

BAB II

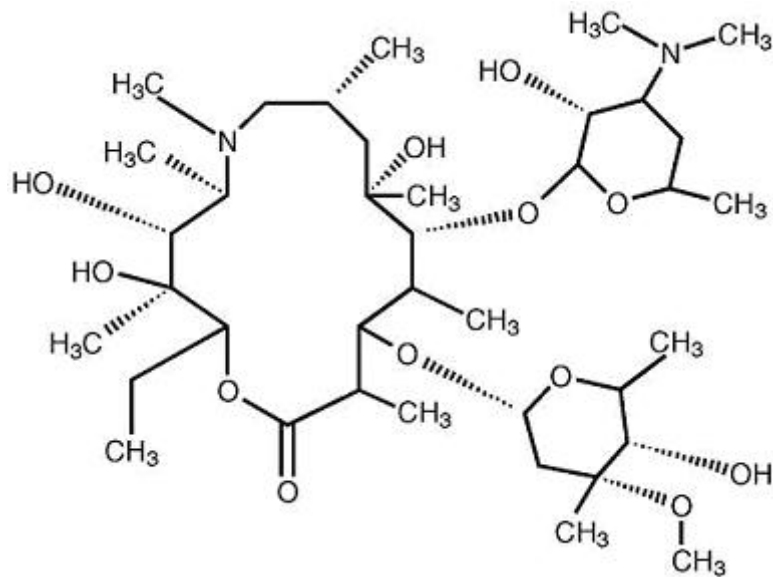
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Azitromisin

Azitromisin adalah suatu senyawa cincin makrolida lakton yang diturunkan dari eritromisin.¹³ Antibiotik ini efektif terhadap bakteri gram positif, namun ada beberapa spesies bakteri gram negatif yang sangat peka terhadap azitromisin, diantaranya *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter jejuni*, *M. Pneumonia*, *Legionella pneumophila* dan *C. Trachomatis*.^{13,14} Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50s.^{13,14} Azitromisin merupakan turunan dari klaritromisin, sehingga spektrum aktivitas dan penggunaannya hampir identik dengan klaritromisin.^{13,14}

Azitromisin pertama kali ditemukan pada tahun 1952 oleh McGuire pada hasil metabolisme strain *Streptomyces erytheus*.¹⁵

2.1.1 Struktur Kimia



Gambar 1. Struktur kimia azitromisin.¹⁶

Azitromisin mempunyai nama kimia 13-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10 trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, dan mempunyai rumus molekul C₃₈H₇₂N₂O₁₂.¹⁶

2.1.2 Mekanisme Kerja

2.1.2.1 Farmakodinamik

Azitromisin merupakan antibiotik spektrum sedang yang bersifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan kuman).¹⁷

Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50.^{13,14,15}

Azitromisin tidak menghambat pembentukan ikatan peptide, namun lebih pada menghambat proses translokasi tRna dari tempat akseptor di ribosome ke lokasi donor di peptidil.¹⁵

2.1.2.2 Farmakokinetik

Azitromisin diabsorpsi baik di usus halus bagian atas, namun karena sifatnya yang basa azitromisin mudah hancur oleh asam lambung yang terdapat pada usus halus. Oleh sebab itu obat ini harus diberikan dalam bentuk kapsul salut enterik. Kadar puncaknya akan dicapai dalam waktu satu setengah jam pada orang normal dan lima jam pada penderita anuri. Waktu eliminasi yang dibutuhkan oleh obat ini cukup lama, yaitu sekitar dua sampai dengan 4 hari. Azitromisin didistribusikan secara luas keseluruhan tubuh kecuali otak dan cairan serebrospinal. Pada fungsi ginjal yang buruk tidak diperlukan penyesuaian dosis.^{13,14,15,17}

Azitromisin tidak dibersihkan oleh dialisis. Sejumlah besar azitromisin yang diberikan diekskresi dalam empedu dan hilang dalam feses, dan hanya 5% yang diekskresikan melalui urin.¹³

