

Uji Difusi Sefiksim terhadap *Neisseria gonorrhoeae* pada Servisititis Gonore tanpa Komplikasi

(Sensitivity Diffusion Test of Cefixime to *Neisseria gonorrhoeae* in Uncomplicated Cervicitis *Gonorrhoeae*)

Astindari, Hans Lumintang, Trisniartami Setyaningrum

Departemen / Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Gonore merupakan salah satu infeksi menular seksual yang sering ditemukan. Resistensi terhadap beberapa antibiotik banyak ditemukan dalam beberapa tahun terakhir. Sefalosporin generasi ketiga seperti sefiksim dan seftriakson merupakan pilihan terapi lini pertama di berbagai negara, namun penurunan kepekaan sefiksim sudah ditemukan dan mulai menyebar. **Tujuan:** Mengevaluasi kepekaan sefiksim terhadap *Neisseria gonorrhoeae* secara difusi. **Metode:** Penelitian laboratorium yang bersifat deskriptif observasional, potong lintang mulai November 2012-Januari 2013. Terdapat 12 isolat *N. gonorrhoeae* dari 68 sekret serviks yang dilakukan uji kepekaan sefiksim secara difusi. **Hasil:** Uji kepekaan sefiksim secara difusi terhadap *N. gonorrhoeae* didapatkan 3 dari 12 isolat (25%) resisten terhadap sefiksim dan 9 dari 12 isolat (75%) sensitif terhadap sefiksim. Empat dari 9 isolat (44,5%) yang sensitif terhadap sefiksim mempunyai zona hambat dengan diameter 31 mm yang merupakan batas kemampuan sefiksim untuk menghambat pertumbuhan *N. gonorrhoeae*. **Simpulan:** Ditemukan strain *N. gonorrhoeae* yang menunjukkan, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut berupa uji kepekaan secara dilusi untuk mengetahui adanya peningkatan resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap sefiksim.

Kata kunci: sefiksim, uji kepekaan secara difusi, *N. gonorrhoeae*.

ABSTRACT

Background: Gonococcal infection is one of the common encountered sexually transmitted diseases. The emergence of antibiotic resistance has remained a challenge for a few decades. The third generation cephalosporins such as cefixime and ceftriaxone are now the first-line therapy in many regions, however, the reduction of the susceptibility to cephalosporins is likely to emerge and spread. **Purpose:** To evaluate susceptibility of cefixime to *Neisseria gonorrhoeae* by diffusion test. **Methods:** The study design was descriptive laboratory observational cross sectional from November 2012-January 2013. Twelve isolates *N. gonorrhoeae* from 68 cervical secretions were performed cefixime diffusion susceptibility test. **Results:** In vitro cefixime diffusion susceptibility test against *N. gonorrhoeae* isolates obtained 3 of 12 isolates (25%) were resistant to cefixime and 9 of 12 isolates (75%) sensitive to cefixime. From sensitive isolates, 4 of 9 isolates (44.5%) had inhibition zone with a diameter of 31 mm which is the minimum limit of cefixime ability to inhibit the growth rate of *N. gonorrhoeae*. **Conclusion:** *N. gonorrhoeae* strain was found to be resistant to cefixime by diffusion test, so that further research such as dilution test is required to obtain the increasing of *N. gonorrhoeae* resistance to cefixime.

Key words: cefixime, diffusion susceptibility test, *N. gonorrhoeae*.

Alamat korespondensi: Astindari, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: astindariaziz@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Gonore (GO) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*, suatu bakteri aerob gram negatif yang berbentuk kokus.^{1,2} GO tanpa komplikasi pada wanita yang paling sering dijumpai adalah servisititis yang seringkali asimtomatik, sedangkan pada pria berupa uretritis.^{1,3,4} Insidensi GO

semakin meningkat, menurut *World Health Organization* (WHO) diperkirakan 62 juta kasus baru ditemukan setiap tahunnya, sedangkan di Amerika Serikat, berdasarkan data dari *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), penyakit ini menyerang hampir 700.000 orang setiap tahun.^{5,6} Insidensi GO di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam kurun waktu 5

tahun (2002-2006) terdapat 321 pasien baru, dan 52,6% terdapat pada kelompok usia produktif (usia 25-44 tahun).⁷ Insidensi GO pada wanita pekerja seksual (WPS) yang berada di wilayah Puskesmas Putat Jaya Surabaya adalah sebanyak 213 kasus baru pada tahun 2011.

