

**STUDI PERBANDINGAN ANTARA PEMBERIAN CIPROFLOXACIN
DOSIS TUNGGAL DENGAN CIPROFLOXACIN DOSIS TERBAGI
TERHADAP TIMBULNYA RESISTENSI PADA PENGOBATAN GONORRHOEA**

F. Y. Widodo

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRAK

Akhir-akhir ini dijumpai adanya resistensi pada penggunaan ciprofloxacin dosis tunggal sebagai terapi gonorrhoea, sehingga perlu dipikirkan penggunaan obat yang lain sebagai alternatif. Penelitian ini bertujuan ingin mengetahui efektifitas penggunaan obat ciprofloxacin dosis terbagi (2 X 500 mg. selama 5 hari) untuk mencegah terjadinya resistensi penyakit gonorrhoea. Dari hasil penelitian ini dapat dilihat, bahwa pemberian terapi Ciprofloxacin dosis terbagi (2 X 500 mg per hari sd 5 hari) untuk penderita urethriris gonorrhoea, ternyata secara signifikan menunjukkan hasil yang lebih baik apabila dibandingkan dengan pemberian dosis tunggal sebesar 1500 mg.

Keywords: CIPROFLOXACIN, GONORRHOEA, DOSIS TERBAGI.

**COMPARATIVE STUDY BETWEEN GIVING CIPROFLOXACIN
SINGLE DOSE WITH DIVIDED DOSES CIPROFLOXACIN
ON THE TREATMENT GONORRHOEA EMERGENCE OF RESISTANCE**

F. Y. Widodo

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRACT

Recently encountered the resistance to the use of single-dose ciprofloxacin as therapy gonorrhea, so it must consider the use of other drugs as an alternative. This study aims to find out the effectiveness of the drug ciprofloxacin divided doses (2 X 500 mg. for five days) to prevent gonorrhea disease resistance. From the results of this study can be seen, that the administration of Ciprofloxacin therapy divided doses (2 X 500 mg per day up to 5 days) for patients urethriris gonorrhoea, it shows significantly better results when compared with single dose of 1500 mg.

Keywords: CIPROFLOXACIN, GONORRHOEA, DIVIDED DOSES.

I. PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang.

Akhir-akhir ini, jumlah penderita penyakit menular seksual di berbagai tempat meningkat dengan pesat. Di Indonesia, data-data terinci mengenai insiden penyakit-penyakit kelamin khususnya, dan penyakit-penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual pada umumnya, masih sulit diperoleh, kecuali data-data yang berasal dari klinik-klinik umum. Disamping itu, data-data yang telah dilaporkan tidak menggambarkan data yang sesungguhnya. Hal tersebut disebabkan antara lain oleh karena (1,2) :

- Banyak kasus yang tidak dilaporkan, karena belum ada undang-undang yang mengharuskan melaporkan setiap kasus baru penyakit menular seksual yang ditemukan.
- Bila ada laporan, sistem pelaporan yang berlaku belum seragam.

- Fasilitas diagnostik yang ada sekarang ini kurang sempurna sehingga seringkali terjadi kesalahan diagnostik serta penanganannya.
- Banyak kasus yang asimtomatik (tanpa gejala yang khas, atau tidak terasa mengidap penyakit), terutama pada penderita wanita.
- Pemantauan terhadap penyakit menular seksual ini belum berjalan dengan baik, seperti apa yang diharapkan.

Secara keseluruhan dapat dilihat bahwa banyak faktor dapat mempengaruhi meningkatnya insiden penyakit menular seksual ini, antara lain (1,2):

- Perubahan demografik secara luar biasa:
 - a. Peledakan jumlah penduduk.
 - b. Pergerakan (mobilitas) masyarakat yang bertambah,

dengan berbagai alasan, misalnya karena pekerjaan, liburan, pariwisata, rapat/kongres, seminar dan lain-lain.

c. Kemajuan sosial ekonomi, terutama dalam bidang industri, menyebabkan lebih banyak kebebasan sosial dan lebih banyak waktu yang terluang.

- Perubahan sikap dan tindakan akibat perubahan demografik ini, terutama perubahan pengertian dalam bidang agama dan moral.
- Kelalaian beberapa negara dalam pemberian pendidikan kesehatan dan pendidikan seks khususnya.
- Fasilitas kesehatan yang kurang memadai, terutama fasilitas laboratorium dan klinik pengobatan penyakit menular seksual.

Peningkatan prevalensi dari penyakit ini juga akan berdampak pada perilaku hidup sehat dari masyarakat, dimana akan terjadi peningkatan penggunaan antibiotika

secara luas, serta pemakaian antibiotika yang irrasional. Akibat pemakaian obat-obat antibiotika tanpa petunjuk yang sebenarnya, maka bisa timbul "resistensi" kuman terhadap beberapa macam antibiotika (1,2).

Disamping itu, juga akan terjadi peningkatan penyalahgunaan pemakaian alat-alat kontrasepsi, karena pada diri penderita akan timbul suatu perasaan yang aman dengan pemakaian alat kontrasepsi tersebut, dimana alat kontrasepsi dipakai sebagai alat untuk mencegah penularan dari penyakit menular seksual (1,3). Dari data yang diambil dari para konsumen pekerja seks komersial, ternyata hampir 100 % menyatakan bahwa mereka mengetahui alat kontrasepsi kondom dapat digunakan untuk mencegah penularan penyakit menular seksual (3).

Menurut hasil pengamatan para ahli, tidak dapat dipungkiri bahwa gonorrhoea merupakan penyakit menular seksual yang menduduki peringkat urutan teratas dengan insiden terbanyak, dibandingkan dengan penyakit yang lain (2, 4, 5).