2.1.3 Sediaan Obat

Pada pemberian oral, azitromisin dapat diberikan dalam bentuk tablet dengan dosis 250mg dan 500mg untuk dewasa yang dibagi dalam 1 kali pemberian dalam sehari. Bentuk lainnya berupa suspensi yang mengandung 200mg/5ml untuk anak yang dibagi dalam 1 kali pemberian sehari selama 3 hari. Sedangkan pada penderita uretritis dapat diberikan 1g dosis tunggal perhari.¹⁴

2.1.4 Efek Samping Obat

1. Gangguan saluran pencernaan

Anoreksia, mual, muntah dan diare terkadang timbul pada pemberian oral.^{13,14} Intoleransi saluran cerna, yang timbul akibat perangsangan langsung terhadap motilitas usus merupakan alasan tersering penghentian penggunaan antibiotik ini.^{13,15,17}

2. Toksisitas di Hati

Dapat menyebabkan hepatitis kolestatik akut (demam, ikterus, gangguan fungsi hati) yang diakibatkan reaksi hipersensitifitas. Reaksi alergi lain yang mungkin timbul meliputi demam, eosinofilia, dan ruam.^{13,14,15,17}

2.1.5 Interaksi Obat

Azitromisin bekerja dengan menghambat CYP3A4 sehingga menghasilkan metabolit yang menghambat enzim sitokrom P450 sehingga

meningkatkan konsentrasi berbagai obat dalam serum, seperti teofilin, antikoagulan oral, siklosporin dan merilprednisolon.^{13,15,18}

2.1.6 Mekanisme Resistensi

Mekanisme resistensi antibiotik golongan makrolide biasanya dikode dalam plasmid. Telah diketahui adanya tiga macam mekanisme resistensi, yaitu: penurunan permeabilitas membran sel atau efluks aktif, hidrolisis makrolide oleh esterase yang dihasilkan kuman tertentu (*Enterobacteriaceae*), dan modifikasi lokasi pengikatan ribosomal melalui mutasi kromosom atau melalui metilase konstitutif.^{13,14,19}

2.2 Neisseria Gonorea

2.2.1 Definisi

Gonorea merupakan penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*. Manusia merupakan satu-satunya host yang dapat menyebarkan penyakit ini. Gonore ditularkan melalui kontak antar manusia, dan kuman penyebabnya sangat mudah beradaptasi dengan lingkungan alat genital manusia.^{1,20,21}

2.2.2 Epidemiologi

Insiden penyakit gonore di Amerika Serikat mengalami kenaikan pada tahun 1960-1970 sebanyak lebih dari satu juta kasus baru. Dari data tersebut

diestimasi data yang terdata tersebut hanya sepertiga dari keseluruhan kasus baru yang terjadi. Pada tahun 1998, terjadi peningkatan jumlah kasus dari 326.000 menjadi 360.000 kasus.²⁰

Kebanyakan Negara tidak mengetahui angka yang sebenarnya dikarenakan survei dan pencatatan yang kurang baik, tapi ditemukan angka tertinggi penyakit gonore ditemukan pada negara-negara berkembang di Afrika, Asia dan Amerika Latin.²²

Walaupun semua usia bisa terkena penyakit ini, namun angka tertinggi didapatkan pada rentang usia 15-35 tahun. Pada wanita, prevalensi tertinggi didapatkan pada rentang usia 15-19 tahun, sedangkan pada pria didapatkan pada usia 20-24 tahun.²⁰

2.2.3 Faktor Resiko

Penyebaran penyakit ini pada umumnya ditularkan melalui hubungan seksual, namun tidak jarang juga penularan terjadi pada bayi baru lahir yang disebabkan terpapar dari ibunya yang terinfeksi melalui paparan pada jalan lahir.^{20,23}

Faktor demografi seperti lingkungan social ekonomi yang rendah, usia melakukan hubungan sexual pertama kali yang relatif muda, tidak menikah, penggunaan obat-obatan dan pernah mengalami gonore sebelumnya juga dapat meningkatkan angka kejadian gonore.^{22,18}

2.2.4 Etiologi

Gonorea disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*. *Neisseria gonorrhoeae* adalah bakteri gram negatif berbentuk diplokokus. Bakteri ini bersifat anaerob yaitu memiliki toleransi terhadap oksigen tapi biasanya memerlukan 2-10% CO₂ untuk tumbuh. Organisme ini mempunyai suhu optimal dan pH yang luas untuk tumbuh. Suhu optimal untuk tumbuh yaitu 35⁰ C – 37⁰ C, sedangkan untuk pH dari 7.2-7.5 untuk pertumbuhan yang optimal.¹²

Kellog dan coworkers mengenali empat tipe koloni *Neisseria gonorrhoeae*. Hanya dua tipe yang pathogen terhadap manusia, yaitu *Neisseria gonorrhoeae* (biasa disebut dengan gonokokus yang menyebabkan penyakit gonore) dan *Neisseria meningitidis* yang menyebabkan meningitis.²⁴ Tipe ini memiliki permukaan seperti rambut yang disebut pili. Pili berfungsi untuk membantu proses penempelan gonokokus dengan permukaan mukosa atau menyebabkan resistensi terhadap pengobatan gonore. Faktor virulensi lainnya yang telah diidentifikasi diantaranya produksi kapsular secara in vivo, resisten terhadap reaksi bakterisidal serum dan kemampuan gonokokus untuk bertahan hidup¹²



Gambar 2. Kuman *Neisseria gonorrhoeae*²

2.2.5 Patogenesis

Neisseria gonorrhoeae ditularkan melalui kontak seksual atau melalui penularan vertikal saat melahirkan. Bakteri ini terutama mengenai eptiel kolumnar atau epitel kuboidal manusia. Hampir semua selaput lendir dapat terinfeksi oleh mikroorganisme ini.²⁵

Banyak faktor yang mempengaruhi patogenesis dan infeksi gonokokus. Pili membantu dalam proses penempelan gonokokus ke permukaan mukosa dan berkontribusi terhadap resistensi antibiotik dengan mencegah perusakan bakteri oleh neutrofil. OPA (protein II) berfungsi untuk meningkatkan ikatan antara bakteri dan sel fagosit, membantu invasi ke sel inang, dan menurunkan respon imun manusia yang diserang.²⁵

POR (protein I) yang terletak di membran luar memainkan peran kunci dalam virulensi. Protein ini membentuk pori-pori dipermukaan sel dan mempermudah nutrient dari bakteri untuk masuk kedalam sel sehingga dapat memunculkan sifat bekteriemi pada manusia.²⁵

Gonokokus menempel pada mukosa sel (pada saat ini, pili dan OPA memegang peranan penting), dan dalam waktu 24-48 jam berpenetrasi masuk ke dalam sel melalui spasi subepitelial. Respon dari host ditandai dengan invasi pada neutrophil, diikuti dengan epitel yang mengelupas, pembentukan mikroabses submukosa, dan nanah. Apabila dibiarkan tanpa terapi, makrofag dan limfosit akan menggantikan neutrophil.²⁵

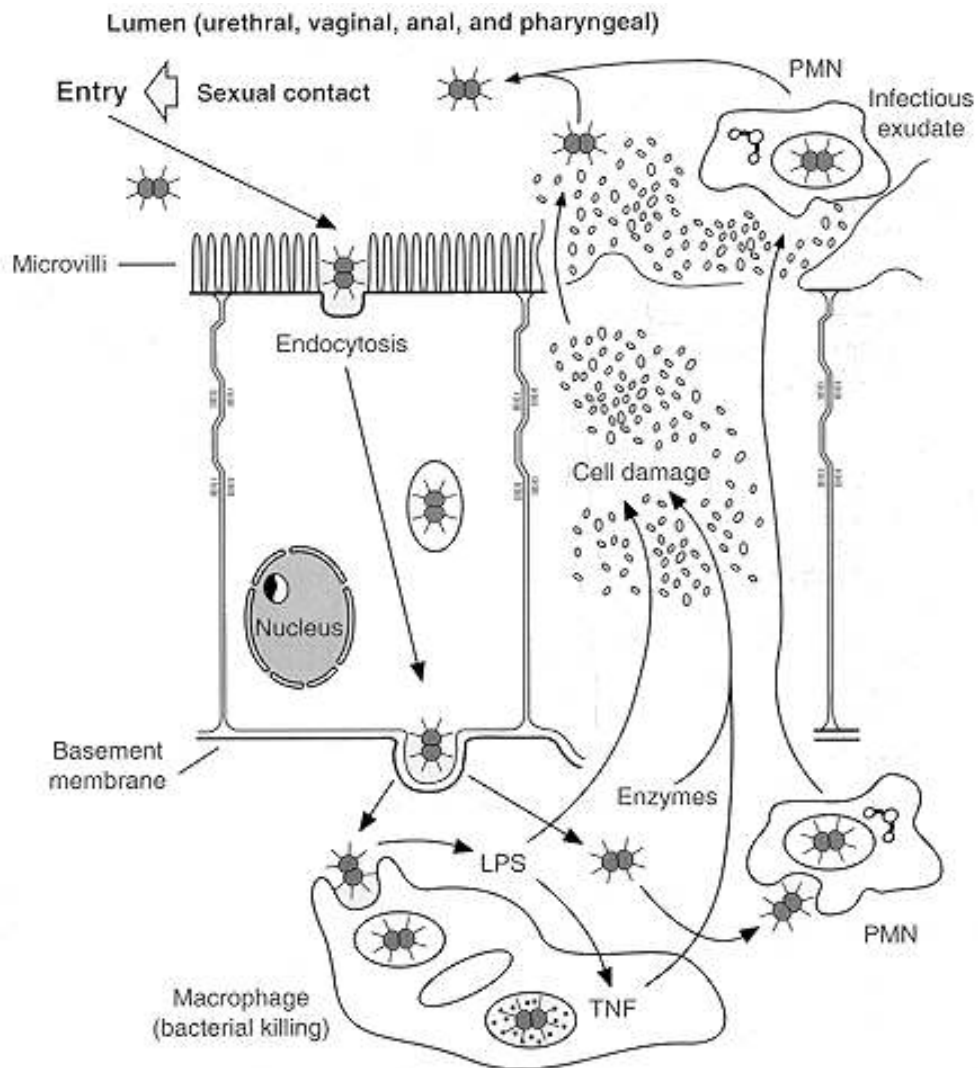
Sifat bakteri yang anaerob memungkinkan bila bercampur dengan darah menstruasi dapat bertahan hidup dan dialirkan atau melekat pada sperma,

menyerang ke organ genital yang lebih rendah (vagina dan leher rahim) dan naik ke organ genital bagian atas (endometrium, salpinx, ovarium).²⁵

Infeksi menular seksual yang disebabkan oleh bakteri gonokokus biasanya terjadi pada masa inokulasi di mukosa vagina, anal, atau saat melakukan kontak seksual oral. Dapat juga disebabkan oleh inokulasi mukosa oleh jari yang terkontaminasi atau benda lainnya.²⁵

Risiko penularan *Neisseria gonorrhoeae* dari wanita yang terinfeksi ke pasangan prianya adalah sekitar 20% setiap kali melakukan hubungan seksual melalui vagina dan naik menjadi 60-80% setelah empat kali frekuensi atau lebih. Sebaliknya, risiko penularan melalui pria terinfeksi terhadap pasangan wanitanya yang tidak terinfeksi hanya 50-70% per kali kontak.²⁵

Infeksi gonokokus pada neonates dapat diikuti infeksi konjungtiva, yang didapat melalui jalan lahir. Selain itu, infeksi langsung dapat terjadi melalui kulit kepala di lokasi elektroda saat pemantauan janin. Pada anak-anak, infeksi dapat terjadi dari pelecehan seksual oleh kontak individual. Autoinokulasi dapat terjadi ketika seseorang menyentuh situs yang terinfeksi (organ genital) dan kontak kulit atau mukosa.²⁵



Gambar 3. Patogenesis gonore.²⁵

2.2.6 Manifestasi Klinik

Neisseria gonorrhoeae dapat menyebabkan gejala simptomatik maupun asimptomatik infeksi pada saluran genital. Gejala kliniknya seringkali tumpang tindih dengan gejala penyakit infeksi menular seksual lainnya.²² Pada umumnya, infeksi gonokokal terbatas pada permukaan yang mengandung mukosa. Infeksi

terjadi pada area yang dilapisi dengan epitel kolumnar, diantaranya serviks, uretra, rectum, faring dan konjungtiva.²⁶

Pada pria, presentasi dominan adalah uretritis akut dengan gejala *urethral discharge* (> 80%) dan disuria (> 50%), biasanya dimulai dalam waktu 2-8 hari setelah terpapar. Infeksi uretra asimtomatik jarang pada pria, namun pria dengan uretritis asimptomatik merupakan reservoir yang berbahaya bagi penyebaran gonore.^{26,27}

Pada wanita, gejala pada organ genitalia berhubungan dengan infeksi endoserviks dan uretra, termasuk keputihan ($\leq 50\%$), nyeri perut bagian bawah ($\leq 25\%$), disuria (10-15%) dan perdarahan di luar waktu menstruasi atau menorrhagia. Infeksi pada endoserviks umumnya asimtomatik ($\geq 50\%$). Infeksi rektum dan faring infeksi biasanya asimptomatik.²⁷

Pemeriksaan fisik pada pria, temuan yang paling umum ditemukan pada pemeriksaan adalah discharge uretra mukopurulen (kencing nanah), yang bisa disertai dengan eritema uretra.²⁷

Pada wanita, pemeriksaan fisik mungkin normal atau debit discharge mukopurulen terlihat dari leher rahim, kadang-kadang disertai dengan hiperemi dan perdarahan kontak dari endoserviks.²⁷

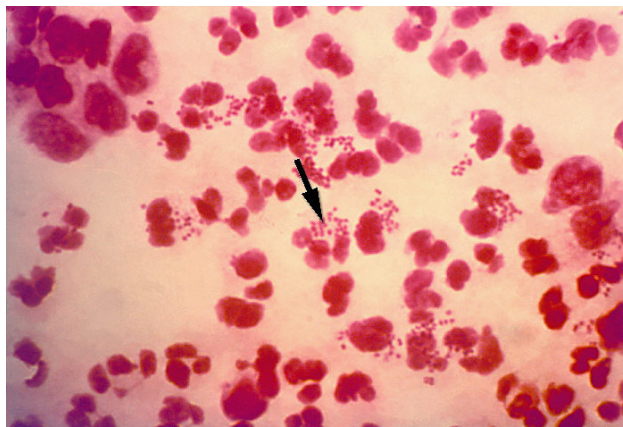
2.2.7 Pemeriksaan Penunjang

A. Spesimen

Pus dan sekret diambil dari uretra, serviks, rectum, konjungtiva, faring atau cairan synovial untuk kultur dan apusan. Kultur darah penting dilakukan untuk penyakit gonore dengan komplikasi sistemik.

B. Apusan

Apusan pewarnaan Gram eksudat uretra atau endoservik dan ditemukan banyak diplokokus diantara sel-sel pus memberikan diagnose presumptif. Pemeriksaan tambahan pada pria tidak perlu dilakukan apabila hasil pewarnaan positif, namun pada wanita perlu dilakukan pemeriksaan amplifikasi asam nukleat (PAAN) atau kultur untuk memastikan diagnosis.

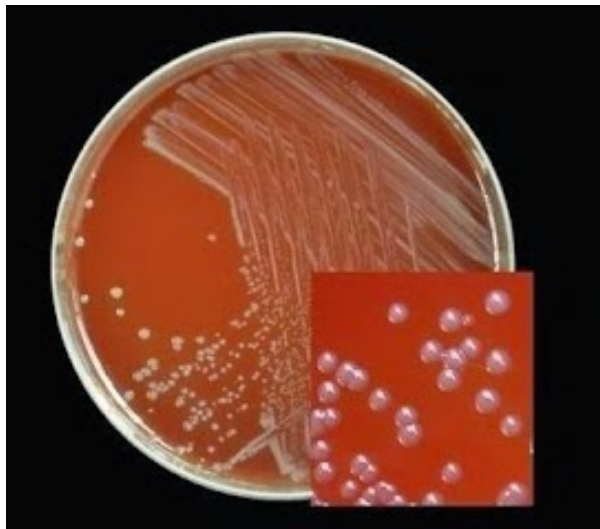


Gambar 4. Cat gram kuman *Neisseria gonorrhoeae*²⁶

C. Kultur

Segera setelah pengambilan, pus atau mukus dioleskan pada medium selektif yang diperkaya (medium Thayer-Martin yang diperkaya) dan diinkubasi dalam atmosfer yang mengandung CO₂ 5% (setoples berisi lilin kemudian ditutup sampai padam) pada suhu 37° C. Apabila inkubasi segera tidak memungkinkan, spesimen harus ditempatkan di media transport yang mengandung CO₂.

Empat puluh delapan jam setelah kultur, organisme dapat diidentifikasi berdasarkan bentuknya pada apusan pewarnaan Gram, oksidase positif, koagulasi, pewarnaan imunofluoresen dan uji laboratorium lainnya.



Gambar 5. Kultur kuman *Neisseria gonorrhoeae*²⁶

Pemeriksaan dengan media kultur selektif Thayer Martin pada biakan kuman *Neisseria gonorrhoeae* memberikan hasil biakan koloni kuman yang translusen dan tidak berpigmen berukuran 0,5-1,0mm.²⁶

D. Pemeriksaan Amplifikasi Asam Nukleat (PAAN)

Merupakan pemeriksaan yang lebih disukai apabila menggunakan sumber spesimen dari genitourinari. Memiliki beberapa keuntungan diantaranya; mempunyai sensitifitas dan spesifitas yang tinggi, hasilnya cepat didapat dan dapat menggunakan urin untuk pemeriksaanya.

Kerugiannya adalah mudah terjadi reaksi silang dengan *Neisseria nongonokokus*, dan tidak dapat digunakan untuk diagnosis pada gonore ekstragenital maupun pada penderita anak-anak.

E. Serologi

Serum dan cairan genitalia mengandung antibodi IgG dan IgA terhadap pili, protein membrane luar dan LPS gonokokus.

Pada individu yang terinfeksi, antibodi dapat dideteksi menggunakan pemeriksaan *immunoblotting*, *radioimmuno assay*, dan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Namun pemeriksaan-pemeriksaan ini tidak dapat digunakan untuk diagnostik pada kasus gonore akut.^{1,26}

2.2.8 Komplikasi

Komplikasi gonore dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi lokal dan komplikasi sistemik.²⁴ Komplikasi lokal pada pria yang paling sering dijumpai adalah epididimitis. Pada wanita, penyakit radang panggul (PID) merupakan komplikasi yang paling sering ditemui. Akibat jangka panjang dari penyakit radang panggul dapat menyebabkan infertilitas, kehamilan ektopik dan nyeri panggul yang kronis.

Abses glandula bartolini dan salpingitis menempati urutan kedua komplikasi gonore pada wanita. Komplikasi gonore pada wanita juga kadang disertai dengan endometriosis, abses tuba ovarium, atau peritonitis panggul.²⁴

Komplikasi sistemik biasanya berasal dari infeksi asimptomatik pada faring, uretra, atau serviks.²⁶ Penyebaran komplikasi sistemik terjadi melalui aliran darah yang menyebabkan demam, rasa nyeri, artritis purulen, dan pustula pada kulit. Perluasan infeksi dapat terjadi pada wanita maupun pria, tapi lebih sering dijumpai pada wanita selama kehamilan atau menstruasi.²⁴

2.2.9 Penatalaksanaan

Untuk pengobatan gonore tanpa komplikasi, CDC merekomendasikan Seftriakson 250 mg dosis tunggal yang diberikan secara intramuskular dan rejimen alternatif apabila tidak tersedia seftriakson dengan sefiksime 400mg dosis tunggal yang diberikan secara oral.⁶

Setelah mendapatkan pengobatan dan pasiensen serta pasangannya dinyatakan sembuh, pasien dihibau untuk tidak melakukan hubungan seksual selama 7 hari.²⁷

Selain dengan pengobatan yang adekuat, angka infeksi juga dapat dikurangi dengan menghindari berhubungan seksual dengan banyak pasangan, eradikasi kuman penyebab dengan diagnosis dini dan penggunaan antibiotik yang sesuai, serta menemukan kasus dan penjarangan penduduk yang beresiko tinggi.

Penggunaan proteksi mekanik (kondom) juga dapat mengurangi angka kejadian gonore, namun kurang begitu bermakna. Sedangkan pengobatan

profilaksis tidak begitu berguna mengingat angka resistensi kuman ini yang semakin tinggi terhadap antibiotik.¹

2.3 Azitromisin dan seftriakson sebagai pengobatan Gonore

Untuk pengobatan gonore, CDC merekomendasikan seftriakson 250 mg dosis tunggal yang diberikan secara intramuskular dan rejimen alternatif apabila tidak tersedia seftriakson dengan sefiksime 400mg dosis tunggal yang diberikan secara oral.⁶ Namun data menunjukkan, telah terjadi angka resistensi yang cukup tinggi dengan antibiotik ini. Penelitian oleh CDC menunjukkan hasil Sebanyak 3.280 kasus mengalami penurunan sensitibilitas terhadap seftriakson.⁷

Salah satu pilihan obat alternatif yang dapat digunakan untuk pengobatan gonore adalah azitromisin. Penelitian yang dilakukan di Departemen Mikrobiologi University of Iceland, Reykjavik pada tahun 1944, sebanyak 51 pasien gonore sembuh setelah diobati menggunakan azitromisin.⁸

Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) pada tahun 2010 di Amerika, azitromisin dapat digunakan sebagai obat tunggal dengan dosis oral 2g pada pasien yang alergi dengan obat golongan sefalosporin.^{9,10}

Hal yang sama juga diungkapkan oleh *Oregon Health Services Office of HIV, STD, and TB* pada buku pedoman pengobatan baru gonore yang ditulis tahun 2005 bahwa azitromisin dapat digunakan sebagai obat dosis tunggal pada penyakit gonore dengan dosis 2g peroral.²⁹

Di Universitas Hasanudin Makasar yang tertulis pada buku ajar karangan

dr. H. A. M. K, SpKK (K), pada penyakit gonore yang disertai dengan infeksi *Chlamidia*, azitromisin digunakan sebagai obat tunggal dengan dosis tunggal 1g oral selama satu minggu.³⁰

Azitromisin mempunyai sifat yang unik, yaitu waktu eliminasinya yang lambat. Hal itu memungkinkan pemberian dosis tunggal sehari dan pemendekan lama terapi pada berbagai macam kasus. Disamping itu, efek samping yang berbahaya jarang terjadi pada obat ini sehingga obat ini dapat digunakan secara luas.^{15,16}