

Mekanisme resistensi antibiotik pada pengobatan gonore

Miranda Ashar, Qaira Anum

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang
Email: miranda.ashar02@gmail.com

Abstrak. Gonore merupakan salah satu penyakit infeksi menular seksual disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*. Penyakit dapat menimbulkan komplikasi berupa pelvic inflammatory disease pada perempuan atau epididimitis pada laki-laki yang dapat menyebabkan infertilitas. Gonore dapat disembuhkan dengan menggunakan antibiotik. Namun, saat ini terdapat prevalensi tinggi dari strain *Neisseria gonorrhoeae* yang resistensi terhadap sebagian besar antibiotik seperti penisilin, sefalosporin, makrolida, dan fluorokuinolon. Oleh karena itu, mekanisme resistensi antibiotik pada pengobatan gonore dan data resistensi lokal harus diketahui, sehingga pengobatan yang diberikan kepada pasien dapat efektif dan mencegah terjadinya komplikasi.

Kata kunci: gonore, resistensi antibiotik, pengobatan gonore

Abstract. Gonorrhea is an infectious disease caused by *Neisseria gonorrhoeae* (gonococci). Gonorrhea can cause complications in the form of pelvic inflammatory disease in women or epididymitis in men which can cause infertility. This disease can be cured using antibiotics. However, there is currently a high prevalence of strains of *Neisseria gonorrhoeae* that are resistance to most antibiotics such as penicillins, cephalosporins, macrolides and fluoroquinolones. Therefore, antibiotic resistance mechanisms in the treatment of gonorrhea and local resistance data must be known, so that the treatment given to patients can be effective and prevent complications.

Keywords: gonorrhea, antibiotic resistance, treatment of gonorrhea

Pendahuluan

Gonore merupakan salah satu penyakit infeksi menular seksual disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokus). Kuman ini hanya menginfeksi manusia, dapat menyebabkan salah satunya uretritis pada pria atau servitis pada wanita. Pada tahun 2012, sekitar 78 juta kasus gonore di seluruh dunia terjadi pada remaja dan dewasa dengan rentang usia 15-49 tahun. Sebagian kecil laki-laki ($\leq 10\%$), namun sebagian besar perempuan ($\geq 50\%$) dapat mengalami infeksi urogenital asimtomatik. Apabila tidak diobati segera, infeksi gonore dapat menimbulkan komplikasi antara lain berupa *pelvic inflammatory disease* pada perempuan atau epididimitis pada laki-laki yang dapat menyebabkan infertilitas.^{1,2}

Penyakit gonore ini dapat disembuhkan dengan pemberian antibiotik yang telah digunakan sejak 70 hingga 80 tahun terakhir. Namun, saat ini terdapat prevalensi tinggi dari strain *Neisseria gonorrhoeae* yang resistensi terhadap sebagian besar antibiotik seperti penisilin, sefalosporin, makrolida, dan fluorokuinolon.¹ The WHO *Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme* (GASP) menyatakan bahwa resistensi antibiotik menyebar

terutama di Asia, Amerika Utara, Eropa, Amerika Latin, Karibia, Afrika dan Australia. Pada tahun 2016, sebanyak 60 negara melaporkan data resistensi *Neisseria Gonorrhoeae* terhadap satu atau lebih antibiotik. Berdasarkan data tersebut, resistensi untuk *extended-spectrum cephalosporins* (ESC) yaitu seftriakson dan sefiksim sebesar 30 %, azitromisin sebesar 49%, siprofloksasin 95%, penisilin dan tetrasiklin 39,6%.^{3,4} Di Indonesia, telah dilakukan penelitian mengenai resistensi antibiotik terhadap *Neisseria gonorrhoeae*. Berdasarkan data GASP tahun 2017, resistensi ESC dan azitromisin di Indonesia sebesar 0,1% - 5% dan 6% - 30%. Penelitian Hananta dkk tahun 2016 di Jakarta, Yogyakarta dan Denpasar terhadap 79 pasien, didapatkan hasil kultur semua pasien resistensi terhadap seftriakson dan sefiksim, sebanyak 98,7% resistensi terhadap azitromisin dan doksisisiklin, serta 97,4% resistensi terhadap siprofloksasin.⁵ Penelitian Wresti dkk di Jakarta tahun 2018, pada 35 pasien didapatkan hasil kultur 97,1% resistensi terhadap penisilin dan 34,3% resistensi terhadap levofloksasin.⁶ Berdasarkan penelitian Rizal Y tahun 2011 di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada 26 pasien uretritis gonore, resistensi levofloksasin sebesar 73,1%, ofloksasin 61,5%, kanamisin 23,1%, sefiksim 73,1%,

siprofloksasin 31,8%, seftriakson 53,8%, serta tiamfenikol 46,2%.⁸

Luasnya resistensi antibiotik mengarah pada *multidrug-resistant* (MDR) atau *extensively drug-resistant* (XDR). *Multidrug-resistant* menunjukkan resistensi terhadap pengobatan *extended-spectrum cephalosporins* (ESC) atau spektinomisin (yaitu antibiotik kategori I), ditambah dua dari kelas antibiotik berikut: penisilin, fluorokuinolon, azitromisin, aminoglikosida, dan karbapenem (yaitu antibiotik kategori II). *Extensively drug-resistant* (XDR) adalah resistensi terhadap antibiotik kategori I dan tiga atau lebih antibiotik kategori II. Identifikasi strain MDR dan XDR menekankan kebutuhan kritis untuk terus memantau pola kerentanan antibiotik *Neisseria gonorrhoeae*.⁹

Tinjauan Pustaka ini akan membahas mengenai mekanisme resistensi antibiotik spektinomisin, levofloksasin, azitromisin, seftriakson, dan sefiksim pada pengobatan gonore.

Pengobatan Gonore

Berdasarkan panduan pengobatan gonore dari WHO, pilihan pengobatan gonore sebaiknya berdasarkan data resistensi lokal (baik untuk monoterapi dan pengobatan kombinasi). Apabila data resistensi lokal tidak tersedia, *World Health Organization* menyarankan pengobatan kombinasi dibandingkan monoterapi untuk mengobati orang dengan infeksi *Neisseria gonorrhoeae*.¹⁰

Pengobatan Gonore Genital

Pedoman Penanganan Infeksi Menular Seksual dari Kementerian Kesehatan Indonesia, menyatakan gonore genital dapat diberikan monoterapi berupa sefiksim 400 mg per oral dosis tunggal atau levofloksasin 500 mg per oral dosis tunggal. Pilihan pengobatan lain dapat diberikan seftriakson 250 mg i.m dosis tunggal. Namun, siprofloksasin dan ofloksasin sudah menunjukkan angka resistensi yang tinggi pada beberapa kota, sehingga pemakaiannya tidak dianjurkan lagi.^{11,12}

Pengobatan infeksi gonore genital berdasarkan pedoman CDC tahun 2015, pilihan utama seftriakson 250 mg i.m dosis tunggal ditambah azitromisin 1 gram per oral dosis tunggal. Pilihan alternatif berupa sefiksim 400 mg per oral dosis tunggal ditambah azitromisin 1 gram per oral dosis tunggal, atau sefiksim 400 mg oral dosis tunggal ditambah azitromisin 1 gram per oral dosis tunggal. *Guideline Development Group* (GDG) sepakat bahwa pengobatan kombinasi harus disarankan karena munculnya resistensi dan kurangnya data pengawasan.¹³

Pengobatan Gonore Ekstragenital

Penyebaran infeksi dari tempat inokulasi primer ke bagian tubuh lainnya melalui aliran darah menyebabkan infeksi gonokokus diseminata. Infeksi gonokokus diseminata sering ditemukan gambaran klinis berupa petekie atau pustular pada akral, poliartralgia asimetris, tenosinovitis, atau artritis septik oligoartikular. Infeksi juga dapat menyebabkan komplikasi yang jarang berupa endokarditis atau meningitis. Berdasarkan *Guideline Centers for Disease Control and Prevention* tahun 2015, pengobatan pada artritis dapat diberikan seftriakson 1 gram intravena (i.v) setiap 24 jam selama 7 hari ditambah azitromisin 1 gram per oral dosis tunggal. Pada kasus meningitis dan endokarditis, terapi dapat diberikan berupa seftriakson 1-2 gram i.v setiap 12-24 jam selama 10-14 hari ditambah azitromisin 1 gram per oral dosis tunggal.⁷

Genetika Bakteri

Genom bakteri adalah unit hereditas pada bakteri. Genom bakteri biasanya disebut sebagai gen dan terdapat di dalam molekul DNA rantai tunggal. Materi genetik bakteri juga terdapat diluar kromosom (ekstra kromosomal) yang disebut plasmid. Kromosom bakteri terdiri atas DNA dengan berat molekul yang tinggi. Hal ini disebabkan karena DNA terdiri dari deoksiribonukleotida purin yaitu Adenin dan Guanin, dan deoksiribonukleotida pirimidin yaitu Sitosin dan Timin.¹⁴

Struktur DNA terdiri atas dua rantai poliribonukleotida yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan hidrogen antara purin di satu rantai dengan pirimidin di lantai lain, dikenal sebagai stuktur *double helix*. Ikatan hidrogen ini hanya dapat menghubungkan Adenin dengan Timin dan Guanin dengan Sitosin. Sistem berpasangan menyebabkan setiap rantai DNA dapat dijadikan cetakan untuk membangun rantai DNA yang komplementer. Waktu terjadinya proses replikasi DNA dalam pembelahan sel, molekul DNA dari sel anaknya terdiri dari satu rantai DNA induknya dan satu rantai DNA komplementer yang baru.¹⁴

Mekanisme sekuens nukleotida di dalam gen yang menentukan sekuens asam amino pada pembentukan protein :¹⁴

1. Suatu enzim amino sel bakteri yang disebut enzim RNA polimerase akan membentuk satu rantai poliribonukleotida (messenger RNA = mRNA) dari rantai DNA yang ada. Proses ini disebut transkripsi. Pada transkrip DNA, satu rantai RNA yang komplementer akan terbentuk dengan salah satu rantai *doublehelix* dari DNA.

2. Secara enzimatis asam amino akan teraktivasi dan ditransfer kepada transfer RNA (tRNA). Transfer RNA mempunyai adaptor basa komplementer dengan basa mRNA pada salah satu ujungnya dan asam amino spesifik di ujung lainnya.
3. Messenger DNA dan transfer RNA bersama-sama menuju ke permukaan ribosom kuman, kemudian rantai polipeptida akan terbentuk sampai seluruh kodon dibaca menjadi suatu sekuens asam amino yang membentuk protein tertentu. Proses ini disebut translasi. Hasil penelitian dapat disajikan dalam bentuk tabel/grafik dan gambar yang disertai dengan penjelasan singkat.

Resistensi Bakteri

Resistensi bakteri terhadap obat dapat dibagi menjadi 2, yaitu :¹⁵

1. Non Genetik
Hampir semua obat antibiotik bekerja pada masa pembelahan bakteri yang aktif. Bakteri yang tidak berada pada fase pembelahan aktif dapat terjadi resistensi obat, misalnya penisilin dan sefalosporin tidak dapat membunuh kuman sferoplas yang tidak memiliki dinding sel.
2. Genetik
Resistensi bakteri terhadap antibiotik umumnya terjadi karena perubahan genetik. Perubahan genetik bisa terjadi secara kromosomal maupun ekstrakromosomal, dan dapat ditransfer atau dipindahkan dari satu spesies kuman kepada spesies kuman lainnya.

Resistensi kromosomal dapat terjadi akibat mutasi spontan pada lokus DNA yang mengontrol *susceptibility* terhadap obat tertentu, misalnya protein P12 pada ribosom bakteri subunit 30S, merupakan reseptor antibiotik streptomisin, mutasi protein ini menyebabkan resistensi terhadap streptomisin.

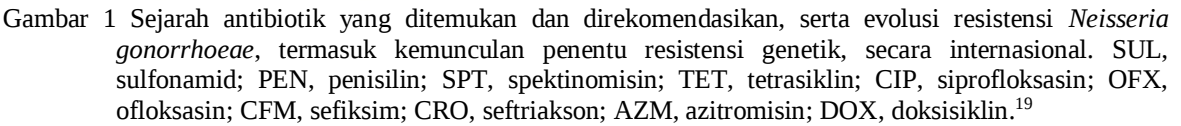
Resistensi ekstrakromosomal terjadi karena materi genetik dan plasmid yang dapat dipindahkan atau berpindah melalui mekanisme :

- a. Transduksi
DNA dari plasmid masuk ke dalam genom bakteriofaga dan ditransfer ke populasi bakteri lain disekitarnya. Transduksi ini terjadi biasanya pada bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus*.
- b. Transformasi
Fragmen DNA bebas dapat melewati dinding sel dan kemudian bersatu dalam genom sel tersebut sehingga mengubah genotipnya.
- c. Konjugasi
Transfer unilateral materi genetik antara bakteri sejenis maupun dengan jenis lain dapat terjadi melalui proses konjugasi. Hal ini terjadi karena adanya faktor F yang menentukan adanya sex pili. Bakteri yang mempunyai sex pili disebut F⁺. Materi genetik dari sel donor (F⁺) termasuk DNA plasmidnya dapat berpindah ke dalam sel resipien dengan menggunakan pili. Jadi gen-gen tertentu yang membawa sifat resistensi pada obat dapat berpindah dari populasi bakteri yang resisten ke kuman yang sensitif. Dengan menggunakan cara ini, sebagian besar dari sifat resistensi obat tersebar dalam populasi bakteri dan menimbulkan *multidrug resistance*.
- d. Transposisi
Transposisi adalah pemindahan rantai DNA pendek antara satu plasmid ke plasmid lain, atau dari kromosom ke plasmid dalam sel tersebut.

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi melalui mekanisme produksi enzim yang merusak daya kerja obat, perubahan permeabilitas bakteri terhadap obat, perubahan tempat atau lokus tertentu pada sel target obat, perubahan *metabolic pathway* yang menjadi target obat, serta perubahan enzimatis.¹⁵

Resistensi Antibiotik

Sejak dimulainya era antibiotik tahun 1930-an, kuman *Neisseria gonorrhoeae* telah menimbulkan resistensi terhadap semua pengobatan antibiotik (Gambar 1). Resistensi mulai menyebar di seluruh dunia setelah 1-2 dekade.¹⁶



kali dilaporkan tahun 1990-an. Siprofloksasin juga mengalami resistensi lebih dari 5% pada banyak negara, serta lebih dari 90% resistensi di 10 negara, sehingga fluorokuinolon tidak direkomendasi CDC untuk pengobatan infeksi gonokokus pada tahun 2006.¹⁷

Pada tahun 2016, 83% negara melaporkan satu isolat *Neisseria gonorrhoeae* yang resistensi terhadap azitromisin, 29 negara melaporkan resistensi azitromisin lebih besar dari 5%, 19/39 (49%) negara melaporkan satu isolat dengan resistensi terhadap sefiksime, dan 13/58 (22%) melaporkan satu isolat resistensi terhadap seftriakson. Resistensi ESC pertama kali dilaporkan di Jepang dan saat ini resistensi paling umum di kawasan Pasifik Barat (Cina, Jepang, Mongolia, Singapura, Republik Korea dan Vietnam) yang masing-masing melaporkan resistensi lebih besar dari 5%.^{18,12}

Panduan pengobatan internasional yang direkomendasikan di Eropa dan Amerika, yaitu dengan kombinasi ESC ditambah azitromisin untuk infeksi gonokokal tanpa komplikasi. Hal ini bertujuan untuk memaksimalkan keberhasilan pengobatan dan mengurangi risiko resistensi pada isolat gonokokal (Tabel 1).^{19,20}

Tabel 1. Rekomendasi Pengobatan Lini Pertama^{19,20}

Disease	US (CDC) guidelines	European guidelines	WHO guidelines
Gonorrhoea (uncomplicated genital and anorectal disease)	Ceftriaxone 250 mg IM x1 PLUS Azithromycin 1 g PO x1	Ceftriaxone 500 mg IM x1 PLUS Azitromycin 2 g PO x1	Ceftriaxone 250 mg x1 PLUS Azithromycin 1 g PO x1 Or Cefixime 400 mg PO x1 PLUS Azithromycin 1 g PO x1

*Monoterapi dengan seftriakson 250 mg IM 1x, sefiksim 400 mg PO 1x atau spektinomisin 2 g IM 1x dapat diberikan jika ada data resistensi lokal terbaru.

Di Amerika Serikat tahun 2014, sebanyak 7,2% isolat yang diuji menunjukkan resistensi terhadap tiga antibiotik, yaitu 0,5% menjadi 4% dan 0,1% hingga 5% (resistensi terhadap azitromisin, sefiksim, seftriakson, siprofloksasin, penisilin, spektinomisin dan tetrasiklin). Di Kanada, proporsi isolat MDR *Neisseria gonorrhoeae* meningkat secara signifikan dari 6,2% pada tahun 2012 menjadi 8,9% pada tahun 2016. Pada studi surveilans Eropa tahun 2016, resistensi azitromisin cukup tinggi yaitu 7,5% dibandingkan tahun 2015, tetapi proporsi isolat dengan penurunan kerentanan terhadap seftriakson meningkat secara signifikan.

Penelitian yang dilakukan pada beberapa kota di Indonesia (Jakarta, Tangerang, dan Palembang) pada tahun 2012 terdapat resistensi yang tinggi terhadap antibiotik levofloksasin. Penelitian Yasuda dkk tahun 2015 melaporkan 27% isolat *Neisseria gonorrhoeae* yang resistensi terhadap levofloksasin. Hananta dkk melakukan penelitian di tiga kota (Jakarta, Yogyakarta dan Denpasar) pada tahun 2016, menunjukkan 34 isolat *Neisseria gonorrhoeae* resistensi terhadap sefiksim dan seftriakson. *Neisseria gonorrhoeae* juga menunjukkan tingkat resistensi yang tinggi terhadap azitromisin dalam beberapa tahun terakhir. Kasus pertama terjadi di Argentina pada tahun 2001. Sejak itu, deteksi resistensi azitromisin menunjukkan angka yang tinggi di berbagai negara, seperti Skotlandia, Inggris, Italia, Amerika Serikat, dan Cina. Indriatmi dkk melakukan penelitian di Jakarta pada tahun 2019, bahwa dari 35 sampel tidak terdapat resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap sefiksim dan seftriakson, tetapi diperlukan penelitian lebih lanjut dan sampel yang lebih besar, sehingga didapatkan hasil yang lebih representatif. Lee dkk pada tahun 2016 melakukan penelitian resistensi spektinomisin terhadap *Neisseria gonorrhoeae*, mendapatkan resistensi sebesar 1,5%. *Centers for Disease Control and Prevention* menyatakan sudah terdapat isolat yang menunjukkan penurunan resistensi terhadap sefiksim dan seftriakson di Amerika Serikat selama

periode 2011-2015, tetapi angka ini relatif kecil dan kurang dari 5%.^{7,21}

Dokter harus waspada terhadap kegagalan pengobatan. Kegagalan pengobatan harus dibedakan dari infeksi berulang, pasien dengan gejala yang tidak sembuh dalam waktu 3–5 hari setelah pengobatan yang tepat, atau pada pasien dengan 'uji penyembuhan' positif. Gonore orofaringeal lebih sulit untuk diobati dan seringkali tidak menunjukkan gejala. *Centers for Disease Control and Prevention* merekomendasikan 'uji penyembuhan' pada kasus gonore orofaring yang diobati dengan rejimen selain seftriakson ditambah azitromisin, tetapi *Centers for Disease Control and Prevention* tidak merekomendasikan 'uji penyembuhan' untuk pasien dengan infeksi urogenital atau anorektal tanpa komplikasi yang diobati dengan ESC ditambah azitromisin. Jika pengobatan diduga tidak berhasil, kultur dan uji sensitivitas antibiotik harus dilakukan sebelum pengobatan diulang.^{21,22}

Pada pasien infeksi gonokokal yang gagal terapi, *World Health Organization* menyarankan pilihan terapi berikut berdasarkan pedoman pengobatan gonore:¹³

- Jika dicurigai infeksi ulang, maka pengobatan diulangi dengan rejimen yang direkomendasikan oleh WHO. Edukasi jangan melakukan hubungan seksual atau gunakan kondom, serta berikan pengobatan pada pasangan.
- Jika kegagalan pengobatan terjadi setelah pengobatan dengan rejimen yang tidak direkomendasikan oleh WHO, maka terapi kembali dengan rejimen yang direkomendasikan oleh WHO.
- Jika kegagalan pengobatan terjadi dan data resistensi tersedia, pengobatan kembali sesuai dengan data resistensi.
- Jika kegagalan pengobatan terjadi setelah menggunakan monoterapi yang direkomendasikan WHO, maka pengobatan

kembali dengan menggunakan kombinasi yang direkomendasikan oleh WHO.

- e. Jika kegagalan pengobatan terjadi setelah pengobatan kombinasi yang direkomendasikan oleh WHO, obati ulang dengan salah satu dari pengobatan kombinasi berikut:

- Seftriakson 500 mg i.m dosis tunggal ditambah azitromisin 2 gram secara oral dosis tunggal.
- Sefiksim 800 mg per oral dosis tunggal ditambah azitromisin 2 gram per oral dosis tunggal.
- Spektinomisin 2 gram i.m dosis tunggal (jika bukan infeksi orofaring) ditambah azitromisin 2 gram secara oral dosis tunggal.

Mekanisme Resistensi Antibiotik

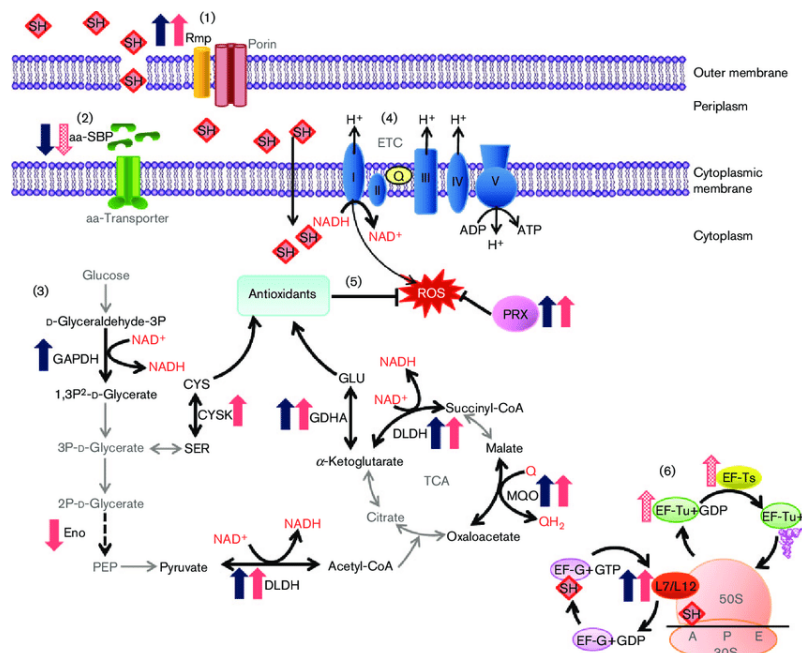
Neisseria gonorrhoeae dapat mengalami resistensi baik melalui *point mutation* maupun melalui transfer gen horizontal dari organisme lain. Mekanisme resistensi yang dihasilkan termasuk pergantian target pengikatan obat atau penurunan aliran masuk, peningkatan ekstrusi atau inaktivasi antibiotik. Misalnya, perubahan gen *penA*, yang mengkodekan protein dinding sel penisilin yang

berikatan dengan protein 2, menurunkan resistensi terhadap beta-laktam.¹⁸

Spektinomisin

Spektinomisin berikatan dengan subunit ribosom 30S dari bakteri dan menghambat translasi protein, sehingga menghasilkan efek bakteriostatik. Secara khusus, spektinomisin berinteraksi dengan 16S ribosomal ribonucleic acid (rRNA) dan memblokir translokasi peptidil-tRNA yang dikatalisis oleh EF-G dari bagian A ke bagian P (Gambar 2).²¹

Pada awalnya, resistensi spektinomisin (MIC 1.024 g/ml) terbukti disebabkan oleh SNP C1192U di daerah pengikatan spektinomisin heliks 34 pada 16S rRNA, termasuk posisi ikatan silang 1063-1066 dan 1190-1193. Baru-baru ini, eliminasi perubahan Val25 dan K26E pada protein ribosom 30S S5 yang disandikan oleh gen *rpsE*, juga diverifikasi menghasilkan resistensi spektinomisin pada gonokokus. Mutasi T24P pada S5 juga menghasilkan resistensi spektinomisin (MIC 128 g/ml). N terminus S5 membentuk lingkaran yang dapat mengikat heliks 34 dari 16S rRNA dan terlibat dalam pengikatan spektinomisin ke ribosom. Perubahan protein ribosom S5 cenderung mengganggu ikatannya dengan 16S rRNA yang dapat menghasilkan resistensi spektinomisin.²³



Gambar 2 Mutasi ribosom 30S pada bakteri mengakibatkan spektinomisin tidak dapat berikatan dan tidak menghambat proses tranlasi, sehingga efek bakteriostatik tidak terjadi.¹⁵

Kuinolon

Bakteri DNA girase dan topoisomerase IV adalah topoisomerase tipe II yang sangat penting untuk metabolisme DNA. Fungsi untuk memecah dan bergabung kembali dengan DNA beruntai ganda

pada reaksi hidrolisis adenosin triposfat (ATP). Kuinolon bekerja dengan menghambat DNA girase dan topoisomerase IV yang akan menghasilkan aktivitas bakterisidal.¹⁹

Bakteri mengakibatkan resistensi kuinolon melalui mutasi yang mengubah pengenalan kuinolon

terhadap enzim target. DNA girase terdiri atas heterotetramer dua subunit GyrA dan dua subunit GyrB. Pada gonokokus, mutasi awal terjadi pada gen target primer GyrA yang berhubungan dengan resistensi. Mutasi *gyrA* mengurangi afinitas pengikat kuinolon dan mengakibatkan bakteri resisten terhadap efek penghambatannya. Topoisomerase IV adalah tetramer dari dua subunit ParC dan dua ParE, yang masing-masing dikodekan oleh gen *parC* dan *parE*. Aktivitas enzim topoisomerase IV juga dapat dihambat oleh kuinolon, meskipun konsentrasi yang lebih tinggi dibutuhkan untuk menghambat DNA girase *in vitro*, sehingga mutasi missense pada kodon 91 dalam *gyrA* (S91F) dan ParC terbukti mengakibatkan resistensi terhadap siprofloksasin dan levofloksasin.^{19,21}

Azitromisin

Makrolid menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 50S, mencegah translokasi peptidil-tRNA, menghalangi saluran keluar peptida dalam subunit 50S dengan berinteraksi dengan 23S rRNA, dan menyebabkan ribosom melepaskan polipeptida yang tidak lengkap. Hal ini menghasilkan efek bakteriostatik.¹⁹

Azitromisin berinteraksi dengan bagian P subunit ribosom 50S dan merusak perpanjangan rantai polipeptida peptidyl transferase. Mekanisme yang berbeda dapat mempengaruhi aktivitas azitromisin pada *Neisseria gonorrhoeae*. Salah satunya adalah ekspresi yang berlebihan pompa efluks *mtrCDE* oleh mekanisme molekuler yang sama pada resistensi terhadap penisilin. Hal ini meningkatkan MIC azitromisin menjadi 0,5 µg/mL. Mekanisme resistensi lain pada azitromisin adalah terjadinya mutasi pada protein ribosom L4. Protein ini berada dalam peptidiltransferase pada domain V dari rRNA 23S dan mutasi yang mengarah ke perubahan asam amino seperti G70D secara tidak langsung dapat mempengaruhi rRNA.^{23,24}

Mutasi pada domain 23S rRNA mengakibatkan resistensi terhadap azitromisin. Dua mekanisme utama dapat menjelaskan hal ini. Metilasi adenin tunggal dari domain peptidil transferase V dapat mencegah pengikatan target antibiotik dan meningkatkan MIC azitromisin menjadi 1-4 µg/mL.²¹ Selain itu, substitusi spesifik A2143G atau C2599 T pada satu hingga empat alel gen *rrl* yang mengkode RNA 23S menghasilkan MIC azitromisin yang bervariasi. Mutasi pada satu alel

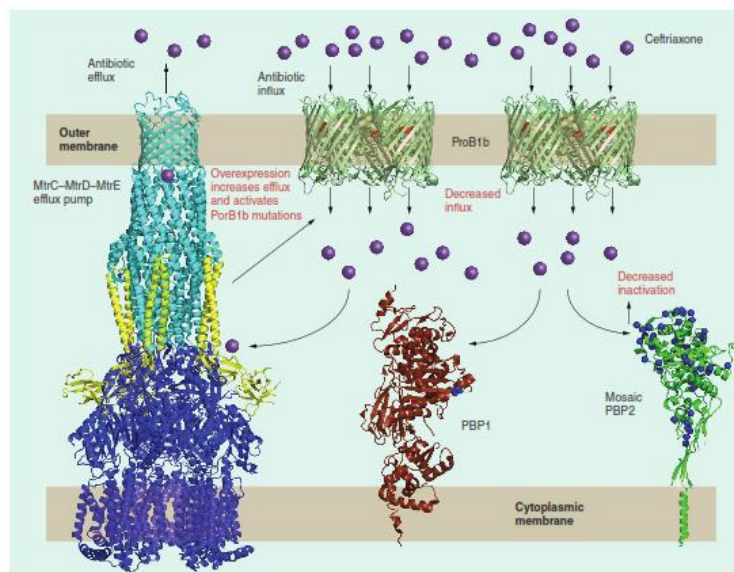
tunggal biasanya tidak berdampak signifikan terhadap MIC. Namun, MIC dari 96 µg/mL atau > 256 µg/mL menunjukkan mutasi C2599T atau A2143G pada masing-masing alel.^{25,26}

Sefalosporin

Sefalosporin menghambat ikatan silang peptidoglikan pada dinding sel bakteri dengan mengikat cincin β-laktam ke *penicillin binding protein* (PBP) yang menghasilkan aktivitas bakterisidal. Resistensi sefalosporin pada gonokokus terutama disebabkan oleh mutasi yang memodifikasi protein target (PBP), tetapi hal ini juga terjadi karena peningkatan effluks dan penurunan influks sefalosporin (Gambar 3).¹⁹

Langkah pertama resistensi terhadap *Extended Spectrum Cephalosporins* / ESC (injeksi seftriakson dan sefiksim oral) adalah perubahan gen *penA*. Gen *penA* mengkode transpeptidase PBP2 yang merupakan target letal untuk ESC dan antibiotik β-laktam lainnya. Alel-alel *penA* mosaik telah berevolusi dengan pengambilan DNA dan rekombinasi selanjutnya dari gen-gen *penA* parsial dari komensal *Neisseria spp.* yang berada di orofaring (misalnya *Neisseria sicca*, *Neisseria perflava*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria polysaccharea* dan *Neisseria flavescens*) ke dalam gen *penA* gonokokal. Gonore pada faring akan menjadi sarana untuk transfer horizontal intragenetik *in vivo*. Peningkatan MIC relatif terlihat lebih tinggi akibat akuisisi alel mosaik *penA* untuk sefiksim dibandingkan seftriakson. Hal ini mungkin disebabkan oleh hubungan struktur atau aktivitas yang terkait dengan rantai sisi yang lebih panjang pada posisi C-3 dari kerangka seftriakson.^{27,28}

Perubahan asam amino tunggal posisi A501 (kebanyakan A501V, tetapi kadang-kadang A501T) pada PBP2 dikaitkan dengan resistensi terhadap ESC khususnya seftriakson. Perubahan A501 dapat spesifik pada gonokokus karena belum ditemukan pada spesies *Neisseria* lain. Untuk mendukung hipotesis ini, isolasi mutasi A501V spontan selama percobaan transformasi dengan alel mosaik telah dilaporkan. Tomberg et al. meneliti efek mutasi A501V dalam alel *penA* mosaik dan mengubahnya menjadi strain gonokokus yang resistensi terhadap penisilin. Pengenalan mutasi A501V meningkatkan MIC sefiksim dan seftriakson 2-3 kali lipat.^{27,29}



Gambar 4 Ilustrasi penentu resistensi yang diketahui bertanggung jawab atas penurunan kerentanan dan resistensi terhadap sefalosporin spektrum luas pada *Neisseria gonorrhoeae*. *penA* mengkode bentuk PBP2 yang diubah dan merupakan target mematikan untuk antimikroba β -laktam. Bola ungu menunjukkan perubahan asam amino pada PBP2 mosaik. Ekspresi *mtrR* menghasilkan ekspresi berlebih dari MtrC – MtrD – MtrE efflux pump dan aktivasi *penB*. *penB* mengkode mutasi pada porin membran luar utama (PorB1b) yang menurunkan masuknya antibiotik. *penA*, yang menyandikan bentuk PBP1 yang diubah, telah terbukti terlibat pada resistensi penisilin, tetapi tidak pada resistensi terhadap sefalosporin spektrum luas. Struktur PBP2 berasal dari *Neisseria gonorrhoeae*.²⁸

Kesimpulan

Mekanisme resistensi antibiotik pada pengobatan gonore menjadi pertimbangan dalam pemilihan antibiotik. Hal ini diperlukan untuk menentukan strategi pengobatan yang efektif dan mencegah komplikasi yang dapat terjadi.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections-2008.2012.15-20.
2. Bignell C, Unemo M. European Guideline on The Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults-2012. International Journal STD AIDS.2013 Feb;24:85-92.
3. World Health Organization. Report on Global Sexually Transmitted Infection Surveillance.2018.33-37.
4. Cole MJ, Spiteri G, Chisholm SA, Hoffmann S, Ison CA, et al. Emerging Cephalosporin and Multidrug-Resistant Gonorrhoea in Europe. Europe's Journal on Infection Disease Surveillance, Epidemiology, Prevention and Control.2014 Nov 13;19(45):45-55.
5. Hananta IP, Dam AP, Bruisten SM, Loeff MF, Soebono H, Christiaan HJ. Gonorrhea in Indonesia: High Prevalence of Asymptomatic Urogenital but No Circulating Extended Spectrum Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strains in Jakarta, Yogyakarta, and Denpasar, Indonesia. Sexually Transmitted disease.2016 Oct;43(10): 608-616.
6. Indriatmi W, Prayogo RL, Nilasari H, Suseno LS. Antimicrobial Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Jakarta, Indonesia: A Cross-Sectional Study. Sexual Health Journal.2019 Dec 16:15-20.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015.2016.11-20.
8. Rizal Y. Hubungan Perilaku Cara Mendapatkan Pengobatan Pada Penderita Urethritis Gonore Akuta Non Komplikata Pria Terhadap Resistensi Obat. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas;2011.
9. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting The Public Health Challenge of Multidrug-and Extensively Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Expert Review Anti. Infectious Therapy. 2009 Sep;7(7):821–834.
10. World Health Organization. WHO Guidelines for The Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*.2016.17-19.

11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Penanganan Infeksi Menular Seksual 2011. 2011.24-25,39-40.
12. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Origin, Evolution, and Lessons Learned for The Future. *Annals of The New York Academy Science*.2011 Aug;1230:19-28.
13. Lindsay CS, Sean M, Rita OP. Gonorrhea, Mycoplasma and Vaginosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner anna I, Erik AH, David J margolis, Michael AJM, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill;2019.3207- 3212.
14. Munita JM, Arias CA. Mechanisms Antibiotic Resistance. *Microbial Spectrum*.2016 Apr;4(2).
15. Reygaert WC. An Overview of Antimicrobial Resistance Mechanisms of Bacteria. *Microbiology Journal*. 2018 June;4(3):482-501.
16. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodfoord N, Gauci AJ, et al. Stably High Azithromycin Resistance and Decreasing Ceftriaxone Susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European Countries, 2016. *BMC Infectious Diseases*.2018;18:609.
17. Unemo M, Lahra MM, Cole M, Galarza P, Ndowa F, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): Review of New Data and Evidence to Inform International Collaborative Actions and Research Efforts. *Sex Health* 2019 Sep;16(5):412-425.
18. Workowski KA, Bolan GA, U.S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Centers for Disease Control and Prevention*.2015; 64:1–137.
19. Ana PR, Kesia TB, Beatriz MM, Sergio EL. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: History, Molecular Mechanism and Epidemiological Aspects of An Emerging Global Threat. *Brazilian Journal of Microbiology*.2017 Jul 7;267:1-12.
20. Lewis DA. 2010. The *Gonococcus* Fights Back: Is This Time A Knock Out?. *Sexual Transmitted Infection*.2010 Nov;86(6):415– 421.
21. Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Strain With High-Level Resistance to Spectinomycin Due to A Novel Resistance Mechanism (Mutated Ribosomal Protein S5) Verified in Norway. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*.2012 Nov 26;57(2):1057–1061.
22. Yasuda M, Hatazaki K, Ito S, Kitanohara M, Yoh M, et al. Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan from 2000 to 2015. *Sexually Transmitted Diseases*.2017;44:149-53.
23. Vereshchagin VA, Ilina EN, Malakhova MV, Zubkov MM, Sidorenko SV, et al. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Russia: Molecular Mechanisms Implicated. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2004;53:653-656.
24. Belkacem A, Jacquier H, Goubard A, Mougari F, Ruche GL, et al. Molecular Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Azithromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolated in France During 2013–2014. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*.2016 Sep;71(9):2471–2478.
25. Allen VG, Seah C, Martin I, Melano RG. Azithromycin Resistance Is Coevolving With Reduced Susceptibility to Cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*.2014;58(5):2528–2534.
26. Stevens K, Zaia A, Tawil S, Bates J, Hicks V, Whiley D, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Isolates With High-Level Resistance to Azithromycin in Australia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*.2015 Apr;70(4):1267–1268.
27. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M. High-Level Cefixime- and Ceftriaxone-Resistant *N. gonorrhoeae* in France: Novel penA Mosaic Allele in A Successful International Clone Causes Treatment Failure. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*.2012;56:1273–1280.
28. Tomberg J, Unemo M, Davies C, Nicholas RA. Molecular and Structural Analysis of Mosaic Variants of Penicillin-Binding Protein 2 Conferring Decreased Susceptibility to Expanded-Spectrum Cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*: Role of Epistatic Mutations. *Biochemistry*.2010;49:8062–8070.
29. Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. Spectinomycin Resistance in *Neisseria* spp. Due to Mutations in 16S rRNA. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*.2010;44(5):1365–1366.