Tabel 1. Distribusi pola penyakit menular seksual selama 5 tahun di Rumah Sakit dr. Kariadi, Semarang.

No.	Jenis Penyakit	Wanita	Pria	Jumlah	%
1.	Urethritis non spesifik	267	262	529	21.03
2.	Gonorrhoea	74	403	477	18.97
3.	Kandidiasis	416	19	435	17.28
4.	Kond. Akuminata	150	93	243	9.66
5.	V. bakterial	154	-	154	6.12
6.	Trikomoniasis	88	-	88	3.50
7.	Herpes genitalis	30	36	66	2.62
8.	Sifilis	32	31	64	2.50
9.	Bartolinitis	48	-	48	1.91
10.	Ulkus molle	10	13	23	0.91
11.	M. kontagiosum	7	-	7	0.28
12.	Lain-lain	283	100	383	15.22

(tabel dikutip dari kepustakaan 6)

Sebegitu jauh, penicillin dan derivat-derivatnya masih merupakan antibiotika pilihan dalam pengobatan gonorrhoea. Namun, penggunaan obat ini dibatasi oleh berbagai faktor. Telah dilaporkan oleh beberapa pengamat terjadinya berbagai kasus alergi obat, sampai dengan berakibat timbulnya syok anafilaktik yang bahkan dapat menjadi fatal. Dari tahun ke tahun, kasus-kasus tersebut semakin meningkat saja. Peningkatan terjadinya insiden komplikasi semacam itu mungkin disebabkan oleh berkembangnya metode pemeriksaan yang lebih peka dalam menemukan penderita yang alergi, mungkin juga karena semakin banyaknya

masyarakat umum yang mengalami kontak dengan penicillin atau derivatnya-derivatnya (4, 5).

Dipihak lain, dilaporkan juga peningkatan jumlah strain kuman gonococcus yang kurang sensitif terhadap penicillin. Desensitifitas tersebut timbul akibat penggunaan antibiotika ini yang tidak mengikuti aturan pemakaian yang ada, sehingga banyak kuman gonococcus yang dapat bertahan hidup dengan cara memproduksi enzim beta-laktamase yang mampu untuk menghancurkan penicillin tersebut (1, 4)

Kenyataan-kenyataan tersebut diatas

memaksa para ilmuwan untuk terus menerus mencari bahan-bahan antibiotika dan kemoterapi alternatif sebagai pengganti penicillin. Ciprofloxacin adalah salah satu alternatif yang cukup bisa diandalkan, dan telah terbukti secara klinis maupun laboratoris merupakan antibiotika yang cukup efektif dan dapat diterima sebagai pengganti penicillin. Keuntungan lain dari ciprofloxacin adalah pemberiannya yang hanya sekali saja ("single dose") dengan dosis yang relatif rendah (250 – 500 mg.), maka efek samping obat terhadap tubuh dapat ditekan seminimal mungkin (5, 7).

I. 2. Permasalahan.

Telah diketahui bahwa ciprofloxacin dosis tunggal 250 – 500 mg. dapat dipakai sebagai terapi yang efektif untuk menyembuhkan penyakit gonorrhoea. Selain itu juga diketahui bahwa ciprofloxacin memiliki efek samping yang sangat minimal. Namun, sehubungan dengan hal-hal tersebut diatas, timbul permasalahan sebagai berikut:

- Akhir akhir ini dijumpai adanya resistensi pada penggunaan ciprofloxacin dosis tunggal sebagai terapi gonorrhoea, sehingganya perlu dipikirkan penggunaan obat yang lain sebagai alternatif (8).
- Penggunaan ciprofloxacin ternyata masih tetap disukai oleh para klinisi, karena obat tersebut telah terbukti memiliki efek samping yang rendah apabila dibandingkan dengan obat-obat antibiotika yang lain. Oleh karena itu, perlu dicoba suatu cara yang lain, yaitu dengan mempergunakan dosis terbagi selama beberapa hari untuk mengatasi permasalahan timbulnya resistensi penyakit gonorrhoea tersebut

II. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

II. 1. Tujuan Penelitian.

Tujuan penelitian ini adalah ingin mengetahui efektifitas penggunaan obat ciprofloxacin dosis terbagi (2 X 500 mg. selama 5 hari) untuk mencegah terjadinya resistensi penyakit gonorrhoea, dibandingkan dengan penggunaan ciprofloxacin dosis tunggal (1 X 1500 mg.)

II. 2. Manfaat Penelitian.

Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat diketahui pengaruh pemberian ciprofloxacin dosis terbagi terhadap timbulnya resistensi penyakit gonorrhoea dibandingkan dengan penggunaan

dosis tunggal, sehingga dapat dipakai untuk memberikan pertimbangan pemanfaatan ciproloxacin dosis terbagi untuk mengelola penderita gonorrhoea.

III. TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS

III. 1. Tinjauan Pustaka.

III. 1. 1. Gonorrhoea.

III. 1. 1. 1. Pendahuluan.

Gonorrhoea merupakan penyakit yang mempunyai insidens yang tinggi diantara penyakit menular seksual. Pada pengobatannya terjadi pula perubahan karena sebagian disebabkan kuman *Neisseria gonorrhoea* yang telah resisten terhadap penicillin, dan disebut *Penicillinase Producing Neisseria Gonorrhoea (PPNG)*. Kuman ini meningkat baik kualitas maupun kuantitasnya di banyak negara, termasuk Indonesia (5).

Pada umumnya, penularannya melalui hubungan kelamin, yaitu secara genito-genital, oro-genital dan ano-genital. Tetapi disamping itu juga bisa terjadi secara manual melalui alat-alat, pakaian, handuk, termometer, dan sebagainya. Oleh karena itu, secara garis besar dikenal gonorrhoea genital dan gonorrhoea ekstra genital (4, 5).

III. 1. 1. 2. Definisi.

Gonorrhoea adalah penyakit kelamin, yang pada pria permulaannya keluar nanah dari orifisium urethrae eksterna, dan pada wanita biasanya tanpa gejala, hanya kadang-kadang nanah keluar dari introitus vagina (D). Gonorrhoea dalam arti luas mencakup semua penyakit yang disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoea* (4, 5).

III. 1. 1. 3. Etiologi.

Penyebab gonorrhoea adalah kuman gonokokus yang ditemukan oleh Neisser pada tahun 1879 dan baru diumumkan pada tahun 1882. Kuman tersebut termasuk dalam grup *Neisseria* dan dikenal ada 4 spesies, yaitu *N. gonorrhoea* dan *N. meningitidis* yang bersifat patogen, dan *N. catarrhalis* dan *N. pharyngis sicca* yang bersifat komensal. Keempat spesies ini sukar dibedakan kecuali dengan tes fermentasi (4, 5).

Gonokokus termasuk golongan diplokokus berbentuk seperti biji kopi berukuran lebar 0.8 u dan panjang 1.6 u, bersifat tahan asam (3,9). Adapun ciri-ciri yang lain secara mikrobiologis dari kuman ini ialah (4, 5):

- Pada sediaan langsung dengan pewarnaan Gram bersifat "Gram negatif".
- Pada sediaan tersebut kuman terlihat di dalam maupun di luar lekosit.
- Tidak tahan lama di udara bebas.

- Cepat mati dalam keadaan kering.
- Tidak tahan suhu diatas 39° C.
- Tidak tahan terhadap zat desinfektan.

Secara morfologik, kuman gonococcus ini terdiri dar 4 tipe. Tipe 1 dan 2 memiliki fili dan bersifat “virulen”, sedangkan tipe 3 dan 4 tidak memiliki fili dan bersifat “non-virulen”. Fili tersebut akan melekat pada mukosa epitel saluran urogenital, dan akan menimbulkan reaksi radang (4, 5).

Daerah yang paling mudah terinfeksi adalah daerah yang memiliki struktur mukosa epitel “kuboid” atau “lapis gepeng”, yang belum berkembang (immature), yakni pada vagina seorang wanita sebelum pubertas (4, 5).

III. 1. 1. 4. Gejala Klinis.

Masa inkubasi dari kuman ini sangat singkat. Pada pria pada umumnya bervariasi antara 2 hari sampai dengan 5 hari, kadang-kadang dapat lebih lama lagi. Hal ini disebabkan karena penderita telah mengobati dirinya sendiri, tetapi dengan dosis yang tidak mencukupi. Hal lain ialah tidak adanya gejala yang jelas atau sangat samar, sehingga tidak diperhatikan oleh penderita. Pada wanita, masa inkubasi sangat sulit ditentukan, karena pada wanita sering kali penyakit ini tidak menunjukkan gejala apapun (asimtomatik) (4, 5, 9).

Gambaran klinis dan komplikasi gonorrhoea sangat erat hubungannya dengan susunan anatomi dan faal genitalia. Oleh karena itu, perlu pengetahuan susunan anatomi genitalia pria dan wanita (4, 5). Disamping itu, kelainan yang timbul bisa saja tergantung cara penderita melakukan hubungan kelamin. Apabila penularan terjadi bila berhubungan kelamin secara genitogenital, maka akan terjadi penyakit pada organ-organ seksual. Apabila hubungan kelamin dilakukan dengan cara genito-anal atau genito-oral, maka penyakit ini juga bisa menyerang daerah yang bersangkutan, yaitu berupa proktitis, orofaringitis atau konjungtivitis (5).

Pada penderita pria, setelah masa inkubasi tercapai, akan timbul gejala radang pada urethra (urethritis). Mula-mula penyakit ini akan menimbulkan rasa gatal pada orifisium urethrae eksterna dan sepanjang urethra. Kemudian selanjutnya akan timbul keluhan-keluhan subyektif sebagai berikut (4, 5, 9):

- Rasa panas di bagian distal urethra dan orifisium urethrae eksterna.
- Disuria (kencing terasa sakit).
- Polakisuria.
- Keluar “sekret mukopurulen” dari ujung orifisium urethrae eksterna

(ecoulement), kadang-kadang disertai keluarnya darah.

- Perasaan nyeri saat ereksi dan “disparenia” (nyeri saat bersanggama).

Pada pemeriksaan klinis, dengan inspeksi akan nampak orifisium urethrae eksternum mengalami pembengkakan dan bersarna kemerahan (eritematosa). Hal ini disebut ektropion urethrae. Selain itu nampak pula keluarnya sekret yang bersifat mukopurulen (lendir yang mengandung nanah), yang disebut “ecoulement”. Pada beberapa kasus dapat terjadi pembesaran kelenjar getah bening inguinal, baik unilateral atau bilateral (4, 5, 9)

Gambar 1. Ecoulement



(gambar diambil dari kepustakaan 5)

Apabila penyakit urethritis gonorrhoea ini tidak diobati, maka akan timbul komplikasi-komplikasi secara kontinuitatum (berurutan) sesuai dengan anatomi dari traktus urogenital (9).

Pada wanita, seperti telah diuraikan diatas, biasanya penyakit ini jarang sekali menunjukkan gejala, baik secara subyektif (yang dirasakan oleh penderita) atau secara obyektif (tidak tampak saat diperiksa oleh tenaga medis). Kadang-kadang, penyakit ini bisa saja dijumpai saat penderita memeriksakan kehamilan, atau saat melakukan pemerik-saan Keluarga Berencana. Hal ini karena secara anatomis dan fisiologis alat kelamin wanita berbeda dengan pria. Apabila terdapat gejala, maka mula-mula penderita akan mengalami radang pada serviks uteri (servisititis), dari vagina akan tampak mengalir keluar cairan yang bersifat mukopurulen (gejala keputihan) dan mengandung banyak kuman gonococcus. Pada pemeriksaan, serviks uteri tampak merah dengan erosi dan sekret mukopurulen. Sekret mukopurulen akan tampak lebih banyak apabila disertai dengan vaginitis akibat infeksi *Trikomonas vaginalis* (5).

III. 1. 1. 5. Komplikasi.

Seperti telah diuraikan diatas, penyakit ini, khususnya pada pria akan menunjuk-kan gejala awal sebagai penyakit urethritis anterior. Apabila penyakit ini berlanjut, akan menunjukkan komplikasi-komplikasi sebagai berikut:

A. Tysonitis.

Kelenjar Tyson adalah kelenjar yang menghasilkan smegma. Infeksi biasanya terjadi pada penderita dengan preputium yang sangat panjang (tidak circumsisi) dan kebersihan kurang baik. Diagnosis dibuat berdasarkan ditemukannya butiran pus atau pembengkakan pada daerah frenulum yang nyeri tekan. Bila duktus tertutup akan timbul abses dan merupakan sumber infeksi laten (4, 5, 9).

B. Paraureteritis.

Sering ditemukan pada penderita dengan orifisium uretra eksternum terbuka, atau pada hipospadia. Infeksi pada duktus ditandai dengan butir pus pada kedua muara parauretra (4, 5, 9).

C. Littritis.

Tidak ada gejala khusus, hanya pada urine ditemukan benang-benang atau butir-butir. Bila salah satu saluran tersumbat, dapat terjadi abses folikular. Diagnosis ditegakkan dengan uretroskopi (4, 5, 9).

D. Cowperitis.

Bila hanya duktus yang terkena, biasanya tanpa gejala. Kalau infeksi terjadi pada kelenjar Cowper, dapat terjadi abses. Keluhan berupa nyeri dan adanya benjolan pada daerah perineum disertai rasa penuh dan panas, nyeri pada waktu defekasi, dan disuria. Jika tidak diobati, abses akan pecah melalui kulit perineum, uretra, atau rektum, dan mengakibatkan proktitis (4, 5, 9).

E. Prostatitis.

Gejala Prostatitis akut adalah adanya rasa sakit pada daerah perineum dan supra pubis, disertai malese, demam, disuri, hematuri dan bahkan obstipasi. Pada pemeriksaan teraba pembesaran kelenjar Prostat dengan konsistensinya kenyal, disertai rasa nyeri tekan, dan akan didapatkan fluktuasi bila timbul abses. Abses ini bila tidak diobati dapat menimbulkan proktitis (4, 5, 9).

F. Vesikulitis

Radang bisa meluas sampai Vesika seminalis dan Duktus ejakulatoris. Gejala mirip dengan Prostatitis. Pada pemeriksaan melalui Rektum, dapat diraba pembengkakan Vesika seminalis memanjang diatas Prostat (4, 5, 9).

G. Epididimitis

Biasanya terjadi unilateral, disertai Deferenitis, timbul akibat trauma Uretra posterior akibat salah penanganan atau akibat kesalahan penderita sendiri. Epididimitis dan Testis

membengkak dan teraba panas, pada pemeriksaan akan didapatkan adanya nyeri tekan. Epididimitis bilateral bisa mengakibatkan sterilitas (4, 5, 9).

III. 1. 1. 6. Diagnosis.

Diagnosis dapat ditegakkan atas dasar Anamnesis, Pemeriksaan Klinis, dan Pemeriksaan Pembantu sebagai berikut (4, 5, 9):

A. Sediaan Langsung

Pada sediaan langsung dengan pewarnaan Gram dapat ditemukan Gonokokus Gram Negatif, intraseluler dan ekstraseluler.

B. Kultur

Dua macam media yang dipakai:

1. Media transport, misalnya Media Stuart dan Media Transgrow
2. Media Pertumbuhan, misalnya McLeod's Chocolate Agar dan Media Thayer Martin.

C. Tes Definitif, terdiri dari Tes Oksidasi dan Tes Fermentasi

D. Tes Beta-Laktamase

E. Tes Thompson

III. 1. 1. 7. Pengobatan

Prinsip terapi Penyakit Gonore ialah dengan dosis besar dan diberikan secara single-dose. Pilihan pengobatan perlu memperhatikan (4, 5, 7, 9):

- efektifitas
- harga
- efek toksik minimal

Macam-macam obat yang bisa dapat dipakai adalah (4, 5, 9):

1. Penisilin

Yang efektif ialah Penisilin G Prokain Akuat. Dosis 4,8 juta unit ditambah 1 g

Probenecid. Kontraindikasinya ialah alergi Penisilin.

2. Ampisilin dan Amoksisilin

Dosis Ampisilin ialah 3,5 g ditambah 1 g Probenecid, dan Amoksisilin adalah 3 g ditambah 1 g Probenecid. Untuk daerah endemis Neisseria Gonorrhoeae Penghasil Penisilinase, obat ini tidak dianjurkan.

3. Sefalosporin.

Sefriakson (generasi ke 3) cukup efektif dengan dosis 250 mg i.m. Sefoperazon dengan dosis 0.50 g sampai 1 g juga cukup efektif.

4. Spektinomisin

Dosisnya ialah 2 g i.m. Baik untuk yang alergi Penisilin, dan yang mengalami kegagalan dengan terapi Penisilin.

5. Kanamisin
Dosisnya 2 g i.m. Baik untuk yang alergi Penisilin dan yang mengalami kegagalan dengan terapi Penisilin.

6. Tiamfenikol
Dosisnya 3,5 g diberikan secara per-oral. Angka kesembuhan mencapai 97 %.

7. Kuinolon
Keuntungan dari obat ini ialah dapat diberikan per-oral dengan dosis yang relatif rendah, sehingga jarang timbul efek samping (7).
Dari golongan Kuinolon, obat yang menjadi pilihan adalah:

- Ofloksasin 400 mg single-dose
- Siprofloksasin 250 mg - 500 mg single-dose
- Norfloksasin 800 mg single-dose

Obat dosis tunggal yang tidak efektif lagi ialah Tetrasiklin, Spiramisin dan Streptomisin

Ciprofloxacin adalah antibiotika yang termasuk dalam golongan Kuinolon, yang merupakan suatu preparat sintetis. Obat ini memiliki spectrum antimikrobia yang luas sekali, serta memiliki aktifitas yang tinggi pada pemberian per oral untuk mengobati berbagai macam penyakit infeksi. Disamping itu, Ciprofloxacin memiliki efek samping yang relatif sangat ringan, serta sedikit sekali menjadi resisten terhadap kuman (7).

Ciprofloxacin diabsorpsi sangat baik setelah pemberian per oral, dan secara luas didistribusikan ke seluruh tubuh, kemudian diekskresikan melalui urine dalam jumlah tertentu. Obat ini mengalami metabolisme di dalam hepar (7).

Efek samping penggunaan obat ini sangat jarang, namun bisa bertinteraksi dengan Theofilin, yaitu dengan menghambat metabolisme Theofilin, serta dapat meningkatkan konsentrasi Methylxanthine (7).

Ciprofloxacin tersedia dalam bentuk tablet 250 mg., 500 mg., dan 750 mg. Dosis yang lazim untuk berbagai macam infeksi adalah 250 mg - 500 mg setiap kali minum, sebanyak 2 kali dalam sehari. Untuk Gonorrhoea, dosis yang dianjurkan adalah 250 mg sampai dengan 500 mg sebagai dosis tunggal (4, 5, 7)

III. 2. HIPOTESIS

Sebelum menginjak pada hipotesis, perlu kiranya terlebih dahulu ditetapkan definisi operasional sebagai berikut:

- Dosis tunggal, adalah cara pemberian obat sekali minum saja.
- Dosis terbagi, adalah cara pemberian obat dengan beberapa kali minum per hari, selama beberapa hari.

- Resistensi, adalah penderita tidak sembuh, penyakitnya masih tetap ada setelah pengobatan, kemudian dibuat diagnosa kembali saat control.
- Sembuh: penderita dinyatakan telah sembuh apabila pada saat control kembali telah terbukti sembuh secara klinis, tidak terdapat lagi tanda dan gejala gonore.

Berdasarkan definisi operasional dan landasan teori yang telah diuraikan diatas, serta mengingat tujuan penelitian, maka dapat dirumuskan hipotesis kerja sebagai berikut:

“Terdapat perbedaan efektifitas antara pemberian Ciprofloxacin dosis tunggal dengan pemberian Ciproloxacin dosis terbagi terhadap resistensi pada pengobatan gonore”

IV. BAHAN DAN METODE PENELITIAN

IV. 1. BAHAN PENELITIAN

IV. 1. 1. Orang Coba

Orang coba adalah penderita yang datang ke tempat praktek dengan kriteria:

Jenis kelamin: Pria

Umur : 18 – 45 tahun

Diagnosa gonorrhoea ditegakkan secara klinis dan laboratoris.

Diagnosis klinis:

Anamnesis: - keluhan kencing sakit, kencing perih, kencing panas dsb.

- keluar cairan kental (nanah) dari saluran kencing

- melakukan hubungan seks dengan pekerja seks komersial atau

wanita lain 3 hari sampai dengan 2 minggu sebelum sakit.

Pemeriksaan Klinis:

- Orifisium urethrae externum oedem dan hyperemia.

- Sekret mukopurulen keluar dari orificium urethrae externa

Pemeriksaan laboratoris yang dikerjakan adalah dengan pengambilan sampel dari sekret yang keluar dari orifisium urethrae externum, dibuat preparat direk, selanjutnya dicat memakai metode Gram, kemudian kuman dilihat dengan mikroskop. Disamping itu kuman ditanam pada media Thayer-Martin. Diagnosis ditegakkan bila nampak kuman diplococcus Gram negatif, ekstraseluler/intraseluler, dan kuman bisa tumbuh pada media Thayer-Martin.

Perlakuan diberikan dengan membagi orang coba menjadi 2 kelompok:

1. Kelompok perlakuan I : diberi Ciprofloxacin dosis tunggal 1500 mg

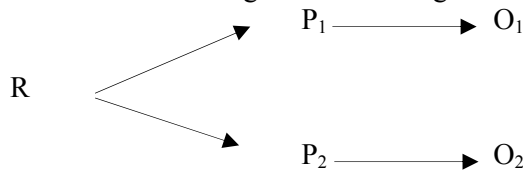
2. Kelompok perlakuan II : diberi Ciprofloxacin dosis terbagi 2 X 500 mg 5 hari

IV. 1. 2. Obat

Ciprofloxacin yang dipakai adalah merk "B" yang diproduksi oleh pabrik farmasi "S". Sediaan yang dipakai adalah tablet 500 mg, baik untuk perlakuan I maupun perlakuan II

IV. 1. 3. Pemeriksaan Resistensi

Orang coba diberi terapi perlakuan yang telah ditetapkan, kemudian diminta untuk datang kembali (kontrol) pada hari ke 3 setelah



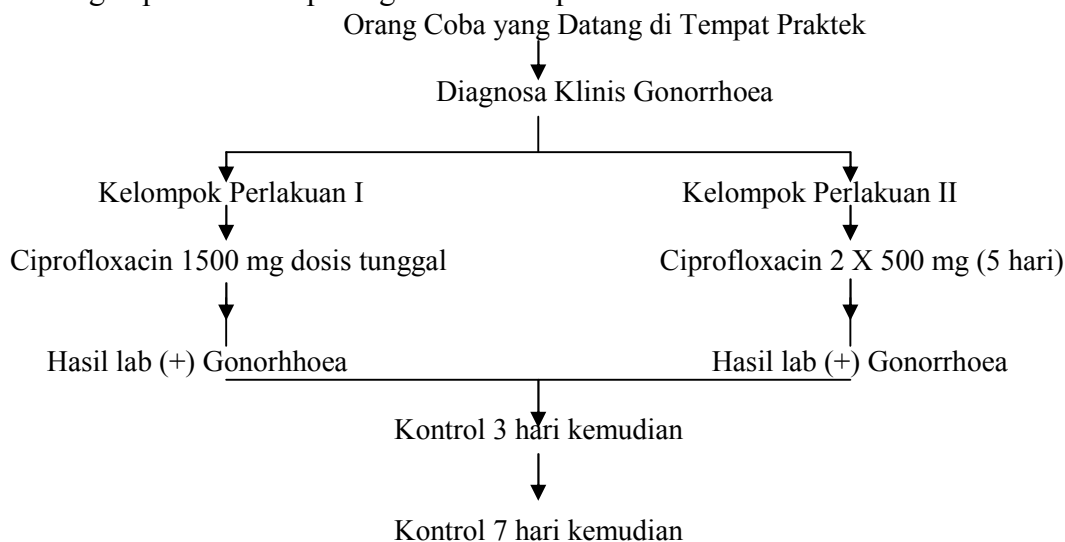
R : Cara pengambilan sample secara random
 P₁, P₂ : Kelompok Perlakuan I dan II
 O₁, O₂ : Pemeriksaan Kelompok Perlakuan I dan II

Sampel ditentukan dengan cara Simple Random Sampling (11), dan besarnya sample untuk tiap kelompok adalah sebanyak 16 orang (8).

IV. 2. 1. Prosedur Penelitian.

Orang coba (penderita/pasien) yang datang dilakukan diagnosa secara klinis, apabila dicurigai menderita gonorrhoea, maka dilakukan uji laboratories dengan pengambilan secret dari orificium urethane eksterna dengan menggunakan lidi-kapas steril. Kemudian dibuat preparat direk untuk diwarnai dengan pengecatan Gram, serta ditanam pada media Thayer-Martin.

Penderita dikelompokkan menjadi 2 kelompok secara random, kelompok I diberi terapi Bagan rancangan penelitian dapat digambarkan seperti berikut:



pengobatan. Penderita saat itu dinyatakan sembuh atau tidak sembuh. Apabila penderita tidak sembuh, maka diperiksa ulang secara klinis dan laboratoris. Bila telah sembuh, penderita diminta datang kembali 7 hari kemudian untuk konfirmasi, saat itu dilakukan pemeriksaan ulang secara klinis.

IV. 2. Metode Penelitian

Metode penelitian yang dipakai adalah Metode Eksperimental. Rancangan penelitian yang dipakai adalah The Post-Test Only Control Group Design (10). Rancangan penelitian dapat digambarkan sebagai berikut

Ciprofloxacin 1500 mg dosis tunggal, kelompok II diberi terapi Ciprofloxacin 2 X 500 mg selama 5 hari. Apabila pada pemeriksaan laboratorium ternyata tidak ditemukan adanya kuman Nisseria gonorrhoea, terapi tetap dilanjutkan, tetapi penderita tersebut tidak dimasukkan sebagai sample penelitian.

Penderita diminta untuk segera datang kontrol kembali setelah 3 hari apabila masih belum sembuh, kemudian dilakukan pemeriksaan secara klinis dan laboratoris kembali seperti diatas. Untuk penderita yang telah sembuh diminta untuk datang kontrol setelah 3 hari dan 7 hari untuk konfirmasi, saat itu dilakukan pemeriksaan klinis saja.

IV. 2. 2. Analisis Statistik.

Data yang diperoleh pada akhir penelitian ini, akan diolah secara statistik dengan Uji Chi Square Test, dengan derajat kemaknaan 5% (11).

V. HASIL PENGAMATAN DAN PEMBAHASAN

V. 1. Hasil Pengamatan

V. 1. 1. Hasil Pemeriksaan Klinis dan Laboratoris
 Hasil Pemeriksaan Klinis dan laboratoris terhadap orang coba sebelum dan sesudah pemberian terapi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5. 1. Perlakuan I (Terapi Ciprofloxacin dosis tunggal 1500 mg)

Nama	Keluhan dan Tanda Sebelum Perlakuan		Keluhan dan Tanda Setelah Perlakuan	
	Pemeriksaan Klinis	Pemeriksaan Lab	Pemeriksaan Klinis	Pemeriksaan Lab
Sd	+	+	-	-
Smn	+	+	-	-
Smj	+	+	-	-
Dm	+	+	-	-
Mm	+	+	-	-
Rtn	+	+	-	-
Mtl	+	+	-	-
Why	+	+	-	-
Stn	+	+	-	-
AW	+	+	-	-
Krn	+	+	+	+
Td	+	+	+	+
Tf	+	+	+	+
Im	+	+	+	+
J	+	+	+	+
Spm	+	+	+	+

Tabel 5. 2. Perlakuan II (Pemberian Ciprofloxacin dosis terbagi 2 X 500 mg selama 5 hari)

Nama	Keluhan dan Tanda Sebelum Perlakuan		Keluhan dan Tanda Setelah Perlakuan	
	Pemeriksaan Klinis	Pemeriksaan Lab	Pemeriksaan Klinis	Pemeriksaan Lab
Jl	+	+	-	-
Sp	+	+	-	-
Ms	+	+	-	-
Spy	+	+	-	-
Yh	+	+	-	-
BS	+	+	-	-
Tw	+	+	-	-
Sf	+	+	-	-
Yy	+	+	-	-
Sdn	+	+	-	-
HS	+	+	-	-
Bg	+	+	-	-
DW	+	+	-	-
Sjw	+	+	-	-
Ks	+	+	-	-
Smd	+	+	+	+

Pada perlakuan I (terapi dengan Ciprofloxacin dosis tunggal 1500 mg) dari 16 orang coba, ternyata terdapat 6 orang coba yang mengalami resistensi (37.50 %). Namun, pada perlakuan II (pemberian Ciprofloxacin dosis terbagi 2 X 500 mg per hari selama 5 hari) dari 16 orang coba, hanya didapatkan 1 orang coba yang mengalami resistensi (6.25 %).

V. 1. 2. Perhitungan Statistik

Jumlah sample (orang coba) total: 16 orang + 16 orang = 32 orang

Resistensi:

Jumlah sample yang mengalami resistensi: 6 orang + 1 orang = 7 orang

Proporsi resistensi : $7/32 \times 100\% = 21.88 \%$

Nilai Ekspekstensi untuk sample perlakuan

I (E_1) : $21.88 \% \times 16 = 3.50$

Nilai Ekspekstensi untuk sample perlakuan

II (E_2) : $21.88 \% \times 16 = 3.50$

Nilai Obyektif untuk sample perlakuan

I (O_1) : 6

Nilai Obyektif untuk sample perlakuan

II (O_2) : 1

Perbedaan pada perlakuan

I (D_1) : $6 - 3.50 = + 2.50$

Perbedaan pada perlakuan

II (D_2) : $1 - 3.50 = - 2.50$

Non Resistensi (sembuh):

Nilai Ekspekstensi untuk sample perlakuan

I (E_3) : $16 - 3.50 = 12.50$

Nilai Ekspekstensi untuk sample perlakuan

II (E_4) : $16 - 3.50 = 12.50$

Nilai Obyektif untuk sample perlakuan I (O_3) : $16 - 6 = 10$

Nilai Obyektif untuk sample perlakuan II (O_4) : $16 - 1 = 15$

Perbedaan pada perlakuan

I (D_3) : $12.50 - 10 = 2.50$

Perbedaan pada perlakuan

II (D_4) : $12.50 - 15 = - 2.50$

Tabel V. 3. Lajur Tegak

	Resistensi	Non Resistensi	Jumlah
Perlakuan I	$O_1 : 6$	$O_3 : 10$	16
	$E_1 : 3.50$	$E_3 : 12.50$	
	$D_1 : + 2.50$	$D_3 : 2.50$	
Perlakuan II	$O_2 : 1$	$O_4 : 15$	16
	$E_2 : 3.50$	$E_4 : 12.50$	
	$D_2 : - 2.50$	$D_4 : - 2.50$	

Rumus Chi Square Test (X^2 Test) (11):

$$X^2 = \frac{D_1^2}{E_1} + \frac{D_2^2}{E_2} + \frac{D_3^2}{E_3} + \dots + \frac{D_n^2}{E_n}$$

$$\psi = (C - 1)(R - 1)$$

Keterangan: C : Jumlah kolom

R : Jumlah lajur

ψ : Degree of freedom

Perhitungan:

$$X^2 = \frac{6.25}{3.50} + \frac{6.25}{3.50} + \frac{6.25}{12.50} + \frac{6.25}{12.50} =$$

$$1.7857 + 1.7857 + 0.5 + 0.5 = 4.5714$$

$$\psi = (2 - 1)(2 - 1) = 1$$

Harga batas X^2 untuk confidence level 95% dan harga $\psi = 1$ adalah: 3.84

Jadi, dapat disimpulkan bahwa menurut perhitungan statistik, hipotesis dapat diterima, berarti terdapat perbedaan efektifitas antara pemberian Ciprofloxacin dosis tunggal dengan pemberian Ciprofloxacin dosis terbagi terhadap resistensi pada pengobatan gonorrhoea.

V. 2. Pembahasan.

Ciprofloxacin merupakan salah satu obat terpilih untuk pengobatan urethritis yang disebabkan oleh kuman gonorrhoea. Hal tersebut karena Ciprofloxacin merupakan suatu antibiotika yang sangat poten, dan memiliki efek samping yang relative minimal, serta cara pemakaian yang relatif mudah (7, 8).

Hal tersebut menarik perhatian penulis untuk melakukan penelitian tentang obat tersebut. Dari hasil penelitian ini ternyata didapatkan adanya perbedaan efektifitas obat, pada pemakaian secara dosis tunggal (1500 mg sekali minum) dengan cara pemakaian dosis terbagi (2 X 500 mg sehari selama 5 hari), dimana pemakaian dosis tunggal menunjukkan kegagalan yang secara signifikan lebih besar daripada pemakaian dosis terbagi. Walaupun, kegagalan itu hanya 6 orang dari 16 orang coba (37.50 %), dibandingkan dengan kegagalan pada pemakaian secara dosis terbagi, yaitu 1 orang dari 16 orang (6.25 %).

Perbedaan tersebut kemungkinan besar disebabkan oleh adanya beberapa hal sebagai berikut:

1. Adanya resistensi kuman N. gonorrhoea terhadap obat Ciprofloxacin.
2. Perubahan "susceptibility" obat terhadap kuman N. gonorrhoea
3. Perbedaan waktu metabolisme obat.

Dari hasil laporan yang ada, ternyata ditemukan beberapa penderita urethritis gonorrhoea yang gagal diobati dengan Ciprofloxacin. Agusni dan kawan-kawan pada tahun 1999 melakukan penelitian di kota Bandung, melaporkan bahwa telah terjadi resistensi kuman N. gonorrhoea terhadap Ciprofloxacin. Demikian pula laporan yang didapat dari luar negeri, di Sydney,

Australia, dan di Cleveland, Amerika Serikat, ternyata juga terjadi hal yang sama (8).

Adanya penurunan "susceptibility" kuman N. gonorrhoea terhadap obat Ciprofloxacin telah dilaporkan oleh para peneliti di Amerika Serikat. Di Hong Kong, Filipina dan Thailand, juga pernah dilaporkan terjadinya penurunan "susceptibility" kuman N. gonorrhoea terhadap obat Ciprofloxacin ini (8).

Cara pemberian obat Ciprofloxacin yang dianjurkan adalah 2 (dua) kali dalam sehari, dan diminum selama 5 (lima) hari. Hal ini berhubungan dengan metabolisme obat, dimana dengan cara minum obat demikian ini, akan menjamin obat akan tetap beredar dalam tubuh penderita dan bekerja untuk membunuh kuman selama kurang-lebih 24 jam. Pada pemberian dosis tunggal, obat hanya berada dalam tubuh selama kurang-lebih 12 jam sampai dengan 18 jam. Disamping itu, obat juga akan mengalami metabolisme di dalam tubuh, misalnya sebagian akan berikatan dengan protein yang berasal dari makanan, sehingga sebagian obat yang berikatan dengan protein tersebut tidak akan berfungsi dan akan dibuang bersama kotoran.

Penderita (orang coba) yang tidak sembuh baik pada perlakuan I maupun pada perlakuan II, dapat pula disebabkan karena adanya penularan kembali atau terkena infeksi baru. Jadi, sebenarnya bisa saja mereka sebenarnya sudah sembuh, kemudian melakukan hubungan seksual dengan wanita yang menderita gonorrhoea, dan tertular kembali, sehingga seakan-akan penyakit yang diderita mengalami kekambuhan. Hal ini mengingat masa inkubasi kuman N. Gonorrhoea yaitu selama 3 hari sampai dengan 2 minggu (4, 5).

Untuk penderita yang tidak sembuh baik pada perlakuan I maupun perlakuan II, diterapi dengan injeksi Kanamycin 2g. dosis tunggal.

Hasil penelitian ini belum menggambarkan perbedaan yang sesungguhnya dalam populasi secara keseluruhan, karena sample yang diambil hanya berasal dari populasi yang sangat terbatas (pasien dari praktek pribadi). Disamping itu, jumlah sample yang sangat kecil juga belum mewakili populasi secara keseluruhan

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat dilihat, bahwa pemberian terapi Ciprofloxacin dosis terbagi (2 X 500 mg per hari sd 5 hari) untuk penderita urethritis gonorrhoea, ternyata secara signifikan menunjukkan hasil yang lebih baik apabila dibandingkan dengan pemberian dosis tunggal sebesar 1500 mg.

VI. 2. Saran

Untuk penelitian berikutnya, perlu kiranya dipikirkan beberapa hal sebagai berikut:

1. Penggunaan jumlah sample yang lebih besar
2. Melakukan penelitian efektifitas Ciproloxacin untuk terapi urethritis gonorrhoea dengan berbagai dosis dan cara pemberian.
3. Membandingkan efektifitas Cirpofloxacin dengan obat yang lain.
4. Penjaringan sample yang lebih homogen, misalnya tentang umur orang coba, diet, berat badan, dan faktor sosial ekonomi.
5. Penggunaan Ciprofloxacin untuk penyakit menular seksual yang lain.

Airlangga University Press; halaman 234-5.

9. Utama, N.; 1984; Gonore; Penyakit Menular Seksual; PT Gramedia Jakarta, halaman 54 – 61.
10. Zainudin, M.; 1989; Metodologi Penelitian; halaman 75 – 6.
11. Fuad Amsjari; 1981; Prinsip dan Dasar Statistik Dalam Perencanaan Kesehatan; Ghalia Indonesia; halaman 154 – 8.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sjaiful Fahmi Daili; 1999; Tinjauan Penyakit Menular Seksual (PMS); Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, edisi 3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 337 - 9.
2. Harahap, A; 1984; Penyakit Menular Seksual; PT Gramedia Jakarta; halaman 1-7.
3. Budi Utomo, et al; Baseline STD/HIV Risk Behavioral Surveillance Survey 1996: Result from the Cities of North Jakarta, Surabaya, and Manado; 1998; USAID.
4. King, A. & Nicol, C.; 1980; Veneral Disease, 3rd edition, Bellire Tindal London, p. 233 – 350
5. Sjaiful Fahmi Daili; 1999; Gonore; Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, edisi 3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, halaman 343 – 54.
6. Eka, D.; et al; 1999; Sifilis di RSUP Dr. Kariadi Semarang; Perkembangan Penyakit Kulit dan Kelamin di Indonesia Menjelang Abad 21, Airlangga University Press; halaman 231 – 233.
7. Mendell, G. L. & Sande, M. A.; 1992; Antimicrobial Agents; Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Theurapeutics volume 2, 8th edition; Mc Graw – Hill Incorporation; page 1057 – 64.
8. Agusni, J. H.; et al; 1999; Resistensi N. Gonore Terhadap Siprofloksasin di Bandung; Perkembangan Penyakit Kulit dan Kelamin di Indonesia Menjelang Abad 21;

