Mewaspadaai Keberadaan Leishmaniasis di Indonesia sebagai Penyakit Zoonosis oleh Protozoa

(Awareness of the Existence of Leishmaniasis as Protozoan Zoonosis in Indonesia)

Fitrine Ekawasti dan E Martindah

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata No.30 Bogor
Kontributor utama: fitrineekawasti@gmail.com

(Diterima 18 Mei 2020 – Direvisi 5 Juni 2020 – Disetujui 5 Juni 2020)

ABSTRACT

Leishmaniasis is a zoonosis, neglected and poorly reported disease, caused by the protozoan *Leishmania* spp, genus *Leishmania*. It is transmitted through several vector species including the sand fly (gnat) genus *Phlebotomus*. This disease has complex ecology and epidemiology. This paper presents about Leishmaniasis disease from epidemiological aspects and risk factors; parasites, vectors and reservoirs; disease transmission and control. *Leishmania* spp. is an obligate intramacrophage protozoan, characterized by its kinetoplast, a unique form of mitochondrial DNA. Clinical manifestations of Leishmaniasis depend on interactions between the characteristics of *Leishmania* species and the human host immune response, resulting in a disease spectrum ranging from local lesions on the skin to diffuse involvement of the reticuloendothelial system. There are four forms of Leishmaniasis in humans with various clinical manifestations, namely Visceral Leishmaniasis (VL), also known as kala-azar (KA), Cutaneous Leishmaniasis (CL), Mucocutaneous Leishmaniasis (MCL) and Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL). Leishmaniasis that caused by *Leishmania infantum* is the most dangerous disease, but is never found in Indonesia. The existence of Leishmaniasis needs to be aware in Indonesia as a tropical country that is suitable for the habitat of sand flies (*Phlebotomus*). The best method for handling this disease is to control the vectors effectively and to reduce contact between humans and vectors.

Key words: Leishmaniasis, phlebotomus, vector, zoonosis, Indonesia

ABSTRAK

Leishmaniasis adalah salah satu zoonosis yang terabaikan dan tidak dilaporkan dengan baik, disebabkan oleh protozoa *Leishmania* spp, genus *Leishmania*. Penyakit ini ditularkan melalui beberapa spesies vektor diantaranya lalat pasir (agas) genus *Phlebotomus*. Penyakit ini memiliki ekologi dan epidemiologi yang kompleks. Tulisan ini menyajikan tentang penyakit Leishmaniasis ditinjau dari aspek epidemiologi dan faktor risiko penyakit; parasit, vektor dan reservoir, transmisi penyakit, serta pengendaliannya. *Leishmania* spp. merupakan protozoa intramakrofag obligat, dicirikan oleh kinetoplast, bentuk unik dari mitokondria DNA. Manifestasi klinis Leishmaniasis tergantung pada interaksi antara karakteristik spesies leishmania dan respon imun inang manusia, menghasilkan spektrum penyakit mulai dari lesi lokal pada kulit hingga keterlibatan difus sistem retikuloendotelial. Ada empat bentuk Leishmaniasis pada manusia dengan berbagai manifestasi klinis, yaitu *Visceral Leishmaniasis* (VL), juga dikenal sebagai kala-azar (KA), *Cutaneous Leishmaniasis* (CL), *Mucocutaneous Leishmaniasis* (MCL) dan *Diffuse Cutaneous Leishmaniasis* (DCL). Leishmaniasis yang disebabkan oleh *Leishmania infantum* adalah penyakit yang paling berbahaya, tetapi belum pernah ditemukan di Indonesia. Meskipun demikian, keberadaan Leishmaniasis perlu diwaspadai di Indonesia karena sebagai negara tropis, sangat cocok sebagai habitat lalat pasir (*Phlebotomus*). Pengendalian terbaik Leishmaniasis adalah melalui kontrol vektor yang efektif dan mengurangi kontak antara manusia dan vektor.

Kata kunci: Leishmaniasis, *phlebotomus*, vektor, zoonosis, Indonesia

PENDAHULUAN

Leishmaniasis merupakan salah satu *vector-borne zoonotic diseases*, yaitu zoonosis yang ditularkan ke manusia melalui vektor. Penyakit ini endemis di negara tropis, subtropis, dan mediterania serta meluas hingga 98 negara (Oryan & Akbari 2016; Tedla et al. 2018). Leishmaniasis dikenal sebagai penyakit “orang

miskin”, berkembang di wilayah dengan fasilitas kesehatan yang kurang baik dan sanitasi yang buruk serta terkait dengan malnutrisi. Leishmaniasis menyebar dengan cepat di wilayah dimana orang atau pekerja memiliki kebiasaan tidur di alam terbuka. Penyakit ini menyebabkan kematian yang signifikan dan biasanya banyak terjadi di negara berkembang dengan populasi padat, serta terbatasnya sumber daya

manusia untuk kontrol, pencegahan maupun pengobatan penyakit (WHO 2010). Leishmaniasis termasuk penyakit tropis yang terabaikan (*neglected tropical disease*/NTD) dicirikan dengan rendahnya tingkat kesadaran masyarakat dan kurangnya pendanaan penelitian dalam rangka mencari solusi terhadap strategi pengendalian penyakit (El-Salam et al. 2014; Tomassone et al. 2018).

Leishmaniasis mempunyai nama lain kala-azar, disebabkan oleh *Leishmania* spp. yaitu protozoa flagelata intraseluler obligat, retikuloendotelial (Jarivapan et al. 2018; Akhouni et al. 2016), termasuk, kelas Kinetoplastida, subfamili Phlebotominae, genus *Leishmania* (Ready 2014). Protozoa *Leishmania* spp, ditularkan melalui gigitan serangga yang dikenal sebagai agas (lalat pasir) betina. Gigitan satu lalat yang terinfeksi dapat menyebabkan penyakit, karena dalam satu gigitan dapat mengeluarkan lebih dari 1000 parasit. Secara tradisional sebaran parasit dibagi antara parasit Dunia Lama (belahan bumi Timur) dan parasit Dunia Baru (belahan bumi Barat). Genus *Phlebotomus* dan *Sergentomyia* terdapat di 'Dunia Lama' yaitu di Benua Amerika, dan genus *Lutzomyia* di 'Dunia Baru' meliputi Afrika, Asia, dan Eropa. Serangga ini paling aktif di lingkungan yang lembab, seperti saat musim panas atau pada malam hari (Lambertz et al. 2015).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) Leishmaniasis adalah salah satu dari tujuh penyakit tropis terpenting dan merupakan masalah serius kesehatan dunia dengan manifestasi klinis spektrum luas yang berpotensi fatal. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 350 juta orang berisiko tertular penyakit pada tahun 2002 dan diperkirakan sekitar 2 juta kasus baru muncul setiap tahun. Saat ini diperkirakan sekitar 12 juta orang terinfeksi di 98 negara (WHO 2010; Alvar et al. 2012), dan menyebabkan 70.000 kematian per tahun (Torres-Guerrero et al. 2017). Kompleksitas penularan penyakit ini terletak pada siklus hidup parasit yang melibatkan vektor (lalat pasir) dan reservoir mamalia. Penularan penyakit dapat bersifat zoonosis (menular dari hewan ke manusia) dan / atau antroponotik yaitu penyakit yang secara alami menular dari manusia ke hewan vertebrata (Torres-Guerrero et al. 2017). Leishmaniasis masuk ke dalam populasi manusia ketika manusia, lalat pasir dan inang reservoir berbagi lingkungan yang sama (Lemma et al. 2017).

Leishmaniasis pada manusia, ada empat bentuk yaitu visceral Leishmaniasis (VL) juga dikenal sebagai kala-azar (KA), *Cutaneous* Leishmaniasis (CL), *Mucocutaneous* Leishmaniasis (MCL) dan *Diffuse Cutaneous* Leishmaniasis (DCL) (Widana & Hilmawan 2019). Protozoa *Leishmania infantum* termasuk ke dalam Hama Penyakit Hewan Karantina (HPHK) Golongan I. Menurut Kementan (2009), HPHK golongan I mempunyai sifat dan potensi yang serius

dan cepat, tetapi belum diketahui metode penanganannya dan/atau belum terdapat di suatu area atau wilayah negara Republik Indonesia. Indonesia merupakan negara tropis tetapi bukan merupakan daerah endemis Leishmaniasis. Leishmaniasis belum pernah ditemukan di Indonesia, akan tetapi telah dilaporkan kasus menyerupai CL dengan diagnosis diferensial histoplasmosis pada seorang laki-laki muda penderita AIDS stadium IV. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, laboratorium, dan histopatologis. Prognosis pada kasus ini buruk karena ada penyakit penyerta HIV stadium IV (Ekawati & Saputra 2016). Penyakit ini perlu diwaspadai mengingat semakin terbukanya lalu lintas manusia baik dari dan menuju daerah endemis. Selain itu perubahan iklim global sangat berperan terhadap kejadian penyakit yang ditularkan oleh vektor. Tulisan ini menyajikan tentang penyakit Leishmaniasis ditinjau dari aspek epidemiologi dan faktor risiko penyakit; parasit, vektor dan reservoir, transmisi serta pengendaliannya. Penulisan review ini bertujuan untuk mengenal penyakit Leishmaniasis yang selama ini terabaikan agar dapat diantisipasi kejadiannya di Indonesia.

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Epidemiologi

Pada tahun 2017, sebanyak 20.792 dari 22.145 (94%) insiden (kasus baru). Leishmaniasis terjadi di tujuh negara yaitu Brazil, Ethiopia, India, Kenya, Somalia, Sudan selatan dan Sudan (WHO 2017). Berbagai spesies lalat pasir genus *Phlebotomus* dan *Lutzomyia* berperan terhadap penularan Leishmaniasis di dunia. Area distribusinya secara luas dibagi menjadi "Dunia Baru" Benua Amerika, dan "Dunia Lama" Afrika, Asia, dan Eropa (Tabel 1), sesuai tipe penyakit yang terjadi berdasarkan spesies, vektor dan *reservoir* (Sunter & Gull 2017; Alcover et al. 2020).

Meskipun Leishmaniasis menjadi masalah kesehatan masyarakat di beberapa negara, status epidemiologisnya tidak merata di berbagai belahan dunia. Distribusi Leishmaniasis sudah banyak terdapat di dunia baru, yaitu dari Amerika Serikat bagian selatan ke Uruguay bagian utara di dataran rendah tropis dan subtropis (Hashiguchi et al. 2018a). Di sisi lain, di wilayah dataran tinggi Andes melalui Colombia, Ekuador, Peru dan Bolivia CL telah lama dikenal sebagai bentuk khas Andes dan / atau CL dataran tinggi. Kasus pertama Leishmaniasis di Ekuador yang dilaporkan pada tahun 1987 adalah tipe Andes CL (Andean-CL), parasitnya adalah *L. (V.) peruviana* di Peru dan *L. (L.) mexicana* di Ekuador (Hashiguchi et al. 2018a, b; Hashiguchi et al. 2020a).

Zoonosis *Visceral Leishmaniasis* (ZVL) yang disebabkan oleh *L. donovani complex* dan *L. infantum* sangat berkorelasi dengan kemiskinan (Alvar et al. 2006), tersebar luas di Asia, Amerika Latin, Afrika Utara, Eropa Selatan, dan negara-negara di Timur Tengah (Alvar et al. 2012; Incobez 2019). Di Tunisia, ZVL berperan terhadap morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi pada anak di bawah 5 tahun (Zoghalmi et al. 2014). Diperkirakan kejadian ZVL di Tunisia antara 100 hingga 160 kasus per 100.000 penduduk (Alvar et al. 2012), dengan tingkat fatalitas kasus 6% (Ben Helel et al. 2017).

Leishmaniasis pada manusia dilaporkan endemik di Italia (Gradoni et al. 2017; Moriconi et al. 2017), dan telah terjadi wabah VL di provinsi Bologna, timur laut Italia (Varani et al. 2013). Pada manusia, infestasi *Flebovirus* diantaranya *Virus Toscana* (TOSV), menyebabkan komplikasi yang lebih parah karena lalat pasir dari subgenus *Larroussius* selain sebagai vektor *L. infantum* juga sebagai vektor utama *Virus Toscana* (TOSV) (Fares et al. 2020). *Virus Toscana* penyebab menigitis dan ensefalitis pada manusia di negara-negara Mediterania, diantaranya Portugal (Amaro et al. 2012), Tunisia (Dachraoui et al. 2016) dan Italia (Marchi et al. 2017). Seroprevalensi TOSV pada populasi yang berisiko tinggi terhadap zoonosis *Visceral Leishmaniasis* (ZVL) di Tunisia mencapai 40% (Bichaud et al. 2013).

Tomassone et al. (2018) menyatakan bahwa urbanisasi, perubahan iklim, serta adaptasi vektor dan satwa liar terhadap habitat manusia, saling mempengaruhi satu sama lain sehingga meningkatkan risiko zoonosis. Tidak menutup kemungkinan di wilayah suatu negara yang sebelumnya bebas menjadi epidemis hingga endemis disebabkan oleh migrasi, pariwisata dan aktivitas militer (Inceboz 2019).

Alvar et al. (2006) menyatakan bahwa aktivitas militer (perang) dan kemiskinan, berkontribusi dalam penyebaran penyakit, yang disebabkan oleh meningkatnya migrasi penduduk yang tidak memiliki kekebalan ke daerah endemik penyakit, dan migrasi orang yang terinfeksi ke daerah yang sebelumnya tanpa penyakit dimana penduduk lokal tidak memiliki kekebalan. Menurut Oryan & Akbari (2016), pemicu munculnya dan penyebaran Leishmaniasis disebabkan oleh faktor lingkungan seperti perubahan suhu dan ketersediaan air, sistem irigasi, deforestasi, perubahan iklim, penurunan kekebalan oleh HIV atau transplantasi organ, resistensi obat, meningkatnya perjalanan ke daerah endemik dan impor anjing.

Prevalensi Leishmaniasis yang tinggi telah dilaporkan pada mamalia kecil baik domestik maupun liar. Anjing mempunyai peran penting dalam epidemiologi Leishmaniasis karena semua bentuk Leishmaniasis yaitu tipe kulit, mukokutan dan *visceral* ditemukan pada anjing. Epidemiologi Leishmaniasis

pada hewan di Mediterania sangat kompleks karena tidak hanya terbatas pada anjing dan lalat pasir, tetapi juga *lagomorph* (Molina et al. 2012) dan hewan pengerat liar yang signifikan bertindak sebagai *reservoir* (Helhazar et al. 2013). Eropa Barat merupakan daerah endemik Leishmaniasis dengan seroprevalensi pada anjing sebesar 23,2% (Franco et al. 2011). Hal ini tampak jelas bahwa ekologi dan epidemiologi Leishmaniasis dipengaruhi oleh inang, *reservoir* dan vektor (manusia, hewan, dan lalat pasir) serta lingkungan. Oleh karena itu, investigasi epidemiologis tidak hanya menargetkan kasus manusia, tetapi juga pada *reservoir* hewan dan potensi penularannya (Roque & Jansen 2014; Palatnik & Day 2011).

Faktor risiko

Faktor yang mempengaruhi penyebaran Leishmaniasis adalah kondisi iklim dan lingkungan, sosial ekonomi, malnutrisi, perpindahan penduduk dan transportasi hewan. Perubahan lingkungan menghasilkan modifikasi mikro-ekologi parasit, vektor, *reservoir* dan inang yang mendukung transmisi Leishmaniasis lebih tinggi di suatu daerah (Calborn 2010). Aktivitas manusia seperti penggundulan hutan, pengembangan pertanian dan pemukiman di dekat kawasan hutan dan domestikasi hewan merupakan penyebab terjadinya transmisi zoonosis dan antroponotik Leishmaniasis (Tsegaw et al. 2013).

Iklim merupakan salah satu faktor risiko yang berperan terhadap terjadinya suatu penyakit terutama penyakit yang penularannya melalui vektor (Bahri & Syafriati 2011; Sendow 2013; Ekawasti & Martindah 2017). Perubahan iklim berdampak pada populasi lalat sebagai vektor Leishmaniasis yang dapat menimbulkan *emerging disease* banyak ditemukan selama periode bulan Juli hingga November (musim kemarau) (Hashiguchi et al. 2020a). Keberadaan dan jumlah lalat pasir sangat penting diketahui untuk tujuan pengendalian dan pengelolaan penyakit, termasuk infestasi *Leishmania* secara alami, di setiap daerah endemik.

Karakteristik ekologi lokal dari lokasi transmisi, paparan parasit dan perilaku manusia yang sangat bervariasi menentukan status infestasi pada manusia (Oryan & Akbari 2016). Perpindahan penduduk dan transportasi hewan dari wilayah endemik ke wilayah bebas memiliki risiko yang tinggi dalam menularkan infeksi, karena vektor dapat terbawa bersama manusia dan hewan ketika proses transportasi (Ekawasti & Martindah 2017). Seperti yang dilaporkan oleh Tedla et al. (2018) bahwa epidemi VL ada hubungannya dengan migrasi pekerja dari dataran tinggi non endemis Leishmaniasis ke dataran lahan pertanian endemis Leishmaniasis. Pada individu imunokompeten, infestasi

Leishmania tetap asimtomatik. Ortalli et al (2020) melaporkan hasil penelitiannya di Italia, bahwa prevalensi infeksi *Leishmania* asimptomatik pada populasi donor darah adalah 12,5% dan tidak ada perbedaan signifikan yang diamati berdasarkan usia atau jenis kelamin. Oleh karena itu, *Leishmaniasis* di daerah endemis perlu dimonitor dan dilakukan surveilans terhadap aktivitas donor darah terkait dengan *Leishmaniasis* asimptomatik. Selain itu juga perlu dipertimbangkan strategi untuk in-aktivasi protozoa pada darah donor.

PARASIT, VEKTOR DAN RESERVOIR

Leishmania spp.

Leishmania spp. Termasuk dalam famili Trypanosomatidae (ordo Kinetoplastida) genus *Leishmania*. Sekitar 53 spesies *Leishmania* telah dideskripsikan dari berbagai wilayah di dunia; dari jumlah tersebut, 31 spesies diketahui sebagai parasit mamalia dan 20 spesies bersifat patogen bagi manusia

Tabel 1. Spesies *Leishmania*, vektor, *reservoir* dan distribusi penyakit

Spesies <i>Leishmania</i>	Vektor lalat pasir	Penyakit	Distribusi	<i>Reservoir</i>
<i>L. major</i>	1. <i>Phlebotomus duboscqi</i> 2. <i>Phlebotomus papatasi</i> 3. <i>Phlebotomus salehi</i>	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i>	Dunia lama Asia Tengah, Timur bagian tengah dan, Asia Barat, Afrika Utara, Sahel-Afrika, Afrika Barat dan Tengah, Sub-Saharan Afrika dan Sahel - Sudan, India Utara, Pakistan	Rodensia
<i>L. mexicana</i>	<i>Lutzomyia olmeca olmeca</i>	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i>	Dunia baru Amerika Tengah	Rodensia liar
<i>L. braziliensis</i>	<i>Lutzomyia</i> spp.	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i>	Amerika Selatan	Hewan domestik
		<i>Mucocutaneous Leishmaniasis</i>	Amerika Tengah dan Meksiko	
<i>L. donovani</i>	1. <i>Lutzomyia wellcomei</i> 2. <i>Lutzomyia complexus</i> 3. <i>Lutzomyia carrerai</i> 4. <i>Phlebotomus argentipes</i> , 5. <i>Phlebotomus orinentalis</i> , 6. <i>Phlebotomus martini</i>	<i>Mucocutaneous Leishmaniasis</i> <i>Visceral Leishmaniasis</i>	Dunia baru Etopia, Sudan, Kenya, India, China, Bangladesh, Burma Tengah dan Amerika Selatan India subkontinental, Afrika Timur, Mediterania	Manusia, rodensia anjing
<i>L. infantum</i>	1. <i>Phlebotomus perniciosus</i> 2. <i>Phlebotomus ariasi</i>	<i>Visceral Leishmaniasis</i> <i>Cutaneous Leishmaniasis</i> Lokal	Mediterania basin; Asia Timur bagian tengah, Asia Tengah sampai Pakistan; China; Amerika Tengah dan Selatan, Eropa Selatan, Afrika Utara-Barat	Anjing, kucing, rubah, srigala afrika (jackals), landak
<i>L. peruviana</i>	1. <i>Lutzomyia verrucarum</i> 2. <i>Lutzomyia peruensis</i>	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i> Lokal	Andes barat-Peru, dataran tinggi Argentina	Anjing
<i>L. aethiopica</i>	1. <i>Phlebotomus longipes</i> 2. <i>Phlebotomus pedifer</i>	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i> Lokal <i>Diffuse Cutaneous Leishmaniasis</i>	Ethiopia, Kenya	<i>Hirax</i> batu
<i>L. amazonensis</i>	<i>Lutzomyia flaviscutellata</i>	<i>Cutaneous Leishmaniasis</i> Lokal	Amerika Selatan, Amazon Utara	Rodensia hutan

(Alvar et al. 2012). Spesies *Leishmania Lu. robusta* dan *Lu. trapidoi* paling dominan memiliki perilaku yang sangat antropofilik di Ekuador (Hashiguchi et al. 2020b). Adanya keanekaragaman spesies dapat menyebabkan gejala penyakit, serta patologi anatomi yang berbeda pada sel vektor dan inang (Gramiccia & Gradoni 2005). Spesies *Leishmania* dan distribusinya penting diketahui untuk menentukan jenis penyakit yang terjadi di suatu wilayah berdasarkan vektor dan *reservoir* yang terlibat (Tabel 1). Masing-masing spesies *Leishmania* didistribusikan melalui beberapa vektor dan *reservoir* yang berbeda pada beberapa wilayah yang menimbulkan gejala penyakit Leishmaniasis tertentu.

Vektor dan *reservoir*

Sebanyak lebih dari 600 spesies lalat pasir yang dibagi menjadi lima genera: *Phlebotomus* dan *Sergentomyia* di Dunia Lama dan *Lutzomyia*, *Brumptomyia*, dan *Warileya* di Dunia Baru (Ready 2014; Maroli et al. 2013). Meskipun lalat pasir yang menggigit manusia terjadi pada berbagai genera, tetapi satu-satunya vektor Leishmaniasis yang terbukti adalah spesies dan subspecies dari genus *Phlebotomus* dan *Lutzomyia* (Alemayehu & Alemayehu 2017; Maroli et al. 2013). Setiap spesies lalat pasir biasanya mentransmisikan hanya satu spesies parasit dan setiap parasit menyebabkan jenis penyakit Leishmaniasis yang berbeda (Alemayehu & Alemayehu 2017).

Reservoir adalah manusia, hewan, tumbuhan, tanah, atau zat organik yang menjadi tempat tumbuh dan berkembang biak agen penyakit, tanpa hewan tersebut menunjukkan gejala klinis atau gejala penyakit bersifat ringan (Wijayanti 2008; Ekawasti & Martindah 2017). *Reservoir* *Leishmania* adalah manusia (Leishmaniasis antroponotik), hewan liar dan hewan domestik (WHO 2010). Rodensia (tikus), luwak, anjing, kucing, rubah, serigala, kelelawar, primata, armadillo dan hewan domestik lainnya adalah *reservoir* di lokasi yang berbeda (Rohousova et al. 2015; Roque & Jansen 2014). Meskipun *reservoir* *Leishmania* sangat kompleks maka terdapat variasi regional dan temporal baik di daerah perkotaan maupun pinggiran kota. Frekuensi hubungan dan kontak antara satwa liar dan manusia dapat terjadi secara sporadis di berbagai lingkungan secara permanen, sehingga akan meningkatkan penularan parasit leishmania ke manusia (Alemayehu & Alemayehu 2017).

Manusia terlibat langsung sebagai *reservoir* utama dalam dua bentuk penyakit: LV yang disebabkan oleh *L. donovani* dan LC yang disebabkan oleh *L. tropica*. Meskipun infestasi oleh *L. tropica* dan *L. donovani* telah dianggap antroponotik (Chappuis et al. 2007), tetapi ada bukti penularan zoonosis dari dua spesies ini

dengan keterlibatan inang *reservoir* lain. Keterlibatan siklus zoonosis *L. donovani* dilaporkan di berbagai wilayah, sebagai *reservoir* infestasi alami terjadi pada anjing (Bashaye et al. 2009), hewan domestik (Rohousova et al. 2015) dan hewan pengerat (Kassahun et al. 2015). Selain itu, beberapa spesies tikus telah diidentifikasi sebagai *reservoir* berbagai spesies leishmania yang menunjukkan kompetensi untuk mempertahankan siklus transmisi parasit (Lemma et al. 2017).

Menurut tinjauan sejarah evolusi Leishmaniasis oleh Akhoundi et al. (2016), *Leishmania* spp. pertama kali ditransmisikan ke vertebrata oleh lalat pasir yang terinfestasi dan penyakit ini menyebar di dunia Lama dan dunia Baru oleh tikus pengerat (Barbosa-Tonelli et al. 2017). Berbagai hewan peliharaan dan hewan liar dapat membawa *L. infantum*, yang telah terdeteksi pada kucing, kuda, karnivora liar, tikus dan *lagomorph* (Akhoundi et al. 2016; Barbosa-Tonelli et al. 2017). Anjing yang terinfeksi merupakan *reservoir* penting dari penyakit ini. Anjing merupakan inang utama untuk *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. tropica* dan *L. peruviana* serta dapat terinfeksi (Inceboz 2019) dan *reservoir* utama dari VL dan CL zoonosis pada manusia yang ditularkan oleh vektor *P. perniciosus* dan *P. ariasi* (Pennisi et al. 2015; Solano-Gallego et al. 2011).

Sebagai binatang peliharaan, anjing dapat dengan mudah dikontrol oleh dokter hewan untuk pengendalian leishmaniasis, namun anjing liar atau spesies rubah seperti *Lycalopex vetulus*, *cerdocyonthus* sulit dikontrol dan dapat menyebabkan wabah. Beberapa jenis rodensia seperti *Didelphis albiventris* (opossum), *Mus musculus* (tikus domestik), *Microtus socialis*, *Rattus rattus* (tikus hitam), *Cercomys cunicularius* (tikus liar), *Mesocricetus auratus* (hamster Syria) dikenal sebagai penyebar Leishmaniasis di Amerika, Afrika dan Asia (Inceboz et al. 2014; Pourmohammadi et al. 2008).

Mamalia lainnya yang juga berperan penting dalam transmisi Leishmaniasis adalah kelinci Iberia (*Lepus granatensis*) dilaporkan prevalensi infestasi 57,1% (Jiménez et al. 2014; Molina et al. 2012). Kucing juga dapat bertindak sebagai *reservoir* peridomestik dengan seroprevalensi 6,3% di Mediterania Timur laut (Solano-Gallego et al. 2011), sementara di utara Pulau Sardinia, terdeteksi seroprevalensi 10%, dan 5,5% secara deteksi molekuler (Dedola et al. 2018). Studi di provinsi Soria (Spanyol Utara), pada rubah merah ditemukan infestasi *L. infantum* positif 12% melalui deteksi apusan darah Giemsa (Lledó et al. 2015). Di Negara Basque, Spanyol, del Río et al. (2014), mendeteksi prevalensi *L. infantum* 28% menggunakan teknik qPCR pada karnivora liar (*Canis lupus*, *Felis silvestris*, *Genetta genetta*, *Martes foina*, *Martes martes*, *Meles meles*,

Vulpes vulpes, *Mustela lutreola*, *Mustela nivalis*, dan *Mustela putorius*).

Erinaceidae (landak) adalah *reservoir* potensial bagi *L. major* dan diketahui menginfestasi landak (*Atelerix algirus*) di Algeria (Tomás-Pérez et al. 2014; Chemkhi et al. 2015). Muñoz-Madrid et al. (2013) melaporkan, di wilayah Extremadura Spanyol, deteksi qPCR pada sampel rambut dan cakar tunggal *E. europaeus* (landak) menunjukkan hasil positif DNA *L. infantum*. Daerah Mediterania endemis Leishmaniasis, memiliki populasi tinggi fauna mamalia liar, termasuk *M. spretus* dan *S. vulgaris* yang berperan dalam siklus transmisi *L. infantum* dan *E. europaeus* sebagai *reservoir* potensial dilaporkan pertama kali oleh Alcover et al. (2020), DNA *L. infantum* terdeteksi di limpa dan kulit, serta antibodi di darah jantung.

SIKLUS HIDUP

Siklus penularan Leishmaniasis pada prinsipnya dapat dikelompokkan menjadi tiga tipe lingkungan yang berbeda yaitu, periurban, urban, dan *sylvatic*. Berbagai spesies lalat pasir berperan sebagai vektor kompeten dari infestasi *Leishmania* spp. dan telah beradaptasi dengan berbagai habitat *sylvatic*, peridomestic dan domestik. Penularan parasit *Leishmania sylvatic*, terjadi ketika manusia kontak/terkontaminasi pada saat melakukan kegiatan di lingkungan budidaya pertanian, penebangan area hutan/perkebunan, pembangunan jalan di hutan atau daerah pegunungan. Bahkan beberapa vektor spesies lalat pasir yang beradaptasi hidup di sekitar tempat tinggal manusia dapat menimbulkan risiko penularan

penyakit dan menyebabkan masalah kesehatan masyarakat (Hashiguchi et al. 2020a).

Spesies *Leishmania* memiliki siklus hidup *heteroxenous*. Ada dua bentuk morfologis dalam siklus hidupnya yaitu amastigot di makrofag inang mamalia dan promastigot di usus vektor lalat pasir (Gambar 1.). Siklus hidup dimulai ketika seekor lalat betina menggigit dan memasukkan parasit berupa promastigot ke dalam tubuh inang (manusia). Promastigot kemudian difagositosis oleh makrofag inang, akibatnya parasit berubah menjadi bentuk *non-flagellated*, amastigot, yang mereproduksi dengan pembelahan biner. Penggandaan parasit terjadi di dalam makrofag (Roberts et al. 2009).

Keberadaan *Leishmania* spp. dalam lalat pasir adalah tahap yang tak terhindarkan untuk transmisi Leishmaniasis diantara berbagai inang. Begitu masuk ke dalam sel inang, promastigot metasiklik berubah menjadi amastigot, yang dapat bertahan dan bereplikasi di dalam fagolisosom (Veras & de Menezes 2016). Amastigot adalah parasit intraseluler yang ditemukan dalam fagolisosom makrofag dan fagosit lain, dan penyerapannya oleh lalat pasir penghisap darah ke dalam kulit dan menghasilkan luka kecil di mana darah mengalir dari kapiler superfisial (Handman & Bullen 2002). Bentuk amastigot dari parasit yang diambil oleh lalat pasir biasanya tidak ditemukan dalam sirkulasi perifer, melainkan ada di kulit. Parasit yang ada di organ seperti hati dan limpa tidak dapat diakses oleh lalat pasir. Kerusakan jaringan inilah yang terkait dengan terciptanya luka yang melepaskan makrofag kulit dan / atau amastigot yang dibebaskan ke dalam darah, dan memungkinkan penyerapan berikutnya ke dalam perut lalat pasir.

Gambar 1. Siklus hidup *Leishmania* spp.

Sumber: Veras & de Menezes (2016) yang dimodifikasi

MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS

Gambaran klinis Leishmaniasis tergantung pada interaksi kompleks antara karakteristik virulensi dari spesies *Leishmania* yang menginfeksi dan respon imun inang (Alemayehu & Alemayehu 2017). Pada manusia penyakit ini memiliki manifestasi klinis spektrum luas mulai dari VL, CL, ML dan DCL (WHO 2020; Alvar et al. 2012; Akhoundi et al. 2016). Gejala umum Leishmaniasis adalah demam, malaise, menggigil, penurunan berat badan, dan anoreksia. *Visceral Leishmaniasis* (kala azar) yang disebabkan oleh *Leishmania infantum* adalah yang paling berbahaya, dapat mengakibatkan 100% kematian pasien jika tidak diobati dengan tepat dan termasuk penyakit paling mematikan kedua setelah malaria yang terjadi di negara tropis (Widana & Hilmawan 2019; Alvar et al. 2012; Akhoundi et al. 2016). Tanda-tanda klinis yang umum terjadi pada kala azar adalah splenomegali, dengan atau tanpa hepatomegali, dan selaput lendir pucat (WHO 2010). *Cutaneous Leishmaniasis* adalah bentuk penyakit yang tidak terlalu parah, biasanya seperti bisul dan dapat sembuh sendiri, sedangkan *Mucocutaneous Leishmaniasis* menyebabkan lesi pada selaput lendir hidung, mulut dan tenggorokan (Das et al. 2016). Difuse-CL termasuk penyakit langka, dan tidak lebih dari 1-2 kasus yang dapat didiagnosis setiap tahun di seluruh Brasil (Lainson 1983). Hashiguchi (2016) melaporkan selama penelitian 30 tahun hanya mendapatkan satu kasus DCL dengan gejala klinis menyerupai kusta berupa lesi kulit yang sangat sulit diobati. Lesi difus-CL tumbuh dan berkembang sebagai nodul dan plak menyebar menutupi seluruh tubuh, kecuali kulit kepala, aksila, lipatan inguinal, telapak tangan dan telapak kaki.

Masa inkubasi Leishmaniasis biasanya 2 minggu hingga 18 bulan. *Cutaneous Leishmaniasis* dengan reaksi inflamasi berat 2-8 bulan, tetapi untuk VL dapat terjadi lebih dari satu tahun, penyakitnya bersifat progresif dengan infeksi simtomatik, apabila tidak diobati umumnya berakibat fatal, dengan tingkat kematian 75%-95%. Kematian biasanya terjadi dalam 2 tahun, meskipun penyembuhan spontan dapat terjadi. Parasit lebih sering berkembang biak di makrofag (pada lokasi sistem fagosit mononuklear), paling banyak terjadi di limpa dan hati sehingga menyebabkan pembesaran organ. Sel sumsum tulang juga dapat terinfeksi mengakibatkan *pansitopenia* (yaitu, menekan produksi sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit) dan immunosupresi, sehingga inang menjadi rentan terhadap infeksi patogen (Molina et al. 2012). Kasus Leishmaniasis dengan gejala VL telah terdeteksi menyebabkan kematian yang sangat tinggi di Bihar India akibat tidak adanya metode diagnosis dini dan pengobatan (Das et al. 2016).

Leishmaniasis asimtomatik biasanya dapat terjadi selama berbulan-bulan hingga bertahun. Parasit tetap berkembang dan berproliferasi secara progresif di dalam kulit menimbulkan lesi makula yaitu lesi datar dengan batas tegas, ruam makulopapular yang dapat muncul di semua bagian tubuh dan paling sering terjadi pada wajah (Ready 2014).

Diagnosis penyakit Leishmaniasis dipastikan berdasarkan epidemiologi dan gejala klinis yang ditimbulkan. Menurut Das et al. (2016), interval antara timbulnya gejala klinis dan diagnosis, serta pengobatan yang tuntas ada hubungannya dengan kelangsungan hidup (*survival*) pasien. Pemeriksaan laboratorium dan identifikasi spesies *leishmania* penting untuk menentukan terapi yang cocok bagi penderita (Falcao et al. 2016; WHO 2020). Dengan demikian, metode diagnosis dini dan pelayanan pengobatan terutama bagi pasien dengan gejala VL perlu ditingkatkan, untuk mengurangi angka kematian.

Metode diagnosis *Leishmania* yang paling umum dilakukan di laboratorium secara konvensional, yaitu pemeriksaan mikroskopis preparat ulas dengan *giemsa* atau *wright* untuk mengamati protozoa. Pemeriksaan dengan kultur dapat dilakukan melalui inokulasi jaringan trituras di media khusus, yaitu *Novy-McNeal-Nicolle* (saat ini disebut "media N-N-N") atau dalam varian medium *biphasic evans*. Kedua teknik konvensional tersebut (uji mikroskopis dan kultur) memiliki sensitivitas 85% (Alcolea 2019). Metode PCR ITS-1 dan PCR-RFLP adalah metode yang *valid* untuk identifikasi spesies *Leishmania*, memiliki spesifisitas dan sensitivitas lebih tinggi 20 hingga 30% bila dibandingkan dengan diagnosis parasitologi konvensional, tetapi metode ini hanya tersedia di laboratorium khusus (Srinivasan et al. 2016; Montalvo et al. 2012).

Fares et al. (2020) menyatakan, deteksi dan / atau isolasi *Virus Toscana* (TOSV) dapat menjadi faktor pendamping yang potensial dalam pengembangan diagnosis zoonosis *visceral Leishmaniasis* (ZVL). *Virus Toscana* (TOSV) dan *L. infantum* di dalam spesies lalat pasir dari subgenus *Larroussius* memberikan bukti adanya pembentukan siklus transmisi yang stabil dari vektor, sehingga harus waspada akan bahaya ko-sirkulasi Toscana dan *L. infantum*.

PENGENDALIAN PENYAKIT

Vaksin Leishmaniasis belum ditemukan dan obat yang tersedia saat ini masih memiliki toksisitas tinggi. Cara yang paling efektif untuk memperkecil risiko transmisi infeksi Leishmaniasis pada manusia dapat dilakukan dengan mencegah gigitan lalat pasir, menggunakan alat pelindung, serta mengkarantina dan memulihkan inang (manusia) yang terinfeksi. Tidak seperti parasit lainnya, seluruh jenis spesies *Leishmania*

di alam sangat sulit untuk diberantas. Hal ini berbeda dengan beberapa parasit lainnya; sebagai contoh *Plasmodium vivax* khusus pada manusia. Mencegah penyebaran *Leishmaniasis* spp. dari *host definitif* dan *host intermediate* lebih sulit dibandingkan dengan *Plasmodium* spp (Inceboz 2019). Berbeda dengan malaria, efek dari pengendalian vektor *Leishmaniasis* belum banyak terbukti karena habitat *Phlebotomus* sebagian besar tidak diketahui. Program pemberantasan Kala-azar di wilayah Asia Tenggara, mengalami kemajuan yang memuaskan, negara Bangladesh pada tahun 2006 melaporkan lebih dari 9000 kasus, sepuluh tahun kemudian yaitu pada tahun 2016 dan 2017 dilaporkan masing-masing 255 dan 192 kasus baru (WHO 2017). Sementara itu dari Ethiopia dilaporkan bahwa tren insiden *leishmaniasis* selama 6 tahun secara epidemiologis terbukti menurun dengan adanya *task force* *Leishmaniasis* nasional sebagai upaya mengendalikan dan kontrol penyakit (Tedla et al. 2018). Peran setiap spesies inang dalam pemeliharaan dan penyebaran parasit *Leishmania* penting diketahui dan diklarifikasi untuk memahami dinamika populasi vektor dan epidemiologi *Leishmaniasis* (Roque & Jansen 2014).

Alemayehu & Alemayehu (2017) menyatakan bahwa metode terbaik untuk pengendalian penyakit ini selain kontrol vektor, juga mengurangi kontak antara manusia dengan vektor. Strategi kontrol dan eliminasi *Leishmaniasis* memerlukan deteksi kasus/survei pada hewan dan manusia, identifikasi dan isolasi hospes *reservoir*, perawatan pasien yang terinfeksi dan implementasi manajemen pengendalian vektor yang efektif.

Mengingat *Leishmaniasis* merupakan penyakit yang cukup sulit disembuhkan, serta belum ada vaksin dan obat yang efektif maka metode terbaik adalah dengan pencegahan yaitu menghindari gigitan lalat pasir betina. Memutus daur hidup parasit *Leishmania* sangat penting untuk membatasi risiko terjadinya epidemik dengan mengontrol infestasi *Leishmania* spp. di inang hewan dan manusia (Cetin & Ozbel 2017).

Kasus *Leishmaniasis* pada manusia banyak ditemukan di daerah dengan kondisi lingkungan dan pemukiman dengan sanitasi yang buruk. Oleh karena itu, perbaikan sistem perumahan dan kebiasaan pola hidup bersih serta sanitasi lingkungan mutlak diperlukan dan peningkatan kesadaran/pemahaman masyarakat tentang bahaya *Leishmaniasis*. Beberapa hal yang dapat dilakukan dalam mencegah dan mengendalikan infestasi *Leishmaniasis*, adalah sebagai berikut:

1. Pemberantasan vektor dan inang hewan dengan penyemprotan pestisida, atau menggunakan alat penangkap serangga serta pengendalian inang hewan seperti tikus, anjing, rubah, khususnya di

dekat tempat tinggal penduduk (Otranto & Dantas-Torres 2013).

2. Memakai alat pelindung diri, penggunaan krim penangkal gigitan serangga dan pestisida di pakaian dan kelambu tidur dapat mengurangi risiko gigitan lalat pasir secara efektif. Selain itu, penggunaan zooprophylaxis, aplikasi residu dalam dan luar ruangan, larvisida, dan kerah (koler) anjing yang diolesi insektisida sangat dianjurkan (Cetin & Ozbel 2017).
3. Pengembangan vaksin terhadap *leishmaniasis*, seperti Letifend®, dengan perlindungan 90%, yang merupakan rekombinan dari antigen MON-1; peptida yang mengandung epitop dari protein ribosomal LiP2a, LiP2b, dan LiP0; dan histone H2A, serta CpG-ODN (Reguera et al. 2014).
4. Memberikan pengetahuan/penyuluhan kepada masyarakat mengenai siklus hidup dan bahaya penyakit *Leishmaniasis*.
5. Mengurangi aktivitas di luar rumah sejak matahari terbenam hingga terbit. Lalat pasir adalah hewan nokturnal (aktif di malam hari) sehingga pengurangan aktivitas di malam hari dapat menurunkan risiko digigit lalat pasir.
6. Waspada atas peningkatan populasi lalat pasir saat menjelang musim hujan
7. Pasien *Leishmaniasis* diisolasi dan diobati untuk mencegah berkembangnya amastigot parasit *Leishmania* dalam inang, sehingga dapat memutus siklus hidup parasit *Leishmania*. Memberikan obat dan konsultasi kesehatan gratis terkait penyembuhan *Leishmaniasis*, mengingat obat *Leishmaniasis* yang efektif relatif mahal, dan penggunaan yang tidak tepat dapat menimbulkan parasit resisten terhadap obat. Dengan memberi obat sekaligus konsultasi gratis, penderita *Leishmaniasis* dapat disembuhkan dan tidak lagi menjadi inang secara antroponosis.
8. Pengobatan *Leishmaniasis* dengan paromomycin (aminosidine), pentamidine, spiramycin, metronidazole, quinolone, dan ketoconazole, walaupun mungkin tidak menghilangkan parasit, namun potensi obat dapat ditingkatkan dengan pemberian imunomodulator seperti levamisole, interferon gamma, domperidone, dan lainnya.

ANTISIPASI LEISHMANIASIS DI INDONESIA

Keberadaan protozoa *Leishmania* spp. di Indonesia, baik pada hewan maupun manusia belum pernah dilaporkan, meskipun kasus *Cutaneous Leishmaniasis* dengan diagnosis diferensial histoplasmosis pernah dilaporkan pada manusia. Keberadaan *Leishmaniasis* perlu diwaspadai karena penyakit ini banyak terjadi di negara tropis seperti

Indonesia sebagai habitat yang cocok bagi perkembangan vektor dari Leishmaniasis (lalat pasir).

Untuk mengantisipasi munculnya dan penularan Leishmaniasis, vektor *Phlebotomus* perlu diinvestigasi karena keberadaannya sangat dipengaruhi oleh perilaku dan jenis pekerjaan atau kegiatan manusia seperti bekerja di hutan/ sawah/ ladang/ perkebunan serta tinggal di pemukiman terpencil seperti kondisi di Indonesia. Selain itu, Indonesia juga mempunyai berbagai spesies hewan liar dan domestik bahkan rodensia banyak terdapat di hutan dan perkebunan. *Leishmania* spp. memiliki induk semang *reservoir* pada beberapa spesies hewan liar dan domestik serta manusia.

Selain faktor lingkungan dan hewan, faktor mobilisasi manusia sebagai *reservoir* juga perlu mendapat perhatian. Pada tahun 2006 Indonesia pernah mengirim Kontingen Garuda untuk misi perdamaian di perbatasan Lebanon-Israel (Widana & Hilmawan 2019). Lebanon sebagai salah satu tempat dislokasi rakyat Suriah pada saat terjadi perang saudara dan terorisme merupakan wilayah endemis CL dengan kasus infeksi yang terburuk di dunia. Kondisi ini merupakan peluang risiko infeksi Leishmaniasis sebagai *imported case* CL masuk ke Indonesia.

Leishmaniasis menjadi salah satu penyakit yang mendapat perhatian WHO karena diperkirakan terus berkembang dan menghantui dunia, sehingga harus diwaspadai sejak awal. Menurut data WHO (2017), Indonesia menempati peringkat Leishmaniasis nomor 183 di dunia dengan tingkat mortalitas 0 atau 0,00% dari total kematian. Angka kematian disesuaikan dengan usia adalah 0,00 per 100.000 penduduk. Walaupun tingkat mortalitas Leishmaniasis di Indonesia rendah, namun karena belum ditemukan vaksin Leishmaniasis dan obat yang tersedia saat ini memiliki toksisitas tinggi maka untuk memperkecil risiko transmisi Leishmaniasis pada manusia yang paling efektif adalah dengan mencegah gigitan lalat pasir, menggunakan alat pelindung, serta melakukan karantina dan memulihkan manusia yang terinfeksi.

Timbulnya penyakit baru (*emerging disease*) dari beberapa penyakit zoonosis seperti Leishmaniasis harus diwaspadai dengan melakukan antisipasi secara menyeluruh dengan melibatkan peran serta kementerian terkait. Survei terhadap keberadaan vektor serta identifikasi spesies hewan liar sebagai *reservoir* *Leishmania* spp. yang ada di Indonesia perlu dilakukan untuk mencegah secara dini timbulnya penyakit leishmaniasis di Indonesia.

KESIMPULAN

Infeksi Leishmaniasis pada manusia dapat berakibat fatal, apabila tidak diobati dengan tepat. Leishmaniasis perlu diwaspadai karena Indonesia

adalah negara tropis merupakan habitat yang cocok untuk lalat pasir (*Phlebotomus*) dan tingginya mobilitas manusia dari dan menuju daerah endemis. Pengendalian Leishmaniasis terbaik adalah melalui kontrol vektor yang efektif untuk mengurangi kontak ke manusia karena belum tersedianya vaksin. Kewaspadaan dan antisipasi Leishmaniasis melalui metode diagnosis akurat dan pengendalian yang tepat perlu dilakukan di Indonesia selain melakukan surveilans penyakit untuk mendapatkan informasi keberadaan parasit, vektor dan *reservoir* *Leishmania* spp.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, Votýpka J, Marty P, Delaunay P, Sereno D. 2016. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *Plos Negl Trop Dis*. 10:e0004349. doi: 10.1371/journal.pntd.0004349.
- Alcolea PJ, Alonso A, Molina R, Jimenez M, Myler PJ, Larraga V. 2019. Functional genomics in sand fly-derived *Leishmania promastigotes*. *PLoS Negl Trop Dis*. 13:e0007288. doi: 10.1371/journal.pntd.0007288.
- Alcover M, Alexis RM, Carmen G, Diana B, M Tomás-Pérez, Cristina R, Roser F. 2020. Wild mammals as potential silent reservoirs of *Leishmania infantum* in a Mediterranean area. *Prev Vet Med*. 175:104874.
- Alemayehu B, Alemayehu M. 2017. Leishmaniasis: A review on parasite, vektor and reservoir host. *Health Sci J*. 11:519. doi: 10.21767/1791-809X.1000519
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M. 2012. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. WHO Leishmaniasis Control Team. *PLoS ONE*. 7:e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
- Alvar J, Yactayo S, Bern C. 2006. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 22:552-557.
- Amaro F, Luz T, Parreira P, Marchi A, Ciufolini M, Alves M. 2012. Serological evidence of Toscana virus infection in Portuguese patients. *Epidemiol Infect*. 140:1147-1150.
- Bahri S, Syafriati T. 2011. Mewaspada munculnya beberapa penyakit hewan menular strategis di Indonesia terkait dengan pemanasan global dan perubahan iklim. *Wartazoa*. 21:25-39.
- Bashaye S, Nombela N, Argaw D, Mulugeta A, Herrero M. 2009. Risk factors for visceral Leishmaniasis in a new epidemic site in Amhara Region, Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 81:34-39.
- Ben Helel K, ben Rejeb M, Habboul Z, Khatat N, Mejaouel H. 2017. Risk factors for mortality of children with zoonotic visceral Leishmaniasis in Central Tunisia.

- PLOS ONE 12:e0189725. doi: 10.1371/journal.pone.0189725.
- Bichaud L, Dachraoui K, Piorkowski G, Chelbi I, Moureau G, Cherni S, de Lamballerie X, Sakhria S, Charrel R, Zhioua E. 2013. Isolation of Toscana virus from sand flies, Tunisia. *Emerg Infect Dis*. 19:322-324.
- Calborn DM. 2010. The biology and control of Leishmaniasis vektors. *J Glob Infect Dis*. 2:127-134.
- Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S. 2007. Visceral Leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*. 5:873-882.
- Chemkhi J, Souguir H, Belhadjali I, Driss M, Ikram G, Souheila G. 2015. Natural infection of Algerian hedgehog, *Atelerix algirus* (Lereboullet 1842) with *Leishmania* parasites in Tunisia. *Acta Trop*. 150. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.06.009.
- Dachraoui K, Fares W, Bichaud L, Barhoumi W, Beier JC, Derbali M, Cherni S, de Lamballerie X, Chelbi I, Charrel RN, Zhioua E. 2016. Phleboviruses associated with sand flies in arid bio-geographical areas of Central Tunisia. *Acta Trop*. 158:13-19.
- Ekawati NP, Saputra H. 2016. Leishmaniasis Kutaneus dengan Diferensial Diagnosis Histoplasmosis pada Seorang Penderita HIV. Laporan Sebuah Kasus. Bagian/Smf Patologi Anatomi FK. Bali (Indonesia): UNUD/RSUP Sanglah Denpasar.
- Ekawasti F, Martindah E. 2017. Vektor control of zoonotic arbovirus disease in Indonesia. *Wartazoa*. 26:151. doi: 10.14334/wartazoa.v26i4.1402.
- El-Salam ANM, Sultan A, Riaz U. 2014. PCR and microscopic identification of isolated *Leishmania tropica* from clinical samples of Cutaneous Leishmaniasis in human population of Kohat Region in Khyber Pakhtunkhwa. *BioMed Res Int*. 2014:861831. doi: 10.1155/2014/861831.
- Fares W, K. Dachraoui, W. Barhoumi, S. Cherni, I. Chelbi, E. Zhioua. 2020. Co-circulation of Toscana virus and *Leishmania infantum* in a focus of zoonotic visceral Leishmaniasis from Central Tunisia. *Acta Trop*. 204:105342.
- Franco AO, Davies CR, Mylne A, Dedet JP, Gállego M, Ballart C, Gramiccia M, Gradoni L, Molina R, Gálvez R, Morillas-Márquez F, Barón-López S, Pires CA, Afonso MO, Ready PD, Cox J. 2011. Predicting the distribution of canine Leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. *Parasitol*. 138:1878-1891.
- Gradoni L, Rogelio LV. 2017. Mourad M Regional office for Europe. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region [Internet]. [accessed 24th February 2020]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/manual-on-case-management-and-surveillance-of-the-leishmaniasis-in-the-who-european-region-2017>.
- Gramiccia M, Gradoni L. 2005. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control (Invited review). *Int J Parasitol*. 35:1169-1180.
- Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. 2016. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Medic Health*. 44:2-9. doi: 10.1186/s41182-016-0002-0.
- Hashiguchi Y, Gomez EAL, Cáceres AG, Velez LN, Villegas NV, Hashiguchi K, Mimori T, Uezato H, Kato H. 2018b. Andean cutaneous Leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the vektor *Lutzomyia* sand flies and reservoir mammals. *Acta Trop*. 178:F264-275.
- Hashiguchi Y, Gomez EAL, Cáceres AG, Velez LN, Villegas NV, Hashiguchi K, Mimori T, Uezato H, Kato H. 2018a. Andean cutaneous Leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the causative *Leishmania* parasites and clinico-epidemiological features. *Acta Trop*. 177:135-145.
- Hashiguchi, Kazue H, Flavio C, Zambranob, Francisco D. Parragad, Virginia P, Martillob, Edison XT, Lenin N, Veleza, Nancy V, Villegasa, Eduardo A, Gomeza, Hirotomo K. 2020a. Anthropophilic sand fly *Lutzomyia ayacuchensis* in the Ecuadorian Andes. *Acta Trop*. 203:105321.
- Hashiguchi Y, Eduardo A, Gomeza, Lenin NV, Nancy V, Villegasa, Makoto K, Tatsuyuki M, Kazue H, Hirotomo K. 2020b. Anthropophilic phlebotomine sand fly *Lutzomyia* species and search for the natural *Leishmania* infections in an area endemic for cutaneous Leishmaniasis in Ecuador. *Acta Trop*. 203:105287.
- Helhazar M, Leitao J, Duarte A, Tavares L, da Fonseca IP. 2013. Natural infection of synanthropic rodent species *Mus musculus* and *Rattus norvegicus* by *Leishmania infantum* in Sesimbra and Sintra-Portugal. *Parasit Vektors*. 6:88. doi: 10.1186/1756-3305-6-88.
- Inceboz T, Lambrecht FY, Eren MŞ, Girginkardeşler N, Bekiş R, Yilmaz O. 2014. Evaluation of 131 I-pentamidine for scintigraphy of experimentally *Leishmania tropica* infected hamsters. *J Drug Targeting*. 22:416-420. doi: 10.3109/1061186X.2013.878943
- Inceboz T. 2019. Epidemiology and ecology of Leishmaniasis [Internet]. [accessed 3 May 2020]. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>.
- Jiménez M, González E, Martín-Martín I, Hernández S, Molina R. 2014. Could wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) be reservoirs for *Leishmania infantum* in the focus of Madrid, Spain?. *Vet Parasitol*. 202:296-300. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.03.027
- [Kementan] Kementerian Pertanian. 2009. Penggolongan jenis-jenis hama penyakit hewan karantina, penggolongan dan klasifikasi media pembawa. No:

- 3238/Kpts/PD.630/9/2009. Jakarta (Indonesia): Kementerian Pertanian.
- Kumar A. 2013. *Leishmania* and Leishmaniasis. 10.1007/978-1-4614-8869-9. Springer Briefs in Immunology Book 3) 2013.
- Lainson R. 1983. The American leishmaniasis. Some observations on their ecology and epidemiology. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 77:569–596.
- Lambertz U, Oviedo Ovando ME, Vasconcelos EJ, Unrau PJ, Myler PJ, and Reiner NE. 2015. Small RNAs derived from tRNAs and rRNAs are highly enriched in exosomes from both old and new world *Leishmania* providing evidence for conserved exosomal RNA Packaging. *BMC Genomics* 16:151. doi: 10.1186/s12864-015-1260-7.
- Lemma W, Bizuneh A, Tekie H, Belay H, Wondimu H. 2017. Preliminary study on visceral Leishmaniasis in endemic foci of Ethiopia by *Leishmania* in rodents. *Asian Pac J Trop Med.* 10:418-422.
- Marchi S, Claudia M. Trombetta, Otfried K, Emanuele M. 2017. Seroprevalence study of Toscana virus and viruses belonging to the Sandfly fever Naples antigenic complex in central and southern Italy. *J Infect Public Health.* 10:866-869. doi: 10.1016/j.jiph.2017.02.001.
- Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Gradoni L. 2013. Phlebotomine sand flies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol.* 27:123-147.
- Molina R, Jiménez MI, Cruz I, Iriso A, Martin-Martin I, Sevillano O, Melero S, Bernal J. 2012. The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain. *Vet Parasitol.* 190:268-271.
- Montalvo AM, Fraga J, Maes I, Dujardin JC, Van der Auwera G. 2012. Three new sensitive and specific heat-shock protein 70 PCRs for global *Leishmania* species identification. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 31:1453–1461.
- Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, Bellini R, Albieri A, Angelini P. 2017. Phlebotomine sandfly borne pathogens in the Mediterranean basin: human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 11:e0005660.
- Muñoz-Madrid R, Belinchón-Lorenzo S, Iniest V, Fernández-Cotrino J, Parejo JC, Serrano FJ, Monroy I, Baz V, Gómez-Nieto LC. 2013. First detection of *Leishmania infantum* kinetoplast DNA in hair of wild mammals: application of qPCR method to determine potential parasite reservoirs. *Acta Trop.* 128:706-709.
- Ortalli M, Alessandra MDP, Serena L, Nadia P, Andrea P, Deborah R, Vanda R, Anna P, Maria C, Stefania V. 2020. Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in blood donors living in an endemic area, Northeastern Italy. *J Infect.* 80:116–120.
- Oryan A, Akbari M. 2016. Worldwide risk factors in Leishmaniasis. *Asian Pac J Trop Med.* 9:925–932. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.06.021.
- Otranto D, Dantas-Torres F. 2013. The prevention of canine Leishmaniasis and its impact on public health. *Trends Parasitol.* 29:339-345.
- Palatnik de SCB, Day MJ. 2011. Onehealth: The global challenge of epidemic and endemic Leishmaniasis. *Parasit Vektors.* 4:197.
- Pourmohammadi B, Motazedian MH, Kalantari M. 2008. Rodent infection with *Leishmania* in a new focus of human cutaneous Leishmaniasis, in northern Iran. *Ann Trop Medic Parasitol.* 102:127-133. doi: 10.1179/136485908X252223
- Ready PD. 2014. Epidemiology of visceral Leishmaniasis. *Clin Epidemiol.* 6:147–154.
- Reguera RM, Calvo-Álvarez E, Alvarez-Velilla R, Balaña-Fouce R. 2014. Target- based vs. phenotypic screenings in *Leishmania* drug discovery: a marriage of convenience or a dialogue of the deaf?. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 4:355-357.
- Roberts LS, Janovy J, Schmidt GD. 2009. Foundations of parasitology. 8th ed. Boston (USA): McGraw-Hill.
- Rohousova I, Talmi-Frank D, Kostalova T, Polanska N, Lestanova T. 2015. Exposure to *Leishmania* spp. and sand flies in domestic animals in Northwestern Ethiopia. *Parasit Vektors.* 8:360.
- Roque AL, Jansen AM. 2014. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 3:251-262.
- Sendow I. 2013. Bovine ephemerel fever, penyakit hewan manular yang terkait dengan perubahan lingkungan. *Wartazoa.* 23:76-83.
- Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. 2011. The LeishVet Group. LeishVet guidelines for the practical management of canine Leishmaniasis. *Parasit Vektors.* 20:86.
- Srinivasan R, Kumar NP, and Jambulingam P. 2016. Acta tropica detection of natural infection of *Leishmania donovani* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) in *Phlebotomus argentipes* (Diptera : Psychodidae) from a forest ecosystem in the Western Ghats, India, endemic for cutaneous Leishmaniasis. *Acta Trop.* 156:95-99.
- Sunter J, Gull K. 2017. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biol.* 7:170165. doi: 10.1098/rsob.170165.
- Tedla DG, Bariagrabr FH, Abrehu HH. 2018. Incidence and trends of Leishmaniasis and its risk factors in Humera, Western Tigray. *J Parasitol Res.* 2018:8463097. doi: 10.1155/2018/8463097.
- Tomassone L, Berriatua E, De Sousa R, Duscher GG, Mihalca AD, Silaghi C, Sprong H, Zintl A. 2018.

- Neglected vektor-borne zoonosis in Europe: into the wild. *Vet Parasitol.* 25:17–26.
- Torres-guerrero E, Quintanilla-cedillo MR, Ruiz-esmenjaud J, Arenas R. 2017. Leishmaniasis: a review. *F1000Res.* 6:1–15. doi: 10.12688/f1000research.11120.1
- Tsegaw T, Gadisa E, Seid A, Abera A, Teshome A. 2013. Identification of environmental parameters and risk mapping of visceral Leishmaniasis in Ethiopia by using geographical information systems and a statistical approach. *Geospat Health.* 7:299-308.
- Varani S, Cagarelli R, Melchionda F, Attard L, Salvadori C, Finarelli AC. 2013. On-going outbreak of visceral Leishmaniasis in Bologna province, Italy, November 2012 to May 2013. *Euro Surveill.* 18:20530.
- Veras PST, de Menezes JPB. 2016. Using proteomics to understand how Leishmania parasites survive inside the host and establish infection. *Int J Mol Sci.* 17:1270. doi: 10.3390/ijms17081270.
- [WHO] World of Health Organization. 2010. Control of the Leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. p. 37. Genewa (Swiss): World of Health Organization.
- [WHO] World of Health Organization. 2017. Leishmaniasis. epidemiological situation [Internet]. [accessed 3 May 2020]. Available from: <https://www.who.int/Leishmaniasis/burden/en/>.
- [WHO] World of Health Organization. 2020. Visceral Leishmaniasis. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series [Internet]. [accessed 3 May 2020]. Available from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/Leishmaniasis>.
- Widana IDKK, Hilmawan A. 2019. Urgensi pencegahan dan pengendalian risiko infeksi Leishmaniasis atas Kontingen Garuda di Lebanon. *J Kesehatan Lingkungan Indonesia.* 18:34-41.
- Wijayanti K. 2008. Penyakit-penyakit yang meningkat kasusnya akibat perubahan iklim global. *J Med Rev.* 21.
- Zoghalmi Z, Chouihi E, Barhoumi W, Dachraoui K, Massoudi N, Ben Helel K, Habboul Z, Hadhri MH, Limam S, Mhadhbi M, Gharbi M, Zhioua E. 2014. Interaction between canine and human visceral leishmaniasis in a holoendemic focus of Central Tunisia. *Acta Trop.* 139:32–38.