Pengobatan yang dianjurkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia untuk infeksi GO anogenital tanpa komplikasi adalah sefiksim atau levofloksasin, sedangkan pilihan lainnya adalah kanamisin, seftriakson, atau tiamfenikol.⁸ Pengobatan berkala diberikan pada individu atau kelompok risiko tinggi seperti WPS yang diduga terinfeksi suatu IMS yaitu dengan dilakukan suatu pengobatan yang diberikan satu kali dan diulang dalam jangka waktu tertentu. Antibiotik yang biasa digunakan adalah kombinasi azitromisin dan sefiksim.⁹ Obat tersebut juga digunakan di Puskesmas Putat Jaya sejak Januari 2007 yaitu berupa kombinasi sefiksim 400 mg dan azitromisin 1000 mg dan diberikan tiap tiga bulan sekali pada semua WPS yang berada di wilayah puskesmas tersebut. Kombinasi obat tersebut ditujukan untuk menurunkan prevalensi infeksi GO dan klamidia secara cepat di kalangan WPS, karena mereka bisa menjadi sumber penularan kepada para pelanggannya yang merupakan jembatan untuk menyebarkan infeksi tersebut ke masyarakat umum.⁹

Telah terjadi peningkatan resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap fluorokuinolon termasuk siprofloksasin, sehingga sejak tahun 2002 CDC merekomendasikan pengobatan GO tanpa komplikasi dengan golongan sefalosporin berupa sefiksim 400 mg peroral atau seftriakson 125 mg intramuskular (IM), namun ternyata beberapa tahun terakhir penurunan kepekaan terhadap sefiksim pada kasus GO telah dilaporkan di Austria tahun 2010, kemudian juga terjadi pada 3 kasus GO pada kelompok homoseksual di Inggris dan pada 1 pasien di Austria tahun 2011.^{10,11} Penurunan kepekaan terhadap sefiksim telah dilaporkan dengan adanya peningkatan *minimal inhibitory concentration* (MIC) sefiksim pada beberapa kasus GO di Eropa sejak tahun 2010.¹¹ Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian tentang uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* secara difusi dari WPS dengan servisititis gonore tanpa komplikasi di Surabaya.

Adanya resistensi GO terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon seperti siprofloksasin yang semakin meningkat dan adanya kepekaan terhadap

sefiksim yang cenderung menurun akan menyebabkan angka kesembuhan menurun, pengobatan yang tidak tuntas, dan angka kekambuhan yang semakin meningkat. Berbagai hal tersebut mengakibatkan penurunan kualitas hidup pasien GO. Pengobatan yang tidak tuntas karena resistensi juga mengakibatkan masih didapatkannya kuman *N. gonorrhoeae* pada tubuh pasien yang berpotensi untuk menularkan kepada orang lain.

Penelitian tentang uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* secara difusi dilakukan pada WPS dengan servisititis GO tanpa komplikasi. Bermanfaat untuk dasar terapi bila hasil penelitian menunjukkan sefiksim masih sensitif, maka sefiksim masih dapat menjadi pilihan pertama dalam pengobatan servisititis gonore tanpa komplikasi pada WPS. Penelitian uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* secara difusi dari WPS dengan servisititis gonore tanpa komplikasi di Puskesmas Putat Jaya Surabaya belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah menemukan adanya bakteri *N. gonorrhoeae* pada pasien dengan keluhan duh tubuh dan melakukan uji kepekaan sefiksim secara difusi terhadap *N. Gonorrhoeae* dari WPS dengan servisititis gonore tanpa komplikasi di Puskesmas Putat Jaya Surabaya. Manfaat penelitian ini adalah memberi kontribusi pola resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap sefiksim pada kalangan WPS di Surabaya dan sebagai saran dalam menentukan strategi pengobatan servisititis gonore tanpa komplikasi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium yang bersifat deskriptif observasional, potong lintang, dilakukan pada 1 November 2012 sampai 31 Januari 2013. Populasi penelitian adalah semua sekret serviks WPS yang berada di wilayah Puskesmas Putat Jaya Surabaya. Sampel penelitian adalah isolat *N. gonorrhoeae* dari sekret serviks WPS di wilayah Puskesmas Putat Jaya Surabaya, yang terdiagnosis secara klinis dan laboratorium menderita servisititis gonore tanpa komplikasi, pengambilan dilakukan secara *total sampling*. Dilakukan anamnesis riwayat penyakit, riwayat pemberian terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan gram. Apabila pemeriksaan gram didapatkan hasil positif, dilakukan pemeriksaan kultur dan identifikasi *N. gonorrhoeae*, dan bila hasil kultur positif, selanjutnya dilakukan uji kepekaan sefiksim secara difusi dengan mengukur zona hambat sefiksim terhadap pertumbuhan

Tabel 1. Distribusi data umum subjek penelitian

Variabel	Kelompok nonservitis gonore (56 orang)	Kelompok servitis gonore (12 orang)
Umur (tahun) Mean $\pm$ SD	30,3214 $\pm$ 7,15823	29,0000 $\pm$ 5,73664
Pendidikan (Modus)	SD	SMP
Status pernikahan (Modus)	Cerai	Cerai
Jumlah hubungan seks/hari (Mean $\pm$ SD)	3,8036 $\pm$ 1,58882	4,9167 $\pm$ 2,57464
Penggunaan kondom (Modus)	Kadang-kadang	Kadang-kadang

N. gonorrhoeae, berdasarkan standar *The National Committee for Clinical Laboratory Standart* (NCCLS)/*Clinical and Laboratory Standart Institutes* (CLSI) 2011. Kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* disebut sensitif bila zona hambatnya $\geq$ 31 mm dengan uji difusi dan MIC $\leq$ 0,25 μ g/mL secara dilusi.

HASIL

Telah dilaksanakan penelitian tentang uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* di Puskesmas Putat Jaya Surabaya. Dalam kurun waktu 3 bulan ditemukan 12 isolat *N. gonorrhoeae* dari 68 sekret serviks WPS. Tabel 1 adalah data dasar kelompok yang menderita servitis gonore dan kelompok yang tidak menderita servitis gonore. Berdasarkan data tersebut rata-rata umur pada kedua kelompok hampir sama (kelompok servitis gonore 29 tahun, kelompok nonservitis gonore 30 tahun), tingkat pendidikan pada kelompok servitis gonore yang terbanyak adalah SMP sedangkan kelompok nonservitis gonore adalah SD. Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 12 isolat *N. Gonorrhoeae* yang dilakukan uji kepekaan sefiksim secara difusi, 3 dari 12 isolat (25%) resisten terhadap sefiksim dan 9 dari 12 isolat (75%) sensitif terhadap sefiksim.

Tabel 2. Distribusi hasil uji kepekaan sefiksim secara difusi terhadap *N. gonorrhoeae*

Hasil uji kepekaan Sefiksim secara difusi	Jumlah (n =12)
Resisten	3(25%)
Sensitif	9(75%)

Tabel 3 menggambarkan zona hambat sefiksim terhadap pertumbuhan *N. Gonorrhoeae*. Dari 3 isolat yang resisten, 2 isolat (66,7%) mempunyai zona hambat

29 mm dan 1 isolat (33,3%) dengan zona hambat 30 mm, sedangkan dari 9 isolat yang sensitif terhadap sefiksim didapatkan 4 isolat (44,5%) mempunyai zona hambat 31 mm, 1 isolat (11,1%) dengan zona hambat 33 mm, 1 isolat (11,1%) 36mm, 1 isolat (11,1%) 41mm, 1 isolat (11,1%) 42 mm, dan 1 isolat (11,1%) 43 mm.

Tabel 3. Distribusi zona hambat sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae*

Diameter zona hambat Sefiksim terhadap <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Jumlah (n=12)
Resisten :	
29 mm	2(66,7%)
30 mm	1(33,3%)
Sensitif :	
31 mm	4(44,5%)
33 mm	1(11,1%)
36 mm	1(11,1%)
41 mm	1(11,1%)
42 mm	1(11,1%)
43 mm	1(11,1%)

Berdasarkan hasil uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* dan data frekuensi pasien yang mendapat terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin (Tabel 4), didapatkan data bahwa 2 dari 2 orang yang belum pernah mendapat terapi kombinasi tersebut, kedua isolatnya (100%) sensitif terhadap sefiksim, sedangkan 8 orang yang pernah mendapat terapi kombinasi tersebut dengan frekuensi 1-5 kali, 6 dari 8 isolat (75%) sensitif terhadap sefiksim dan 2 dari 8 isolat (25%) resisten terhadap sefiksim dan dari 2 orang yang pernah mendapat terapi kombinasi dengan frekuensi 6-10 kali didapatkan 1 dari 2 isolat (50%) sensitif terhadap sefiksim dan 1 dari 2 isolat (50%) resisten terhadap sefiksim.

Tabel 4. Distribusi frekuensi terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin dan uji kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae*

Frekuensi terapi kombinasi sefiksim & azitromisin	Uji kepekaan sefiksim terhadap <i>N. gonorrhoeae</i>	Jumlah (n = 12)
Belum pernah	Sensitif	2 (100%)
	Resisten	0 (0%)
1-5 kali	Sensitif	6 (75%)
	Resisten	2 (25%)
6-10 kali	Sensitif	1 (50%)
	Resisten	1(50%)

PEMBAHASAN

Selama dilakukan penelitian ini didapatkan 68 sekret mukopurulen, 12 diantaranya didapatkan isolat *N. gonorrhoeae* (17,7%), sedangkan 56 lainnya (82,3%) tidak didapatkan isolat tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa usaha preventif yang dilakukan pemerintah melalui Puskesmas Putat Jaya cukup berhasil untuk menekan insidensi GO dengan memberikan kombinasi sefiksim 400 mg dan azitromisin 1000 mg peroral dosis tunggal. Strategi pemberian terapi kombinasi tersebut dianjurkan WHO untuk diterapkan pada individu atau kelompok risiko tinggi seperti WPS, yang ditujukan untuk kasus infeksi menular seksual (IMS) yang asimtomatik karena deteksi infeksi serviks yang asimtomatis merupakan suatu problem tersendiri.^{9,12} Bollen dan kawan-kawan menyatakan dengan diterapkannya program WHO berupa pemberian terapi kombinasi dan promosi penggunaan kondom tersebut bisa menurunkan prevalensi gonore dari 36,1% menjadi 7,6% dan prevalensi infeksi klamidia dari 33,7% menjadi 10,2% pada kalangan WPS di Bintan, Riau.¹³ Program tersebut juga mengurangi prevalensi IMS secara cepat di kota Angeles, Filipina sampai 47% pada WPS yang terlokalisasi dan 39% pada WPS jalanan. Penelitian di Mysore, India pada tahun 2004 yang melibatkan 429 WPS membandingkan prevalensi gonore dan infeksi klamidia pada WPS yang mendapat terapi kombinasi tersebut dengan WPS yang tidak ikut program, didapatkan hasil bahwa prevalensi gonore pada WPS yang mendapat terapi kombinasi tersebut 4,2% sedangkan yang tidak mendapat terapi kombinasi sebesar 8,1%, dan prevalensi infeksi klamidia pada WPS yang mendapat terapi kombinasi 5,7% sedangkan yang tidak mendapat terapi kombinasi sebesar 14,5%.⁹ Steen dan kawan-kawan juga menyatakan bahwa program WHO tersebut menurunkan morbiditas IMS pada WPS dengan menurunnya prevalensi gonore dan

klamidia di beberapa negara.¹⁴

Uji kepekaan sefiksim secara difusi menunjukkan 3 dari 12 isolat *N. gonorrhoeae* (25%) resisten terhadap sefiksim dan 9 dari 12 isolat (75%) sensitif terhadap sefiksim. Sebagian besar subjek penelitian ini sudah pernah mendapat terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin.

Dari 9 isolat *N. gonorrhoeae* yang masih sensitif terhadap sefiksim, 4 dari 9 isolat (44,5%) mempunyai zona hambat dengan diameter 31 mm. Diameter zona hambat merupakan batas dari kepekaan sefiksim yang bisa menghambat laju pertumbuhan *N. gonorrhoeae*. Kepekaan sefiksim terhadap *N. gonorrhoeae* disebut sensitif bila mempunyai zona hambat ≥ 31 mm dengan uji secara difusi dan $\leq 0,25$ µg/mL secara dilusi berdasarkan CLSI 2011.¹⁵ Isolat pada penelitian ini yang mempunyai zona hambat pada batas tersebut ternyata cukup banyak, oleh karena itu perlu diwaspadai adanya peningkatan resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap sefiksim pada masa mendatang.

