

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN RESPON KLINIS DAN KEPEKAAN IN
VITRO AZITROMISIN TERHADAP BAKTERI PENYEBAB
DUH GENITAL PADA PASIEN LAKI-LAKI DENGAN
AKTIVITAS SEKSUAL AKTIF DI MAKASAR**

*COMPARISON OF CLINICAL AND IN VITRO AZITHROMYCIN
RESPONSE TO BACTERIA CAUSING GENITAL DISCHARGE IN MALE
PATIENT WITH SEXUALLY ACTIVE IN MAKASAR*

DYAH AYU NIRMALASARI
C115181007



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN RESPON KLINIS DAN KEPEKAAN IN
VITRO AZITROMISIN TERHADAP BAKTERI PENYEBAB
DUH GENITAL PADA PASIEN DENGAN AKTIVITAS
SEKSUAL AKTIF DI MAKASAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

DYAH AYU NIRMALASARI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN RESPON KLINIS DAN KEPEKAAN IN VITRO AZITROMISIN TERHADAP BAKTERI PENYEBAB DUH GENITAL PADA PASIEN DENGAN AKTIVITAS SEKSUAL AKTIF DI MAKASAR

Disusun dan diajukan oleh:

DYAH AYU NIRMALASARI

Nomor Pokok : C115181007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

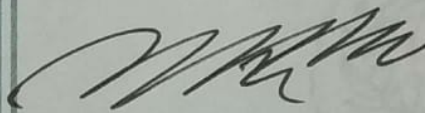
Pada tanggal 9 Desember 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

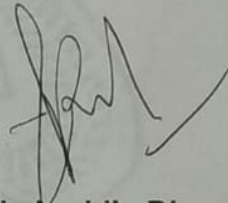
Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



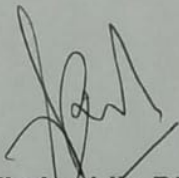
Dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K),
MARS, FINSDV, FAADV
NIP : 19591109 198610 1 003



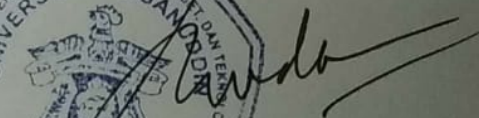
Dr.dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),
FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr.dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),
FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001



Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K),
PhD
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dyah Ayu Nirmalasari

No. Stambuk : C115181007

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Desember 2021

Yang menyatakan



Dyah Ayu Nirmalasari

PRAKATA

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, serta sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi besar Muhammad SAW.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat menuntut ilmu menjadi peserta di Program Pendidikan Dokter di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang tiada terhingga kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala perhatian, arahan serta bimbingan yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan hingga tersusunnya tesis ini.

Kepada yang saya hormati dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama penelitian saya, kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing tesis saya ucapkan banyak terima kasih atas semua didikan, arahan, dan bimbingan untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. dr. Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing statistik saya, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc, Phd, Sp.MK atas segala masukan, bimbingan dan kesabarannya selama penyusunan tesis ini. Kepada yang terhormat penguji tesis saya dr. Airin R. Nurdin, Sp.KK(K), M.Kes, FINS DV atas segala masukan, bimbingan dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan dengan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan demi tahapan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesame.

Terima kasih yang terdalam untuk suami saya, Amrollah Latupono, atas semua pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan dan doa yang terpanjat, hingga saya

mampu menyelesaikan tesis serta pendidikan ini. Kepada orang tua saya, ayahanda dr. Agung Dwi Sumasmoro Sp.PD(Alm), terimakasih telah membesarkan dan memberikan pengorbanan yang luar biasa, walaupun beliau sudah tidak dapat menyaksikan selesainya tesis ini. Kepada orang tua saya, Ibunda drg. Siti Hadjar Yoenoos serta kedua mertua saya ayahanda Jemmy CHR Latupono dan Ibunda Mahudara Tuasikal semoga Allah senantiasa berikan kesehatan, umur yang panjang, penuh barokah dan kebahagiaan. Kepada Anak saya tersayang Mahudara Putri Khadijah Latupono terimakasih untuk segala bentuk dukungan dan pengertiannya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.

Teruntuk teman-teman Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terutama kepada sahabat-sahabat saya di "Infin8", dr. Rizka Ramadhany Ruray, dr. Andi Putri Dahliana, dr. Nugrah Caesar, dr. Tulus. Dyah Anggraeni, dr. Raja Tina, dr. Andi Hardianty dan dr.Pipim Septiana Bayasari, terima kasih banyak atas semua semangat, bantuan, kerjasama dan kekompakannya selama ini, semoga Allah SWT memberikan kesuksesan di masa depan bagi kita semua.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu saya dalam setiap proses pendidikan ini. Doa terbaik saya panjatkan semoga Allah SWT memberi balasan berlipat untuk setiap dukungan yang telah diberikan.

Makassar, 20 Desember 2021

Dyah Ayu Nirmalasari

ABSTRAK

DYAH AYU NURMALASARI. *Perbandingan Kepekaan Respons Klinis dan In Vitro Azitromisin terhadap Bakteri Penyebab Duh Genital pada Pasien Laki-laki dengan Aktivitas Seksual Aktif di Makassar (Safruddin Amin dan Khairuddin Djawad).*

Penelitian ini bertujuan mengisolasi, mengidentifikasi dan menilai kepekaan antibiotik azitromisin secara klinis dan *in vitro* terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.

Penelitian dilakukan dengan metode observasional. Penelitian dilakukan terhadap 43 pasien laki-laki dengan adanya gejala duh genital yang berobat di poliklinik subdivisi infeksi menular seksual IKKK FKUH/RSWS dan RS jejaring di Makassar pada Juli-Desember 2021. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*. Identifikasi bakteri dilakukan dengan kultur dan pewarnaan Gram, serta PCR. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji deskriptif dan uji Chi Square.

Hasil Sebanyak 43 pasien laki-laki berusia 16-38 tahun diidentifikasi bahwa bakteri terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar adalah *N. gonorrhoeas* (20,9%). Bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar mempunyai kepekaan terhadap pemberian antibiotik azitromisin melalui pengujian secara respons klinis selama 3 hari sebesar 67,4% dan pada hari keenam memiliki perbaikan respons klinis pada seluruh subjek penelitian. Bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar mempunyai kepekaan terhadap pemberian antibiotik azitromisin melalui pengujian secara *in vitro* sebanyak 81,4%. Kepekaan azitromisin antara pengujian secara klinis tidak berbeda signifikan dengan kepekaan hasil *in vitro* terhadap bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar dengan $p > 0,05$.

Kata kunci: Azitromisin, laki-laki, *in vitro*, respon klinis



ABSTRACT

DYAH AYU NURMALASARI. *Comparison of Clinical and In Vitro Response of Azithromycin to the Bacteria Causes Genital Discharge in Sexually Active Male Patients in Makassar* (supervised by Safruddin Amin and Khainuddin Djawad).

This study aims to isolate, identify, and assess the clinical and *in vitro* sensitivity of the antibiotic azithromycin to the bacteria that causes genital discharge in sexually active male patients in Makassar.

This study uses the observational method and involves 43 male patients with symptoms of genital discharge. The patients were treated at the sexually transmitted infection subdivision polyclinic of IKKK FKUH/RSWS (Skin and Sexual Health Sciences Department-Faculty of Medicine / Wahidin Sudirohusodo Hospital) and the hospital network in Makassar during July-December 2021. Sampling was done by consecutive sampling and Bacterial identification was carried out by culture and Gram staining and PCR. The collected data were analyzed by descriptive and Chi Square test.

The results showed that a total of 43 male patients aged 16-38 years were identified that the most common bacteria causing genital discharge in Makassar was *N. gonorrhoeae* (20.9%). Bacteria that cause genital discharge in Makassar are sensitive to the antibiotic azithromycin through clinical response testing for three days by 67.4%. On the sixth day, have an improved clinical response in all study subjects. Bacteria that cause genital discharge in male patients with active sexual activity in Makassar are sensitive to the antibiotic azithromycin through *in vitro* testing as much as 81.4%. The sensitivity of azithromycin between clinical trials was not significantly different from the sensitivity of the *in vitro* results to the bacteria causing genital discharge in sexually active male patients in Makassar with $p > 0.05$.

Keywords: Azithromycin, male, *in vitro*, clinical response.



DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR DIAGRAM	xi
BAB I 1	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum:.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus:.....	5
1.4. Manfaat penelitian	6
BAB II 7	
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Infeksi Menular Seksual	7
2.2. Fisiologi dan Ekologi	8
2.2.1. Flora normal.....	9
2.2.2. Evaluasi duh genital abnormal	10
2.2.3. Koleksi spesimen.....	10
2.2.4. Mikrobiota pada saluran urogenital.....	11
2.2.5. Bakteri menular seksual yang dapat dikultur.....	15
2.3. Sensitivitas Antibiotik	18
2.4. Azitromisin	19
2.4.1. Pengertian azitromisin	19
2.4.2. Mekanisme aksi azitromisin.....	21
2.4.3. Efikasi azitromisin	25
2.5. Uji Kepekaan Antimikroba	27
2.6. Kerangka Teori	30
2.7. Kerangka Konsep	31
BAB III 32	
METODE PENELITIAN	32
3.1. Desain Penelitian	32
3.2. Tempat dan Waktu	32

3.3. Populasi Penelitian.....	32
3.4. Sampel Penelitian	32
3.4.1. Pemilihan Sampel	32
3.4.2. Kriteria Sampel.....	33
3.4.3. Perkiraan Besar Sampel	33
3.5. Alat dan Bahan Penelitian	34
3.6. Cara Kerja Penelitian.....	35
3.7. Alur Penelitian	43
3.8. Identifikasi Variabel	44
3.9. Variabel Penelitian	44
3.10. Metode Analisis.....	45
3.11. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	45
BAB IV 46	
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
4.1. Hasil Penelitian.....	46
4.1.1. Variabel Subjek Penelitian.....	46
4.1.2. Gambaran Gejala dan Tanda Duh Genital.....	47
4.1.3. Klasifikasi Bakteri Berdasarkan Pewarnaan Gram.....	48
4.1.4. Identifikasi Bakteri.....	49
4.1.5. Identifikasi Bakteri Berdasarkan Pemeriksaan PCR	50
4.1.6. Respon Klinis Penggunaan Antibiotik.....	50
4.1.7. Perbandingan Kepekaan Respon Klinis Penggunaan Antibiotik	51
4.2. PEMBAHASAN	53
BAB V 61	
KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1. KESIMPULAN	61
5.2. SARAN.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Azitromisin	21
Gambar 2. Pengaruh azitromisin pada pensinyalan sel	22
Gambar 3. Aksi azitromisin	25
Gambar 4. Kerangka Teori	30
Gambar 5. Kerangka Konsep	31
Gambar 6. Alur Penelitian	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Variasi Subjek penelitian	47
Tabel 2. Gambaran Gejala dan Tanda Duh Genital	48
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Pewarnaan Gram.....	48
Tabel 4. Klasifikasi Bakteri Berdasarkan Kultur.....	49
Tabel 5. Klasifikasi Bakteri Berdasarkan Pemeriksaan PCR	50
Tabel 6. Respon Klinis Penggunaan Antibiotik.....	50
Tabel 7. Perbandingan Kepekaan dan Respon Klinis Penggunaan Antibiotik	51

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1. Perbandingan gejala klinis nyeri BAK, pemeriksaan gram dan PCR.....	52
Diagram 2. Perbandingan gejala klinis edema, pemeriksaan gram, dan PCR.....	52
Diagram 3. Perbandingan gejala klinis eritem, pemeriksaan gram , dan PCR	53

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Di seluruh dunia, setiap tahun terjadi kasus baru *N. gonorrhoeae* sekitar 62 juta dan kasus baru urethritis nongonokokal sekitar 89 juta (Herchline, 2017). Di Indonesia, angka kejadian urethritis nongonokokal pada tahun 2020 sebesar 983 kasus (Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2020). Kasus urethritis nongonokokal disebabkan karena bakteri patogen dimana sekitar 40-60% disebabkan oleh *Ureaplasma urealyticum*, 30-40% karena *Chlamydia trachomatis*, 5-10% karena *Mycoplasma hominis*, dan kurang dari 5% karena *Trichomonas vaginalis* (Herchline, 2017).

Munculnya resistensi obat terhadap bakteri patogen merupakan ancaman di bidang kedokteran yang dapat membahayakan nilai antibiotik. Efektivitas agen antimikroba dirusak karena adanya kemungkinan toleransi atau resistensi pada bakteri patogen. Hal ini berkaitan dengan beberapa mekanisme fisiologis dan biokimia. Adanya resistensi obat tersebut mempengaruhi keberhasilan pengobatan penyakit akibat bakteri patogen termasuk dalam pengobatan urethritis nongonokokal (Aslam *et al.*, 2018).

Pond *et al.* (2014) melaporkan tingginya angka kejadian resistensi antibiotik pada pengobatan urethritis nongonokokal terhadap bakteri *M. genitalium* yaitu sebesar 41%. *Mycoplasma genitalium* merupakan bakteri patogen penyebab urethritis nongonokokal yang sering tidak terdiagnosis dan mempunyai tingkat resistensi terhadap makrolida yang tinggi.

Pengobatan uretritis gonokokal pada pria dilakukan dengan dosis tunggal 2 g azitromisin secara oral per hari (Yasuda *et al.*, 2014). Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang menghambat sintesis protein bakteri, penginderaan kuorum, dan mengurangi pembentukan biofilm (Parnham *et al.*, 2014). Namun, mikroorganisme telah mengembangkan beberapa mekanisme resistensi terhadap antibiotik, termasuk antibiotik makrolida seperti azitromisin (Jelić and Antolović, 2016).

Resistensi azitromisin dalam pengobatan uretritis nongonokokal telah dilaporkan dimana *Mycoplasma genitalium* mengalami mutasi pada gen 23S ribosomal RNA (rRNA) sehingga resisten terhadap rejimen dosis tunggal 1 g azitromisin (Deguchi *et al.*, 2015). Jelić dan Antolović (2016) menyatakan bahwa terdapat berbagai mekanisme resistensi bakteri. Mekanisme utama untuk memperoleh resistensi bakteri terhadap makrolida adalah mutasi satu atau lebih nukleotida dari tempat pengikatan. Azitromisin dilaporkan menunjukkan proses dua langkah yang berbeda dari penghambatan fungsi ribosom dari beberapa spesies.

Uji resistensi bakteri penyebab duh genital terhadap Azitromisin telah dilaporkan sebelumnya oleh Cakan *et al.* (2003) melalui pengujian *in vitro* dari 647 pasien dengan duh genital. Uji kepekaan antibiotik dilakukan terhadap 30 jenis pertumbuhan *Ureaplasma urealyticum*. Uji kepekaan antibiotik dilakukan dengan metode E-test dan pengenceran agar. Semua *Ureaplasma urealyticum* sensitif terhadap azitromisin (MIC 14 µg/ml). Naznin *et al.* (2018) melakukan pengujian *in vitro* dengan menggunakan media agar coklat menggunakan metode difusi cakram Kirby Baeur pada 60 pasien yang dicurigai secara klinis gonore. Isolat *N. gonorrhoeae* dinyatakan resisten terhadap azitromisin

sebesar 60%. Kedua penelitian tersebut hanya melakukan pengujian secara in vitro dan membandingkan kepekaan azitromisin dibandingkan dengan antibiotik lainnya yang digunakan dalam pengobatan duh genital.

Dalam pengujian secara in vitro, terdapat banyak sistem model biofilm in vitro untuk menguji efikasi antibakteri (Oyaert *et al.*, 2018). Doern & Brecher (2011) dalam penelitiannya menyatakan bahwa penggunaan in vitro merupakan faktor risiko independen untuk kegagalan terapeutik pada pasien dengan infeksi yang diobati dengan agen antimikroba.

Pada diagnosis klinis primer, duh genital dapat dilakukan berdasarkan mikroskop sederhana, tes pH dan amina dengan algoritma WHO. Pendekatan diagnostik klinis dibandingkan dengan diagnosis mikrobiologi, diagnosis klinis tercatat memiliki sensitivitas sedang untuk Bacterial vaginosis dan Trichomoniasis, spesifisitas sedang untuk Trikomoniasis, sensitivitas yang lebih rendah untuk Kandidiasis dan spesifisitas yang lebih rendah untuk Bacterial vaginosis. Hal tersebut menunjukkan bahwa pendekatan klinis menangani duh genital abnormal secara kurang memadai (Vijayalakshmi, Sunil and Pradip, 2016). Kha (2003) menambahkan beberapa kelemahan dalam uji klinis diantaranya: beberapa tes, yang dipraktikkan tanpa evaluasi yang tepat, sangat tidak efisien sehingga hampir tidak berguna dan menyebabkan kesalahan perawatan. Kesalahan itu terjadi karena pengukuran tidak konsisten jika atribut yang sama dicatat oleh pengamat lain mengarah ke pembacaan yang berbeda dan pengukuran yang diperoleh tidak akurat jika dibandingkan dengan status sebenarnya dari atribut yang diperkirakan dengan standar referensi yang sesuai. Hal ini menunjukkan bahwa baik metode pengujian klinis maupun

pengujian secara *in vitro* pada dasarnya mempunyai kelemahan masing-masing.

