

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gonore

2.1.1 Definisi

Gonore merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*. Kuman ini hanya mempunyai satu host, yaitu manusia dan dapat menginfeksi pria maupun wanita. Penularannya melalui kontak seksual antar manusia (vaginal, anal, atau oral).^{2,13,14}

2.1.2 Epidemiologi

Insiden gonore masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia.¹⁵ Menurut data CDC, kasus gonore di Amerika mengalami peningkatan dari tahun 2013 dengan 333.004 kasus menjadi 350.062 kasus di tahun 2014, dimana jumlah kasus pria 186.943 kasus sedangkan kasus wanita yaitu 162.608 kasus. Tidak semua kasus gonore bisa tercatat dengan baik di tiap negara salah satunya dikarenakan masalah pengawasan. Jumlah kasus terbanyak didapatkan pada usia 20-24 tahun untuk pria maupun wanita.^{16,17}

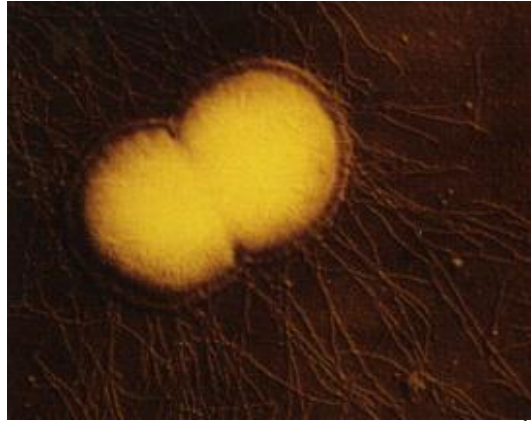
Prevalensi gonore pada WPS di Semarang yang diteliti tahun 2003 terdapat 59 kasus gonore dan 21 kasus gonore yang mengalami ko-infeksi dengan klamidia dari total 250 kasus. Meskipun demikian, kemungkinan kasus yang

sebenarnya di populasi masih banyak yang belum terdeteksi karena sistem pencatatan yang buruk.^{15,18}

2.1.3 Etiologi

Penyakit gonore disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*, kuman diplokokus gram negatif, dengan sisi cekung berdekatan sehingga seperti bentuk ginjal.¹⁴ Ukuran diameter dari kuman ini adalah 0,6-1,0 μm serta tidak bergerak, tidak membentuk spora, dan berada di dalam dan/ luar sel lekosit polimorfonuklear (PMN) dan fastidius.¹⁵ Selain itu, kuman ini tidak dapat bertahan lama untuk hidup di udara bebas, cepat mati dalam keadaan kering, tidak tahan suhu diatas 39°C. Pada suhu 35-37°C, pH 7,2-7,6 dapat tumbuh secara optimal serta membutuhkan CO₂ dengan konsentrasi 2-10%.^{19,20}

Kuman ini terdiri dari 4 tipe, yaitu tipe 1 dan 2 yang mempunyai pili pada permukaannya, kecil dan bersifat virulen, sedangkan tipe 3 dan 4 tidak mempunyai pili, lebih besar, tidak berpigmen dan tidak virulen.¹⁴ Fungsi dari pili adalah untuk membantu proses penempelan kuman dengan permukaan mukosa atau menyebabkan resistensi terhadap pengobatan gonore.²¹ Membran luar dari kuman ini tersusun atas protein, fosfolipid, dan lipooligosakarida (LOS).¹⁹



Gambar 1. Kuman *Neisseria gonorrhoeae*¹⁹

2.1.4 Faktor Risiko

Gonore dapat terjadi pada semua manusia. Tetapi tidak semua manusia mempunyai risiko tinggi untuk terinfeksi kuman penyebab gonore ini. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko untuk terinfeksi kuman *Neisseria gonorrhoeae* adalah:

- Semakin muda usia (<25 tahun) untuk melakukan hubungan seksual pertama kali
- Penggunaan obat-obatan terutama secara injeksi, peminum alkohol
- Tinggal bersama di suatu tempat penahanan / penjara
- Memiliki banyak pasangan seksual secara bersamaan dan bergantian
- Berhubungan seksual dengan pasangan baru, penderita infeksi menular seksual (heteroseksual, homoseksual, biseksual)
- Tidak menggunakan kondom atau menggunakan kondom tapi tidak benar (wanita memiliki risiko $\pm 40-60\%$ tertular oleh pasangannya yang terinfeksi)
- Kondisi tubuh yang rentan terhadap suatu infeksi
- Sosial ekonomi dan pendidikan yang rendah.^{15,22,23}

2.1.5 Patogenesis

Kuman *Neisseria gonorrhoeae* memiliki faktor virulensi yang berperan penting dalam menginfeksi manusia. Faktor virulensi tersebut adalah :

- Kapsul: untuk mencegah fagositosis
- Pili: membantu penempelan kuman ke mukosa epitel, mencegah neutrofil membunuh kuman
- Protein por (protein I): mencegah fusi dari fagolisosom pada netrofil
- Protein opa (protein II): membantu penempelan kuman pada kuman lain dan sel, menurunkan respon imun
- Lipooligosakarida: mempengaruhi aktivitas endotoksik
- IgA-protease: menghancurkan IgA

Neisseria gonorrhoeae menempel pada permukaan mukosa epitel kolumner menggunakan pili dan protein II lalu menuju ruang subepitelial supaya bisa masuk ke dalam sel dalam waktu 24-48 jam. Dengan adanya lipooligosakarida akan menstimulasi produksi *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan menyebabkan kerusakan sel epitel mukosa dan lapisan submukosa secara progresif dan menyebabkan terbentuknya eksudat. Selanjutnya netrofil segera menuju ke lokasi kuman dan memakannya. Namun kuman tersebut tetap masih dapat bertahan hidup di dalam netrofil sampai netrofil yang memakan kuman tersebut mati dan melepaskan kuman *Neisseria gonorrhoeae* kembali. Tetapi hal tersebut masih belum diketahui penyebabnya.^{24,25}

2.1.6 Manifestasi Klinik

Neisseria gonorrhoeae hanya dapat ditemukan pada manusia. Kuman ini paling sering menyerang permukaan mukosa dengan epitel kolumnar yaitu organ genital (utama). Selain itu, faring dan rektum juga dapat terinfeksi baik pada pria maupun wanita. Infeksi yang terjadi pada endoserviks, faring, dan rektum biasanya asimtomatik. Seorang ibu yang akan melahirkan secara normal namun menderita gonore dapat menularkan dan menyebabkan konjungtivitis pada bayi yang dilahirkan.²⁶

Infeksi kuman ini pada pria menyebabkan uretritis.²⁶ Masa inkubasi rata-rata 2-5 hari. Gejala tersering untuk uretritis adalah *urethral discharge* (kencing nanah) dan disuria (kesulitan untuk berkemih). Uretritis menyebabkan uretra menjadi bengkak, merah, perabaan hangat, dan terasa nyeri. Pada saat berkemih, penderita akan merasakan nyeri dan rasa seperti terbakar yang berlebih. Uretritis yang tidak segera diterapi, akan menyebabkan tanda dan gejala yang muncul bertambah berat dan memuncak dalam waktu 2 minggu.^{15,24}

Endoservik merupakan lokasi utama infeksi kuman *Neisseria gonorrhoeae* dan menyebabkan servisititis pada wanita.²⁶ Gejala yang muncul adalah *vaginal discharge* (cairan purulen dengan bau tidak sedap), disuria, nyeri saat berhubungan seksual, perdarahan inter menstrual, dan nyeri abdomen bawah ringan. Gejala-gejala ini muncul 10 hari setelah pajanan. Namun umumnya infeksi pada endoservik adalah asimtomatik (60-80%).^{15,24}

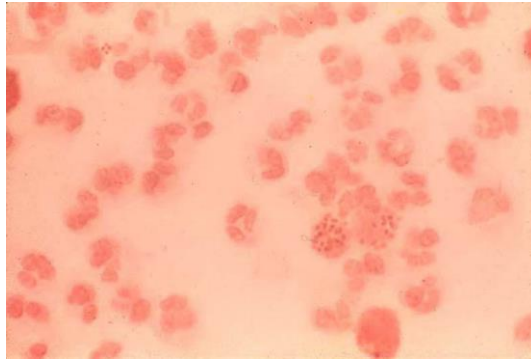
2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

2.1.7.1 Spesimen

Spesimen dapat diambil dari uretra, endoservik, vagina, rektum, orofaring, konjungtiva, cairan tubuh yang steril (cairan sinovial / cairan pleura / peritoneum). Namun bergantung pada usia, dan jenis kelamin penderita gonore yang akan diambil untuk bahan pemeriksaan. Pada pria lokasi pengambilan spesimen di uretra, menggunakan swab yang dimasukan dan diputar selama 5 detik. Sedangkan pada wanita, swab pada endoservik dan diputar selama 10 detik. Pengambilan spesimen digunakan untuk pemeriksaan apusan dengan pewarnaan gram, kultur, dan uji sensitivitas antibiotik.^{15,27}

2.1.7.2 Apusan

Kuman *Neisseria gonorrhoeae* diperiksa secara langsung dari eksudat uretra dan endoservik dengan pewarnaan Gram. Hasil dikatakan positif bila ditemukan adanya diplokokus gram negatif dengan bentuk seperti ginjal di dalam dan atau diluar sel lekosit PMN. Apusan dengan spesimen eksudat uretra memiliki spesifisitas (>99%) dan sensitivitas (>95%) lebih tinggi daripada eksudat endoservik dengan spesifisitas (95%) dan sensitivitas (50%).¹⁵



Gambar 2. Apusan *Neisseria gonorrhoeae*²⁸

2.1.7.3 Kultur

Saat ini pemeriksaan mikrobiologi yang digunakan untuk diagnosis infeksi *Neisseria gonorrhoeae* adalah kultur dan apusan. Setelah pengambilan sampel, oleskan dengan segera sampel pada media untuk kultur kuman ini. Media yang digunakan adalah media selektif yang diperkaya salah satunya Thayer Martin Agar. Selanjutnya harus di inkubasi pada suhu 35°-37°C, dengan atmosfer yang mengandung 5%-10% CO₂ selama 18-24 jam. Dalam waktu tersebut akan tumbuh koloni kuman berbentuk cembung, permukaannya mengkilat, berdiameter 0,5-1,0 mm. Setelah inkubasi lebih dari 24 jam ukuran koloni akan bertambah lebar dengan permukaan yang lebih kasar dan mengkilat. Namun tidak diperbolehkan inkubasi lebih dari 48 jam dikarenakan koloni tidak dapat bertahan dan dapat terjadi autolisis.^{15,27,29}

2.1.7.4 Tes Oksidase

Tes oksidase merupakan suatu tes untuk mengetahui apakah suatu bakteri memiliki kemampuan untuk menghasilkan enzim oksidase. *Aeromonas*, *Vibrio*, *Neisseria*, *Moraxella*, dan *Campylobacter* adalah kuman-kuman yang bila ditetesi

dengan reagen oksidase akan menghasilkan warna biru dalam 10-30 detik dan itu berarti positif tes oksidase.³⁰



Gambar 3. Tes Oksidase positif³¹

2.1.7.5 Tes Fermentasi

Metode fermentasi merupakan suatu pemeriksaan spesifik mikrobiologi untuk kuman *Neisseria species* yang sudah sering digunakan. Tes ini diuji menggunakan media TCA (*Cystine Trypticase Agar*) yang mengandung glukosa, maltosa, sukrosa, laktosa, dan fruktosa serta *phenol red* sebagai indikatornya. Tidak semua spesies kuman ini dapat memfermentasi semua kandungan bahan. Hasil dari fermentasi berupa asam. *Neisseria gonorrhoeae* hanya dapat memfermentasi glukosa.³²



Gambar 4. Tes Fermentasi positif³¹

2.1.7.6 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)*. 2 kategori hasil yang sederhana adalah sensitif atau resisten. Hasil sensitif pada antibiotik levofloksasin dengan uji difusi bila didapatkan diameter ≥ 31 mm, sedangkan antibiotik tiamfenikol bila didapatkan diameter ≥ 18 mm.^{33,34}

2.1.8 Komplikasi

Penyakit gonore yang tidak segera diobati dapat menyebabkan komplikasi. Pada pria infeksi dari kuman ini dapat menyebabkan epididimo-orkitis. Komplikasi yang terjadi pada wanita adalah PID (15%). PID dapat menyebabkan infertilitas, nyeri panggul kronik, dan kehamilan ektopik. Pada pria dan wanita memiliki risiko tinggi tertular HIV.⁸

2.1.9 Terapi

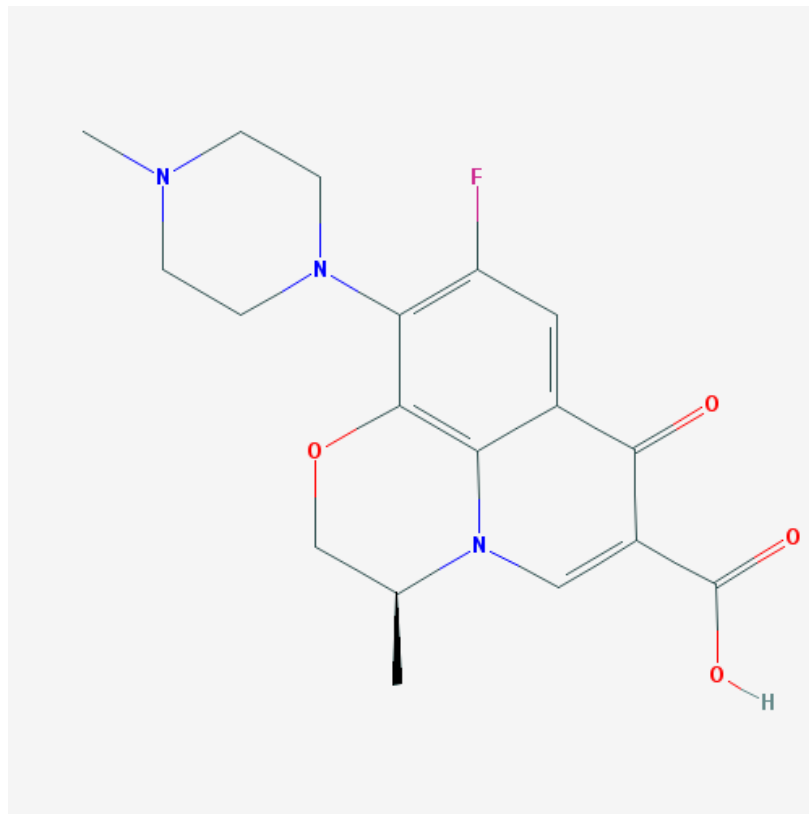
Tabel 2. Terapi Gonore

Pedoman Nasional Penanganan Infeksi Menular Seksual 2011	Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2014
Sefiksim 400 mg, dosis tunggal, per oral	Tiamfenikol 3,5 g, dosis tunggal, per oral
Levofloksasin 500 mg, dosis tunggal, per oral	Ofloksasin 400 mg, dosis tunggal, per oral
Kanamisin 2 g, dosis tunggal, injeksi Intra Muskular (IM)	Kanamisin 2 g, dosis tunggal, injeksi Intra Muskular (IM)
Tiamfenikol 3,5 g, dosis tunggal, per oral	Spektinomisin 2 g, dosis tunggal, injeksi Intra Muskular (IM)
Seftriakson 250 mg, dosis tunggal, injeksi Intra Muskular (IM)	

Pemilihan pengobatan untuk gonore juga melihat tingkat sensitivitas dari antibiotik yang akan digunakan. Setiap daerah memiliki tingkat sensitivitas antibiotik yang berbeda sehingga terapi yang digunakan sebagai pilihan pertamapun berbeda.⁶

2.2 Levofloksasin

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon generasi ketiga. Golongan fluorokuinolon merupakan golongan kuinolon baru dengan atom fluor pada cincin kuinolon, yang baru dipublikasikan tahun 1980. Penambahan atom fluor ini membuat perubahan yang signifikan, seperti daya antibakterinya meningkat, dan spektrum semakin luas.³⁵



Gambar 5. Struktur kimia levofloksasin³⁶

2.2.1 Farmakokinetik

Pemberian secara oral dapat diserap dengan baik pada saluran cerna. Namun dapat terhambat bila pemberiannya bersama antasida. Bioavailabilitas (95%) pemberian secara oral sama dengan pemberian parenteral. Distribusi antibiotik ini baik pada berbagai organ tubuh. Waktu paruh levofloksasin 5-7 jam. Antibiotik ini diberikan cukup 1 kali 1 hari. Kadar puncak di serum adalah 5,7 µg/mL dalam waktu 1-2 jam dengan dosis 500 mg. Dapat masuk ke jaringan dan membunuh kuman yang ada di dalam sel jaringan. Metabolisme di hati dan diekskresikan 87% melalui urin dalam waktu 48 jam dan sisanya melalui feces dalam waktu 72 jam.³⁵

2.2.2 Farmakodinamik

Sifat dari levofloksasin adalah bakterisidal. Cara kerja dari antibiotik ini adalah memblok sintesis *DNA (Deoxyribo Nucleic Acid)* kuman dengan cara menghambat topoisomerase II (*DNA girase*) dan IV pada kuman. Selain itu, daya bunuh levofloksasin baik terhadap kuman gram positif dan sangat baik untuk kuman aerob gram negatif.³⁷

2.2.3 Sediaan Obat

Levofloksasin dapat diberikan secara oral ataupun parenteral. Pemberian oral menggunakan tablet 250 mg, 500 mg, dan 750 mg. Namun untuk kasus gonore menggunakan tablet 500 mg, dosis tunggal, per oral.³⁶

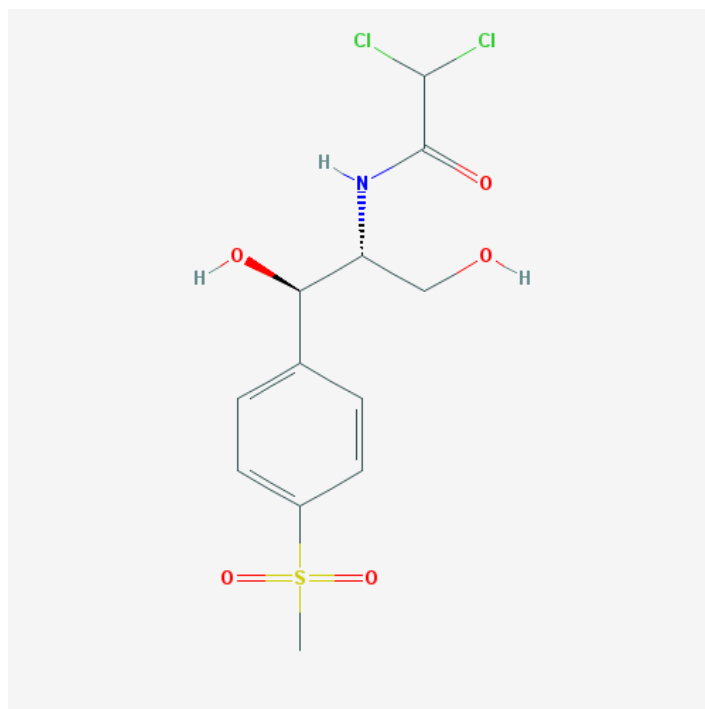
2.2.4 Efek Samping

Beberapa efek samping yang timbul :

- Saluran cerna (tersering) : mual, muntah, rasa tidak nyaman di perut, diare
- Sistem Saraf Pusat : sakit kepala, pusing, gangguan tidur
- Perubahan kadar gula darah
- Tendinitis atau tendon ruptur biasanya pada tangan, bahu, dan ankle.³⁵

2.3 Tiamfenikol

Tiamfenikol adalah antibiotik yang analog dengan kloramfenikol. Antibiotik ini dapat digunakan untuk melawan kuman gram positif maupun gram negatif, termasuk kuman *Neisseria gonorrhoeae*.



Gambar 6. Struktur kimia tiamfenikol³⁸

2.3.1 Farmakokinetik

Tiamfenikol dapat di absorpsi dengan baik pada pemberian per oral. Antibiotik ini dapat masuk ke dalam cairan serebrospinal, tulang, dan sputum serta memiliki waktu paruh yang panjang. Ekskresi nya melalui urin secara utuh, sehingga dosis harus dikurangi pada pasien payah ginjal.³⁵

2.3.2 Farmakodinamik

Sifat dari antibiotik tiamfenikol adalah bakteristatik (menghambat pertumbuhan atau reproduksi kuman). Cara kerja antibiotik ini adalah menghambat sintesis protein kuman dengan menembus dinding sel dan mengikat

ribosom subunit 50s, dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman.^{35,38}

2.3.3 Sediaan Obat

Tiamfenikol memiliki sediaan kapsul 250 dan 500 mg untuk dewasa serta suspensi 125mg/ 5ml. Sediaan yang digunakan untuk gonore adalah sediaan kapsul dengan dosis 3,5 g, dosis tunggal, dan per oral.³⁵

2.3.4 Efek Samping

Beberapa efek samping yang timbul :

- Depresi sumsum tulang reversibel
- Depresi eritropoesis
- Lekopeni, trombositopeni.³⁵

2.4 Resistensi

Mekanisme resistensi antibiotik terhadap kuman *Neisseria gonorrhoeae* ini terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu terbatasnya akses antibiotik menuju target (kuman) dan resistensi yang berhubungan dengan kuman itu sendiri. Akses antibiotik menuju target terbatas dikarenakan permeabilitas dari kapsul kuman berkurang dikarenakan perubahan pada protein porin, rusaknya antibiotik sebelum berinteraksi dengan target, dan adanya ekspor aktif antibiotik dari sel. Afinitas dari antibiotik akan berkurang bila terjadi perubahan pada kuman. Perubahan yang terjadi diperantarai oleh perubahan pada kromosom atau plasmid. Kedua

perubahan tersebut dapat terjadi pada 1 kuman dan dapat meningkatkan kemampuan resistensi kuman terhadap antibiotik.³⁹

Resistensi pada antibiotik dipengaruhi oleh perilaku pengobatan yang salah, seperti penggunaan antibiotik tidak sesuai indikasi, lama penggunaan antibiotik, terlalu sering menggunakan antibiotik, dan beberapa faktor lain, salah satunya adalah perilaku seksual. Terjadinya resistensi pada suatu kuman, dapat diberikan kepada kuman lain dengan cara mutasi, transduksi, transformasi, dan konjugasi.³⁵

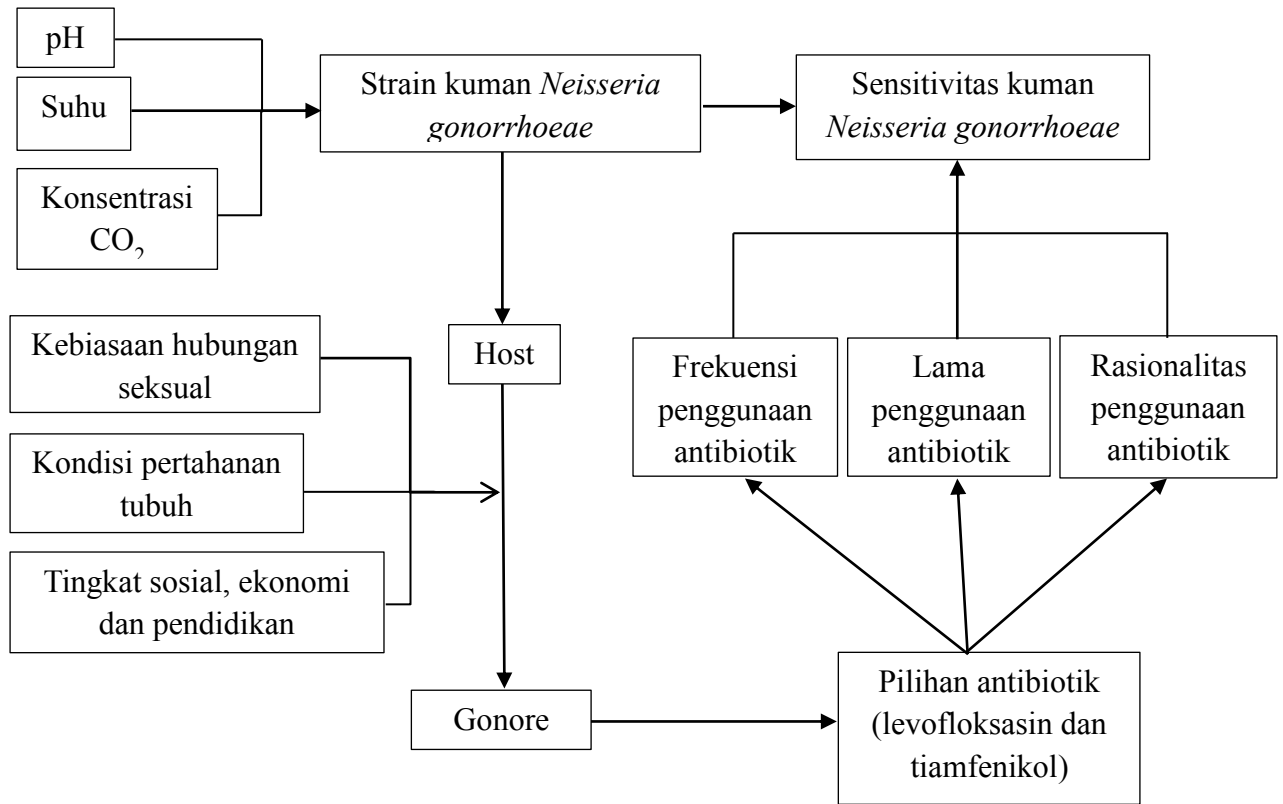
2.4.1 Resistensi Levofloksasin

Mekanisme resistensi golongan fluoroquinolon adalah berkurangnya akses dari antibiotik ini karena adanya perubahan permeabilitas dan terjadinya efluk dari sel. Selain itu juga terjadi mutasi pada *gyrA*, gen *parC* yang mengkode produksi topoisomerase IV. Resistensi yang terjadi diperantarai oleh kromosom.⁴⁰

2.4.2 Resistensi Tiamfenikol

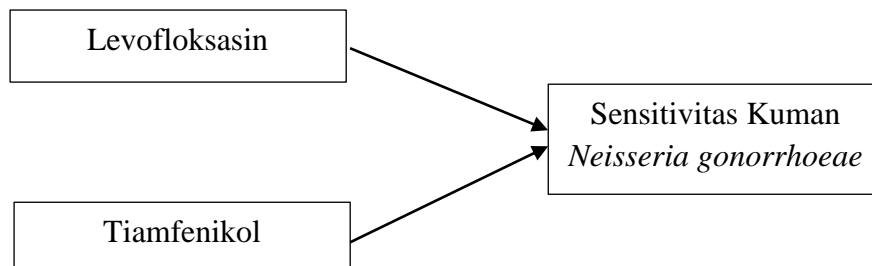
Mekanisme resistensi dari tiamfenikol, yaitu terjadinya inaktivasi antibiotik oleh asetil transferase yang diperantarai oleh faktor R.³⁵

2.5 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan sensitivitas kuman *Neisseria gonorrhoea* terhadap levofloksasin dengan tiamfenikol secara in vitro.

2.7.1 Hipotesis Minor

1. *Neisseria gonorrhoeae* resisten terhadap levofloksasin secara in vitro.
2. *Neisseria gonorrhoeae* sensitif terhadap tiamfenikol secara in vitro.
3. *Neisseria gonorrhoeae* lebih sensitif terhadap tiamfenikol secara in vitro.