

BAB II

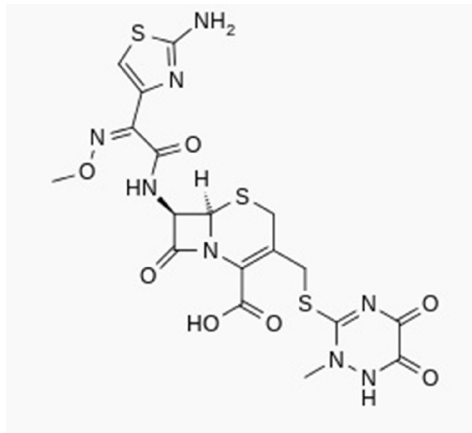
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Seftriakson

Seftriakson adalah antibiotik generasi tiga yang berasal dari golongan sefalosporin. Antibiotik ini memiliki efek antibakterial dengan spektrum luas, aktif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, serta bakteri anaerob.¹⁴ Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis mukopeptida yang diperlukan untuk pembentukan dinding sel bakteri, yaitu menghambat reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.¹⁵ Seftriakson sekarang ini merupakan terapi lini pertama untuk uretritis gonore tanpa komplikasi, yang merupakan rekomendasi dari CDC (*Centre of Disease Control and Prevention*).⁷

2.1.1 Struktur Kimia

Seftriakson mempunyai nama kimia (6*R*,7*R*)-7-[[*(2Z)*-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)->2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[*(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thio*]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, dan mempunyai rumus molekul C₁₈H₁₈N₈O₇S₃.



Gambar 1. Struktur kimia seftriakson¹⁵

2.1.2 Mekanisme Kerja

2.1.2.1 Farmakodinamik

Seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas yang bersifat bakterisidal (membunuh bakteri). Efek bakterisidal seftriakson dihasilkan akibat penghambatan sintesis dinding bakteri. Seftriakson mempunyai stabilitas yang tinggi terhadap beta-laktamase, baik terhadap penisilin maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh bakteri gram-negatif dan gram-positif.¹⁵

2.1.2.2 Farmakokinetik

Seftriakson mengikuti farmakokinetika non linier (bergantung dosis), terikat protein plasma 85 hingga 95%. Absorpsi seftriakson di saluran cerna buruk, karena itu diberikan secara parenteral. Seftriakson secara luas didistribusikan dalam jaringan tubuh dan cairan. Umumnya mencapai konsentrasi terapeutik dalam cairan serebro spinal. Melintasi plasenta dan konsentrasi rendah telah terdeteksi dalam ASI konsentrasi tinggi dicapai dalam empedu. Sekitar 33 hingga 67 % seftriakson diekskresikan dalam urin, terutama oleh filtrasi

glomerulus, sisanya diekskresikan dalam empedu dan pada tahap akhirnya ditemukan dalam feses.¹⁵

2.1.3 Efek Samping

Reaksi alergi merupakan efek samping yang sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada pasien dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi penisilin ringan dan sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada pasien dengan pasien alergi penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan sefalosporin atau kalau sangat diperlukan harus diawasi dengan sungguh-sungguh. Depresi sumsum tulang terutama granulositopenia dapat timbul meskipun jarang.¹⁵

Sefalosporin bersifat nefrotoksik, meskipun jauh lebih ringan dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin. Kombinasi sefalosporin dengan gentamisin mempermudah terjadinya nefotoksisitas. Diare dapat timbul terutama pada pemberian sefoperazon, mungkin karena ekskresinya terutama melalui empedu, sehingga mengganggu flora normal usus.¹⁵

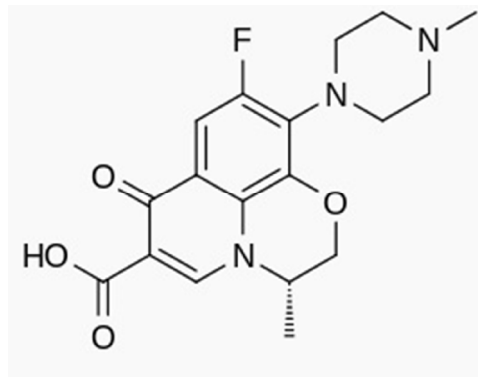
2.2 Levofloksasin

Levofloksasin adalah antibiotik sintetik berspektrum luas yang berasal dari golongan fluorokuinolon. Antibiotik ini memiliki efek antibakterial dengan spektrum luas, aktif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif yang sangat peka, diantaranya bakteri *Streptococcus pneumonia*, spesies *Enterococcus*, *Mycoplasma*, dan *Chlamydia*. Levofloksasin dapat digunakan sendiri atau dalam

kombinasi dengan obat antibakteri lain untuk mengobati infeksi bakteri tertentu termasuk pneumonia, infeksi saluran kemih, dan infeksi abdomen.¹⁶ Obat ini mempunyai sediaan tablet 250 mg dan 500 mg dengan dosis perhari secara oral sebanyak 1 kali sehari 250 mg dan 500 mg serta sediaan infus 500 mg/100 mL dengan dosis perhari secara parenteral sebanyak 1 kali 500 mg IV tiap 24 jam.¹⁶ Mekanisme kerja levofloksasin yang utama adalah dengan menghambat enzim DNA *gyrase*, sehingga mengakibatkan kerusakan rantai DNA. DNA *gyrase* (topoisomerase II) merupakan enzim yang sangat diperlukan bakteri untuk memelihara struktur superheliks DNA, juga diperlukan untuk replikasi, transkripsi, dan perbaikan DNA.¹⁶

Levofloksasin pertama kali dipatenkan pada tahun 1987 dan telah diterima penggunaannya oleh *Food Drug Administration* (FDA), Amerika pada tahun 1996. Saat ini, levofloksasin dipasarkan dengan berbagai merk dagang.^{15,16}

2.2.1 Struktur Kimia



Gambar 2. Struktur kimia levofloksasin.¹⁵

Levofloksasin mempunyai nama kimia (*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid dan mempunyai rumus molekul C₁₈H₂₀FN₃O₄.

2.2.2 Mekanisme Kerja

2.2.2.1 Farmakodinamik

Bentuk *double helix* DNA harus dipisahkan menjadi dua rantai DNA pada saat akan berlangsungnya replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini selalu akan mengakibatkan terjadinya puntiran berlebihan (*overwinding*) pada *double helix* DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi kuman dengan bantuan enzim DNA girase (topoisomerase II) yang kerjanya menimbulkan *negative supercoiling*. Golongan kuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada kuman dan bersifat bakterisidal.^{17,18}

Fluorokuinolon, termasuk levofloksasin bekerja dengan mekanisme yang sama dengan kelompok kuinolon terdahulu. Levofloksasin menghambat topoisomerase II (= DNA girase) dan IV pada kuman. Enzim topoisomerase II berfungsi menimbulkan relaksasi pada DNA yang mengalami *positive supercoiling* (pilinan positif yang berlebihan) pada waktu transkripsi dalam proses replikasi DNA. Topoisomerase IV berfungsi dalam pemisahan DNA baru yang terbentuk setelah proses replikasi DNA kuman selesai.^{17,18}

Levofloksasin mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram positif, gram negatif, serta kuman-kuman atipik (*mycoplasma*, *chlamydia*, dll).^{17,18}

2.2.2.2 Farmakokinetik

1) Absorpsi

Levofloksasin mengalami absorpsi yang cepat dan hampir sempurna setelah pemberian secara oral, dimana konsentrasi maksimum dalam plasma dicapai dalam waktu 1 sampai 2 jam. Bioavailabilitas absolut dari tablet levofloksasin 500 mg dan 750 mg adalah sebesar 99% atau lebih besar. Konsumsi levofloksasin bersamaan dengan makanan akan memperpanjang waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum hampir 1 jam dan akan mengurangi konsentrasi plasma maksimum hampir 14%.^{19,20}