Bila dihubungkan dengan pemberian terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin, isolat *N. gonorrhoeae* yang resisten terhadap sefiksim sebanyak 2 dari 8 isolat (25%) berasal dari WPS yang mendapat terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin dengan frekuensi 1-5 kali dan 1 dari 2 isolat (50%) berasal dari WPS yang mendapat kombinasi terapi dengan frekuensi 6-10 kali. Data tersebut menggambarkan bahwa isolat *N. gonorrhoeae* yang resisten terhadap sefiksim bisa ditemukan pada berbagai frekuensi pemberian terapi kombinasi sefiksim dan azitromisin. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut adanya kemungkinan resistensi sekunder atau resistensi primer terhadap sefiksim. Unemo dan kawan-kawan menyatakan adanya *penA* mosaik, *mtrR* dan *penB* bisa menyebabkan resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap sefiksim.¹¹ Ohnishi M. dan kawan-kawan menyatakan mekanisme molekuler yang menyebabkan terjadinya resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap sefiksim terjadi karena terbentuknya mosaik *penA-X* yang mengkode *penicillin binding protein 2* (PBP2) dan terjadi mutasi kromosom sehingga terbentuk varian baru dari *penA-X*.¹⁶ Mosaik gen *penA*, yang mengkode PBPs 2 akan menyebabkan berkurangnya daya ikat penisilin dan sefalosporin yang pada akhirnya akan menyebabkan resistensi atau penurunan kepekaan terhadap sefiksim.^{17,18}

KEPUSTAKAAN

1. Hook EW, Hansfield HH. Gonococcal infection in

- adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. Sexually transmitted diseases. 4thed. New York: McGraw-Hill; 2008.p.627-45.
2. Sparling PF. Biology of *Neisseria gonorrhoeae*. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. Sexually transmitted diseases. 4thed. New York: McGraw-Hill; 2008.p.607-26.
 3. Murtiastutik D. Gonore pada wanita. Dalam: Murtiastutik D, Barakbah J, Lumintang H, Martodiharjo S, editor. Buku ajar infeksi menular seksual. Surabaya: Airlangga University Press; 2008.h.84-8.
 4. Todar K. Pathogenic *Neisseria*: gonorrhea, neonatal ophthalmia and meningococcal meningitis. (cited 2012 September 3). Available from URL: <http://www.textbookofbacteriology.net>.
 5. Sarwal S, Wong T, Sevigny C, King NL. Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Canada. JAMC AVR 2003;168:872-3.
 6. Centers for Disease Control and Prevention. First-line oral gonorrhoea treatment available again in United States. New York: News Media Office; 2008.
 7. Jawas FA. Penderitagonore di Divisi Penyakit Menular Seksual Unit Rawat Jalan Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2002-2006. BIKKK 2008;20(3):217-28.
 8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman penatalaksanaan infeksi menular seksual. Jakarta: Depkes RI;2011.
 9. World Health Organization (WHO). Periodic presumptive treatment for sexual transmitted infection: Experience from the field and recommendation for research. Switzerland: WHO;2008.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR 2010;59:49-55.
 11. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhea treatment failure in Austria. Euro Surveill 2011;16(43):196-9.
 12. Barry MP, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. Expert Opin Pharmacother 2009;10(4):555-77.
 13. Bollen LJM, Anartati AS, Morineau G, et al. Addressing the high prevalence of gonococcal infection among female sex workers in Indonesia: Early results of enhanced, comprehensive intervention. Sex Transm Infect 2010;86:61-5.
 14. Steen R, Chersich M, Gerbase A, Neilsen G, Wendland A, et al. Periodic presumptive treatment of curable sexually transmitted infection among sex workers: a systematic review. AIDS 2012; 26: 437-45.
 15. Cockerill FR, Wikler MA, Bush K, Dudley MN, Eiliopoulus GM, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement 2011;31(1).
 16. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, Takahashi C, Oya H, Toshiro K et al. Spread of a chromosomal cefixime-resistant *penA* gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. Antimicrob agents chemother 2010;54(3):1060-6.
 17. Linberg R, Fredlund H, Nicholas R, Unemo M. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: Association with genetic polymorphisms in *penA*, *mtrR*, *porB1b*, and *ponA*. Antimicrob Agent Chemother 2007;25:2117-22.
 18. Siu CFY, Kwan CK. Urogenital *Neisseria gonorrhoeae* infection: the problem of antibiotic resistance and treatment failure. Hong Kong J DermatolVenereol 2011;19:176-82.