

Resistensi Obat Multipel pada Gonore

by Afif Nurul Hidayati

Submission date: 15-Jan-2019 07:57PM (UTC+0800)

Submission ID: 1064347876

File name: Resistensi_Obat_Multipel_pada_Gonore.pdf (320.38K)

Word count: 1949

Character count: 12427



Resistensi Obat Multipel pada Gonore (*Multidrug Resistant Gonorrhoeae*)

Agatha Anindhita Ayu Ardhaninggar, Afif Nurul Hidayati

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Surabaya

Resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap penisilin dan tetrasiklin pertama kali ditemukan di Asia pada tahun 1970. Tingginya angka resistensi terhadap kuinolon (ciprofloxacin) muncul semenjak pertengahan tahun 2000. Pada tahun 2007, peningkatan resistensi terhadap fluoroquinolon tersebut di Amerika Serikat menjadi dasar CDC untuk tidak melanjutkan rekomendasi terapi gonore dengan menggunakan golongan fluoroquinolon. Keputusan tersebut kemudian menyisakan cephalosporin sebagai satu satunya golongan antibiotik yang tersedia untuk terapi Gonore.^{1,2,3,4,8}

Data terakhir menunjukkan terdapat peningkatan resistensi dan kegagalan pengobatan *Neisseria gonorrhoeae* terhadap golongan Cephalosporin generasi ketiga yang diberikan peroral. Beberapa serotipe dari *N. gonorrhoeae* yang dikaitkan dengan gagalnya terapi sefalosporin juga telah terbukti memiliki resistensi terhadap golongan antibiotika lain dan telah diklasifikasikan sebagai gonokokus dengan

resistensi obat multipel (*multi-drug resistant gonococci*).⁶

Berdasarkan hasil temuan peningkatan resistensi gonore, CDC mengeluarkan tatalaksana penyakit menular seksual tahun 2010 yang merekomendasikan pemberian dual terapi untuk kasus gonore dengan menggunakan cephalosporin dan azithromycin atau doxycyclin. Data terakhir menunjukkan terdapat peningkatan resistensi dan kegagalan pengobatan *Neisseria gonorrhoeae* terhadap golongan cephalosporin generasi ketiga yang diberikan peroral. Beberapa serotipe dari *N. gonorrhoeae* yang dikaitkan dengan gagalnya terapi cephalosporin juga telah terbukti memiliki resistensi terhadap golongan antibiotika lain dan telah diklasifikasikan sebagai gonokokus dengan resistensi obat multipel (*multi-drug resistant gonococci*).^{3,4,5,9}

Dalam rentang tahun 2006 hingga 2011, konsentrasi minimum cefixime yang diperlukan untuk menekan pertumbuhan kuman *Neisseria gonorrhoeae* pada beberapa negara mengalami peningkatan, menggambarkan adanya suatu penurunan efektivitas kerja dari cefixime. Sebagai tambahan, kegagalan terapi dengan cefixime dan cephalosporin oral lainnya telah dilaporkan di beberapa negara seperti Asia, Eropa,

Korespondensi: Agatha Anindhita Ayu Ardhaninggar
E-mail: agatha.anindhita@gmail.com

Afrika Selatan dan Kanada. Kegagalan terapi dengan ceftriaxone pada infeksi faring juga telah dilaporkan di negara-negara seperti Australia, Jepang dan Eropa. Untuk menindaklanjuti kejadian tersebut, CDC tidak lagi merekomendasikan pemberian rutin cefixime sebagai regimen terapi lini pertama pada gonore. Telah ditemukan juga strain *Neisseria Gonorrhoeae* dengan peningkatan MIC (*minimum inhibitory concentration*) terhadap cefixime yang juga resisten terhadap tetracycline namun masih sensitif terhadap azithromycin, sehingga pemberian azithromycin bersamaan dengan terapi cephalosporin saat ini menjadi terapi yang dianjurkan pada tatalaksana kasus gonore.^{4,7}

Saat ini, CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) belum mengeluarkan kriteria resmi mengenai resistensi terhadap cefixime dan ceftriaxone. Namun, hasil penelitian menunjukkan adanya tren peningkatan MIC cefixime dan ceftriaxone pada tahun 2011 hingga 3 kali lipat kemudian menurun kembali pada tahun 2013. Isolat dengan MIC yang tinggi terhadap cefixime dan ceftriaxone telah diidentifikasi di beberapa negara seperti Jepang, Prancis dan Spanyol.^{4,7,9}

Berdasarkan pengalaman dari kasus resistensi mikroba lain sebelumnya, terapi kombinasi dengan menggunakan dua antibiotika dengan mekanisme kerja berbeda dapat meningkatkan efikasi dan menurunkan potensi perluasan dan penyebaran resistensi terhadap cephalosporin. Penggunaan azithromycin sebagai antibiotik pendamping ceftriaxone lebih dipilih daripada doxycycline karena kenyamanan serta kepatuhan pengobatan dari terapi single dose dan lebih tingginya prevalensi resistensi gonore terhadap tetracyclin dibandingkan azithromycin pada sebagian besar isolat GISP.^{4,5,7}

Data menunjukkan, pemberian dual terapi dengan azithromycin dapat meningkatkan efikasi terapi terhadap infeksi faringeal gonore pada penggunaan cephalosporin oral. Sebagai tambahan, infeksi gonore seringkali terjadi bersamaan dengan infeksi *Chlamydia trachomatis* sehingga pemberian azithromycin sebagai regimen yang efektif menghambat *C. trachomatis* mendukung penggunaan dual terapi dengan azithromycin.^{4,7,8}

Mekanisme Resistensi Antimikrob pada *N. Gonorrhoeae*

Sebagian besar faktor penentu genetik dari AMR (*Anti Microbial Resistance*) pada *N. gonorrhoeae* terdapat di kromosom dan hanya gen bla_{TEM} serta gen *tetM* yang berperan pada mekanisme terjadinya resistensi terhadap penisilin dan tetrasiklin terdapat di ekstra kromosom yakni di plasmid.^{10,11}

N. gonorrhoeae mempunyai mekanisme AMR melalui transfer genetik (transformasi yang diikuti rekombinasi genomik) atau melalui mutasi yang spesifik. Paparan *gonococcus* atau *Neisseria sp.* lain pada antimikrob dapat menghasilkan strain *Neisseria* yang resisten terhadap antimikrob tertentu. Sebagai contoh, *Neisseria sp.* komensal banyak terdapat di faring dan sering terpapar dengan antimikrob. Hal ini dapat menyebabkan bakteri *Neisseria sp.* komensal tersebut menjadi strain resisten dan merupakan reservoir dari gen AMR. Selanjutnya gen AMR ini dapat ditransfer ke *gonococcus* melalui transformasi (baik transformasi DNA kromosom maupun DNA plasmid) atau melalui transfer plasmid yang mengandung gen AMR.¹¹

Resistensi yang diperantarai oleh kromosom terjadi cukup lambat, sedangkan resistensi yang diperantarai oleh plasmid (terbatas pada penisilin dan tetrasiklin) berlangsung cukup cepat. Plasmid tipe Asia menyebar lebih cepat daripada tipe Afrika.¹¹

Beberapa gen spesifik yang berhubungan dengan resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap masing-masing antimikrob telah ditemukan, antara lain: resistensi terhadap penisilin dan golongan β -lactam dapat terjadi karena mutasi pada gen *penA* (berada di kromosom) yang mengkode PBP-2 (*penicillin binding protein-2*) yang merupakan target dari antimikrob β -lactam sehingga β -lactam tidak dapat mengikat PBP-2. Resistensi terhadap golongan β -lactam dapat pula diperantarai melalui plasmid yakni melalui gen bla_{TEM1} yang mengkode enzim TEM-1-type β -lactamase yang dapat menghidrolisis cincin β -lactam sehingga menjadi tidak aktif. Resistensi terhadap β -lactam (termasuk sefalosporin) juga dapat terjadi karena mutasi pada pompa efluks yakni MtrCDE yang mengkode MtrR yang menyebabkan peningkatan pompa efluks.^{28,29}

Resistensi terhadap tetrasiklin diketahui berhubungan dengan gen *tetM* (diperantarai oleh plasmid) yang mengkode protein TetM yang menghalangi interaksi antara tetrasiklin dengan ribosom sehingga tetrasiklin menjadi tidak efektif. Resistensi terhadap tetrasiklin yang diperantarai oleh kromosom berhubungan dengan gen *tet-2* yang akan mengubah protein ribosom S10 sehingga tidak dapat berikatan dengan tetrasiklin.¹¹

Resistensi terhadap spektinomisin dan azitromisin jika terjadi mutasi pada gen 16S rRNA pada spektinomisin dan 30S rRNA pada azitromisin. DNA gyrase serta DNA topoisomerase IV merupakan target dari kuionolon. Resistensi terhadap antimikrob jenis kuionolon dapat terjadi mutasi pada gen *gyrA* yang akan mengubah struktur DNA gyrase atau mutasi pada gen *parC* dan *parE* yang akan mengubah enzim DNA topoisomerase IV.^{10,11}

Deteksi Anti Microbial Resistance (AMR) pada *N. gonorrhoeae*

Terdapat tiga macam tes atau uji untuk mendeteksi AMR pada *N. gonorrhoeae*. Metode pengenceran agar kuantitatif (*agar dilution test*) merupakan pemeriksaan baku emas (*gold standard*). Namun demikian, bila dilakukan dengan benar, uji cakram difus dan Etest dapat digunakan untuk mengidentifikasi isolat *N. gonorrhoeae* yang menunjukkan sensitivitas penuh, sensitivitas sebagian (*intermediate resistance*), dan resistensi penuh terhadap antimikrob.^{14,15}

Pada metode pengenceran agar, berbagai konsentrasi antimikrob ditambahkan pada medium agar, yakni dengan menggunakan beberapa kali pengenceran serial, dan dilanjutkan dengan mengaplikasikan inokulum bakteri pada permukaan agar. Metode ini paling dipercaya untuk menentukan MIC. Keuntungan lainnya yakni bahwa metode ini dapat digunakan untuk beberapa bakteri pada cakram agar yang sama dan pada waktu yang bersamaan pula sehingga lebih efektif dan efisien. Namun metode ini cukup menyita waktu dan tenaga untuk persiapan agar sehingga tidak ideal untuk pengujian AMR rutin.¹⁵

Pada uji cakram difus, cakram yang mengandung sejumlah tertentu antimikrob diletakkan pada permukaan piringan agar yang mengandung medium non-selektif yang telah diinokulasikan dengan suspensi *N. gonorrhoeae*. Setelah diinkubasikan beberapa saat, antimikrob akan berdifusi di dalam agar medium dan menyebabkan pembentukan zona inhibisi pertumbuhan bakteri oleh antimikrob. Interpretasi diameter zona inhibisi yang terbentuk dapat digunakan untuk menggolongkan suatu isolat *N. gonorrhoeae* apakah sensitif penuh, sensitif sebagian, atau resisten terhadap suatu antimikrob.^{13,14}

Metode Etest dilakukan dengan menggunakan strip yang mengandung antimikrob dengan kadar tertentu dan dikalibrasi untuk menunjukkan MIC dari suatu antimikrob. Strip Etest diletakkan pada permukaan agar dengan pola melingkar dengan konsentrasi terendah di bagian tengah agar serta konsentrasi tertinggi pada bagian tepi agar.⁸ Metode Etest menunjukkan hasil yang sebanding dengan hasil *agar dilution test* sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk menguji sensitivitas *N. gonorrhoeae*. Metode ini lebih sederhana dan cepat. Namun memberikan hasil MIC yang lebih rendah daripada metode pengenceran agar.^{12,13,15}

Peningkatan resistensi mungkin akan berlanjut. Usaha yang dapat dilakukan adalah dengan mencegah kejadian resistensi dan pengontrolan penyebaran resistensi. Sistem surveilans juga sangat penting dalam menentukan rekomendasi terapi. Berdasarkan pengalaman dari kasus resistensi mikroba lain

sebelumnya, terapi kombinasi dengan menggunakan dua antibiotika atau terapi dual dengan mekanisme kerja berbeda dapat meningkatkan efikasi dan menurunkan potensi perluasan dan penyebaran resistensi terhadap cephalosporin. Penggunaan azithromycin sebagai antibiotik pendamping ceftriaxone lebih dipilih daripada doxycycline karena kenyamanan serta kepatuhan pengobatan dari terapi single dose dan lebih tingginya prevalensi resistensi Gonore terhadap tetracyclin dibandingkan azithromycin pada sebagian besar isolat GISP.^{14,15}

Tinjauan Pustaka

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Gonococcal Infections. 2015. [cited 16 April 2016]. Available from : URL : <http://www.cdc.gov/std/tg2015/Gonore.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP). 2015. [cited 16 April 2016] Available
- Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Antibiotic-Resistant Gonore. 2015. [cited 16 April 2016]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/Gonore/arg.html>.
- Silitonga JT. Gambaran Infeksi Menular Seksual di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun. 2009. USU Institutional Repository. 2011. [pdf] [cited 1 Mei 2016] Available from: <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/26065>
- Hidayati, Afif Nurul. Gonorrhoea Superbug: A major Concern in Gonococcal Infection Management. Proceedings of the Malang Dermato-venereology Update 2016 Skin Infections: Must Known Disease. 2016 March 25-26. Malang, Indonesia ; UB Press. 2016
- World Health Organization. Clinics in Thailand Target Antibiotic-Resistant Gonorrhoea. World Health Organization. 2015. [cited 5 Mei 2016] [online] Available from: <http://www.who.int/features/2015/thailand-gonorrhoea/en/>
- Price MA, Miller WC, et al. Trichomoniasis in Men and HIV Infection: Data from 2 Outpatient Clinics at Lilongwe Central Hospital, Malawi. The Journal of Infectious Diseases. 2004; 190, p. 1448-55.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Guidance on Shortage of Erythromycin (0.5%) Ophthalmic Ointment-September 2009. 2010. [cited 7 Mei 2016] Atlanta: CDC. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/Gonore/arg.html>.
- Hook EW, Handfield HH. Gonococcal infection in the adult. In : Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et all, editors. Sexually Transmitted Disease. 4ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008. p. 627-45
- Patel, A.L., Chaundhry, U., Sachdev, D., Sachdeva, P.N., Bala, M., Saluja, D. An insight into the drug resistance profile & mechanism of drug resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. In Indian Journal Medical Research. Oct 2011; 134(4). p. 419-431.
- Unemo, M., Shafer, W.M.. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. In Clinical Microbiology Reviews July 2014; 27(3). p. 587-613
- Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P.J., Piddock, L.P.J.. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. In Lancet 2016; 387: 176-87
- Allen, V.G, Farrell, D.J., Rebbapragada, A., Tan, J., Tijet, N., Perusini, S.J., Towns, L., Lo, S., Low, D.E., and Melano,

- RG Molecular Analysis of Antimicrobial Resistance Mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Ontario, Canada. In *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. Feb. 2011. Vol. 55(2). p. 703–712
14. Manzano, S. And Lacroix, LE. A New Multidrug-Resistant Strain of *Neisseria gonorrhoeae* in Australia. In *New England Journal of Medicine*. 2014:371(19)
15. Liu, H., Taylor, T.H., Pettus, K., and Trees D. Assessment of Etest as an alternative to agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. In *Journal of Clinical Microbiology* May 2014: Vol 52(5). p. 1435-1440



Resistensi Obat Multipel pada Gonore

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

9%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.du.ac.in Internet Source	2%
2	&NA;, . "Committee Opinion No. 582 : Addressing Health Risks of Noncoital Sexual Activity", Obstetrics and Gynecology, 2013. Publication	1%
3	Chee Wei Ang, Angie M. Jarrad, Matthew A. Cooper, Mark A. T. Blaskovich. "Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases", Journal of Medicinal Chemistry, 2017 Publication	1%
4	open.uct.ac.za Internet Source	1%
5	e-journal.unair.ac.id Internet Source	1%
6	journal.frontiersin.org Internet Source	1%
7	mro.massey.ac.nz	

Internet Source

1%

8

www.scribd.com

Internet Source

1%

9

Margaret R. Hammerschlag. "Behandlung von Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*", Karger Kompass Dermatologie, 2014

Publication

1%

10

ypeda.com

Internet Source

1%

11

www.eadv.org

Internet Source

1%

12

kirby.unsw.edu.au

Internet Source

1%

13

hepatoweb.com

Internet Source

1%

14

noessano.org

Internet Source

<1%

15

www.imi.si

Internet Source

<1%

16

www.avinashop.com

Internet Source

<1%

17

Gose, Severin, Duylinh Nguyen, Daniella Lowenberg, Michael Samuel, Heidi Bauer, and

<1%

Mark Pandori. "Neisseria gonorrhoeae and extended-spectrum cephalosporins in California: surveillance and molecular detection of mosaic penA", BMC Infectious Diseases, 2013.

Publication

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches Off

Resistensi Obat Multipel pada Gonore

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4