2) Distribusi

Volume distribusi levofloksasin secara umum berkisar antara 74 sampai 112 L setelah pemberian dosis 500 atau 750 mg. Hal ini mengindikasikan bahwa levofloksasin didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan tubuh, termasuk jaringan mukosa bronkial dan paru-paru. Levofloksasin berpenetrasi ke dalam jaringan paru-paru dengan baik, dimana konsentrasi dalam jaringan paru-paru biasanya lebih besar 2-5 kali daripada konsentrasi dalam plasma. Ikatan antara levofloksasin dengan protein plasma adalah hampir sebesar 30-40%. Pada manusia, levofloksasin terutama terikat oleh protein albumin.^{19,20}

3) Metabolisme

Levofloksasin mengalami metabolisme terbatas dan diekskresikan terutama melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Setelah pemberian secara oral, hampir 87% dari dosis yang diberikan, ditemukan dalam bentuk tidak berubah di urin dalam waktu 48 jam, kurang dari 4% ditemukan di feses dalam waktu 72 jam. Dari dosis yang diberikan, kurang dari 5% ditemukan di urin sebagai metabolit desmetil dan N-oksida. Metabolit ini merupakan satu-satunya metabolit yang telah diidentifikasi pada manusia dan memiliki peran yang kecil dalam aktifitas farmakologi.^{19,20}

4) Ekskresi

Levofloksasin terutama diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah. Waktu paruh eliminasi rata-rata levofloksasin yaitu 6-8 jam setelah pemberian oral atau intravena pada individu dengan fungsi ginjal yang normal. Klirens renal levofloksasin adalah sebesar 96-142 mL/menit.

^{19,20}

2.2.3 Efek Samping Obat

Secara umum dapat dikatakan bahwa efek samping golongan kuinolon sepadan dengan antibiotika golongan lain. Beberapa efek samping yang dihubungkan dengan penggunaan obat ini adalah²¹:

1) Saluran Cerna

Efek samping ini paling sering timbul akibat penggunaan golongan kuinolon (prevalensi sekitar 3-17%) dan bermanifestasi dalam bentuk mual, muntah, dan rasa tidak enak di perut.

2) Susunan Saraf Pusat

Yang paling sering dijumpai ialah sakit kepala dan pusing. Bentuk yang jarang timbul ialah halusinasi, kejang, dan delirium.

3) Lain-lain

Efek samping kuinolon yang jarang sekali dijumpai ialah tendinitis dan sindroma hemolisis, gagal ginjal, serta trombositopeni. Golongan kuinolon hingga sekarang tidak diindikasikan untuk anak (sampai 18 tahun) dan wanita hamil karena data dari penelitian menunjukkan bahwa golongan obat ini dapat menimbulkan kerusakan sendi.

2.3 Neisseria Gonorea

2.3.1 Definisi

Gonore merupakan penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*. Manusia merupakan satu-satunya pejamu (host) dengan manifestasi berupa peradangan pada saluran kencing bagian depan

(uretra). Gonococcus (*Neisseria gonorrhoeae*) dapat menyebabkan komplikasi, yaitu servisititis pada wanita dan uretritis pada laki-laki. Gonore biasanya ditularkan melalui kontak seksual, dan dapat ditularkan kepada bayi melalui proses kelahiran.^{22,23}

2.3.2 Etiologi

Penyakit gonore disebabkan oleh bakteri *Neisseria gonorrhoeae*. *Neisseria gonorrhoeae* merupakan bakteri berbentuk diplokokus gram negatif, tidak motil, berdiameter sekitar 0.8 μm . Kokus tunggal berbentuk ginjal. Ketika berpasangan, sisi datar atau konkafnya berdekatan.²⁴

Neisseria tumbuh paling baik dalam kondisi aerob, tetapi beberapa akan tumbuh dalam lingkungan anaerob. *Neisseria* bisa dikultur dalam 48 jam pada media yang diperkaya. Gonokokus dan meningokokus membentuk koloni konveks, mengkilat, meninggi, dan mukoid dengan diameter 1-5 mm. Koloni bersifat transparan atau opak, tidak berpigmen, dan tidak hemolitik.²⁵

Dua tipe *Neisseria* yang patogen terhadap manusia, yaitu *Neisseria gonorrhoeae*, disebut gonokokus yang menyebabkan penyakit gonore dan *Neisseria meningitidis*, disebut meningokokus yang menyebabkan penyakit meningitis. 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 hidup.^{24,25}



Gambar 3. Kuman *Neisseria gonorrhoeae*²⁵

2.3.3 Patogenesis

Neisseria gonorrhoeae ditularkan melalui kontak seksual atau melalui penularan vertikal saat melahirkan. Bakteri ini terutama mengenai epitel kolumnar atau epitel kuboidal manusia. Hampir semua selaput lendir dapat terinfeksi oleh mikroorganisme ini.²⁶

Banyak faktor yang mempengaruhi patogenesis dan infeksi gonokokus. Pili membantu dalam proses penempelan gonokokus ke permukaan mukosa dan berkontribusi terhadap resistensi antibiotik dengan mencegah kerusakan 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.²⁶

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 bakteremi pada manusia.²⁶

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.²⁶

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).²⁶

Infeksi menular seksual yang disebabkan oleh bakteri gonokokus biasanya terjadi pada masa inkulasi di mukosa vagina, anal, atau saat melakukan kontak seksual oral. Dapat juga disebabkan oleh inkulasi mukosa oleh jari yang terkontaminasi atau benda lainnya. Bakteri ini tidak dapat bertahan hidup di luar tubuh manusia untuk waktu yang lama, yaitu tidak lebih dari beberapa detik atau menit.²⁶

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.²⁶

2.3.4 Manifestasi Klinik

1) Pada Laki-laki

Sekali kontak dengan wanita yang terinfeksi, 25% akan terkena uretritis gonore dan 85% berupa uretritis yang akut. Setelah masa tunas yang berlangsung antara 2-10 hari, penderita mengeluh nyeri dan panas pada waktu kencing yang kemudian diikuti keluarnya nanah kental berwarna kuning kehijauan. Pada keadaan ini umumnya penderita merasa sehat, hanya kadang-kadang dapat diikuti gejala konstitusi ringan. Sebanyak 10% pada laki-laki dapat memberikan gejala yang sangat ringan atau tanpa gejala klinis sama sekali pada saat diagnosis, tetapi hal ini sebenarnya merupakan stadium pre simtomatik dari gonore. Bila keadaan ini tidak segera diobati, maka dalam beberapa hari sampai beberapa minggu akan sering menimbulkan komplikasi lokal berupa epididymitis, seminal vesiculitis, dan prostatitis, yang didahului oleh gejala klinis yang lebih berat yaitu sakit waktu kencing, frekuensi kencing meningkat, dan keluarnya tetes darah pada akhir kencing.^{27,28}

2) Pada Wanita

Pada wanita gejala uretritis ringan atau bahkan tidak ada, karena uretra pada wanita selain pendek, juga kontak pertama pada cervix sehingga gejala yang menonjol berupa servistis dengan keluhan berupa keputihan. Karena gejala keputihan biasanya ringan, seringkali

disamakan dengan penyebab keputihan fisiologis lain, sehingga tidak merangsang penderita untuk berobat.^{27,28}

Dengan demikian wanita seringkali menjadi carrier dan akan menjadi sumber penularan yang tersembunyi. Pada wanita, infeksi primer terjadi di endoserviks dan menyebar ke arah uretra dan vagina, meningkatkan sekresi cairan yang mukopurulen. Ini dapat berkembang ke tuba uterine, menyebabkan salpingitis, fibrosis dan obliterasi tuba. Ketidak suburan (infertilitas) terjadi pada 20% wanita dengan salpingitis karena gonococci.^{27,28}

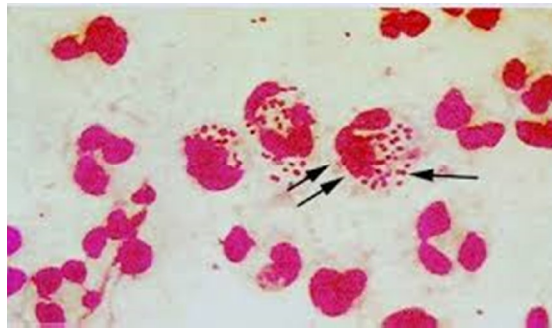
2.3.5 Pemeriksaan Penunjang

1) Spesimen

Pus dan sekret diambil dari uretra, serviks, rektum, konjungtiva, faring, atau cairan sinovial untuk kultur dan apusan. Kultur darah penting dilakukan untuk penyakit gonore dengan komplikasi sistemik.¹⁵

2) Apusan

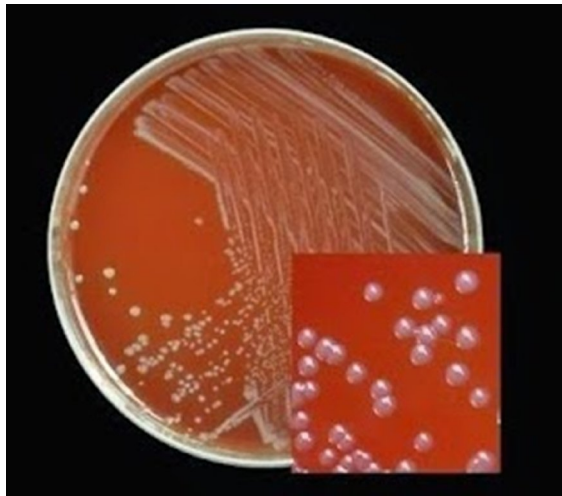
Apusan pewarnaan Gram eksudat uretra atau endoserviks memperlihatkan banyak diplokokus diantara sel-sel pus. Ini memberikan diagnosis presumtif. Uji diagnosik tambahan untuk eksudat uretra pria tidak perlu lagi bila hasil pewarnaannya positif, tetapi pemeriksaan amplifikasi asam nukleat (PAAN) atau kultur harus dilakukan bila eksudat uretranya berasal dari wanita. Hal ini dilakukan untuk memastikan diagnosis.¹⁵



Gambar 4. Cat gram kuman *Neisseria gonorrhoeae*²⁵

3) Kultur

Segera setelah pengambilan, pus atau mukus dioleskan pada medium selektif yang diperkaya (misalnya medium Thayer-Martin yang dimodifikasi) dan diinkubasi dalam atmosfer yang mengandung CO₂ 5% (stoples berisi lilin yang menyala sampai padam) pada suhu 37⁰ C. Untuk menghindari pertumbuhan berlebihan oleh kontaminan, medium selektif yang mengandung obat antimikroba (misalnya vankomisin 3µg/mL, kolistin 7.5 µg/mL, amfoterisin B 1 µg/mL, dan trimetoprim 3 µg/mL). Jika inkubasi segera tidak memungkinkan, spesimen harus ditempatkan di dalam sistem transpor-kultur yang mengandung CO₂. Empat puluh delapan jam setelah kultur, organisme dapat diidentifikasi dengan cepat berdasarkan bentuknya pada apusan pewarnaan Gram, berdasarkan oksidasi positif, dan berdasarkan koaglutinasi, pewarnaan imunofluorosens, atau uji laboratorium lainnya.¹⁵



Gambar 5. Kultur kuman *Neisseria gonorrhoeae*¹⁵

4) Tes Definitif

A. Tes Oksidase

Merupakan tes yang digunakan untuk mengidentifikasi enzim yang mempunyai enzim oksidase, antara lain *Neisseria*, *Pseudomonas*, dan *Vibrio*. Koloni genus *Neisseria* menghasilkan indofenol oksidase sehingga memberikan hasil tes oksidase positif. Tes oksidase dilakukan dengan cara meneteskan reagen 1% tetrametil parafenilen diamin monohidroklorid pada koloni. Jika hasil tes positif maka akan berubah menjadi merah jambu dan makin lama semakin menghitam. Sebaliknya hasil negatif menunjukkan warna koloni tidak berubah atau tetap berwarna coklat. Dalam tes ini, reagen tersebut membunuh mikroorganisme tetapi tidak merubah morfologi dan sifat pewarnaan.²⁴

B. Tes Fermentasi

Disebut juga uji gula-gula (glukosa, laktosa, sukrosa, dan manitol). Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi bakteri yang mampu memfermentasikan karbohidrat. Pada uji gula-gula hanya terjadi perubahan warna pada media glukosa yang berubah menjadi warna kuning, artinya bakteri ini membentuk asam dari fermentasi glukosa. Pada media glukosa juga terbentuk gelembung pada tabung durham yang diletakkan terbalik di dalam tabung media, artinya hasil fermentasi berbentuk gas.²⁴

2.3.6 Komplikasi

Komplikasi gonore dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi lokal dan komplikasi sistemik.²⁵ 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.²⁵

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.²⁵

Komplikasi sistemik biasanya berasal dari infeksi asimtomatik pada faring, uretra, atau serviks. 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.²⁵

2.3.7 Penatalaksanaan

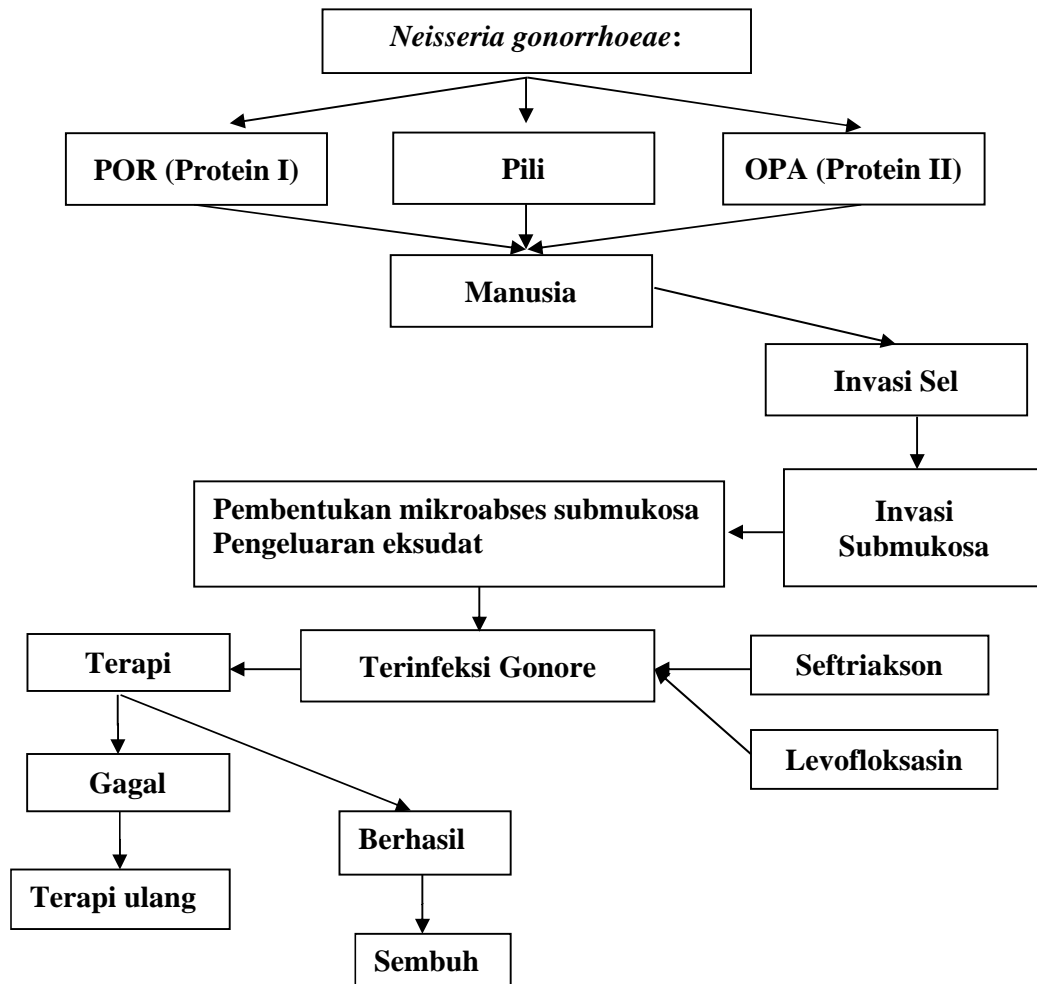
Karena masalah resistensi antimikroba pada *Neisseria gonorrhoeae*, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan pada infeksi genital atau rektal tanpa komplikasi dengan terapi seftriakson dengan dosis 250 mg selama 3 hari yang diberikan secara intravena dan intramuskular dosis tunggal. Apabila tidak tersedia seftriakson dapat diganti dengan sefiksim 400 mg dosis tunggal diberikan secara oral.⁸ Sedangkan menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011 penatalaksanaan gonore adalah sebagai berikut³⁴:

1. Pemberian pengobatan farmakologi yaitu antibiotik sefiksim 400 mg per oral (p.o) dosis tunggal atau levofloksasin 500 mg per oral dosis tunggal.
2. Pilihan pengobatan lain yaitu dengan antibiotik kanamisin 2 gram injeksi intramuskular dosis tunggal, atau tiamfenikol 3,5 gram per oral dosis tunggal, atau seftriakson 250 mg, injeksi intramuskular dosis tunggal.

Catatan : pengobatan tidak boleh diberikan kepada anak di bawah usia 12 tahun. Pasien dianjurkan untuk kontrol kembali jika gejala tetap ada setelah 7 hari pengobatan.³⁴

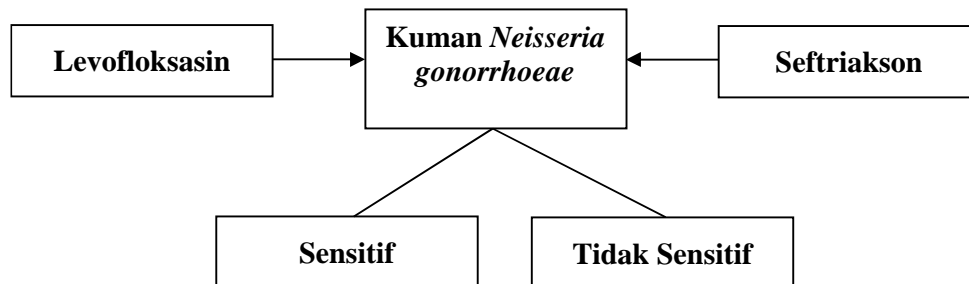
Dari data tersebut dapat menjadi pertimbangan untuk melakukan penelitian sensitivitas antibiotik levofloksasin sebagai salah satu pilihan obat alternatif yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit gonore.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 6: Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 7: Kerangka Konsep

2.6 Hipotesa

Berdasarkan kerangka konsep dan kerangka teori diatas maka hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan sensitivitas antara Levofloksasin dengan Seftriakson pada kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro.