

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gonore

2.1.1. Definisi

Gonore merupakan infeksi pada permukaan membran mukosa yang disebabkan oleh kuman diplokokus gram negatif *Neisseria gonorrhoeae*. Meskipun penyakit ini sering ditularkan melalui kontak seksual, gonore juga bisa ditularkan melalui kontak dengan jalan lahir yang terjadi pada persalinan normal.¹⁴

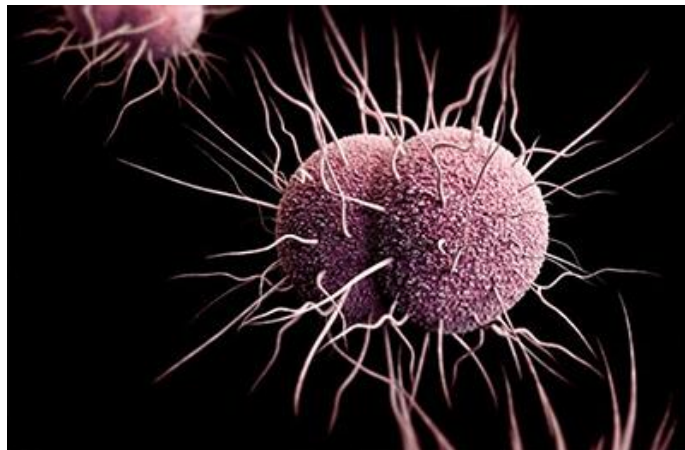
Risiko transmisi bakteri gonokokus dari wanita ke pria adalah 20% per episode kontak seksual dan meningkat 60-80% setelah 4 kali atau lebih kontak. Sebaliknya risiko transmisi dari pria ke wanita mencapai 50-70% per kontak dengan sedikit bukti peningkatan risiko seiring dengan peningkatan frekuensi kontak seksual.¹⁴

2.1.2. Etiologi

Neisseria gonorrhoeae (*N.gonorrhoeae*) adalah bakteri gram negatif, tidak bergerak, tidak membentuk spora, yang tumbuh tunggal dan berpasangan baik sebagai monokokus dan diplokokus. Gonokokus, seperti semua spesies *Neisseria* lainnya, merupakan oksidase positif. Untuk membedakan gonokokus dengan spesies lain dari *Neisseria* adalah dengan

kemampuan mereka untuk tumbuh pada media selektif dan untuk memanfaatkan glukosa tetapi tidak untuk maltosa, sukrosa, atau laktosa.^{15,16}

N.gonorrhoeae merupakan organisme *fastidious* (membutuhkan nutrisi dan lingkungan yang khusus), yang tumbuh optimal pada pH 7,4, temperatur 35,5°C, dan 2% sampai dengan 10% CO₂ atmosfer.¹⁷ Bakteri ini biasa menyerang epitel kuboid atau kolumnar pada permukaan membran mukosa seperti yang terdapat pada uretra, vagina, rektum, dan faring.^{14,18} Manusia merupakan satu-satunya host bagi organisme ini.¹⁹



Gambar 1. Kuman *Neisseria gonorrhoeae*²⁰

2.1.3. Patogenesis

Terdapat beberapa faktor virulensi dari *N. gonorrhoeae* yang dapat meningkatkan patogenitas kuman ini, salah satunya adalah pili. Pili disini berperan untuk memediasi penempelan dan menghambat pengambilan serta penghancuran oleh fagosit. Strain dengan pili lebih banyak akan menempel pada permukaan sel mukosa manusia, dan lebih virulen dibandingkan

dengan strain yang tidak berpili. Penempelan ini mengawali terjadinya endositosis dan transport melewati sel mukosa kedalam ruang interselular dekat membran basal atau langsung ke jaringan subepitelial.¹⁶

N. gonorrhoeae tidak menghasilkan toksin khusus, namun kuman ini mempunyai komponen lipooligosakarida dan peptidoglikan (*Porin*, *Opacity-Associated Protein*, Protein H.8) yang berperan dalam menghambat fungsi silia dan menyebabkan inflamasi.¹⁵ Selain itu, bakteri ini juga memproduksi suatu IgA, protease, yang melindungi bakteri dari respon imun IgA mukosa individu.¹⁶

Lipooligosakarida (LOS) berperan dalam aktifitas endotoksik dan berkontribusi pada efek sitotoksik local pada tuba fallopi. LOS juga akan memodulasi sistem imun, dimana modulasi kearah Th2 akan mengurangi kemampuan bersihan infeksi gonokokal.¹⁵

Porin atau Protein I merupakan protein terbanyak pada permukaan *N. gonorrhoeae* yang berperan dalam menginisiasi proses endositosis dan invasi. *Opacity-associated protein* / *Opa* / Protein II berperan dalam penempelan ke sel epitel dan sel PMN yang akan menekan proliferasi sel T limfosit CD4+. Protein H.8 merupakan suatu lipoprotein yang terdapat pada semua strain *N. gonorrhoeae* dan protein ini berguna sebagai target untuk uji diagnostik yang berdasar antibodi.^{15,16}

Antigen pili bersama dengan *porin* dan lipooligosakarida bertanggung jawab terhadap variasi antigenik, yang menyebabkan infeksi berulang dalam periode waktu yang singkat.¹⁵

Strain yang menyebabkan penyakit infeksi gonokokal diseminata adalah *strain PorB, IA*. Strain ini telah terbukti lebih sulit dimatikan oleh serum manusia, dimana lebih tidak kemotaksis.²

2.1.4. Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya gonore, antara lain:

- Berganti-ganti pasangan seksual
- Homoseksual dan PSK (Pekerja Seks Komersial)
- Wanita usia pra pubertas dan menopause lebih rentan terkena gonore
- Bayi dengan ibu menderita gonore
- Hubungan seksual dengan penderita gonore tanpa menggunakan proteksi atau kondom^{11,12}

2.1.5. Manifestasi Klinis

Manifestasi mayor pada pria berupa uretritis akut. Masa inkubasi setelah terpapar hingga memberikan manifestasi klinis rata-rata 2-5 hari dalam kurun waktu hingga 14 hari.² Gejala awal dapat berupa nyeri dan rasa terbakar pada saat buang air kecil serta discharge mukoid. Beberapa

hari kemudian discharge bertambah banyak, purulen dan kadang bersama sedikit darah segar.^{14,21}

Pemeriksaan fisik pada pasien dengan uretritis akut akan ditemui adanya discharge purulen atau mukopurulen pada uretra yang dapat dilakukan dengan teknik *milking*. Selain itu untuk memeriksa manifestasi lain yang dapat terjadi bisa dengan melakukan pemeriksaan pada epididimis, dimana bila terjadi epididimitis maka akan menunjukkan adanya rasa nyeri dan edema pada epididimis unilateral, dengan atau tanpa discharge, serta disuria.^{2,14}

Infeksi yang terjadi pada wanita sering bersifat asimtomatis dengan gejala mayor berupa discharge vagina yang didapatkan dari endoserviks (cair, purulen, bau tak sedap), disuria, perdarahan intermestrual, dispareuni (nyeri saat berhubungan seksual), dan nyeri abdomen bawah ringan.^{2,14,21}

Pemeriksaan fisik yang dilakukan akan menunjukkan tanda-tanda seperti discharge purulen atau mukopurulen pada vagina atau pada servikal, perdarahan vagina, nyeri gerakan sekviks saat pemeriksaan palpasi bimanual, rasa penuh pada adneksa bisa unilateral maupun bilateral, nyeri pada abdominal bawah baik dengan maupun tanpa *rebound tenderness*.^{2,14}

Infeksi pada neonatal dapat menyebabkan *ophthalmia neonatorum* yang merupakan infeksi pada okuler. Infeksi pada okuler ini biasanya didapatkan pembengkakan yang jelas dari kelopak mata, hiperemia hebat dan kemosis, serta discharge yang banyak dan purulen. Bila konjungtiva

ikut terinflamasi dapat menyebabkan ulserasi pada kornea dan menimbulkan perforasi.^{2,19}

2.1.6. Penetapan Diagnosis

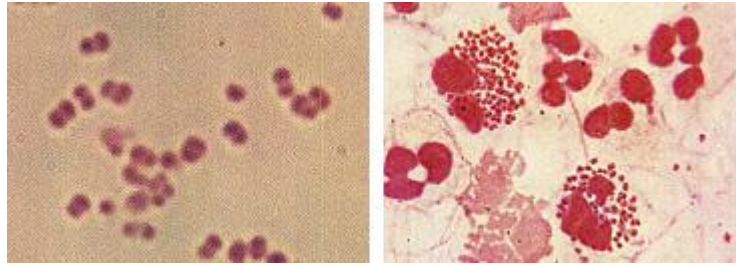
Penetapan diagnosis dapat dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik serta beberapa pemeriksaan penunjang / laboratorium.

2.1.6.1. Spesimen

Spesimen untuk pemeriksaan penunjang gonore berupa duh tubuh. Pada pria, duh tubuh ini dapat diambil dari orifisium uretra eksterna. Sedangkan untuk wanita, duh tubuh dapat diambil pada endoserviks, forniks posterior, dinding vagina, dan uretra.⁶

2.1.6.2. Preparat Hapus dan Pengecatan Gram

Apusan kuman *N. gonorrhoeae* dengan pengecatan gram, dinyatakan positif bila ditemukan adanya diplokokus gram negatif di dalam dan atau diluar sel lekosit polimorfonuklear. Pada pria dengan gejala urethritis, tes ini sangat spesifik (>99%) dan sensitif (>95%) sehingga hasil yang positif dapat dianggap sebagai diagnostik. Sedangkan pada wanita, pewarnaan gram dari hapusan endoservik kurang sensitif (30-60%).²



Gambar 2. Pengecatan gram kuman *Neisseria gonorrhoeae*²²

2.1.6.3. Kultur

Pemeriksaan ini merupakan *gold standard* untuk diagnosis gonore, dalam pemeriksaan ini dibutuhkan 2 media yaitu media transport dan media pertumbuhan. Media transport yang dapat digunakan adalah media Stuart dan Transgrow. Sedangkan media pertumbuhan yang dapat digunakan antara lain agar coklat McLeod, agar Thayer-Martin, atau agar Thayer-Martin modifikasi.¹

Gonokokus merupakan organisme yang *fastidious*, spesimen yang didapatkan selanjutnya akan ditanam di media selektif (medium Thayer Martin) dan diinkubasi pada atmosfer yang mengandung CO₂ 5% pada suhu 37°C. Apabila spesimen tadi tidak segera diinkubasi, maka spesimen harus ditempatkan di media transport yang mengandung CO₂.²¹ Pemeriksaan dengan media Thayer Martin pada biakan kuman *Neisseria gonorrhoeae* menunjukkan hasil biakan koloni kuman yang translusen dan tidak berpigmen dengan ukuran 0,5-1,0 mm.²³

2.1.6.4. Tes definitif

Tes definitif ini terdiri dari dua tes, yakni tes oksidasi dan tes fermentasi.

Tes oksidasi dapat dilakukan dengan cara menambahkan reagen oksidasi (larutan tetrametil-p-fenilendiamin hidroklorida 1%) pada koloni gonokokus tersangka. Warna bening akan berubah menjadi merah muda lembayung yang menandakan bahwa sampel tersebut positif.¹

Tes fermentasi dilakukan dengan cara menambahkan larutan glukosa, maltosa, dan sukrosa pada koloni gonokokus. Perubahan hanya akan terjadi pada koloni yang ditambahkan dengan larutan glukosa, karena gonokokus hanya dapat memfermentasi glukosa.¹



Gambar 3. Oksidase Positif pada *Neisseria gonorrhoeae*²⁴



Gambar 4. Tes Fermentasi *Neisseria gonorrhoeae*²⁴

2.1.6.5. *Nucleic Acid Hybridization Test* dan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAATs)

Spesimen yang digunakan untuk *nucleic acid hybridization test* berasal dari swab endoserviks pada wanita dan swab uretra pada pria. Sedangkan untuk pemeriksaan NAATs, spesimen diambil dari swab endoserviks, vaginal, uretra (pria), atau urin (pria dan wanita). Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang tinggi, namun tetap memiliki kelemahan yakni dapat terjadi reaksi silang dengan spesies *Neisseria nongonokokal*.²

2.1.7. Pengobatan

Pengobatan gonore dapat dilakukan secara farmakologis dan non farmakologis. Untuk pengobatan farmakologis terdapat banyak *guideline* yang dapat dijadikan acuan untuk pengobatan gonore non komplikata.

Tanda klinis yang ditemukan pada kasus gonore berupa duh tubuh yang umumnya ditemukan pada uretra (pria) dan vagina (wanita). Kuman patogen penyebab utama duh tubuh adalah *Neisseria gonorrhoeae* dan

Chlamydia trachomatis, sehingga dalam panduan nasional IMS yang dikeluarkan oleh Perdoski tahun 2011 menyatakan bahwa pengobatan pasien dengan duh tubuh secara sindrom harus dilakukan serentak terhadap kedua jenis penyebab tersebut. Bila ada fasilitas laboratorium yang memadai dan dilakukan pemeriksaan penunjang secara mikrobiologi, maka penyebab pasti dari sindrom duh tubuh tersebut dapat diketahui secara pasti dan pengobatan dapat dilakukan secara spesifik.⁶

Pengobatan sindrom duh tubuh menurut Perdoski dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 2. Pilihan pengobatan untuk sindrom duh tubuh⁶

Pengobatan untuk gonore non komplikata	Pengobatan untuk klamidiasis
Sefiksिम, 400 mg, dosis tunggal, per oral	Azitromisin, 1 gram, dosis tunggal, per oral
Levofloksasin, 500 mg, dosis tunggal, per oral	Doksisiklin, 2 x 100 mg, per oral, 7 hari
Atau pilihan pengobatan lain	
Kanamisin, 2 g, dosis tunggal, injeksi intramuscular	Eritromisin, 4 x 500 mg, per oral, 7 hari
Tiamfenikol 3,5 g, dosis tunggal, per oral	
Seftriakson, 250 mg, dosis tunggal, injeksi intramuscular	

IDI dan Permenkes pada tahun 2014 mengeluarkan panduan untuk dokter di layanan primer, dimana untuk pengobatan farmakologis untuk gonore dapat diberi tiamfenikol 3,5 g, per oral, dosis tunggal; ofloksasin 400 mg, per oral, dosis tunggal; kanamisin 2 g, injeksi intramuskular, dosis tunggal; spektinomisin 2 g, injeksi intramuskular, dosis tunggal.^{11,12}

Selain pengobatan secara farmakologis, juga diperlukan pengobatan secara non farmakologis. Tatalaksana non farmakologis dapat berupa konseling, memeriksa dan mengobati pasangan seksual pasien, abstinensia (tidak berhubungan seksual) hingga terbukti sembuh dari pemeriksaan laboratorium atau jika terpaksa gunakan kondom, dan kunjungan kembali pada hari ke-7 bila tidak ada perbaikan.^{1,6}

Konseling yang dilakukan oleh dokter ke pasien harus memuat tentang penyakit gonore, cara penularan, komplikasi, pentingnya mengobati pasangan seksual, risiko tertular penyakit lain seperti HIV, hepatitis C, hepatitis B, serta infeksi menular seksual lain.¹

2.1.8. Komplikasi dan Prognosis

Komplikasi dapat terjadi secara lokal dan asenderen. Pada wanita, komplikasi lokal terdiri dari parauretritis dan abses kelenjar bartholin. Komplikasi asenderen yang dapat terjadi pada wanita antara lain salpingitis, dan PID yang bila terjadi dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan risiko sterilitas dan kehamilan ektopik.^{2,11,12}

Komplikasi lokal yang terjadi pada pria berupa Tinositis, parauretritis, litritis, dan kowperitis. Sedangkan komplikasi asenderennya meliputi prostatitis, vesikulitis, funikulitis, vas deferenitis, epididimitis, trigonitis.^{2,11,12}

Prognosis umumnya tidak mengancam jiwa, namun dapat menimbulkan gangguan fungsi bila terjadi komplikasi. Apabila faktor risiko tidak dihindari, dapat terjadi infeksi berulang.^{11,12}

2.2. Resistensi Antibiotik

2.2.1 Mekanisme Utama Resistensi

Terdapat enam mekanisme utama yang menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap obat antimikroba :

- Perubahan tempat sasaran yang menyebabkan pengikatan obat ke sasaran berkurang atau hilang.
- Destruksi atau inaktivasi antibiotik dengan cara blokade transpor obat ke dalam sel.
- Memotong jalur metabolik, menyediakan pengganti untuk tahap metabolik yang dihambat oleh obat.
- Peningkatan pengeluaran obat dari dalam sel dengan meningkatkan pembentukan pompa efluks.

- Perlindungan tempat sasaran obat oleh protein bakteri.²⁵

Faktor - faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi adalah penggunaan antibiotik yang tidak rasional, penggunaan antibiotik yang sering dan penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama.

2.2.2 Uji Sensitivitas Antibiotik

Kemampuan antibiotik untuk melawan kuman dapat diukur dengan menggunakan 2 metode untuk uji sensitivitas antibiotik yaitu metode dilusi dan difusi. Metode difusi merupakan cara yang sering digunakan untuk uji sensitivitas antibiotik. Cakram kertas atau tablet yang mengandung antibiotik diletakan pada media yang sudah ditanami kuman. Maka akan terbentuk zona jernih disekitar cakram. Ukuran zona tergantung pada kecepatan difusi antibiotik, derajat sensitivitas kuman, dan kecepatan pertumbuhan kuman. Sedangkan pada metode dilusi tujuannya adalah penentuan aktivitas antibiotik secara kuantitatif dengan melihat *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC). Dua kategori hasil yang sederhana adalah sensitif atau resisten.²⁶

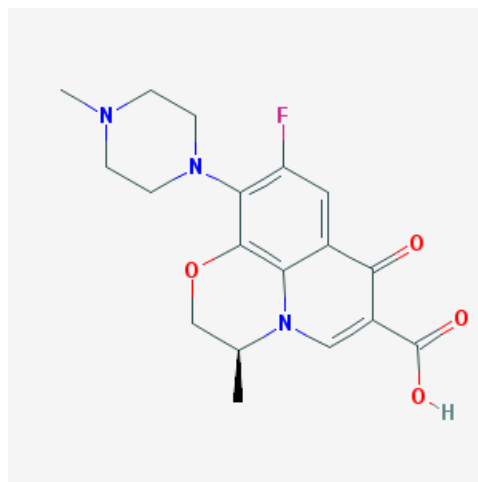
2.3. Levofloksasin

Levofloksasin merupakan salah satu contoh golongan antibiotik fluorokuinolon, dimana golongan ini mempunyai atom fluor pada posisi 6 dalam struktur molekulnya. Kelompok obat ini diserap dengan baik pada

pemberian oral dan beberapa derivatnya juga tersedia dalam bentuk parenteral sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat, khususnya yang disebabkan oleh kuman gram negatif.²⁷

Golongan obat ini menghambat kerja enzim DNA girase pada kuman dan bersifat bakterisidal. Levofloksasin memiliki daya antibakteri yang sangat kuat terhadap *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *H. influenza*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis*, dan *Yersinia enterocolica*. Namun, terhadap kuman gram positif, daya antibakterinya kurang baik.^{27,28}

Levofloksasin ini sendiri diserap baik sekali pada pemberian oral dengan bioavailabilitas > 90%. Obat ini didistribusikan dengan baik pada berbagai organ tubuh, dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal.²⁷



Gambar 5. Struktur kimia levofloksasin²⁹

2.3.1. Sediaan Obat dan Penggunaannya Sebagai Terapi Farmakologis Gonore

Levofloksasin terdiri dari 2 macam sediaan obat yaitu dalam bentuk tablet dan infus. Pada pemberiaan oral dalam bentuk tablet, levofloksasin dapat diberikan dengan dosis 250 mg dan 500 mg yang dibagi dalam 1 kali pemberian dalam sehari. Sedangkan dalam bentuk infus, levofloksasin dapat diberikan dengan dosis 500 mg/ 100 ml dan dapat diberikan 1 x 500 mg IV tiap 24 jam.²⁷

Penggunaan levofloksasin dalam terapi farmakologis gonore tercantum dalam Pedoman Nasional IMS oleh Perdoski tahun 2011. Obat ini diberikan secara oral dalam bentuk tablet dengan dosis tunggal 500 mg dengan catatan tidak boleh diberikan pada usia dibawah 12 tahun.⁶

2.3.2. Efek Samping Obat

Efek samping yang biasa timbul dari penggunaan levofloksasin adalah mual, muntah, dan diare. Kadang-kadang juga bisa menimbulkan pusing, insomnia, ruam pada kulit, gangguan fungsi hepar.^{28,30}

2.3.3. Mekanisme resistensi

Mekanisme resistensi levofloksasin sebagai bagian dari golongan antibiotik fluorokuinolon adalah sebagai berikut :

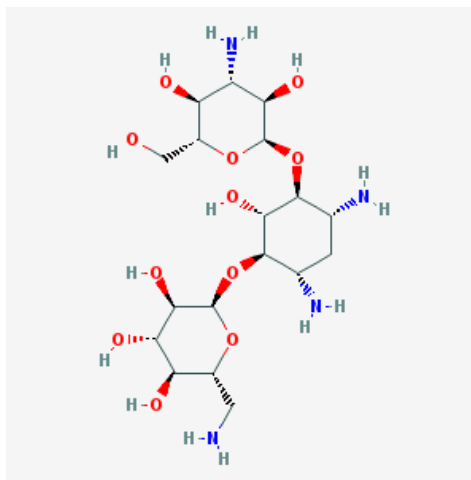
- Mutasi gen *gyr A* yang menyebabkan subunit A dari DNA girase kuman berubah sehingga tidak dapat diduduki molekul obat lagi.

- Perubahan pada permukaan sel kuman yang mempersulit penetrasi obat ke dalam sel.
- Peningkatan mekanisme pemompaan obat keluar sel.^{27,28}

2.4. Kanamisin

Kanamisin merupakan salah satu contoh antibiotik golongan aminoglikosida. Dimana golongan obat ini merupakan senyawa yang terdiri dari 2 atau lebih gugus gula amino yang terikat lewat ikatan glikosidik pada inti heksosa. Aminoglikosida bekerja dengan menghambat sintesis protein dan bersifat bakterisidal cepat.^{27,28}

Kanamisin memiliki aktivitas antibakteri untuk kuman gram negatif yang aerob. Kanamisin aktif terhadap *Neisseria species*, *Shigella*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus*, dan sebagainya. Kanamisin bersifat sangat polar sehingga sangat sukar diabsorpsi melalui saluran cerna. Maka, untuk mendapatkan kadar sistemik yang efektif kanamisin perlu diberikan secara parenteral.^{27,30}



Gambar 6. Struktur kimia kanamisin³¹

2.4.1. Sediaan Obat dan Penggunaannya sebagai Terapi Farmakologis untuk Gonore

Sediaan kanamisin dalam bentuk suntikan tersedia larutan dan bubuk kering. Larutan dalam vial ekuivalen dengan basa kanamisin 500 mg / 2 ml dan 1 g/ 3 ml untuk dewasa; serta 75 mg / 2 ml untuk anak. Vial bubuk kering berisi 1 gram dan 0,5 gram. Pemberian IV jarang dikerjakan karena absorpsi melalui suntikan IM sangat baik.²⁷

Sediaan kanamisin dalam bentuk oral tersedia tablet atau kapsul 250 mg dan sirup 50 mg/ml. Dosis oral untuk anak adalah 50mg/kgBB sehari terbagi dalam 4 kali pemberian dan untuk dewasa dapat mencapai 8 gram sehari. Pada gangguan faal ginjal perlu dilakukan pengurangan dosis baik parenteral maupun oral untuk menghindari toksisitas.²⁷

Kanamisin diajukan oleh Perdoski pada tahun 2011 sebagai pilihan obat lain dalam mengatasi infeksi gonokokal.⁶ Hal ini juga dipertegas dalam panduan praktik klinik yang dikeluarkan oleh IDI serta Kemenkes nomor 5 tahun 2014, bahwa pemberian kanamisin 2 gram secara injeksi intramuskular merupakan terapi farmakologis yang diberikan untuk gonore.^{11,12}

Beberapa penelitian juga telah menunjukkan hasil yang baik terhadap penggunaan kanamisin sebagai pilihan terapi untuk gonore. Penelitian yang dilakukan di RS Dr. M Jamil Padang menunjukkan bahwa sensitivitas antibiotik untuk gonore yang terbaik adalah kanamisin, dengan angka sensitivitas 76,9%.⁹

2.4.2. Efek Samping Obat

- **Alergi**

Potensi golongan aminoglikosida untuk menyebabkan alergi rendah. Bentuk alergi yang pernah dilaporkan antara lain, rash, eosinophilia, demam, diskrasia darah, angioedema, dermatitis eksfoliatif, stomatis, syok anafilaksis.

- **Reaksi iritasi dan toksik**

Reaksi iritasi berupa nyeri pada daerah tempat suntikan diikuti dengan radang steril dan dapat disertai peningkatan suhu badan setinggi ½-1½°C. Kanamisin juga mempunyai efek nefrotoksik dan ototoksik, dimana

untuk ototoksik, terjadi pada saraf otak n.VIII yang dapat mengenai komponen vestibular maupun akustik. Untuk kanamisin, obat ini lebih berpengaruh pada komponen akustik.

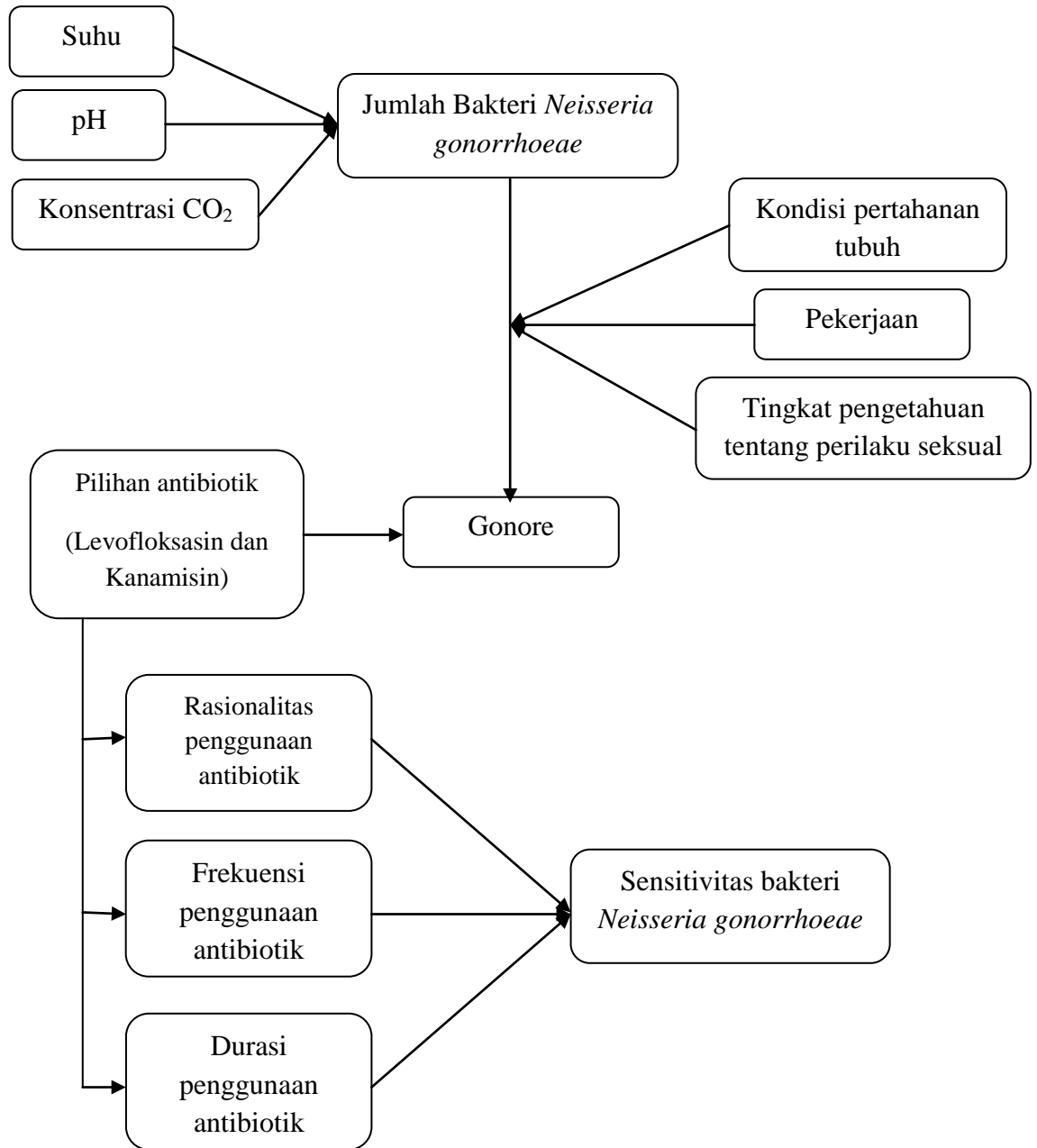
- **Perubahan biologik**

Perubahan biologik dapat bermanifestasi pada gangguan pola mikroflora tubuh, dimana superinfeksi *Pseudomonas* dapat timbul akibat penggunaan kanamisin.^{27,28}

2.4.3. Mekanisme resistensi

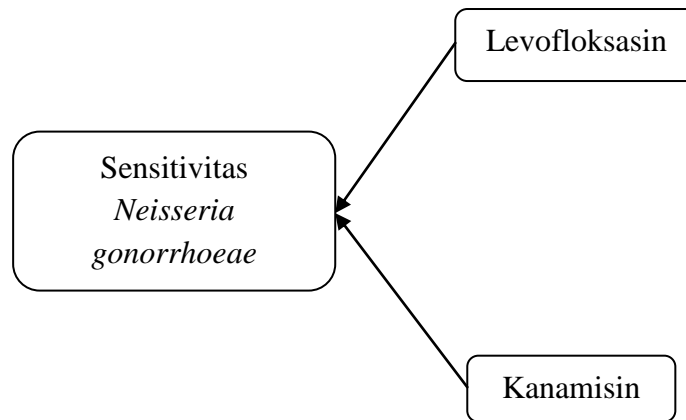
Terdapat tiga penyebab terjadinya resistensi bakteri terhadap kanamisin. Tiga penyebab tersebut antara lain, kegagalan penetrasi ke dalam kuman, rendahnya afinitas obat pada ribosom, atau inaktivasi obat oleh enzim kuman.^{27,30}

2.5. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesa

2.7.1. Hipotesa Mayor

Terdapat perbedaan sensitivitas bakteri *Neisseria gonorrhoeae* terhadap levofloksasin dan kanamisin secara in vitro.

2.7.2. Hipotesa Minor

1. Bakteri *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro resisten terhadap levofloksasin.
2. Bakteri *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro sensitif terhadap kanamisin.
3. Bakteri *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro lebih sensitif terhadap kanamisin dibandingkan dengan levofloksasin.