Perbedaan kepekaan antibiotik berdasarkan metode pengujian telah dilakukan oleh Sulieman (2008) dengan membandingkan antara pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*. *Pasteurella multocida* dinyatakan sensitif terhadap kombinasi eritromisin dan tetrasiklin secara *in vivo* maupun *in vitro*. Antibiotik yang berbeda memiliki efek yang berbeda pada sel-sel *Pasteurella multocida* pada fase pertumbuhan yang berbeda. Pada penelitian ini, tertarik melakukan penelitian berkaitan dengan perbedaan kepekaan azitromisin dalam pengobatan duh genital yang dilakukan melalui pengujian secara klinis dan *in vitro*. Oleh karena itu, judul penelitian ini yaitu “Perbandingan respon klinis dan kepekaan *in vitro* azitromisin terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktivitas seksual aktif di Makasar”.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat di rumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah bakteri terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar?
2. Apakah bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar peka terhadap pemberian antibiotik azitromisin melalui pengujian secara respon klinis?
3. Apakah bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar peka terhadap pemberian antibiotik azitromisin melalui pengujian secara *in vitro*?

4. Bagaimana perbandingan kepekaan azitromisin antara pengujian secara klinis dengan *in vitro* terhadap bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum:

Mengisolasi, mengidentifikasi dan menilai kepekaan antibiotik azitromisin secara klinis dan *in vitro* terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Menentukan bakteri etiologi terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
2. Menentukan kepekaan antibiotik azitromisin secara respon klinis terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
3. Menentukan kepekaan antibiotik azitromisin secara *in vitro* terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
4. Membandingkan kepekaan antibiotik azitromisin terhadap bakteri penyebab duh tubuh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar

1.4. Manfaat penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang data kepekaan azitromisin terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
2. Untuk kepentingan praktisi kesehatan sebagai pedoman dalam dasar pemilihan metode pengukuran kepekaan antibiotik yang tepat di Makassar.
3. Merupakan referensi di masa yang akan datang bagi penulis lainnya dalam meneliti metode pengujian kepekaan antibiotik terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien laki-laki dengan aktifitas seksual aktif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infeksi Menular Seksual

Infeksi menular seksual, juga dikenal sebagai penyakit menular seksual, melibatkan penularan organisme antara pasangan seksual melalui berbagai rute kontak seksual, baik oral, anal, atau vagina. Infeksi menular seksual dapat berupa bakteri, virus, atau parasit, yang ditularkan melalui aktivitas seksual dengan pertukaran cairan tubuh dari pasangan yang terinfeksi. Pada pria, infeksi menular seksual menyerang tubuh manusia melalui abrasi mikroskopis di dalam membran mukosa penis, anus, atau permukaan mukosa lainnya (Garcia and Wray, 2021).

Laporan dari Centers for Disease Control Prevention (CDC), Infeksi Menular Seksual (IMS) bertambah sekitar 19 juta kasus setiap tahun yang dapat memberikan dampak epidemiologis sehingga perlu melakukan diagnosis dini dan pengobatan yang pasti (Shipman *et al.*, 2018). Bakteri patogen seperti *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* Dan *Mycoplasma hominis* pada dasarnya merupakan flora normal saluran kemih namun juga bertindak sebagai mikroorganisme patogen dalam etiologi infeksi urogenital. Pengetahuan mengenai pola mikrobiota terbaru dari saluran urogenital untuk membedakan mikroorganisme patogen dari strain komensal dapat membantu memperkirakan status infeksi urogenital yang sebenarnya (Oyaert *et al.*, 2018).

2.2. Fisiologi dan Ekologi

Pada laki-laki, fisiologi reproduksi laki-laki telah berevolusi untuk mengoptimalkan keputusan alokasi energi dan untuk memaksimalkan keberhasilan reproduksi seumur hidup. Jaringan somatik yang mencerminkan upaya reproduksi adalah target utama aksi hormonal. Artinya, pria dengan sistem reproduksi yang paling efisien dalam mengalokasikan energi kemungkinan besar memiliki keberhasilan reproduksi seumur hidup yang lebih tinggi. Efisiensi tersebut dapat muncul dari variasi tingkat hormon, nomor reseptor, sensitivitas reseptor, dan mungkin perbedaan genetik pengkodean dan transkripsi protein reseptor dan hormon. Tekanan imunologis dan psikologis akut selain keseimbangan energi negatif kronis adalah faktor-faktor potensial yang dapat memengaruhi kadar testoteron pria. Kemampuan untuk mengubah kadar testosteron sebagai respons terhadap rangsangan, seperti ketersediaan sumber daya dan/atau cedera dan penyakit, kemungkinan merupakan mekanisme adaptif untuk meningkatkan upaya reproduksi pria (Bribiescas and Muehlenbein, 2010).

Pada laki-laki sehat, selama proses ejakulasi sperma melewati saluran ejakulasi dan bercampur dengan cairan dari vesikula seminalis, prostat, dan kelenjar bulbourethral untuk membentuk air mani yang diangkut melalui seluruh saluran reproduksi pria termasuk uretra. Air mani berfungsi sebagai media penularan bakteri dan virus antara laki-laki dan perempuan yang berkontribusi pada perkembangan penyakit menular seksual. Selain itu, bakteri, jamur, virus, dan parasit tertentu diketahui mengganggu fungsi reproduksi pada jenis kelamin dan infeksi pada saluran genitourinari menyebabkan sekitar 15%

kasus infertilitas pria. Infeksi dan peradangan pada saluran reproduksi pria dapat mengganggu spermatogenesis dan fungsi sel sperma (Hou *et al.*, 2014).

2.2.1. Flora normal

Mikrobiota normal dari lokasi tubuh yang berbeda memberikan pertahanan nonspesifik yang penting terhadap penyakit menular, dan tidak terkecuali pada saluran urogenital. Pada laki-laki maupun perempuan, ginjal steril, meskipun urin mengandung beberapa komponen antibakteri, bakteri akan tumbuh dalam urin yang ditinggalkan pada suhu kamar. Kondisi tersebut merupakan aksi flushing yang menjaga ureter dan kandung kemih bebas dari mikroba (World Health Organization, 2003).

Di bawah kandung kemih, mikrobiota normal dari sistem urogenital pria ditemukan terutama di dalam uretra distal dan termasuk spesies bakteri yang umumnya terkait dengan mikrobiota kulit. Pada laki-laki, mikrobiota saluran kelamin laki-laki ada di saluran genital bawah laki-laki, sebagian besar di uretra dan sulkus koronal sementara variabilitas antar subjek yang tinggi ada. Perbedaan tampak antara pria positif dan negatif penyakit menular seksual serta pria yang disunat dan tidak disunat. Saluran kelamin bagian atas umumnya bebas kuman, kecuali jika terjadi infeksi. Pasien prostatitis sering memiliki koloni polimikroba yang melimpah di air mani, mengeluarkan sekresi prostat dan/atau urin. Bakteri *Coryneform* memiliki peran ambivalen dalam saluran urogenital pria yang sering komensal, namun beberapa kasus berkaitan dengan prostatitis dan uretritis. Interaksi antara mikrobiota saluran kelamin laki-laki dan perempuan sangat mungkin terjadi (Mändar, 2013).

2.2.2. Evaluasi duh genital abnormal

Pada laki-laki dengan duh tubuh di Afrika, lebih sering ditemukan *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, dan *Mycoplasma genitalium* lebih daripada pada kontrol tanpa gejala dengan prevalensi masing-masing sebesar 61,9%, 13,4% dan 10,0%. *Mycoplasma genitalium*, dan *Chlamydia trachomatis* menyebabkan sindrom klinis yang mirip dengan yang terkait dengan infeksi gonokokal, tetapi dengan sekret uretra yang tidak terlalu parah. Dengan demikian, *Mycoplasma genitalium* adalah agen etiologi penting dari duh tubuh laki-laki di Afrika (Pépin *et al.*, 2001).

Mycoplasma hominis dan *Mycoplasma fermentans* dianggap sebagai komensal dari saluran genital bawah laki-laki (Madico *et al.*, 1998). Duh genital pada laki-laki dinyatakan lebih berkaitan dengan Gonore dibandingkan dengan Chlamydia (Arani, 2016). Penelitian terhadap 200 laki-laki diperoleh satu atau lebih bakteri yang diidentifikasi pada 81,5% laki-laki terdiri dari *Neisseria gonorrhoea* sebanyak 73,5%, *Chlamydia trachomatis* sebanyak 22,5%, *Trichomonas vaginalis* sebanyak 4,0 % dan *Mycoplasma genitalium* sebanyak 3,5% (Rietmeijer *et al.*, 2018). Nepal *et al.* (2019) dalam penelitiannya menyatakan bahwa organisme umum yang menyebabkan duh genital laki-laki adalah *Neisseria gonorrhoea* dan *Chlamydia trachomatis*.

2.2.3 Koleksi spesimen

Identifikasi isolat bakteri pada tingkat spesies sangat penting di laboratorium mikrobiologi klinis untuk mendapatkan informasi tentang keanekaragaman dan signifikansi setiap spesies dalam infeksi manusia (Shittu *et al.*, 2012)

Investigasi duh genital pada laki-laki dewasa yang aktif secara seksual harus melibatkan pengumpulan swab uretra. Swab uretra harus ditempatkan dalam media transportasi untuk mencegah pengeringan dan untuk memungkinkan kelangsungan hidup bakteri. Untuk mengumpulkan apusan uretra diseka dengan lembut menggunakan kasa steril sebelum *cotton swab* selanjutnya dimasukkan ke dalam fosa navikularis dan diputar kekanan dan ke kiri selama $\pm 10 - 15$ detik agar duh tubuh terserap. Penambahan arang ke media transportasi meningkatkan kelangsungan hidup *Gonococcus* tetapi, idealnya apusan harus disiapkan dan media hangat diinokulasi di samping tempat tidur (Macswen and Ridgway, 1998).

2.2.4 Mikrobiota pada saluran urogenital

Ada berbagai mikroorganisme yang menyebabkan berbagai jenis IMS. Anamnesis pasien, pemeriksaan fisik, sindrom klinis, alat diagnostik, dan informasi lab regional mengenai infeksi lokal dan patogen terkait adalah hal penting untuk deteksi dan identifikasi infeksi saluran genital atas. Karakteristik klinis, manifestasi, tanda dan gejala seperti piura, disuria, sering buang air kecil, buang air kecil yang mendesak, hematuria, nyeri di daerah panggul dan suprapubik, demam dan menggigil biasa terjadi pada infeksi saluran genital atas. Selain itu, duh tubuh pada pria dapat terjadi, tetapi tidak selalu (Antinori and Pezzani, 2018).

Pengetahuan yang luas mengenai spektrum mikrobiota pada saluran genital telah diketahui. Penggunaan berbagai teknologi molekuler, berbasis asam nukleat, pan-genomik, dan generasi selanjutnya memungkinkan peningkatan kualitas informasi tentang mikrobiota saluran genital pada

manusia (Aragón *et al.*, 2018). Berbagai mikrobiota yang terdapat pada saluran genital yaitu

1. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis merupakan bakteri Gram-negatif yang tumbuh sebagai parasit intraseluler. *C. trachomatis* adalah penyebab utama uretritis nongonokokal (Kurahashi *et al.*, 2007). *C. trachomatis* adalah patogen yang ditularkan secara seksual, dapat tidak menunjukkan gejala pada pria. *C. trachomatis* juga dapat menyebabkan infertilitas pada pria. *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) adalah tes yang paling sensitif untuk mendeteksi infeksi *C. trachomatis* (Papp *et al.*, 2014).

2. *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium adalah parasit intraseluler yang menjadi penyebab uretritis nongonokokal, dimana penularan terjadi secara seksual. Bakteri ini memiliki prevalensi 6-16,7% dapat menyebabkan PID (Huang, Chen and Xiao, 2013). NAAT adalah satu-satunya metode yang berguna secara klinis untuk mendeteksi *M. genitalium* (Libois *et al.*, 2018).

3. *Ureaplasma urealyticum*

Ureaplasma urealyticum atau dikenal sebagai *Ureaplasma biovar 2* merupakan patogen yang secara komensal terdapat di uretra. Dalam meta-analisis yang terdiri dari 1507 pasien UNG dan 1.223 subjek kontrol, ditunjukkan bahwa *U. urealyticum* sebagai penyebab UNG (Zhang *et al.*, 2014). *U. urealyticum* juga sebagai penyebab uretritis akut (Bonkat *et al.*, 2017). Pertumbuhan *U. urealyticum* dalam media kultur sulit dan *U. urealyticum* dan *Ureaplasma parvum* tidak dapat dibedakan dalam kultur (Kim, Lee and Lee, 2011). PCR kuantitatif menjadi tes yang berharga untuk

menunjukkan jumlah mikroba dan menghindari hasil positif palsu pada *U. urealyticum* (Zhang *et al.*, 2014).

4. *Haemophilus spp*

Di antara spesies *Haemophilus*, strain *Haemophilus influenzae* dan *Haemophilus parainfluenzae* menyebabkan uretritis akut dengan prevalensi mencapai hingga 12,6%, dan *Haemophilus influenzae* menyumbang 87%, dan *Haemophilus parainfluenzae* 13% dari strain yang bertanggung jawab untuk uretritis akut (Deza *et al.*, 2016).

5. *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis adalah patogen lain dalam etiologi uretritis akut. Namun, karena merupakan diplococci gram (-) seperti *Neisseria gonorrhoeae*, kesalahan diagnosis dapat terjadi pada kasus uretritis akut yang didiagnosis dengan pewarnaan Gram. Bakteri ini lebih sering terdapat pada pria heteroseksual dan prevalensinya pada uretritis akut adalah 0,3-0,7% (Bazan *et al.*, 2017). *N. meningitidis* dapat ada secara komensal pada flora orofaringeal, kontak orogenital dianggap sebagai bentuk penularan yang paling penting pada kasus uretritis akut (Dubois *et al.*, 2017).

6. *Mycoplasma hominis*

Mycoplasma hominis menjadi penyebab uretritis akut, namun bukti tersebut masih kontroversial. Sebaliknya untuk *M. genitalium* dalam genus yang sama, dapat ada secara komensal di flora uretra dari 9% pria sehat (Kim, Lee and Lee, 2011). Bakteri ini memiliki prevalensi 3% pada pria dengan uretritis akut dikonfirmasi dengan pewarnaan Gram yang dinilai oleh PCR kuantitatif (Cox *et al.*, 2016). Bakteri ini mungkin sering dilihat sebagai penyebab koinfeksi. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri ini

mungkin penyebab sekunder infeksi karena flora yang terganggu (Mihai *et al.*, 2011).

7. *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis merupakan bakteri yang paling dikenal menyebabkan bakterial vaginosis. *G. vaginalis* ditemukan, secara statistik signifikan, penyebab uretritis akut. Namun, *G. vaginalis* adalah patogen yang juga terdeteksi pada uretritis pria yang berkembang pada pria setelah hubungan seksual dengan wanita yang memiliki vaginitis terkait *G. vaginalis* (Sarier and Kukul, 2019). Bakteri ini bisa terdapat pada pria secara komensal. Dalam sebuah studi, *G. vaginalis* ditemukan pada 37% pria tanpa gejala (Frølund *et al.*, 2011) dan menjadi gejala pada jumlah mikroba yang tinggi. *G. vaginalis* sangat umum dalam flora uretra pria homoseksual (Hay, 2017).

8. *Ureaplasma parvum*

U. parvum juga dikenal sebagai *Ureaplasma biovar 1*. Bakteri ini merupakan 14utase14a tidak seperti *U. urealyticum* yang dapat ada secara komensal di uretra. Meskipun publikasi menganggapnya sebagai penyebab uretritis akut di dengan jumlah mikroba yang tinggi, sampai sekarang belum diakui sebagai patogen uretritis akut karena tingkat bukti yang rendah. Dalam sebuah studi kasus-terkontrol, jumlah bakteri dari *U. parvum* ditemukan serupa pada kelompok uretritis nongonokokal dan kelompok control (Frølund *et al.*, 2011).

9. Spesies *Streptococcus*

Streptococcus pneumoniae ditemukan lebih umum pada subjek kontrol daripada pasien uretritis nongonokokal akut (Frølund *et al.*, 2011).

Saat ini, tidak ada bukti yang cukup untuk menganggapnya sebagai penyebab uretritis akut. Studi kasus-terkontrol dengan seri besar akan memberikan panduan (Sarier and Kukul, 2019).

10. *Staphylococcus*

Staphylococcus merupakan kelompok mikrokokus yang menyebabkan peradangan dan nanah (Worthing, 2017). *S. saprophyticus* sering dianggap sebagai patogen oportunistik yang lebih penting daripada *S. epidermidis* pada infeksi saluran kemih terutama pada perempuan muda dan aktif secara seksual, penelitian yang dilakukan oleh Hoveilius melaporkan bahwa *S. saprophyticus* merupakan etiologi dari uretritis nongonokokal pada laki – laki (Onubogu, 1999).

11. *Klebsiella granulomatis*

Klebsiella granulomatis atau *Calymmatobacterium granulomatis* adalah bakteri gram negatif, merupakan penyebab Genital ulserasi (Dixit and Kotra, 2007). *Klebsiella granulomatis* merupakan bakteri penyebab donovanosis atau granuloma inguinale. Prevalensi donovanosis telah menurun tajam dan kondisi saat ini diklasifikasikan sebagai penyakit sporadis. Donovanosis masih dilaporkan terjadi di Papua Nugini, Afrika Selatan, India, Brasil dan Australia (O'Farrell and Moi, 2016). Transmisi terjadi karena autoinokulasi dan kontaminasi feses dan sebagian besar terjadi melalui transmisi seksual (Dixit and Kotra, 2007).

2.2.5 Bakteri menular seksual yang dapat dikultur

Kultur merupakan tes di mana laboratorium mencoba untuk menumbuhkan dan mengidentifikasi mikroorganisme penyebab infeksi. Kultur

laboratorium dilakukan untuk mengisolasi dan mengidentifikasi penyebab dari beberapa infeksi menular seksual. Gonore, vaginosis bakterial, kandidiasis, chancroid, chlamydiosis, herpes, dan mikoplasma adalah penyakit menular seksual umum yang dapat dikultur. Organisme yang menyebabkan Gonore, vaginosis bakterial, kandidiasis dikultur secara rutin sedangkan organisme yang menyebabkan chancroid, chlamydiosis, herpes, dan mikoplasma lebih sulit untuk tumbuh dan lebih sering diidentifikasi secara imunologis atau dengan amplifikasi DNA. Sifilis, human immunodeficiency virus, dan trikomoniasis merupakan penyakit menular seksual yang biasanya tidak dikultur karena tidak tumbuh pada media kultur buatan (Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health, 2019).

a. *Gonorrhea*

Neisseria gonorrhoeae, menyebabkan gonore, menginfeksi permukaan mukosa saluran genitourinari, terutama uretra pada pria. Jika diamati pada pewarnaan Gram, *Neisseria gonorrhoeae* adalah diplococci gram negatif (pasangan bakteri berbentuk bulat atau kacang) yang sering berada di dalam sel darah putih. Spesimen terbaik untuk mengkultur *Neisseria gonorrhoeae* adalah usapan uretra pada pria. Spesimen lain yang mungkin termasuk mulut, anus, atau kapas lesi genital (Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health, 2019).

b. *Mycoplasma* dan ureaplasma

Tiga jenis organisme mikoplasma penyebab penyakit menular seksual: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, dan *Ureaplasma urealyticum*. Sampel dikumpulkan dari uretra (atau urin) pada pria. Hasil *swab* harus segera ditempatkan dalam sukrosa-fosfat atau media

transportasi lain yang dapat diterima dan segera diangkut ke laboratorium. Kultur diinkubasi secara aerob pada (36 °C) dan tumbuh selama dua hingga empat hari. Koloni sangat kecil dan sulit dilihat dengan mata telanjang. Saat pertumbuhan terlihat, sebagian dari agar-agar dihilangkan dan diwarnai dengan pewarnaan Dienes. Koloni diperiksa di bawah mikroskop untuk mengetahui ciri khas penampilannya (Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health, 2019).

Uji kerentanan antimikroba *M. Genitalium* sangat rumit dan hanya dapat dilakukan di laboratorium rujukan khusus. Penentuan konsentrasi hambat minimal hanya tumbuh dalam kultur sel juga telah berhasil diterapkan. Kegagalan pengobatan infeksi *M. genitalium* telah menyebabkan peningkatan perhatian terhadap resistensi pada spesies ini. *M. genitalium* hanya dapat dikultur di beberapa laboratorium di dunia, dan karena pertumbuhannya terlalu lambat untuk memberikan hasil yang berarti bagi setiap pasien, pengujian molekuler untuk mutasi yang memediasi resistensi telah digunakan dalam semakin banyak penelitian, dan dalam pekerjaan klinis sehari-hari di beberapa negara (Unemo *et al.*, 2013).

c. *Chancroid*

Chancroid disebabkan oleh *Haemophilus ducreyi*, yang ditandai dengan ulkus kelamin dengan kelenjar getah bening di dekatnya yang membengkak. Spesimen diambil dengan menyeka salah satu ulkus berisi nanah. Pewarnaan Gram tidak dapat membedakan *Haemophilus ducreyi* dari spesies *Haemophilus* lainnya. Dokter harus meminta biakan khusus untuk orang yang memiliki gejala chancroid, bahkan dengan menggunakan kultur khusus, *Haemophilus ducreyi* diisolasi dari kurang dari 80% ulkus

yang diinfeksi. Jika biakan negatif, dokter harus mendiagnosis chancroid berdasarkan gejala orang tersebut, dan dengan mengesampingkan kemungkinan penyebab lain dari gejala ini, seperti sifilis (yang didiagnosis dengan tes darah untuk antibodi) (Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health, 2019).

2.3. Sensitivitas Antibiotik

Sensitivitas antibiotik dianggap sebagai kerentanan aktinobakteri terhadap antibiotik (Hazarika and Thakur, 2020). Resistensi antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan genetik bakteri untuk menyandikan gen resistensi yang memalsukan efek penghambatan antibiotik potensial untuk bertahan hidup. Resistensi antibiotik dapat dikembangkan baik secara intrinsik dengan rekombinasi alami dan integrasi ke dalam genom bakteri, atau dapat diperoleh melalui peristiwa mutasi gen horizontal seperti konjugasi, transformasi, dan transduksi. Peristiwa penting dalam pembentukan resistensi bakteri termasuk inaktivasi saluran porin, modifikasi target antibiotik, dan menetralkan kemanjuran antibiotik melalui aksi enzimatis. Dengan demikian, pemahaman tentang perubahan genetik dan perubahan morfo-anatomis pada bakteri sangat penting untuk melawan mekanisme resistensi (Khan, Siddiqui and Park, 2019).

Isolat Actinobacteria diamati sebagai sensitif (S), menengah (I), atau resisten I terhadap antibiotik. Metode Kirby-Bauer sering digunakan untuk pengujian kerentanan antibiotik. Uji sensitivitas antibiotik dilakukan untuk menentukan antibiotik mana yang paling efisien dalam mengobati infeksi mikroba (bakteri atau jamur) pada suatu organisme. Isolat Actinobacteria

digoreskan pada piring agar-agar yang sesuai dan diinkubasi pada suhu 28 °C selama 7-8 hari untuk pertumbuhan. Cakram antibiotik standar ditempatkan di piring dan diinkubasi pada suhu $28 \pm 2^\circ \text{C}$ selama 24 jam. Sensitivitas antibiotik ditentukan dengan mengukur diameter zona hambat di sekitar cakram. Efisiensi antibiotik tergantung pada ukuran zona ini dan bagaimana ia menghambat pertumbuhan atau kematian mikroba. Antibiotik yang lebih kuat akan menciptakan zona yang lebih besar (Hazarika and Thakur, 2020).

Resistensi antimikroba dari mikroorganisme adalah fenomena yang cukup dinamis. Oleh karena diperlukannya data prevalensi saat ini dan kerentanan data untuk institusi atau wilayah geografis. Kehadiran mikroba patogen ini di saluran genital mungkin disebabkan oleh kurangnya kebersihan atau adanya beberapa perilaku berisiko, seperti tidak menggunakan kondom atau melakukan hubungan seksual dengan lebih dari satu pasangan seksual (Karou *et al.*, 2012).

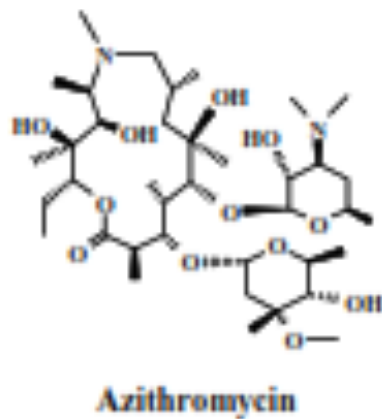
2.4. Azitromisin

2.4.1 Pengertian azitromisin

Penemuan azitromisin dari golongan makrolida, sebagai salah satu obat baru terpenting di abad ke-20, disajikan sebagai contoh pendekatan kimia obat yang rasional terhadap rancangan obat, menerapkan hubungan aktivitas-struktur klasik yang akan menggambarkan obat yang mengesankan. Namun, mikroorganisme telah mengembangkan beberapa mekanisme untuk memperoleh resistensi terhadap antibiotik, termasuk antibiotik makrolida. Mekanisme utama untuk memperoleh resistensi bakteri terhadap makrolida adalah mutasi satu atau lebih nukleotida dari tempat pengikatan. Azitromisin dilaporkan menunjukkan proses dua langkah yang berbeda dari penghambatan

fungsi ribosom dari beberapa spesies (Jelić and Antolović, 2016). Azitromisin diindikasikan untuk infeksi saluran pernapasan, urogenital, kulit dan bakteri lainnya, dan memberikan efek imunomodulator pada gangguan peradangan kronis, termasuk panbronkiolitis difus, bronkiolitis pasca transplantasi, dan rosacea (Parnham *et al.*, 2014).

Azitromisin, yang dicirikan dengan atom nitrogen dasar yang dimasukkan ke dalam cincin makrosiklik, merupakan terobosan dalam era antibiotik makrolida. Informasi pengikatan struktural dan biokimia sekarang tersedia pada antibiotik penargetan ribosom di berbagai spesies, memberikan wawasan tentang prinsip-prinsip penargetan dan pengikatan makrolida. Makrolida, sebagai kelas senyawa, mengekspresikan aktivitas antibakterinya dengan memblokir perkembangan protein yang baru lahir melalui jalan keluarnya, atau dengan melumpuhkan pembentukan ikatan peptida di pusat peptidil transferase. Hanya makrolida kecil, seperti cincin makrolakton beranggota 12, terikat ke pusat peptidil transferase. Struktur sekunder 23S rRNA terlipat karena pasangan basa dan membentuk enam domain, diberi nomor I sampai VI. Struktur tersier rRNA disatukan terutama oleh interaksi RNA-RNA jarak jauh dan oleh protein. Modifikasi kimiawi dari makrolida memiliki pengaruh langsung pada perbedaan mode pengikatannya serta resistansi terhadap antibiotik (Jelić and Antolović, 2016). Struktur Azitromisin disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Azitromisin

Sumber: Jelić & Antolović (2016)

2.4.2 Mekanisme aksi azitromisin

Berbagai mekanisme aksi azitromisin dijelaskan sebagai berikut (Parnham *et al.*, 2014):

1. Tindakan penghambatan

Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang menghambat sintesis protein bakteri, penginderaan kuorum, dan mengurangi pembentukan biofilm. Berakumulasi secara efektif dalam sel, terutama fagosit, diberikan dalam konsentrasi tinggi ke tempat infeksi, seperti yang tercermin dalam pembersihan plasma yang cepat dan distribusi jaringan yang luas.

2. Fenotipe resistensi

Bakteri melawan azitromisin dalam dua cara, a) dengan mengubah lokasi target/pengikatan melalui metilasi nukleotida rRNA kunci atau mutasi beberapa komponen ribosom dan b) dengan aktivitas pompa efek, sehingga mengurangi akumulasi intrabakterinya.

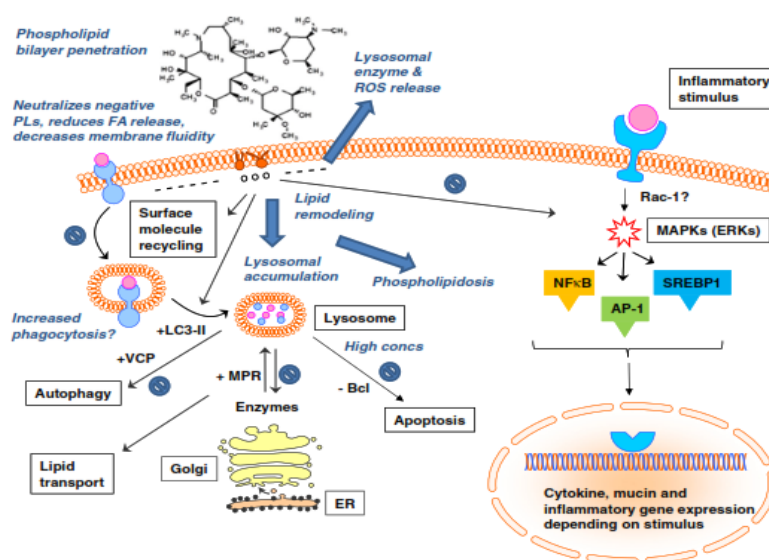
3. Aksi imunomodulator

a. Fungsi seluler

Modulasi pertahanan tubuh oleh azitromisin dan antibiotik makrolida lainnya terjadi melalui interaksi dengan sel struktural, seperti sel epitel atau endotel, sel otot polos atau fibroblas, serta dengan leukosit (makrofag, leukosit polimorfonuklear atau neutrofil, leukosit mononuklear atau monosit, sel T dan sel dendritik). Efek imunomodulator pada fungsi seluler dari antibiotik makrolida sebagai kelas telah ditinjau beberapa tahun yang lalu (Kanoh and Rubin, 2010).

b. Proses pensinyalan sel

Antibiotik makrolida, termasuk azitromisin, menggunakan stimulasi bifasik kemudian efek penghambatan pada aktivitas MAPK kinase (ERK, JNK, p38), dengan efek modulasi selanjutnya pada NFkB dan aktivitas faktor transkripsi AP-1. Crosstalk antara ERK dan p38 diduga menyebabkan efek yang saling menangkal. Azitromisin dan sebagian kecil antibiotik makrolida lainnya, berinteraksi dengan fosfolipid dengan efek yang jelas pada fungsi lisosom dan ini harus dimasukkan ke dalam pertimbangan efek intraseluler azitromisin.



Gambar 2. Pengaruh azitromisin pada pensinyalan sel
 Sumber: Parnham et al. (2014)

Azitromisin menembus lapisan ganda membran sel dan menstabilkan membran, mengurangi cairan. Bagian kationik azitromisin berada di dekat fosfolipid bermuatan negatif di selaput dalam membran, menetralkan muatannya. Hal ini menyebabkan pelepasan asam lemak berkurang dan juga pembebasan enzim yang terikat oleh muatan elektrostatis ke membran. Remodeling lipid mengarah pada modulasi jalur pensinyalan, khususnya MAPK kinase, seperti ERK1/2 (kemungkinan melibatkan Rac-1) dengan penghambatan selanjutnya dari aktivasi faktor transkripsi termasuk AP-1 dan NFkB. Jalur pensinyalan yang paling terpengaruh kemungkinan besar bergantung pada sel tertentu, status aktivasinya dan rangsangan yang dengannya sel tersebut diaktifkan. Pelepasan enzim lisosom dan induksi awal ledakan oksidatif neutrofil adalah konsekuensi dari aksi pada lipid membran. Pemodelan ulang lipid membran juga mengganggu daur ulang molekul permukaan dan mungkin fagositosis. Molekul yang bergantung pada fosfolipid bermuatan negatif juga terpengaruh, termasuk LC3-II, dengan pengaruh selanjutnya pada pengambilan lisosom dan autofagi. Seiring waktu, oleh pengikatan afinitas rendah dari azitromisin ke VCP. Azitromisin terakumulasi dalam lisosom, memodulasi transpor MPR enzim dan lipid dan melalui remodeling lipid di membran lisosom pada akhirnya menyebabkan fosfolipidosis. Apoptosis dapat diinduksi oleh azitromisin konsentrasi tinggi, kemungkinan dengan mengganggu aksi apoptosis yang menghambat molekul Bcl (Parnham *et al.*, 2014).

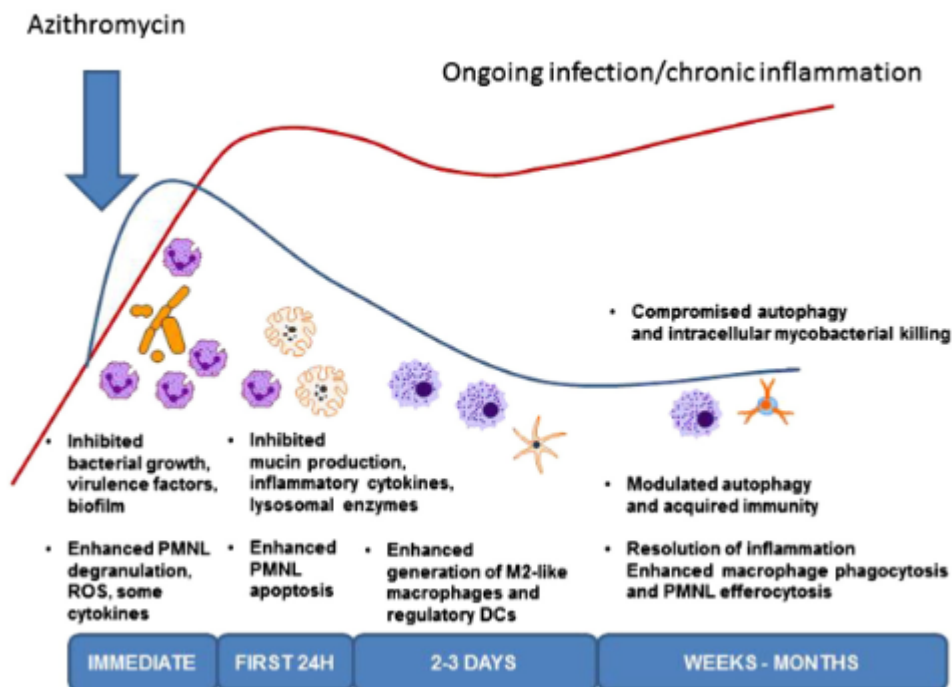
Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek imunomodulator dari azitromisin dan antibiotik makrolida lainnya bervariasi sesuai dengan keberadaan dan fase respon inflamasi. Keadaan aktivasi sel

kekebalan menentukan respons mereka terhadap azitromisin. Jadi, antibiotik makrolida, sebagai suatu kelas, merangsang respon neutrofil dan makrofag pada hewan pengerat yang sehat, tetapi umumnya menghambat respon inflamasi dan leukosit pada model inflamasi eksperimental (Culic, Erakovic and Parnham, 2001). Efek awal terutama stimulasi azitromisin, terutama pada neutrofil, kemungkinan dimediasi oleh interaksi dengan fosfolipid dan Erk1/2, diikuti oleh modulasi selanjutnya dari faktor transkripsi AP-1 dan NFkB (Parnham *et al.*, 2014).

Efek penghambatan tertunda selanjutnya pada fungsi sel kemungkinan terkait dengan akumulasi lisosom dari makrolida, dengan gangguan transportasi protein dan lipid melalui badan Golgi dan efek akhir pada ekspresi reseptor permukaan, termasuk perubahan fenotipe makrofag dan autofagi. Karena azitromisin dapat mendorong pembentukan fenotipe makrofag M2 anti-inflamasi, penting bahwa azitromisin juga mempromosikan resolusi peradangan eksperimental (Legssyer *et al.*, 2006). Berbeda dengan obat anti peradangan lainnya, azitromisin tidak menurunkan sitokin modulatori, IL-10, dalam eksudat. Data ini memperkuat usulan bahwa selain dari efek anti-inflamasi akut pada neutrofil, target utama untuk efek imunomodulator dari azitromisin adalah fagosit mononuklear, yang mendorong fenotipe makrofag M2 yang dapat mengatasi inflamasi atau fenotipe DC regulasi (Parnham *et al.*, 2014).

Sebagai antibakteri berspektrum luas, azitromisin memiliki mekanisme kerja yang sama seperti antibiotik makrolida lainnya dan rentang aktivitasnya diperluas melalui penghambatan penginderaan kuorum bakteri dan biofilm. Akumulasi lebih efektif daripada makrolida lain dalam sel, terutama fagosit yang

bersirkulasi, itu dikirim dalam konsentrasi tinggi ke tempat infeksi. Fitur penting tersebut dikombinasikan dengan waktu paruh azitromisin plasma yang diperpanjang, memungkinkan pemberian dosis tunggal yang efektif untuk infeksi bakteri akut (Parnham *et al.*, 2014).



Gambar 3. Aksi azitromisin
Berdasarkan kondisi infeksi dan inflamasi

Sumber: Parnham *et al.*(2014).

2.4.3 Efikasi azitromisin

Penelitian yang dilakukan oleh Geisler *et al.* (2015) dalam konteks populasi tertutup yang menerima pengobatan langsung untuk infeksi klamidia urogenital, efikasi azitromisin adalah 97%. Data farmakokinetik yang tersedia untuk azitromisin dalam jaringan serviks menunjukkan bahwa azitromisin harus tetap pada tingkat yang cukup tinggi untuk membunuh klamidia hingga 14 hari setelah dosis tunggal 1 gram (Worm and Osterlind, 1995). Namun, tidak ada data farmakokinetik yang tersedia untuk azitromisin di jaringan rektal dan

mengingat bahwa mikrobioma dan respon imun di mukosa rektal mungkin lebih lemah dibandingkan yang diamati di serviks dan vagina, obat-obatan seperti anti-retroviral telah terbukti memiliki afinitas yang sangat berbeda untuk jaringan vagina dan rektal (Heiligenberg *et al.*, 2013). Ada kekhawatiran yang meningkat tentang efikasi pengobatan untuk klamidia rektal, ada kemungkinan bahwa azitromisin memiliki tindakan antimikroba yang berbeda di rektum.

Azitromisin dengan cepat diserap dari saluran pencernaan setelah pemberian oral, dengan konsentrasi serum azitromisin pada tingkat tertinggi 3-4 jam kemudian. Azitromisin kemudian dikirim ke jaringan intraseluler yang menghasilkan konsentrasi jaringan yang tinggi. Dalam jaringan, azitromisin dilepaskan secara perlahan, menghasilkan waktu paruh eliminasi fase terminal yang panjang, sehingga cocok untuk digunakan sebagai pengobatan dosis tunggal. Azitromisin dosis tunggal 1 gram telah dilaporkan sama efektifnya dengan rejimen 7 hari obat lain, seperti doksisisiklin, untuk pengobatan klamidia genital dan merupakan pengobatan lini pertama yang paling banyak direkomendasikan untuk infeksi klamidia genital (Lau and Qureshi, 2002).

Penelitian lain melaporkan bahwa dosis tunggal 2 g azitromisin dapat mengobati *N. gonorrhoeae* mencapai 93,8% pada pria dengan uretritis gonokokal. Regimen ini juga dapat mengobati penyakit dengan infeksi *C. trachomatis* bersamaan dan infeksi oleh mikoplasma genital (Yasuda *et al.*, 2014). Hasil serupa dilaporkan bahwa semua koinfeksi *C. trachomatis* disembuhkan dengan 2 g azitromisin (Rob *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya menambahkan bahwa sebanyak 72,3% pasien dengan koinfeksi *C. trachomatis* sulit disembuhkan dengan azitromisin 1 g (Kong *et al.*, 2019).

2.5. Uji Kepekaan Antimikroba

Uji kepekaan terhadap antimikroba pada dasarnya merupakan penentuan bakteri penyebab penyakit yang menunjukkan resistensi terhadap antimikroba yang diuji. Kemampuan suatu antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri secara *in vitro* dapat digunakan sebagai antimikroba untuk pengobatan suatu penyakit. Pengujian dilakukan pada kondisi standar yang berpedoman pada *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (Hollander *et al.*, 1998).

Resistensi obat telah menjadi ancaman global yang, jika tidak ditangani, dapat mengembalikan kita ke era pra antibiotik (Mahajan *et al.*, 2013). Secara umum, resistensi seperti yang ditentukan oleh penggunaan tes kerentanan *in vitro* hampir selalu merupakan faktor risiko independen untuk kegagalan terapeutik pada pasien dengan infeksi yang diobati dengan agen antimikroba. Artinya, penggunaan antimikroba yang telah ditentukan di laboratorium agar lebih aktif selalu dikaitkan dengan tingkat respons yang lebih tinggi terhadap terapi daripada penggunaan agen dengan aktivitas yang berkurang (Doern and Brecher, 2011). Hal ini karena meskipun kondisi pemeriksaan *in vitro* telah distandarkan, namun tidak ada kondisi *in vitro* yang menggambarkan kondisi yang sama dengan *in vivo* tempat yang sebenarnya terjadi infeksi (Hollander *et al.*, 1998).

Hasil aktivitas *in vitro* dari azithromycin dan eritromisin terhadap *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. dan *Mobiluncus* spp. dibandingkan. *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. dan *Haemophilus ducreyi* sangat rentan terhadap kedua antibiotik tetapi azitromisin lebih efektif secara keseluruhan mikroorganisme (Jones, Kinghorn and Duerden, 1988).

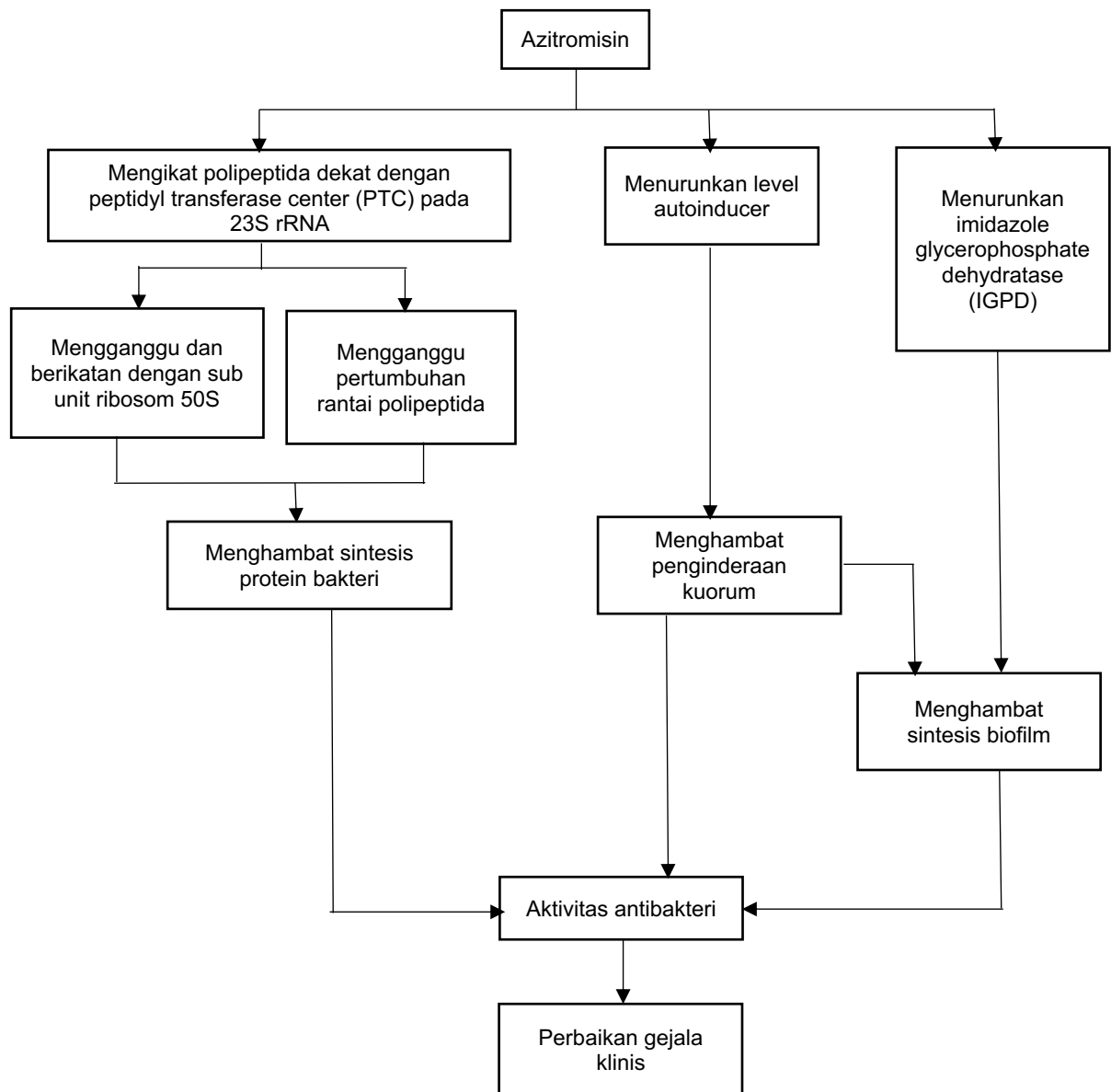
Dalam penelitian untuk menentukan efektivitas berbagai regimen dosis untuk eritromisin dan azitromisin terhadap empat pneumokokus dengan kerentanan yang berbeda terhadap penisilin dalam model farmakokinetik in vitro dan model peritonitis tikus menunjukkan bahwa azitromisin yang diberikan sebagai satu dosis secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dibandingkan dengan semua rejimen lainnya. Kelangsungan hidup berbanding terbalik dengan jumlah dosis terbagi yang diberikan (Meerwein *et al.*, 2020). Hasil perbandingan pengujian kepekaan antibiotik secara in vitro dan in vivo. Pengamatan bakteriologis In vivo jenis ini juga dapat diambil sebagai bukti kepekaan. Spesies yang ditekan secara in vivo dengan dosis umum dari promotor pertumbuhan dapat dikatakan secara alami atau secara intrinsik sensitif terhadap agen tersebut. Tingkat sensitivitas in vitro, serupa dengan yang diamati pada galur atau spesies yang telah dibuktikan pada uji in vivo (Devriese and Dutta, 1981).

Adanya resistensi bakteri penyebab duh genital terhadap Azitromisin telah dilaporkan sebelumnya oleh Cakan *et al.* (2003) melalui pengujian in vitro dari 647 pasien dengan duh genital. Uji kepekaan antibiotik dilakukan terhadap 30 jenis pertumbuhan *Ureaplasma urealyticum*. Uji kepekaan antibiotik dilakukan dengan metode E-test dan pengenceran agar. Semua *Ureaplasma urealyticum* sensitif terhadap azitromisin (MIC 14 µg/ml). Naznin *et al.* (2018) melakukan pengujian in vitro dengan menggunakan media agar coklat menggunakan metode difusi cakram Kirby Baeur pada 60 pasien yang dicurigai secara klinis gonore. Isolat *N. gonorrhoeae* dinyatakan resisten terhadap azitromisin sebesar 60%. Kedua penelitian tersebut hanya melakukan pengujian secara in vitro dan membandingkan kepekaan azitromisin

dibandingkan dengan antibiotik lainnya yang digunakan dalam pengobatan duh genital. Sebuah penelitian melaporkan bahwa azitromisin dosis tunggal oral 2 g dapat mengobati pasien laki-laki heteroseksual dengan uretritis, dan sensitif terhadap *Neisseria gonorrhoeae* (Takahashi *et al.*, 2014).

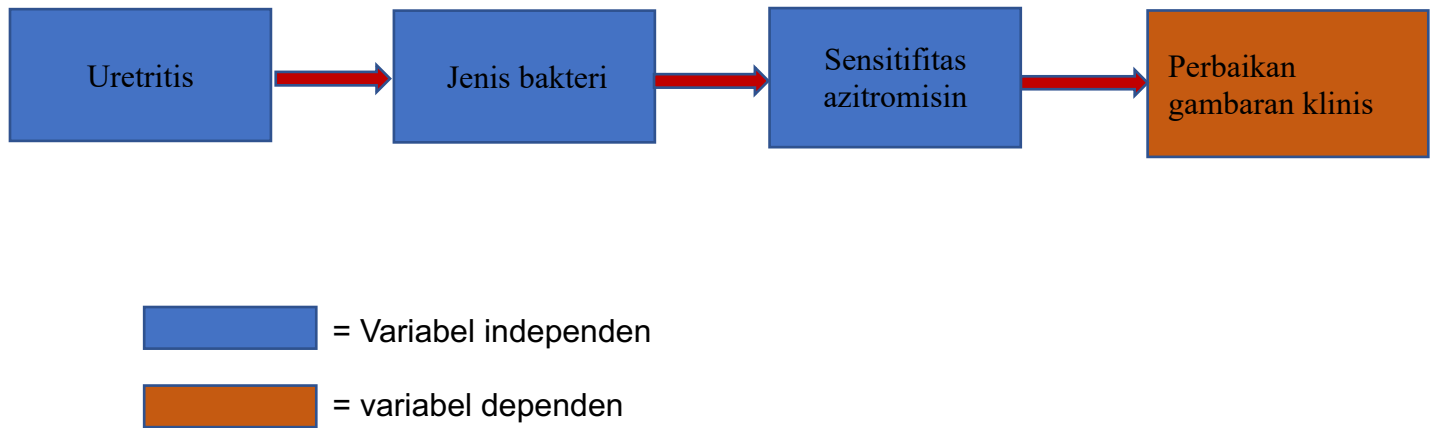
Nepal *et al.* (2019) melaporkan bahwa adanya resistensi *N. gonorrhoeae* terhadap Cefixime, Azithromycin, Cotrimoxazole, Levofloxacin dan Ciprofloxacin pada duh genital laki-laki. Pedoman perawatan duh genital pada laki-laki di Zimbabwe dilakukan dengan memberikan kanamycin (400 mg secara intramuskuler) atau seftriakson (250 mg intramuskuler), ditambah doksisisiklin (100 mg) dua kali sehari secara oral selama 7 hari) atau dosis oral tunggal azitromisin (1,0 g) untuk melawan *N. gonorrhoeae* dan *C. trachomatis*. Pengobatan kombinasi dirancang untuk menyediakan rejimen 2 obat untuk mengobati gonore, sebuah strategi yang mengurangi pemilihan strain *N. gonorrhoeae* yang semakin resisten (Rietmeijer *et al.*, 2018). Penggunaan azitromisin dengan dosis 2 g dilaporkan menyebabkan resistensi pada 7,1 % isolat pada tahun 2015 dan 7,9% isolat pada tahun 2014, dan 0,2% isolat menunjukkan resistensi azitromisin tingkat tinggi (MIC 256 mg/L) pada pengobatan *N. gonorrhoeae* (Cole *et al.*, 2017).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep