

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Gonorea**

##### **2.1.1 Definisi**

Gonorea dalam arti luas mencakup semua penyakit yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*. Gonore adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Neisseria gonorrhoeae* yang sering menyerang membran mukosa uretra pada pria dan endoservik pada wanita. Gonore sering ditularkan melalui kontak seksual.<sup>10</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

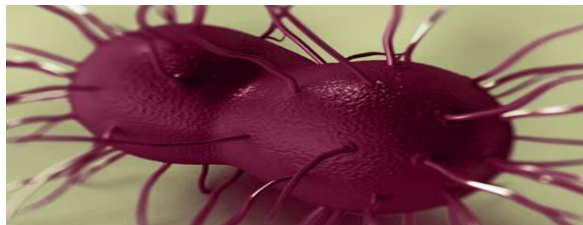
Infeksi gonore di Indonesia menempati urutan yang tertinggi dari semua jenis penyakit menular seksual. Gonore adalah penyakit yang harus dilaporkan kedua paling sering dilaporkan di Amerika Serikat. Penderita paling banyak dijumpai pada remaja dan dewasa muda. Hal tersebut dapat dimungkinkan karena aktivitas seksual pada umur tersebut cukup tinggi.<sup>3</sup>

##### **2.1.3 Etiologi**

Penyebab gonore adalah gonokokok yang ditemukan oleh Albert Ludwig Siegmund Neisser berkebangsaan Jerman, melalui pengecatan hapusan duh tubuh uretra, vagina dan konjungtiva dan pertama kali di kultur in vitro tahun 1882 oleh Leistikow. Bakteri *Neisseria gonorrhoeae* adalah bakteri diplokokus gram negatif yang aerob dan berbentuk seperti biji kopi. Terletak intraselular yang biasanya terdapat di dalam leukosit polimorfonuklear. Bakteri tersebut memiliki diameter sekitar 0,8  $\mu\text{m}$ . Selain itu, kuman ini

tidak motil dan tidak berspora. Suhu 35°C-37°C dan pH 7,2- 7,6 merupakan kondisi optimal untuk bakteri *Neisseria gonorrhoeae* tumbuh.

Secara morfologik gonokokok ini terdiri atas 4 tipe, yaitu tipe 1 dan 2 yang mempunyai pili yang bersifat virulen, serta tipe 3 dan 4 yang tidak mempunyai pili dan bersifat non virulen. Pili akan melekat pada mukosa epitel dan akan menimbulkan reaksi radang.<sup>10</sup>



**Gambar 1.** Bakteri *Neisseria gonorrhoeae*<sup>3</sup>

#### **2.1.4 Patogenesis**

*Neisseria gonorrhoeae* dapat ditularkan melalui kontak seksual atau melalui penularan vertikal pada saat melahirkan. Bakteri ini terutama mengenai epitel kolumnar dan epitel kuboidal manusia. Patogenesis gonore terbagi menjadi 5 tahap sebagai berikut<sup>13</sup>:

Fase 1 adalah bakteri *Neisseria gonorrhoeae* menginfeksi permukaan selaput lendir dapat ditemukan di uretra, endoserviks dan anus.

Fase 2 adalah bakteri ke microvillus sel epitel kolumnar untuk kolonisasi selama infeksi, bakteri dibantu oleh fimbriae, pili.

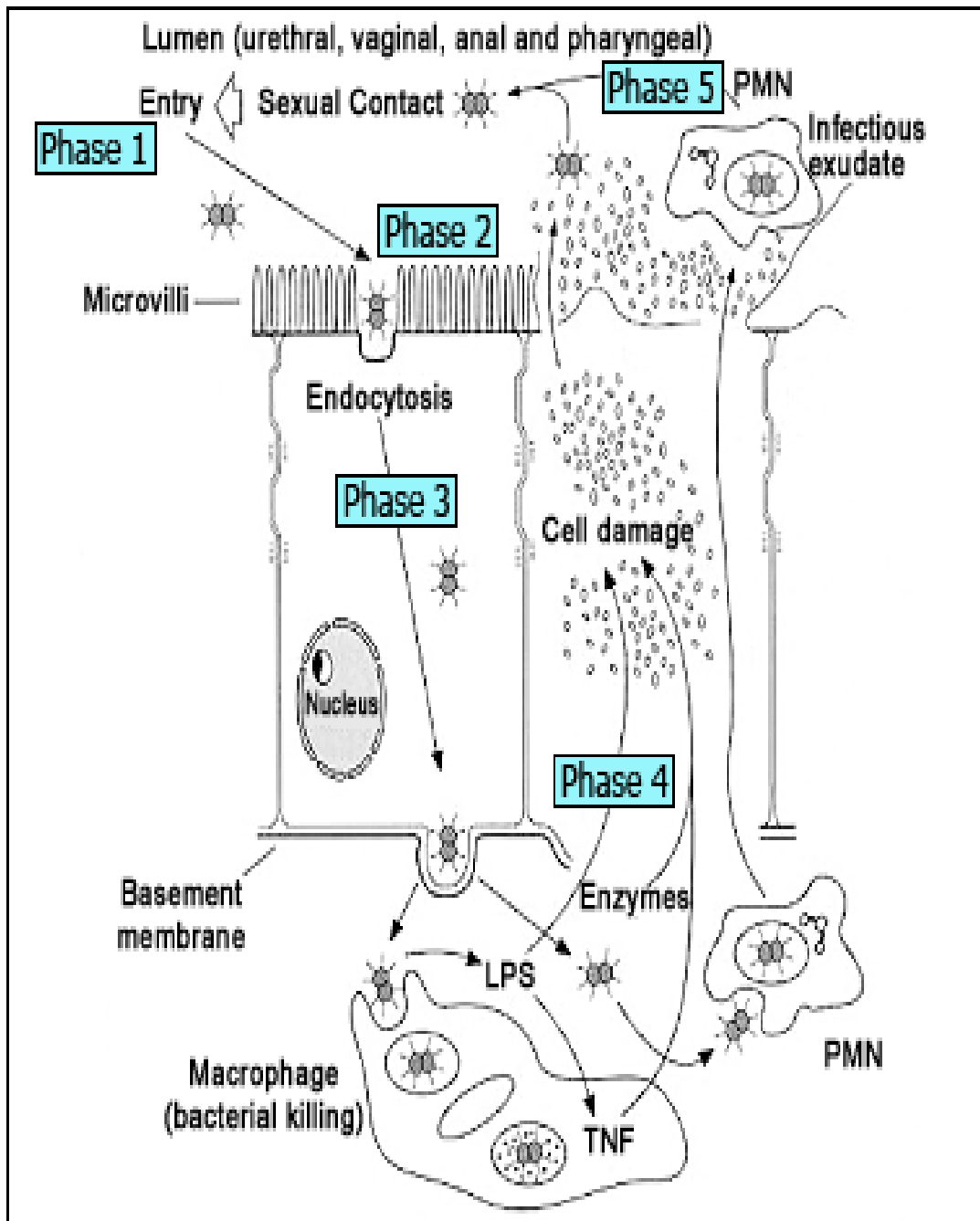
Fimbriae terutama terdiri dari protein pilin oligomer yang digunakan untuk melekatkan bakteri ke sel-sel dari permukaan selaput lendir. Protein membran luar PII

Opacity associated protein (OPA) kemudian membantu bakteri mengikat dan menyerang sel inang.

Fase 3 adalah masuknya bakteri ke dalam sel kolumnar dengan proses yang disebut endositosis di mana bakteri yang ditelan oleh membran sel kolumnar, membentuk vakuola.

Fase 4 adalah vakuola ini kemudian dibawa ke membran basal sel inang, dimana bakteri berkembang biak setelah dibebaskan ke dalam jaringan subepitel dengan proses eksositosis. Peptidoglikan dan bakteri LOS (*Lipo Oligo Sakharida*) dilepaskan selama infeksi. *Gonococcus* dapat memiliki dan mengubah banyak jenis antigen dari *Neisseria* LOS. LOS merangsang *tumor necrosis factor*, atau TNF, yang akan mengakibatkan kerusakan sel.

Fase 5 reaksi inflamasi yang dihasilkan menyebabkan infiltrasi neutrofil. Selaput lendir hancur mengakibatkan akumulasi *Neisseria gonorrhoeae* dan neutrofil pada jaringan ikat subepitel. Respon imun host memicu *Neisseria gonorrhoeae* untuk menghasilkan protease IgA ekstraseluler yang menyebabkan hilangnya aktivitas antibodi dan mempromosikan virulensi.



**Gambar 2.** Patogenesis gonore<sup>13</sup>

### 2.1.5 Manifestasi klinis <sup>14</sup>

*Neisseria gonorrhoeae* dapat menyebabkan gejala simptomatik maupun asimtomatik infeksi pada saluran genital. Gejala kliniknya tumpang tindih dengan gejala penyakit infeksi menular seksual lainnya. Infeksi gonokokal terbatas pada permukaan yang mengandung mukosa. Infeksi terjadi pada area yang dilapisi dengan epitel kolumnar, diantaranya serviks, uretra, rectum, faring dan konjungtiva.

Pada wanita gejala klinis subjektif dan objektif jarang didapatkan karena duh endoservik yang terletak dibagian dalam sehingga mengakibatkan gejala klinis jarang didapatkan. Infeksi pada wanita mengenai serviks dengan gejala utama meliputi duh tubuh vagina yang berasal dari endoservicitis yang bersifat purulen dan agak berbau namun pada beberapa pasien kadang mempunyai gejala minimal. Kemudian timbul disuria dan dispareunia. Jika bersifat asimtomatis maka dapat berkembang menjadi penyakit radang panggul. Penyakit ini bisa akibat dari menjalarnya infeksi ke endometrium, tuba falopii, ovarium dan peritoneum.<sup>14</sup>

### 2.1.6 Diagnosis

Diagnosis gonore dapat ditegakkan atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Diagnostik laboratorium yang digunakan antara lain:

#### A. Mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis yang digunakan adalah dengan pengecatan gram. Pengambilan sampel dari swab endoservik pada wanita. Hasil positif akan tampak

diplokokus gram negatif. Pengecatan positif pada wanita memiliki sensitivitas sebesar 30% - 50% dan spesifitas sebesar 90-99 %.<sup>15</sup>

## B. Kultur

Untuk identifikasi dilakukan pembiakan dengan menggunakan media selektif yang diperkaya yaitu Media Thayer Martin yang mengandung vankomisin, dan nistatin yang dapat menekan pertumbuhan bakteri Gram positif, Gram negatif dan jamur, dimana tampak koloni berwarna putih keabuan, mengkilat dan cembung. Kultur diinkubasi pada suhu 35<sup>0</sup>C – 37<sup>0</sup>C dan atmosfer yang mengandung CO<sub>2</sub> 5%. Pemeriksaan kultur dengan bahan dari duh uretra pria, sensitivitasnya lebih tinggi 94% - 98% daripada duh endoserviks 85 % - 95%, sedangkan spesifitasnya sama yaitu 99%.<sup>15</sup>



Gambar 3. Koloni *Neisseria gonorrhoeae* pada media Thayer Martin<sup>16</sup>

## C. Pemeriksaan definitif

### a. Tes oksidase

Pada tes oksidase 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.<sup>15</sup>

b. Tes fermentasi

Tes fermentasi digunakan untuk mengidentifikasi bakteri yang mampu memfermentasikan karbohidrat. Pada tes fermentasi terjadi perubahan warna pada media glukosa yang berubah menjadi warna kuning, artinya bakteri ini membentuk asam dari fermentasi glukosa. Media glukosa juga terbentuk gelembung pada tabung Durham yang diletakkan terbalik didalam tabung media, artinya hasil fermentasi berupa gas.<sup>15</sup>

### 2.1.7 Mekanisme Resistensi

Mekanisme terjadinya resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap antibiotika dapat secara kromosomal dan ekstrakromosomal. Secara kromosomal masalah resisten ini disebabkan karena adanya mutasi plasmid/DNA pembawa sifat resistensi kromosom dari bakteri *Neisseria gonorrhoeae*. Secara ekstrakromosomal masalah resisten ini disebabkan karena adanya galur *Neisseria gonorrhoeae* yang mempunyai plasmid pembawa gen resisten yang berperan pada pembuatan penisilinase atau  $\beta$ -laktamase.<sup>15</sup>

### 2.1.8 Penatalaksanaan

Berdasarkan rekomendasi dari *Centers for Disease Control* (CDC) untuk pengobatan gonore dengan pemberian seftriakson 250 mg dosis tunggal secara intramuskuler dan sefiksim 400 mg dosis tunggal secara oral sebagai regimen alternatif apabila terapi dengan seftriakson gagal.<sup>3</sup> Sedangkan menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 5 Tahun 2014 penatalaksanaan gonore adalah sebagai berikut <sup>11</sup>:

- a. Memberitahu pasien untuk tidak melakukan kontak seksual hingga dinyatakan sembuh dan menjaga kebersihan genital.
- b. Pemberian farmakologi dengan antibiotik: Tiamfenikol, 3,5 gr per oral (p.o) dosis tunggal, atau ofloksasin 400 mg (p.o) dosis tunggal, atau Kanamisin 2 gram Intra Muskular (I.M) dosis tunggal, atau spektinomisin 2 gram I.M dosis tunggal.

Catatan: tiamfenikol, ofloksasin dan siprofloksasin merupakan kontraindikasi pada kehamilan dan tidak dianjurkan pada anak dan dewasa muda.<sup>11</sup>

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

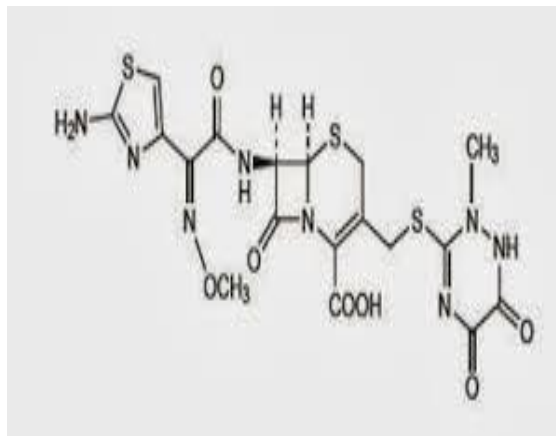


## 2.2 SEFTRIAKSON

Seftriakson merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga.<sup>10</sup> Seftriakson merupakan rekomendasi dari *Centers for Disease Control* (CDC) untuk pengobatan gonore.<sup>3</sup> Mekanisme kerja antibiotik tersebut adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik ini memiliki aktivitas yang kuat melawan bakteri Gram negatif.<sup>12</sup>

### 2.2.1 Struktur kimia

Seftriakson mempunyai nama kimia [6R- [6 $\alpha$ , 7 $\beta$  (Z)]] - 7 - [[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]- 8 -oxo- 3 -[[[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl 5,6 dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octo-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt. Formula molekul seftriakson adalah C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>.<sup>12</sup>



**Gambar 4.** Struktur kimia Seftriakson<sup>12</sup>

## **2.2.2 Mekanisme kerja**

### **2.2.2.1 Farmakokinetik**

Seftriakson mengikuti farmakokinetik non linier, terikat dalam protein plasma 85% - 95%. Absorpsi seftriakson disaluran cerna buruk, karena itu diberikan secara parenteral. Seftriakson secara luas didistribusikan dalam jaringan tubuh dan cairan. Umumnya mencapai konsentrasi terapeutik dalam cairan otak. Melintasi plasenta dan konsentrasi rendah telah terdeteksi dalam air susu ibu hingga konsentrasi tinggi dicapai dalam empedu. Sekitar 33% - 67% seftriakson dieksresikan dalam urin, terutama oleh filtrasi glomerulus, sisanya akan dieksresikan dalam empedu dan pada tahap akhirnya ditemukan dalam feses. Waktu paruh seftriakson mencapai 8 jam.<sup>12</sup>

### **2.2.2.2 Farmakodinamik**

Efek farmakodinamik seftriakson dihasilkan akibat penghambatan sintesis dinding kuman. Seftriakson mempunyai stabilitas yang tinggi terhadap beta laktamase, baik terhadap penisilinase maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh kuman Gram negatif.<sup>12</sup>

### **2.2.3 Efek Samping obat**

Secara umum seftriakson dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang dapat ditemukan adalah <sup>12</sup> :

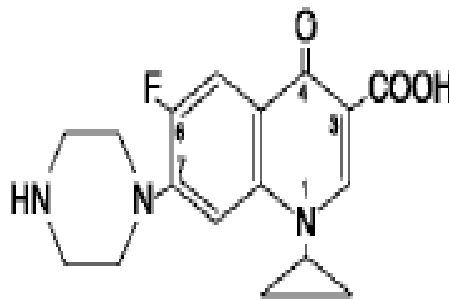
- a. Gangguan pada pencernaan : - Diare, mual, muntah
- b. Susunan saraf pusat : - Timbul sakit kepala dan pusing
- c. Lain – lain : - Sakit, nyeri tekan pada tempat suntikan  
- Ruam kulit, demam ,atau menggigil<sup>12</sup>

## 2.3 SIPROFLOKSASIN

Siprofloksasin merupakan golongan fluorokuinolon. Mekanisme kerja antibiotik tersebut adalah menghambat sintesis asam nukleat sel bakteri.<sup>10</sup> Siprofloksasin merupakan rekomendasi dari Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 5 Tahun 2014.<sup>11</sup> Siprofloksasin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1987 merupakan golongan fluorokuinolon yang paling banyak digunakan. Siprofloksasin memiliki spektrum lebih luas terhadap bakteri gram negatif daripada kuinolon generasi pertama, yaitu sinoksasin, asam nalidiksat, asam oksolinik. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonokokus*, *Shigella*, *E.coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* dan *P.aeruginosa*.<sup>6</sup>

### 2.3.1 Struktur kimia

Siprofloksasin mempunyai nama kimia 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-Piperazinyl) -3-quinolinecarboxylic asam monohydrochloride monohydrate. Formula molekul siprofloksasin adalah  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .<sup>12</sup>



**Gambar 2.** Struktur kimia siprofloksasin<sup>12</sup>

## **2.3.2 Mekanisme kerja**

### **2.3.2.1 Farmakokinetik**

Absorpsi Siprofloksasin oral diserap dengan baik melalui saluran cerna. Bioavailabilitas absolut adalah sekitar 70%, tanpa kehilangan yang bermakna dari metabolisme fase pertama. Waktu paruh siprofloksasin 9 - 10 jam.<sup>12</sup>

### **2.3.2.2 Farmakodinamik**

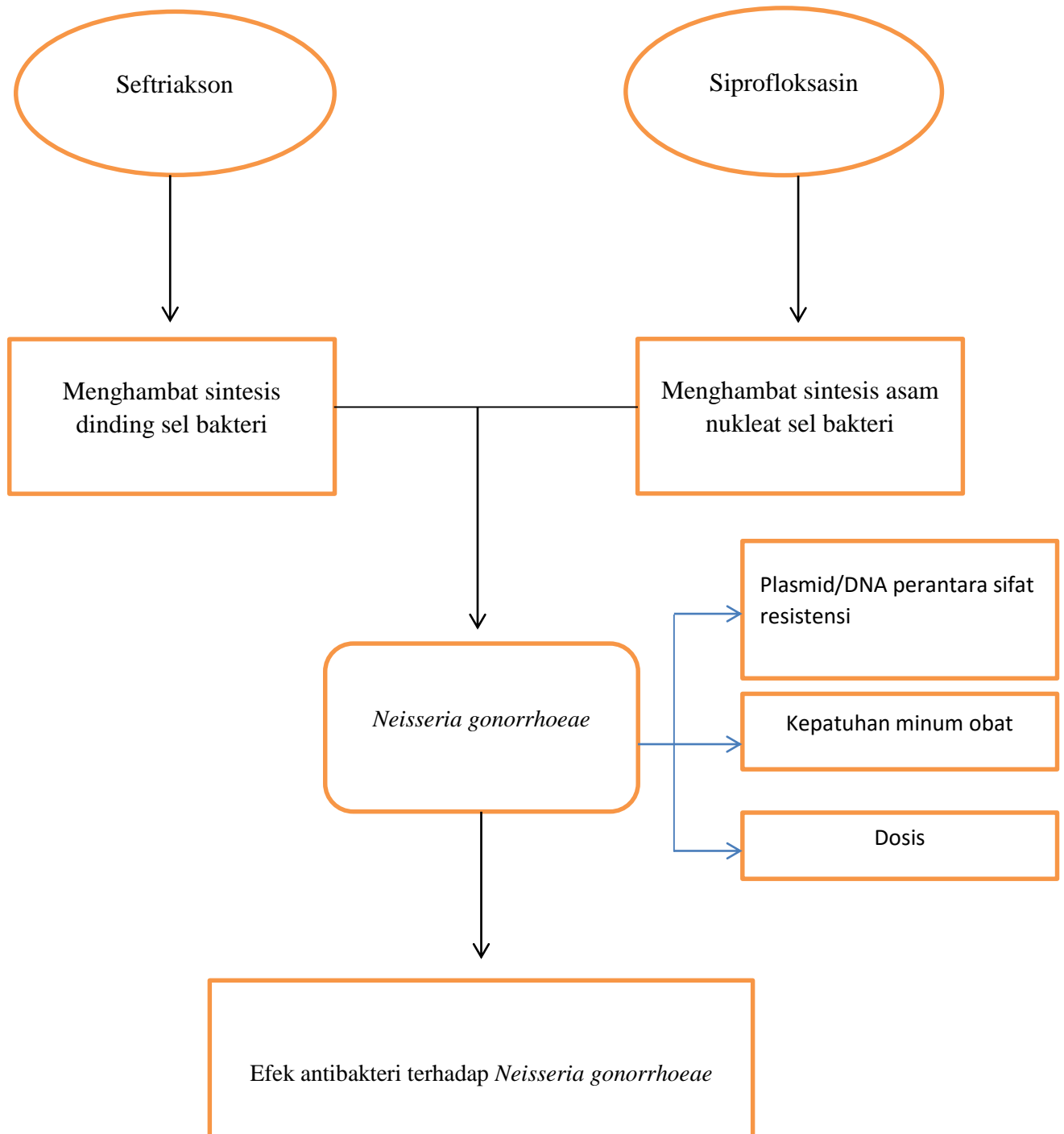
Ikatan siprofloksasin terhadap protein serum adalah 20-40% sehingga tidak cukup untuk menyebabkan interaksi ikatan protein yang bermakna dengan obat lain. Setelah administrasi oral, siprofloksasin didistribusikan ke seluruh tubuh. Konsentrasi jaringan seringkali melebihi konsentrasi serum, terutama di jaringan genital, termasuk prostat.<sup>12</sup>

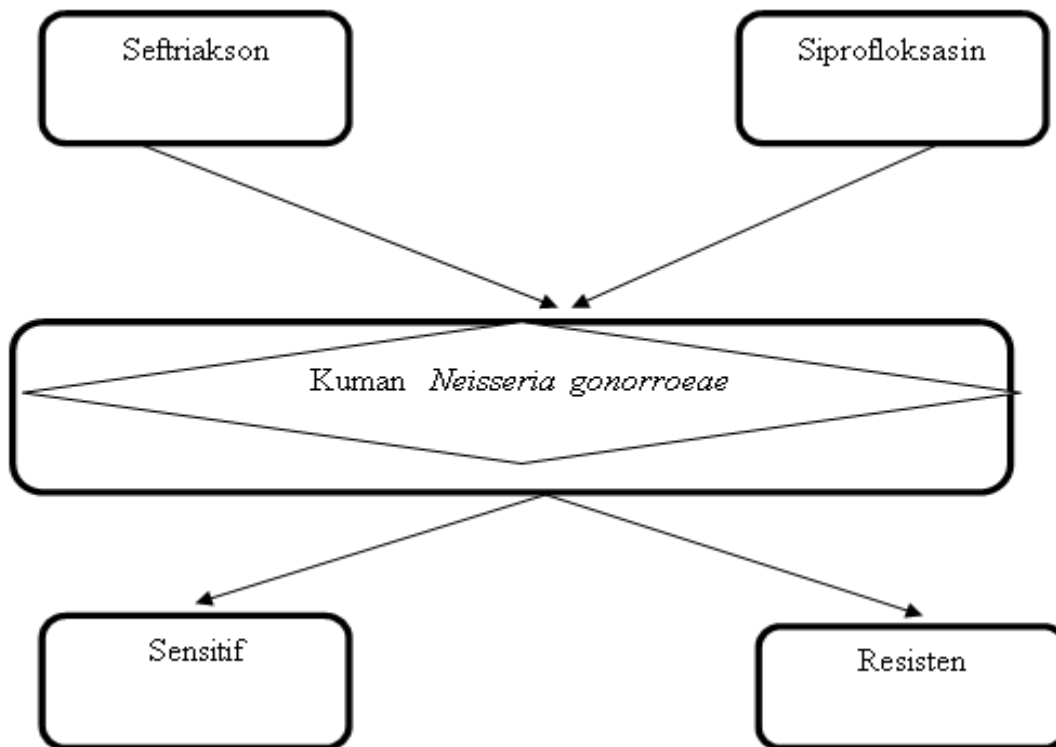
### **2.3.3 Efek Samping obat**

Efek samping yang dapat ditemukan adalah :

- a. Gangguan pada pencernaan : Diare, mual, nyeri pada perut atau lambung
- b. Susunan saraf pusat : - Timbul sakit kepala dan pusing.  
- Bentuk efek samping yang jarang timbul adalah halusinasi dan kejang.<sup>12</sup>
- c. Lain – lain : - Dapat menyebabkan alergi gatal – gatal  
- Menyebabkan pembengkakan di mulut atau di tenggorokan.<sup>12</sup>

## 2.4 Kerangka teori



**Gambar 6.** Kerangka teori**2.5 Kerangka konsep****Gambar 7 .** Kerangka konsep**2.6 Hipotesa**

Berdasarkan kerangka teori dan kerangka konsep di atas maka hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan efektivitas antara seftriakson dengan siprofloksasin pada kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro.