($P < 0,005$).

Amodiaquine menunjukkan efek yang nyata terhadap perkembangan larvae *B. pahangi* dalam nyamuk *Ae. togoi*. Sangat lebih rendah jumlah larvae yang berkembang menjadi L_3 dalam nyamuk yang mendapat obat, sebaliknya jauh lebih banyak larvae yang masih dalam stadium 1 dan 2, terutama yang di-

TABEL 5. — Efek berbagai dosis amodiaquine pada Angka Kematian (AK) *Ae. togoi* yang tanpa dan dengan infeksi *B. pahangi* dipelihara dalam insektarium selama 8 hari setelah diberi makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2) masing-masing 100 ekor nyamuk

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
<i>Tanpa infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P_1	15	21	25	62
	P_2	11	23	37	56
	\bar{x}	13,0	22,0	36,0	59,0
	AK ¹⁾ (%)	13,0	22,0	36,0	59,0
<i>Dengan infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P_1	31	51	66	37
	P_2	27	51	74	91
	\bar{x}	29,0	51,0	70,0	89,0
	AK ²⁾ (%)	29,0	51,0	70,0	89,0
	χ^2	7,715	18,143	23,204	23,389
	P	< 0,05	< 0,005	< 0,005	< 0,005

AK¹⁾: $\chi^2 = 54,929$; db = 3; $P < 0,005$

AK²⁾: $\chi^2 = 82,445$; db = 3; $P < 0,005$

beri dosis 200 dan 400 mg%. AI dan AIn nyata lebih rendah dari yang didapat dalam nyamuk kelompok kontrol ($P < 0,005$). AI kelompok kontrol 83,1%, sedang yang pada kelompok perlakuan dengan larutan obat 100, 200 dan 400 mg% berturut-turut 46,9%, 30,0% dan 36,4%. AIn nyamuk yang tanpa obat 60,6%, sedangkan pada kelompok nyamuk perlakuan dengan larutan obat 100, 200 dan 400 mg% berturut-turut adalah 30,6%, 6,7% dan 0% (TABEL 6 dan GAMBAR 1).

Dari pengamatan pada penyebaran larvae *B. pahangi* dalam tubuh *Ae. togoi* didapat dalam kelompok kontrol 82,4% total larvae masih ada dalam thorax, sedangkan hanya sebagian kecil, 13,7% dan 3,9%, ada dalam caput dan abdomen (TABEL 7 dan 8). Dalam kelompok nyamuk yang diberi amodiaquine 100 mg%, 95,4% larvae masih terdapat dalam thorax, sedangkan yang 1,5% dan 3,0% berturut-turut dalam caput dan abdomen. Untuk kelompok nyamuk yang dipelihara dengan larutan obat 200 mg% tidak dijumpai larvae dalam caput, sedangkan yang 6,3% dalam abdomen dan sisanya dalam thorax. Tidak ditemukan larvae migrasi keluar dari otot thorax pada nyamuk yang diberi obat 400 mg% selama 8 hari.

JLPN yang diinfeksi dan diberi obat, makanannya lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan yang didapat pada kontrol ($0,05 > P > 0,01$). JLPN kelompok kontrol 9,5, sedangkan pada kelompok nyamuk yang dipelihara dengan larutan obat 100, 200 dan 400 mg% JLPN berturut-turut adalah 5,7, 3,9 dan 1,5. Demikian pula jumlah larvae infektif per nyamuk (JLIPN) yang mendapat larutan obat 100, 200 dan 400 mg% berturut-turut 4,9, 1,4 dan 0, yang jelas lebih rendah ($P < 0,05$) daripada kelompok kontrol 8,5 (TABEL 7 dan 8, dan GAMBAR 1).

TABEL 6. — Efek berbagai konsentrasi amodiaquine pada perkembangan larva *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* dipelihara selama 8 hari setelah diberi darah kucing. Diamati pada 2 kali percobaan (P₁ & P₂)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dibedah	P ₁	69	49	34	13
	P ₂	73	49	26	8
	\bar{x}	71	49	30	11
Jumlah nyamuk dengan larva filaria					
Stadium I (L ₁)	P ₁	—	0	5	4
	P ₂	—	2	5	2
	\bar{x}	—	1	5	3
	%	—	2,0	16,7	27,3
Stadium II (L ₂)	P ₁	13	8	3	1
	P ₂	19	6	1	1
	\bar{x}	16	7	2	1
	%	22,5	14,3	6,7	9,1
Stadium III (L ₃)	P ₁	44	16	4	0
	P ₂	38	14	0	0
	\bar{x}	43	15	2	0
	% ¹⁾	60,6	30,6	6,7	0
Semua stadia	P ₁	57	24	12	5
	P ₂	61	22	6	3
	\bar{x}	59	23	9	4
	% ²⁾	83,1	46,9	30,0	36,4

1) Angka Infeksi (AI_n): $\chi^2 = 41,235$; db = 3; P < 0,005

2) Angka Infeksi (AI): $\chi^2 = 33,575$; db = 3; P < 0,005

Pemberian amodiaquine nampak menunjukkan efek terhadap pertumbuhan larvae *B. pahangi* pada *Ae. togoi* (TABEL 9 dan GAMBAR 1). Ukuran L₂ yang ditemukan dalam nyamuk yang diberi obat 100, 200 dan 400 mg% berturut-turut adalah $788,5 \pm 52,9 \times 30,0 \pm 1,5 \mu$, $726,0 \pm 53,0 \times 29,1 \pm 1,5 \mu$, dan $660,3 \pm 37,0 \times 28,5 \pm 1,5 \mu$, sedangkan yang terdapat dalam nyamuk kelompok kontrol adalah $857,2 \pm 61,9 \times 31,6 \pm 1,6 \mu$, yang berbeda secara bermakna dari yang ada dalam kelompok perlakuan. Pertumbuhan L₃ nampak terpengaruh juga karena pengobatan. Ukuran larva L₃ dalam nyamuk kontrol adalah $1432,6 \pm 50,5 \times 24,2 \pm 1,2 \mu$, yang lebih besar (P < 0,05) daripada yang terdapat dalam nyamuk yang menghisap obat dosis 100 dan 200 mg%, yaitu berturut-turut $1330,0 \pm 43,3 \times 24,3 \pm 1,4 \mu$, dan $1247,9 \pm 42,9 \times 23,9 \pm 1,3 \mu$.

3. Uji coba dua belas hari

Dari percobaan dengan nyamuk *Ae. togoi* yang tanpa infeksi didapat AK nyamuk yang dipelihara dengan obat 100, 200 dan 400 mg% bertambah secara bermakna berturut-turut sampai 41%, 62%, dan 84% (P < 0,005) (TABEL 10 dan GAMBAR 1).

TABEL 7. — Distribusi larva *B. pahangi* stadium I (L_1), stadium II (L_2) dan stadium III (L_3) dalam tubuh nyamuk *Ae. togoi* yang dipelihara dengan berbagai konsentrasi amodiaquine selama 8 hari setelah diberi darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dengan larva	P_1	57	24	12	5
	P_2	61	22	6	3
	\bar{x}	59	23	9	4
Jumlah larva <i>B. pahangi</i> dalam tubuh <i>Ae. togoi</i>					
Caput (L_3)					
	P_1	75	1	—	—
	P_2	79	3	—	—
	\bar{x}	77	2	—	—
	%	13,7	15,0	—	—
Thorax Stadium I (L_1)					
	P_1	—	16	16	4
	P_2	—	8	8	2
	\bar{x}	—	12	12	3
	%	—	9,2	37,5	50,0
Stadium II (L_2)					
	P_1	36	10	12	3
	P_2	58	4	8	3
	\bar{x}	47	7	10	3
	%	10,2	5,3	31,3	50,0
Stadium III (L_3)					
	P_1	404	—	3	—
	P_2	406	—	11	—
	\bar{x}	405	—	8	—
	%	73,2	—	25,0	—
Abdomen (L_3)					
	P_1	32	5	2	—
	P_2	32	3	2	—
	\bar{x}	32	4	2	—
	%	3,9	3,0	6,3	—
Semua bagian					
	P_1	557	136	35	7
	P_2	565	126	29	5
	\bar{x}	561	131	32	6
	%	100	100	100	100
Jumlah larva per nyamuk terinfeksi (JLPN)					
	P_1	9,8	5,7	2,9	1,4
	P_2	9,2	5,7	4,8	1,6
	\bar{x}	9,5	5,7	3,9	1,5
	t	—	12,7	9,678	25,298
	p	—	< 0,01	< 0,025	< 0,05

Adanya infeksi *B. pahangi* pada *Ae. togoi* nampak memperbesar AK nyamuk, misalnya 48% dibandingkan dengan 15% pada kelompok tanpa infeksi ($P < 0,005$). Pemberian makan larutan amodiaquine 100, 200 dan 400 mg% mengakibatkan pertambahan AK secara bermakna ($P < 0,005$) nyamuk berturut-turut sampai 65%, 82%, dan 93% (TABEL 10 dan GAMBAR 1).

TABEL 8. — Distribusi larva infeksi *B. pahangi* dalam tubuh *Ae. togoi* yang dipelihara dengan berbagai konsentrasi amodiaquine selama 8 hari setelah diberi darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dengan larva	P_1	57	24	12	—
	P_2	61	22	6	—
	\bar{x}	59	23	9	—
Jumlah larva <i>B. pahangi</i> dalam tubuh <i>Ae. togoi</i>					
Caput (L_3)					
	P_1	75	1	—	—
	P_2	79	3	—	—
	\bar{x}	77	2	—	—
	%	15,3	1,8	—	—
Thorax (L_3)					
	P_1	404	104	5	—
	P_2	406	109	11	—
	\bar{x}	405	106	8	—
	%	80,4	94,6	80,0	—
Abdomen (L_3)					
	P_1	22	5	2	—
	P_2	22	3	2	—
	\bar{x}	22	4	2	—
	%	4,4	3,6	20,0	—
Semua bagian					
	P_1	501	110	7	—
	P_2	507	114	13	—
	\bar{x}	504	112	10	—
	%	100	100	100	—
Jumlah larva infeksi per nyamuk terinfeksi (JLIPN)					
	P_1	8,7	4,6	0,6	—
	P_2	8,3	5,2	2,2	—
	\bar{x}	8,5	4,9	1,4	—
	t	—	9,347	18,309	—
	p	—	< 0,02	< 0,05	—

Penghambatan perkembangan larva *B. pahangi* dalam nyamuk *Ae. togoi* karena pemberian amodiaquine terlihat dalam masa inkubasi ini (TABEL 11). Dalam kelompok nyamuk pembeding semua larvae telah berkembang menjadi larvae infeksi, tetapi dalam kelompok perlakuan beberapa larvae masih dalam stadium II (yaitu yang diberi larutan amodiaquine 100 mg%), atau dalam stadium I dan II (yang diberi larutan obat 200 mg%), dan bahkan hanya dalam stadium I dan II (yang diberi 400 mg%). AI dan juga AIn jauh lebih rendah ($P < 0,005$) dalam kelompok perlakuan dibandingkan dengan yang kelompok pembeding. Dalam kelompok yang diberi larutan obat 100, 200 dan 400 mg% AI berturut-turut 34,3%, 27,8% dan 28,6%, sedangkan dalam kelompok kontrol AI 69,2%. AIn dalam kelompok kontrol 69,2%, sedangkan dalam kelompok yang mendapat larutan obat 100, 200 dan 400 mg% berturut-turut 28,6%, 11,1% dan 0% (TABEL 11 dan GAMBAR 1).

TABEL 9. — Ukuran larva *B. pahangi* dalam nyamuk *Ae. togoi* dipelihara dengan berbagai dosis amodiaquine selama 8 hari setelah diberi makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Dosis Obat (mg%)	0		100		200		400	
	n	Panjang Lebar	n	Panjang Lebar	n	Panjang Lebar	n	Panjang Lebar
Stadium I								
P_1	—	—	16	$315,4 \pm 60,3$ $24,9 \pm 1,5$	16	$291,2 \pm 64,5$ $24,3 \pm 1,4$	4	$269,8 \pm 43,7$ $24,0 \pm 1,3$
P_2	—	—	8	$335,2 \pm 65,1$ $24,7 \pm 1,7$	8	$286,7 \pm 56,8$ $24,1 \pm 1,4$	2	$262,3 \pm 48,9$ $23,8 \pm 0,4$
Rata-rata	—	—	—	$325,3 \pm 62,7$ $24,8 \pm 1,6$	—	$289,0 \pm 60,7$ $24,2 \pm 1,4$	—	$266,1 \pm 46,3$ $23,9 \pm 1,4$
t	—	—	—	—	—	—	—	—
Stadium II								
P_1	56	$867,5 \pm 62,3$ $32,1 \pm 1,6$	10	$780,7 \pm 50,2$ $20,2 \pm 1,4$	12	$721,4 \pm 52,4$ $29,2 \pm 1,4$	3	$667,2 \pm 41,8$ $28,9 \pm 1,4$
P_2	58	$846,9 \pm 61,4$ $30,6 \pm 1,5$	4	$796,3 \pm 55,6$ $39,5 \pm 1,5$	8	$730,5 \pm 53,6$ $29,0 \pm 1,5$	3	$653,4 \pm 32,2$ $28,1 \pm 1,5$
Rata-rata	—	$857,2 \pm 61,9$ $31,4 \pm 1,6$	—	$788,5 \pm 52,9$ $30,0 \pm 0,5$	—	$726,0 \pm 53,0$ $29,1 \pm 1,5$	—	$660,3 \pm 37,0$ $28,5 \pm 1,5$
t	—	—	—	5,317 ($P < 0,05$)	—	7,959 ($P < 0,01$)	—	15,882 ($P < 0,01$)
Stadium III								
P_1	56	$1454,8 \pm 52,3$ $24,2 \pm 1,3$	50	$1316,4 \pm 42,8$ $24,3 \pm 1,4$	5	$1210,3 \pm 48,2$ $24,1 \pm 1,4$	—	—
P_2	58	$1410,4 \pm 48,6$ $24,4 \pm 1,3$	—	$1349,6 \pm 43,7$ $24,2 \pm 1,3$	11	$1255,4 \pm 36,8$ $23,6 \pm 1,2$	—	—
Rata-rata	—	$1432,6 \pm 50,5$ $24,3 \pm 1,3$	—	$1333,0 \pm 43,3$ $24,3 \pm 1,4$	—	$1232,9 \pm 42,5$ $23,9 \pm 1,3$	—	—
t	—	—	—	3,593 ($P > 0,05$)	—	6,312 ($P < 0,05$)	—	—

Pemberian amodiaquine nampak menghambat migrasi sebagian larva *B. pahangi* dalam nyamuk *Ae. togoi* (TABEL 12). Dalam kelompok kontrol 69,7% jumlah larva telah migrasi ke kepala, tetapi hanya 26,8% dan 7,1% jumlah larva yang didapat dalam kelompok nyamuk yang menghisap obat 100 dan 200 mg% JLPN terinfeksi yang diperlakukan nyata menurun ($P < 0,05$); pada konsentrasi 100, 200 dan 400 mg% amodiaquine JLPN berturut-turut 3,5; 3,1 dan 1,5 (TABEL 12 dan GAMBAR 1). Juga JLPN terinfeksi dan diberi makan larutan obat nampak berkurang secara bermakna ($P < 0,05$). Dalam kelompok kontrol JLPN sebesar 9,9, sedangkan dalam kelompok nyamuk yang diberi larutan obat 100 dan 200 mg% JLPN berturut-turut 3,2 dan 2,6 (TABEL 13 dan GAMBAR 1).

TABEL 10. — Efek berbagai dosis amodiaquine pada Angka Kematian (AK) *Ae. togoi* yang tanpa dan dengan infeksi *B. pahangi* dipelihara dalam insektarium selama 12 hari setelah diberi makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2) masing-masing 100 ekor nyamuk

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
<i>Tanpa infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P_1	18	42	60	83
	P_2	12	40	64	85
	\bar{x}	15,0	41,0	62,0	84,0
	AK ¹⁾ (%)	15,0	41,0	62,0	84,0
<i>Dengan infeksi</i>					
Jumlah nyamuk mati	P_1	51	66	84	91
	P_2	45	64	80	90
	\bar{x}	48,0	65,0	82,0	93,0
	AK ²⁾ (%)	48,0	65,0	82,0	93,0
	χ^2	78,266	11,562	9,921	3,979
	P	< 0,05	< 0,005	< 0,005	> 0,05

AK¹⁾ : $\chi^2 = 104,210$; db = 3; $P < 0,05$

AK²⁾ : $\chi^2 = 104,695$; db = 3; $P < 0,001$

TABEL 11. — Efek berbagai dosis amodiaquine pada perkembangan larva *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* dipelihara selama 12 hari setelah diberi darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dibedah	P_1	49	54	16	4
	P_2	55	36	20	10
	\bar{x}	52	35	18	7
Jumlah nyamuk dengan larva filaria					
Stadium I (L_3)	P_1	0	0	0	0
	P_2	0	0	2	2
	\bar{x}	0	0	1	1
	%	0	0	5,6	14,3
Stadium II (L_3)	P_1	0	1	2	1
	P_2	0	3	2	1
	\bar{x}	0	2	2	1
	%	0	5,7	11,1	11,3
Stadium III (L_3)	P_1	33	9	2	0
	P_2	39	11	2	0
	\bar{x}	36	10	2	0
	% ¹⁾	69,2	28,6	11,1	0
Semua stadia	P_1	33	10	4	1
	P_2	39	14	6	3
	\bar{x}	36	12	5	2
	% ²⁾	69,2	34,3	27,8	28,6

1) Angka Infeksi (AI_n): $\chi^2 = 30,277$; db = 3; $P < 0,005$

2) Angka Infeksi (AI) : $\chi^2 = 15,745$; db = 3; $P < 0,005$

TABEL 12. — Distribusi larva *B. pahangi* stadium I (L_1), stadium II (L_2) dan stadium III (L_3) dalam tubuh *Ae. togoi* yang dipelihara dengan berbagai konsentrasi amodiaquine selama 12 hari setelah diberi darah kucing. Diamati 2 kali percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dengan larva	P_1	33	10	4	1
	P_2	39	14	6	3
	\bar{x}	36	12	5	2
Jumlah larva <i>B. pahangi</i> dalam tubuh <i>Ae. togoi</i>					
Caput (L_3)	P_1	221	8	0	0
	P_2	227	14	2	0
	\bar{x}	249	11	1	0
	%	69,7	26,8	7,1	0
Thorax Stadium I (L_1)	P_1	—	—	—	0
	P_2	—	—	—	2
	\bar{x}	—	—	—	1
	%	—	—	—	33,3
Stadium II (L_2)	P_1	—	2	2	2
	P_2	—	6	2	2
	\bar{x}	—	4	2	2
	%	—	9,8	14,3	66,7
Stadium III (L_3)	P_1	81	21	8	—
	P_2	85	15	4	—
	\bar{x}	83	18	6	—
	%	23,2	13,9	42,9	—
Abdomen (L_3)	P_1	21	8	7	0
	P_2	29	8	3	0
	\bar{x}	25	8	5	0
	%	7,0	19,5	35,7	0
Semua bagian	P_1	323	39	17	2
	P_2	391	43	11	4
	\bar{x}	257	41	14	3
	%	100	100	100	100
Jumlah larva per nyamuk terinfeksi (JLPN)					
	P_1	9,8	3,9	4,3	1,0
	P_2	10,0	3,1	1,8	2,0
	\bar{x}	9,9	3,5	3,1	1,5
	t	—	15,522	5,463	16,747
p	—	< 0,01	< 0,05	< 0,01	

Efek amodiaquine terhadap pertumbuhan larva *B. pahangi* dalam nyamuk *Ae. togoi* disajikan dalam TABEL 14 dan GAMBAR 1. Ternyata ukuran larva infeksi dalam kelompok nyamuk perlakuan jauh lebih kecil daripada yang dalam kelompok kontrol. Ukuran L_3 dalam kelompok kontrol adalah $1604,6 \pm 65,6 \times 24,5 \pm 1,3 \mu$, sedangkan yang dalam nyamuk dengan pengobatan

TABEL 13. — Distribusi larva infeksi *B. pahangi* dalam tubuh *Ae. togoi* yang dipelihara dengan berbagai dosis amodiaquine selama 12 hari setelah diberi darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 & P_2)

Nyamuk <i>Aedes togoi</i>		Dosis Obat (mg%)			
		0	100	200	400
Jumlah nyamuk dengan larva	P_1	33	10	4	1
	P_2	39	14	6	3
	\bar{x}	36	12	5	2
Jumlah larva infeksi <i>B. pahangi</i> dalam tubuh <i>Ae. togoi</i>					
Caput (L_3)					
	P_1	221	8	1	0
	P_2	277	14	1	0
	\bar{x}	249	11	1	0
	%	69,7	19,7	8,3	0
Thorax (L_3)					
	P_1	81	21	8	0
	P_2	83	15	4	0
	\bar{x}	82	18	6	0
	%	23,2	48,6	50,0	0
Abdomen (L_3)					
	P_1	21	8	7	0
	P_2	29	8	3	0
	\bar{x}	25	8	5	0
	%	7,0	21,6	41,7	0
Semua bagian					
	P_1	323	37	15	0
	P_2	391	37	9	0
	\bar{x}	357	37	12	0
	%	100	100	100	0
Jumlah larva infeksi per nyamuk terinfeksi (JLIPN)					
	P_1	9,8	3,7	3,8	0
	P_2	10,0	2,6	1,5	0
	\bar{x}	9,9	3,2	2,6	0
	t	—	12,075	6,286	0
	p	—	< 0,01	< 0,025	0

an larutan amodiaquine 100 dan 200 mg% berturut-turut $1411,8 \pm 52,0 \times 24,1 \pm 1,3 \mu$ dan $1353,3 \pm 23,3 \times 24,0 \pm 1,3 \mu$.

PEMBAHASAN

Hasil-hasil uji coba tingkat pertama amodiaquine dengan menggunakan infeksi model *B. pahangi* — *Ae. togoi* menunjukkan bahwa, seperti klorokuin (Mardihusodo, 1981), bersifat aktif sebagai insektisida sistemik. Sekurang-kurangnya pada konsentrasi 400 mg% amodiaquine meningkatkan AK nyamuk *Ae. togoi* tanpa infeksi *B. pahangi* sampai lebih dari 50%, dan pada konsentrasi 100—400 mg% amodiaquine memperbesar AK nyamuk dengan infeksi filarial sampai lebih dari 50%.

Aktivitas antifilarial amodiaquine dalam infeksi model ini telah diketahui pada uji coba empat hari, terutama pada kelompok nyamuk yang dipelihara

TABEL 14. — Ukuran larva *B. pahangi* dalam *Ae. togoi* dipelihara dengan berbagai dosis amodiaquine selama 12 hari setelah diberi makan darah kucing. Diamati pada 2 percobaan (P_1 dan P_2)

Dosis Obat (mg%)	0		100		200		400	
	n	$\frac{\text{Panjang}}{\text{Lebar}}$	n	$\frac{\text{Panjang}}{\text{Lebar}}$	n	$\frac{\text{Panjang}}{\text{Lebar}}$	n	$\frac{\text{Panjang}}{\text{Lebar}}$
Stadium I								
P_1	—	—	—	—	—	—	—	—
P_2	—	—	—	—	—	—	2	$\frac{304,2 \pm 11,4}{25,2 \pm 1,5}$
Rata-rata	—	—	—	—	—	—	—	—
t (P)	—	—	—	—	—	—	—	—
Stadium II								
P_1	—	—	2	$\frac{836,7 \pm 12,9}{29,8 \pm 1,4}$	2	$\frac{762,6 \pm 10,8}{29,8 \pm 1,4}$	2	$\frac{690,8 \pm 10,2}{29,1 \pm 1,3}$
P_2	—	—	6	$\frac{810,2 \pm 16,5}{29,2 \pm 1,5}$	2	$\frac{744,5 \pm 11,4}{29,2 \pm 1,4}$	2	$\frac{710,4 \pm 11,5}{28,9 \pm 1,4}$
Rata-rata	—	—	—	$\frac{823,5 \pm 14,7}{29,5 \pm 1,5}$	—	$\frac{753,6 \pm 11,1}{28,9 \pm 1,4}$	—	$\frac{700,5 \pm 10,9}{29,0 \pm 1,4}$
t (P)	—	—	—	—	—	—	—	—
Stadium III								
P_1	60	$\frac{1612,8 \pm 68,7}{24,6 \pm 1,6}$	21	$\frac{1420,8 \pm 41,7}{24,2 \pm 1,3}$	8	$\frac{1321,2 \pm 29,6}{24,1 \pm 1,4}$	—	—
P_2	60	$\frac{1596,4 \pm 62,3}{24,4 \pm 1,4}$	35	$\frac{1442,8 \pm 36,2}{24,2 \pm 1,3}$	4	$\frac{1385,4 \pm 16,9}{23,8 \pm 1,2}$	—	—
Rata-rata	—	$\frac{1604,6 \pm 65,6}{24,5 \pm 1,5}$	—	$\frac{1431,8 \pm 52,0}{24,1 \pm 1,3}$	—	$\frac{1353,3 \pm 23,3}{24,0 \pm 1,3}$	—	—
t	—	—	—	12,595 ($P < 0,01$)	—	10,22 ($P < 0,05$)	—	—

dengan larutan amodiaquine 400 mg%: JLPN terinfeksi berkurang sampai lebih dari 50%, dan pertumbuhan larva stadium I sangat terhambat; AI dan AIn berkurang sampai lebih dari 50%, demikian pula JLIPN terinfeksi yang diberi larutan obat 200–400 mg% pada akhir uji coba delapan hari. Pada tingkat perlakuan ini larva stadium II dan III yang didapat terbukti lebih kecil dan lebih lambat migrasinya dibandingkan dengan yang terdapat dalam kelompok nyamuk kontrol. Kerja filarisidal yang pasti telah ditunjukkan amodiaquine dalam infeksi model *B. pahangi* — *Ae. togoi*, di mana senyawa itu menurunkan AIn dan JLIPN terinfeksi sampai lebih dari 50% dan larva stadium III jauh lebih kecil dan lambat migrasinya dibandingkan dengan yang dijumpai dalam kelompok kontrol.

Mekanisme kerja amodiaquine baik sebagai insektisida maupun sebagai antifilarial dalam infeksi model *B. pahangi* — *Ae. togoi* tampaknya sama seba-

gai yang ditunjukkan oleh klorokuin, yaitu menghambat replikasi protein lewat interkalasi dengan DNA primer dalam sel jaringan tubuh nyamuk (Pinder, 1973). Juga, seperti klorokuin, senyawa ini dapat menghasilkan efek sitotoksik karena terkumpulnya bahan tersebut dalam lisosom yang mengakibatkan pecahnya kantong enzim hidrolitik dan akhirnya lisis sel-sel jaringan. Kedua cara kerja tersebut barangkali yang menyebabkan kematian nyamuk. Terganggunya sintesis protein dalam sel-sel jaringan nyamuk, sebagaimana juga dalam sel-sel otot thorax, mengakibatkan berkurangnya jumlah mitokondria, yang merupakan bahan nutrisi penting bagi larva *Brugia* (Beckett & Bothroyd, 1970).

KESIMPULAN

Dari uji coba tingkat pertama obat antimalaria amodiaquine sebagai antifilaria dengan menggunakan infeksi model *B. pahangi* — *Ae. togoi*, dengan obat dilarutkan dalam larutan gula 10% dengan konsentrasi 100 mg%, 200 mg% dan 400 mg% yang kemudian dipakai untuk memelihara nyamuk yang tanpa infeksi dan dengan infeksi *B. pahangi*, selama 4, 8 dan 12 hari diketahui, bahwa amodiaquine menyebabkan berkurangnya secara bermakna AK nyamuk; ini menunjukkan bahwa amodiaquine bersifat insektisidal.

AI dan AIn dan juga JLPN yang terinfeksi *B. pahangi* menurun secara bermakna tergantung pada konsentrasi obat, karena kerja obat dan mungkin juga lepasnya larva infeksi sewaktu menghisap air gula. Amodiaquine secara nyata menghambat perkembangan, pertumbuhan dan migrasi larva dalam tubuh nyamuk. Ini berarti amodiaquine menunjukkan aktivitas sebagai filarisida.

KEPUSTAKAAN

- Beckett, E. B., & Bothroyd, B. 1970 Mode of nutrition of the larvae of filarial nematode *Brugia pahangi*. *Parasitology* 60(1):21-6.
- Elslager, E. K., Pericone, 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.
- Gerberg, E. J. 1970 Manual for mosquito rearing and experimental techniques. *AMCA Bull.* 5, AMCA Inc., Fresno, Calif.
- Lamler, G., Herzog, H., & Schulze, H. R. 1971 Chemotherapeutic studies on *Litomosoides carinii* infections of *Mastomys natalensis*: III. The activity of drugs against adult parasites. *Bull. WHO* 44(4):751-6.
- Mardihsodo, S. J. 1981 *The Effects of Antifilarials and Antimalarials on Brugia pahangi Infection in Aedes togoi*. Thesis M. Sc. (Trop. Med.). 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.
- Pinder, R. M. 1973 *Malaria*. Scientecnica Ltd., Bristol.
- Ramachandran, C. P., Wharton, R. H., & Dunn, F. L. 1963 *Aedes (Finlaya) togoi* Theobald, a useful laboratory vector in studies of filariasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 57(2):443-5.
- Thomson, B. C., Boche, L., & Blair, L. S. 1968 Effects of amodiaquine against *Litomosoides carinii* in gerbils and cotton rats. *J. Parasit.* 54(4):834-7.
- World Health Organization 1974 Expert Committee on Filariasis, Third Report. *WHO Tech. Rep. Ser.* 542, Genève.