

# Gonorrhoea Superbug: A Major Concern in Gonococcal Infection Management

*by Afif Nurul Hidayati*

---

**Submission date:** 17-Jan-2019 06:48PM (UTC+0800)

**Submission ID:** 1065179393

**File name:** GONORRHEA\_SUPERBUG\_AFIF\_NURUL\_HIDAYATI.pdf (227.84K)

**Word count:** 3906

**Character count:** 25255

# GONORRHEA SUPERBUG: A MAJOR CONCERN IN GONOCOCCAL INFECTION MANAGEMENT

Afif Nurul Hidayati

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

## ABSTRAK

Gonore merupakan penyakit menular seksual yang merupakan masalah kesehatan masyarakat, tidak hanya menyebabkan tingginya insidensi infeksi akut dan komplikasi tetapi juga memainkan peran utama dalam memfasilitasi transmisi *human immunodeficiency virus* (HIV). Salah satu kebutuhan kesehatan masyarakat yang utama untuk mengontrol gonore adalah pengobatan yang efektif dan sesuai. Namun, pilihan pengobatan untuk gonore berkurang oleh karena telah berkembang resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap beberapa antimikrob seperti *sulfanilamide*, *penicillin*, *tetracycline*, dan *floroquinolone*. Bahkan telah dibuktikan di beberapa negara terjadi penurunan kepekaan terhadap *cephalosporins*. Pedoman pengobatan saat ini merekomendasikan penggunaan *dual* terapi golongan *cephalosporin* dan *azythromicyn*. Munculnya dan penyebaran strain *N. gonorrhoeae* yang resisten terhadap *cephalosporin* dan *multidrug-resistance* sehingga menghasilkan "gonorrhea superbug", merupakan tren yang mengkhawatirkan yang memerlukan pemantauan dan penelitian. Laboratorium klinis rutin perlu waspada untuk mendeteksi strain tersebut sehingga strategi untuk pengendalian dan pencegahan dapat ditinjau dan direvisi dari waktu ke waktu. Penting untuk menjelaskan mekanisme genetik yang bertanggung jawab dalam penurunan kepekaan dan terjadinya resistensi di masa depan. Diperlukan juga penelitian yang aman, senyawa antigenokokus alternatif yang dapat diberikan secara oral dan memiliki potensi yang efektif, yang memungkinkan keberhasilan terapi yang tinggi (angka kesembuhan lebih besar dari 95,0%).

**Kata kunci:** *Neisseria gonorrhoeae*, kepekaan, resistensi, cephalosporin, MIC, azythromycin.

### **ABSTRACT**

Gonorrhea as a sexually transmitted disease remains a public health problem, not only lead to high incidence of acute infection and complications but also plays a major role in facilitating the transmission of *Human immunodeficiency virus* (HIV). One of the major public health needs to control gonorrhea is effective and appropriate treatment. However, the choice of treatment for gonorrhea is reduced due to *Neisseria gonorrhoeae* has developed resistance to several antimicrobials such as sulfanilamide, penicillin, tetracycline, and floroquinolone, even been demonstrated in several countries decreased sensitivity to cephalosporins. Current treatment guidelines recommend the use of dual therapy azythromycin and cephalosporin. The emergence and spread of *N. gonorrhoeae* strains resistant to cephalosporin and multidrug-resistance producing "gonorrhoeae superbug" is an alarming that requires monitoring and investigation. Routine clinical laboratories were needed to detect these strains so that strategies for control and prevention can be reviewed and revised. It is important to explain the genetic mechanisms responsible for the decreased sensitivity and the occurrence of resistance in the future. Research about a safe, alternative antigenococcal compounds which can be administered orally and be effective allowing a high treatment success (cure rate is greater than 95.0%).

**Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibility, resistance, cephalosporin, MIC, azythromycin.

### **PENDAHULUAN**

Gonore merupakan *the second most commonly reported communicable disease*<sup>1,2</sup> dan masih merupakan problem baik di negara

yang sedang berkembang ataupun yang sudah maju.<sup>3,4</sup> Infeksi uretra karena *N. gonorrhoeae* pada pria menimbulkan keluhan dan gejala sehingga menyebabkan penderita segera mencari pengobatan. Hal tersebut cukup cepat untuk mencegah komplikasi gonore, tetapi seringkali tidak cukup cepat untuk mencegah penularan. Pada wanita, infeksi *N. gonorrhoeae* sering asimtomatis sampai terjadi komplikasi misalnya penyakit radang panggul (PRD) akibat skar pada tuba yang bisa menyebabkan infertilitas dan kehamilan ektopik, dan bisa menyebabkan kebutaan pada neonatus yang lahir dari ibu yang terinfeksi. Gonore juga dapat memfasilitasi infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV).<sup>1,2,4</sup>

Terapi dan pengendalian infeksi *Neisseria gonorrhoeae* menjadi kompleks dan lebih sulit karena kemampuan mikroorganisme mengalami resistensi yang terjadi secara progresif terhadap antimikrob.<sup>3,5</sup> Peningkatan strain *plasmid-mediated resistance to penicilline* (*Penicillinase-producing N. gonorrhoeae* [PPNG]) menyebabkan rejimen terapi penisilin dosis tunggal untuk gonore segera ditinggalkan tahun 1987. Perkembangan *plasmid-mediated resistance to tetracycline* menyebabkan *the Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan bahwa *tetracycline* tidak lagi digunakan untuk terapi gonore pada tahun 1985. Prevalensi *chromosomally-mediated resistance to flouroquinolone* (*Fluoroquinolone-resistant N. gonorrhoeae* [QRNG]) yang meningkat menyebabkan *flouroquinolone* tidak lagi digunakan untuk terapi gonore tahun 2007. Telah dilaporkan juga terjadi *chromosomally-mediated resistance to spectinomycin*. *Minimum inhibitory concentration* (MIC) *cephalosporins* oral, seperti *cefixime*, telah meningkat di beberapa negara di dunia. Bahkan telah dideteksi isolat dengan MIC yang tinggi dari *azhitromycin*.<sup>3,5</sup> Munculnya *cephalosporin-resistant gonorrhea* menyebabkan problem yang bermakna dalam terapi gonore karena *cephalosporin* merupakan antibiotik pilihan yang sangat efektif dan ditoleransi dengan baik.<sup>3,6</sup>



Awalnya gonore merupakan infeksi yang mudah diterapi kemudian berkembang menjadi penyakit yang menantang karena kemungkinan di masa datang menjadi penyakit yang tidak terobati disebabkan beberapa strain gonore menjadi bahaya dan mengalami resistensi tinggi terhadap antimikrob ("superbug"). Penyebaran internasional gonokokus yang resisten terhadap beberapa antimikrob menyebabkan pilihan terapi yang terbatas dan berefek luas dan berat terhadap kesehatan masyarakat.<sup>4,7</sup>

*The Gonococcal Isolate Surveillance Project* (GISP), yang merupakan sistem surveilan sentinel nasional sejak tahun 1986 telah melakukan monitor tren kepekaan antimikrob strain *N. gonorrhoeae* yang hasilnya dipakai untuk menetapkan dasar pemikiran terapi gonokokal. Data tersebut digunakan sebagai pedoman revisi *the CDC's STD treatment recommendation* pada tahun 1989,1993, 1998, 2002, 2006, 2010, dan 2014.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Diperkirakan 820.000 kasus baru infeksi *N. gonorrhoeae* terjadi setiap tahun di Amerika Serikat.<sup>1,2</sup> Pasien gonore baru tahun 2007-2009 sebesar 5,2% dari total pasien IMS di Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Unit Rawat Jalan (URJ) RSUD Dr. Soetomo Surabaya.<sup>8</sup> Data rekam medis di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo tentang pasien wanita penderita *fluor albus* menunjukkan bahwa gonore didapatkan sebanyak 4 pasien pada tahun 2011, 5 pasien pada tahun 2012, dan 3 pasien pada tahun 2013. Jika digabung dengan data pasien gonore laki-laki insidensinya akan lebih besar. Di RSUD Al-Ihsan Bandung didapatkan 11 pasien gonore pada tahun 2014.<sup>9</sup> Penelitian survei terpadu terhadap pekerja seks komersial (PSK) di 11 Kabupaten/Kota di Indonesia menunjukkan 38,42% dari 2.678 PSK pada pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) swab vagina positif terdapat *N. gonorrhoeae*.<sup>10</sup>

Infeksi gonore terutama terkonsentrasi di lokasi dan komunitas spesifik. *Male who have sex with male* (MSM) merupakan kelompok yang

mempunyai risiko tinggi terkena infeksi *N. gonorrhoeae*.<sup>1,2</sup> Faktor risiko tambahan gonore antara lain penggunaan kondom yang tidak konsisten pada individu yang tidak monogami, pernah atau sedang menderita infeksi menular seksual (IMS), atau melakukan hubungan seksual demi uang atau obat.<sup>1,2</sup>

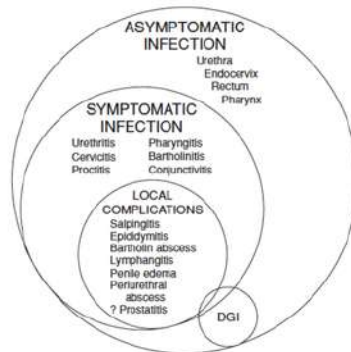
### ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

*Neisseria gonorrhoeae* merupakan agen penyebab gonore dan sindrom klinis yang berhubungan (uretritis, servisititis, bakterimia, artritis, dan lain-lain). *Host* alamiah *N. gonorrhoeae* adalah manusia. Gonore terjadi akibat kontak fisik dengan permukaan mukosa dari individu yang terinfeksi, biasanya melalui pasangan seksual. Perkecualian yaitu di daerah epidemi tertentu, diantara wanita prepubertas bisa karena hidup bersama dan memakai handuk dan alat mandi semacamnya secara bersama-sama.<sup>11</sup>

Pada dewasa, hanya mukosa yang tersusun dari sel epitel tidak berkeratin, kolumnar atau kuboid yang rentan terhadap infeksi *N. gonorrhoeae*.<sup>12</sup> *N. gonorrhoeae* yang berada di saluran genitalia akan melekat di mukosa yang dipengaruhi oleh *pili* dan *Opa*, juga *porin* dan LOS. *N. gonorrhoeae* disebut sebagai bakteri intraselular karena pengecatan Gram dari swab yang berasal dari specimen individu yang terinfeksi menunjukkan *N. gonorrhoeae* di dalam neutrofil. *N. gonorrhoeae* memproduksi beberapa produk selular yang menyebabkan kerusakan sel *host* yang menyebabkan kerusakan sel mukosa yang progresif dan terjadi invasi ke submukosa disertai respons leukosit polimorfonuklear (PMN), pembentukan mikroabses submukosa, dan eksudasi material mukopurulen ke lumen organ yang terinfeksi.<sup>11,12</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis infeksi gonore dibagi menjadi infeksi asimtomatis dan infeksi lokal simptomatis, infeksi lokal dengan komplikasi, dan infeksi sistemik.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Manifestasi klinis infeksi *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>12</sup>

## MEKANISME DAN BUKTI RESISTENSI

*N. gonorrhoeae* cukup sensitif terhadap antimikrob dibandingkan bakteri gram negatif yang lain. Tetapi terdapat seleksi gradual terhadap mutan yang resisten terhadap antibiotik pada beberapa dekade terakhir.<sup>11,12</sup> Prevalensi resistensi bervariasi tergantung lokasi geografis.<sup>12</sup>

Secara umum resistensi terjadi melalui akumulasi mutasi kromosom yang menyebabkan perubahan susunan protein sehingga bisa menghindari pertahanan *host* dan kurang peka terhadap antimikrob. Hal tersebut umumnya menghasilkan resistensi tingkat rendah. Mekanisme yang lain melalui perantaraan plasmid yang merupakan elemen genetik yang dapat berpindah antar sel yang dapat mengkode resistensi tingkat tinggi.<sup>4,11,12</sup>

Tahun 1930 *sulfanilamide* diusulkan sebagai terapi gonore untuk irigasi lokal. Tahun 1944 ditemukan strain *N. gonorrhoeae* yang resisten terhadap *sulfanilamide*. Beruntung tahun 1943 dilaporkan bahwa kegunaan *penicilline* untuk terapi gonore mempunyai utilitas hampir 100%.

Tetapi tahun 1950-1970 ditemukan resistensi kromosomal terhadap *penicilline*. Tren yang sama dalam peningkatan MIC juga ditemukan terhadap *macrolide* dan *tetracycline*. Tahun 1976 dilaporkan terjadi resistensi tingkat tinggi terhadap *penicillin* berhubungan dengan produksi *plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase*. Sekitar 10 tahun kemudian dilaporkan terjadi *plasmid-mediated resistance* terhadap *tetracycline*. Sehingga akhir tahun 1980 *penicillin* dan *tetracycline* tidak digunakan lagi untuk terapi gonore. Selain resistensi terhadap *penicillin*, *tetracycline*, dan *erythromycin*, tahun 1987 ditemukan resistensi kromosomal terhadap *spectinomycin*. Awal 1993, antibiotik *fluoroquinolone* direkomendasikan untuk terapi gonore tanpa komplikasi. Obat tersebut efektif, cukup dosis tunggal, dikonsumsi secara oral, dan ditoleransi baik. Tetapi tahun 2007 CDC merekomendasikan *fluoroquinolone* tidak dipakai lagi sebagai terapi gonore karena terjadi penurunan kepekaan. Tahun 1985 CDC merekomendasikan terapi gonore dikombinasi dengan terapi *Chlamydia trachomatis* (*azithromycin* atau *doxycycline*). Akhirnya ceftriaxone dan antibiotik golongan cephalosporin lain menjadi terapi lini pertama untuk gonore. Selama lebih dari 2 dekade *ceftriaxone* 125 mg IM dipakai untuk terapi gonore. Keterbatasan *ceftriaxone* adalah pemberian melalui parenteral dan mempunyai potensi alergi terhadap antibiotik  $\beta$ -lactam. Akhirnya CDC merekomendasikan *cefixime* oral sebagai alternatif *ceftriaxone* pada tahun 2006.<sup>2</sup>

Kemungkinan terjadi kegagalan terapi *cephalosporin* pertama kali dilaporkan di Jepang tahun 2001 yang dilaporkan Akasaka dan kawan-kawan.<sup>13</sup> *N. gonorrhoeae* strain H041 telah menunjukkan resistensi terhadap *ceftriaxone*, walaupun mekanismenya belum diketahui, tetapi hal tersebut menyebabkan *N. gonorrhoeae* bisa menjadi "true superbug" yang menyebabkan gonore tidak bisa diterapi. Diduga mekanisme resistensi melalui *penA mosaic allele*.<sup>14</sup> Penelitian di Swedia tahun 1998-2009 menunjukkan proporsi isolat *N. gonorrhoeae* yang mengalami penurunan kepekaan terhadap *cephalosporin* semakin meningkat. *PenA mosaic*



*alleles* dan *penA* A501, bersamaan dengan *mtrR* dan *penB* berperan dalam penurunan kepekaan tersebut.<sup>15</sup> Penelitian di China tahun 2012-2013 menunjukkan dari 1257 isolat gonokokal dari pasien yang dikumpulkan dari 11 sentinel, 0,2% resisten terhadap *spectinomycin*, 4,4% resisten terhadap *ceftriaxone*, 42,9% resisten tingkat tinggi terhadap *tetracycline* dan 99,8% resisten terhadap *ciprofloxacin*.<sup>16</sup> Telah dilaporkan kasus resistensi tingkat tinggi *N. Gonorrhoeae* terhadap *cephalosporin* pada *male who have sex with male* (MSM) di Spanyol.<sup>17</sup> Dilaporkan kasus gonore di Austria yang mengalami kegagalan terapi *cefixime* pada tahun 2011.<sup>18</sup>

Mekanisme penurunan kepekaan terhadap *cephalosporins* pada *N. gonorrhoeae* terjadi secara kromosomal. Mutasi yang paling sering terjadi adalah pada gen *penA* *N. gonorrhoeae* yang menyebabkan *penicillin-binding protein 2* (PBP2), reseptor antibiotik  $\beta$ -*lactam* mengikat lebih kuat, dan mutasi *mosaic penA* dapat berefek pada pengikatan *cephalosporins*. Penurunan kerentanan terhadap *cephalosporins* juga ditemukan pada mutasi gen *ponA*, *mtrR*, dan *penB*. Afinitas antibiotik  $\beta$ -*lactam* terhadap PBP1 juga meningkat (walaupun tidak sekuat PBP2) yang dikode oleh *ponA*. Mutasi pada *mtrR* meningkatkan ekspresi *efflux pump* *N. gonorrhoeae* dan menurunkan konsentrasi antimikrob intraselular, terutama untuk agen hidrofobik seperti *azithromycin*. *PenB* mengkode asam amino di *PorB1b*, suatu porin membran bagian luar, jika terjadi mutasi menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antimikrob hidrofilik seperti *tetracycline*.<sup>4</sup> Resistensi terhadap antimikrob dapat menyebar dari individu ke individu lain melalui penularan seksual, termasuk melalui wisatawan ke daerah lain.<sup>4</sup>

## MANAGEMEN

### Skrining

Skrining tahunan terhadap infeksi *N. gonorrhoeae* direkomendasikan untuk seluruh wanita seksual aktif berusia <25 tahun

dan untuk wanita yang lebih tua yang mempunyai risiko infeksi yang meningkat (misal mempunyai pasangan seksual baru, pasangan seksual lebih dari satu, pasangan seksual mempunyai pasangan seksual lebih dari satu, atau pasangan seksual menderita infeksi menular seksual (IMS)).<sup>1</sup> MSM merupakan kelompok yang perlu dilakukan skrining rutin. Skrining rutin pada pria dan wanita usia lanjut yang mempunyai risiko rendah terjadi infeksi tidak direkomendasikan.<sup>1,2</sup>

### **Diagnosis**

Diagnosis mikrobiologi spesifik infeksi *N. gonorrhoeae* sebaiknya dilakukan untuk semua individu dengan risiko atau diduga mengalami infeksi gonore; diagnosis spesifik potensial untuk menurunkan komplikasi, reinfeksi, dan penularan.<sup>1,2</sup>

Kultur dan *nucleic acid amplification test* (NAAT) bermanfaat untuk mendeteksi infeksi *N. gonorrhoeae* di saluran genitourinaria. Kultur memerlukan spesimen dari *swab* endoserviks (wanita) atau uretra (pria). NAAT memungkinkan untuk berbagai macam spesimen yang berasal dari endoserviks, vagina, uretra (pria), urine (wanita dan pria). Kultur memungkinkan untuk mendeteksi spesimen dari rektum, orofaring, konjungtiva, tetapi NAAT tidak direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pemeriksaan yang berasal dari lokasi tersebut.<sup>1</sup> Kasus yang dicurigai atau terbukti gagal terapi, sebaiknya dilakukan pemeriksaan kultur dan tes kepekaan antimikrob.<sup>1,2</sup>

Karena spesifisitas yang tinggi yaitu >99%) dan sensitivitas >95%, pengecatan Gram dari sekresi uretra yang menunjukkan *N. gonorrhoeae* di dalam leukosit polimorfonuklear (intraselular) dipertimbangkan sebagai alat diagnostik untuk infeksi *N. gonorrhoeae* pada pria yang simtomatis. Tetapi, karena sensitivitas rendah, pemeriksaan tersebut kurang baik untuk mengesampingkan infeksi pada pria asimtomatis. Pemeriksaan tersebut juga kurang direkomendasikan untuk spesimen endoserviks,

faring, dan rektum. Pengecatan *methylene blue* (MB) atau *gentian violet* (GV) terhadap sekresi uretra merupakan alternatif tes diagnostik.<sup>1</sup>

### Terapi

Terapi gonore menjadi kompleks akibat kemampuan *N. gonorrhoeae* berkembang menjadi resisten terhadap antimikrob. Tahun 1986 di Amerika, The GISP memulai untuk melakukan monitor tren kepekaan *N. gonorrhoeae* terhadap antimikrob dari spesimen uretra. Tahun 2007, muncul *fluoroquinolone-resistant N. gonorrhoeae* sehingga CDC menghentikan rekomendasi terapi gonore dengan *fluoroquinolone*. Kemudian pada tahun 2010 CDC merekomendasikan pedoman terapi untuk *N. gonorrhoeae* dengan *cephalosporin* disertai *azithromycin* atau *doxycycline*, walaupun jika pemeriksaan NAAT untuk *Chlamydia trachomatis* negatif saat terapi. Tetapi, selama tahun 2006-2011, MIC *cefixime* untuk menghambat *N. gonorrhoeae* di Amerika dan beberapa negara meningkat, hal itu mengindikasikan bahwa efektivitas *cefixime* menurun. Selain itu, kegagalan terapi dengan *cefixime* telah dilaporkan di Asia, Eropa, Afrika Selatan, dan Kanada. Kegagalan terapi infeksi faring dengan memakai *ceftriaxone* juga telah dilaporkan di Australia, Jepang, dan Eropa. Akibatnya, CDC tidak lagi merekomendasikan penggunaan rutin *cefixime* sebagai *first-line regimen* untuk terapi gonore di Amerika Serikat. Terdapat laporan juga bahwa strain gonokokus di Amerika Serikat yang MIC *cefixime* meningkat juga resisten terhadap *tetracycline* tetapi sensitif terhadap *azithromycin*. Konsekuensinya, hanya satu regimen, *dual* terapi dengan *ceftriaxone* dan *azithromycin*, yang direkomendasikan untuk terapi gonore di Amerika Serikat.<sup>1,2</sup>

Kriteria resistensi terhadap *cefixime* dan *ceftriaxone* belum didefinisikan oleh the *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Tetapi, isolat dengan *cefixime* dan *ceftriaxone* MICs  $\geq 0,5$  ug/mL dan *cefepodoxime* MIC  $\geq 1,0$  ug/mL dianggap mengalami penurunan kepekaan. GISP menetapkan MIC *cephalosporins* yang lebih rendah daripada CLSI

untuk meningkatkan sensitivitas yang lebih besar untuk mendeteksi kepekaan gonokokus yang menurun untuk tujuan surveilan.<sup>1,2</sup>

### **Dual Therapy untuk Infeksi Gonokokus**

Berdasarkan perkembangan resistensi antimikrob yang terjadi dengan cepat, kombinasi terapi menggunakan dua antimikrob dengan mekanisme yang berbeda (misal *cephalosporins* + *azithromycin*) meningkatkan efektifitas dan menurunkan potensi kejadian dan penyebaran resistensi terhadap *cephalosporins*. Penggunaan *azithromycin* sebagai antimikrob kedua lebih baik daripada *doxycycline* karena beberapa manfaat yaitu kenyamanan dan kepatuhan pasien terhadap terapi dosis tunggal lebih baik, dan prevalensi resistensi gonokokal terhadap *tetracycline* lebih tinggi daripada terhadap *azithromycin* diantara isolat GISP, terutama strain yang MIC *cefixime* mengalami peningkatan. Selain itu, penelitian klinis telah menunjukkan efikasi *azithromycin* 1 g baik untuk terapi infeksi urogenital tanpa komplikasi.<sup>1,2</sup>

Data yang terbatas menunjukkan bahwa *dual* terapi dengan *azithromycin* mungkin meningkatkan efikasi terhadap infeksi faring ketika menggunakan *cephalosporins*. Selain itu, individu yang terinfeksi *N. gonorrhoeae* sering mengalami koinfeksi dengan *C. trachomatis*. Hal tersebut yang mendukung penggunaan *dual* terapi dengan *azithromycin*.<sup>1,2</sup>

Terapi yang direkomendasikan CDC adalah sebagai berikut:

#### ***Infeksi Gonokokal Tanpa Komplikasi pada Serviks, Uretra, dan Rektum.***<sup>1,2</sup>

---

Rekomendasi terapi

---

Ceftriaxone 250 mg IM dosis tunggal PLUS

---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

Alternatif

---

Jika ceftriaxone tidak tersedia:

---

Cefixime 400 mg oral dosis tunggal PLUS

---



---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

Jika alergi azithromycin, diganti doxycycline 100 mg sehari 2 kali selama 7 hari

---

### ***Infeksi Gonokokal Tanpa Komplikasi di Faring<sup>1,2</sup>***

---

Rekomendasi terapi

---

Ceftriaxone 250 mg IM dosis tunggal PLUS

---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

### ***Pertimbangan Khusus***

Untuk memaksimalkan kepatuhan dan menurunkan komplikasi dan penularan, terapi infeksi gonokokal dengan regimen yang direkomendasikan sebaiknya dilakukan *on site* dan diamati langsung. Jika obat tidak tersedia sebaiknya dirujuk pada hari yang sama. Untuk meminimalisasi penularan, individu yang diterapi gonore sebaiknya abstinensia dalam aktivitas seksual selama 7 hari setelah terapi dan setelah semua pasangan seksual diobati secara adekuat (7 hari setelah terapi dan gejala menghilang). Semua individu yang didiagnosis gonore sebaiknya diperiksa IMS lain, termasuk *Chlamydia*, Sifilis, dan HIV.<sup>1,2</sup>

*Test-of-cure* tidak diperlukan bagi individu yang didiagnosis infeksi gonore urogenital atau rektal tanpa komplikasi dan sudah diterapi dengan regimen sesuai rekomendasi atau regimen alternatif. Tetapi, beberapa individu dengan gonore di faring yang diterapi dengan regimen alternatif sebaiknya kembali 14 hari setelah terapi untuk diperiksa menggunakan kultur atau NAAT. Jika NAAT positif, dilakukan kultur sebelum terapi ulang. Semua kultur yang positif dilakukan tes kepekaan antimikrob.<sup>1,2</sup>

Gejala yang menetap setelah terapi sebaiknya dievaluasi dengan kultur *N. gonorrhoeae* (dengan atau tanpa NAAT), dan dilakukan pemeriksaan sensitifitas antimikrob. Uretritis, servisititis, atau proktitis yang menetap mungkin disebabkan oleh organisme lain.<sup>1,2</sup>

Prevalensi infeksi gonore pada individu yang telah mendapatkan terapi cukup tinggi. Hal tersebut jarang karena kegagalan terapi tetapi

lebih sering karena reinfeksi akibat kendala pemberian terapi pada pasangan seksual atau aktifitas seksual dengan pasangan baru yang terinfeksi. Hal tersebut mengindikasikan bahwa edukasi dan terapi pada pasangan seksual adalah hal yang sangat penting. Individu yang telah diterapi untuk gonore sebaiknya diperiksa kembali 3 bulan kemudian jika memungkinkan, dan sebaiknya selama 12 bulan setelah terapi.<sup>1,2</sup>

### **Terapi pada Pasangan Seksual**

Pasangan seksual dalam 60 hari terakhir sebaiknya dievaluasi, diperiksa, dan diberikan *presumptive dual treatment*. Abstinensi hubungan seksual tanpa proteksi dihindari selama 7 hari setelah pasien dan pasangan seksual diterapi dan setelah gejala hilang.<sup>1,2</sup>

### **Alergi, Intoleransi, dan Efek Samping**

Jika alergi terhadap *cephalosporins* atau *penicillin*, pilihan terapi adalah *gemifloxacin* 320 mg oral plus *azithromycin* 2 g oral atau *gentamycin* 240 mg IM dosis tunggal plus *azithromycin* 2 g oral dosis tunggal. Jika tersedia bisa digunakan *spectinomycin*.<sup>1,2</sup>

### **Terapi pada Kehamilan**

Terapi bagi ibu hamil yang terinfeksi gonore *Ceftriaxone* 250 mg dosis tunggal IM plus *azithromycin* 1 g oral dosis tunggal.<sup>1,2</sup>

### **Infeksi HIV**

Terapi gonore pada individu dengan infeksi HIV sama dengan individu tanpa disertai infeksi HIV.<sup>1,2</sup>

### **Kemungkinan Terjadi Kegagalan Terapi Cephalosporin**

Kegagalan terapi sebaiknya dicurigai pada 1) individu yang mempunyai gejala tidak hilang dalam 3-5 hari setelah terapi yang tidak berhubungan seksual selama *follow-up* dan 2) individu dengan *test-of-*

cure positif (kultur positif  $\geq$  72 jam atau NAAT positif  $\geq$  7 hari setelah terapi) dan tidak ada riwayat aktifitas seksual selama periode *follow-up*.<sup>1,2</sup>

Jika dicurigai terjadi kegagalan terapi sebaiknya dilakukan terapi ulang dengan *ceftriaxone* 250 mg IM plus *azithromycin* 1 g oral, karena reinfeksi lebih sering terjadi daripada kegagalan terapi. Spesimen diperiksa dengan kultur (sebaiknya bersamaan dengan NAAT) dan kepekaan antimikrob sebelum terapi ulang. Regimen terapi jika MIC *cephalosporin* meningkat adalah *gemifloxacin* 320 mg oral dosis tunggal plus *azithromycin* 2 g oral atau *gentamycin* 240 mg IM dosis tunggal plus *azithromycin* 2 g oral dosis tunggal. Individu yang diduga mengalami kegagalan terapi dengan regimen alternatif (*cefixime* dan *azithromycin*) sebaiknya diterapi dengan *ceftriaxone* 250 mg IM dosis tunggal plus *azithromycin* 2 g oral dosis tunggal. A *test-of-cure* sebaiknya dilakukan 7-14 hari setelah terapi. Dilakukan pemeriksaan kultur (lebih baik bersamaan dengan NAAT) dan kepekaan antimikrob.<sup>1,2</sup>

#### *Terapi Artritis dan Arthritis-Dermatitis Syndrome*<sup>1,2</sup>

---

##### Rekomendasi terapi

---

Ceftriaxone 1 g IM atau IV tiap 24 jam PLUS

---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

##### Alternatif

---

Cefotaxime 1 g IV tiap 8 jam

ATAU

---

Ceftizoxime 1 g IV tiap 8 jam PLUS

---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

Keterangan: Total terapi minimal 7 hari.

#### *Terapi Meningitis dan Endokarditis Gonokokal*<sup>1,2</sup>

---

##### Rekomendasi terapi

---

Ceftriaxone 1-2 g IV tiap 12-24 jam PLUS

---

Azithromycin 1 g oral dosis tunggal

---

Keterangan: Meningitis minimal 10-14 hari, endokarditis minimal 4 minggu.

## SIMPULAN

Penurunan kepekaan *N. gonorrhoeae* terhadap *cephalosporins* dan antimikrob lain mungkin akan berlanjut. Usaha yang penting dilakukan adalah mencegah kejadian *N. gonorrhoeae* resistan terhadap *cephalosporins* dan strategi untuk mengontrol penyebaran resistensi. Hal tersebut perlu pendekatan yang komprehensif melalui penurunan insidensi gonore (penggunaan kondom, skrining populasi berisiko, terapi efektif, dan penatalaksanaan pasangan seksual yang efektif. Surveilans lokal ataupun yang lebih luas merupakan hal yang penting untuk rekomendasi terapi.

Jika klinisi mendiagnosis infeksi *N. gonorrhoeae* pada individu dan mencurigai terjadi kegagalan terapi sebaiknya dilakukan kultur dan tes kepekaan antimikrob dari spesimen klinis yang sesuai, dan melaporkan kejadian tersebut. Manajemen terhadap pasangan seksual dari kasus tersebut juga perlu mendapatkan prioritas.

## KEPUSTAKAAN

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Gonococcal Infections. (Cited 2015 Jan 15). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.html>.
2. Centers for Disease Control and prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Gonococcal Infections MMWR Recommendation and Repots 2015; 64(3): 60-68.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Gonorrhea. Antibiotic-Resistant Gonorrhea. (Cited 2015 Jan 31). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/gonorrhea/arg.html>.



4. Kirkealdy RD, Ballard RC, Dowell D. Gonococcal resistance: Are cephalosporines next? *Curr Infect Dis rep* 2011;13:196-204.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP). Protocol. Updated May 2014 (Cited 2015 Jan 15). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/gisp2014/default.html>.
6. Stoltey JE, Barry PM. The use of cephalosporins for gonorrhoe: an update on the rising problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1411-20.
7. Whiley DM, Goire N, Lahra MM, Donovan B, Limnios AE, Nissen MD, et al. The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *N. gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(9): 2059-61.
8. Hutapea SE, Barakbah J. Profil penderita baru gonore di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode tahun 2007-2009. *BIKKK* 2011; 23(91): 25-33.
9. Rahmawati A, Djajakusumah TS, Hikmawati D. Angka kejadian, karakteristik dan pengobatan penderita Gonore di RSUD Al-Ihsan Bandung. *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan)* 2014-2015.
10. Afriana N. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian infeksi gonore pada wanita penjaja sek komersial di 11 Kabupaten/Kota Indonesia (Analisis data Sekunder Survei Terpadu Biologi dan Perilaku 2011) [Tesis]. Jakarta: Program Studi Epidemiologi Komunitas Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Indonesia Depok; 2012.
11. Sparling PF. Biology of *Neisseria gonorrhoeae*. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. 4<sup>ed</sup>. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.607-26.
12. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infection in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L,

*et al*, editors. Sexually Transmitted Diseases. 4<sup>ed</sup>. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.627-45.

13. Akasa S, Muratani T, Yamada Y. Emergency of cephem- and aztreonam-high-resistant *Neisseria gonorrhoea* that does not produce B-lactamase. J Infect Chemother 2001; 7: 49-50.
14. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable Gonorrhoea?: Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. J Antimicrob Chemother 2011; 55(7): 3538-45.
15. Golparian D, Hellmark B, Fredlund H, Unemo M. Emergence, spread and characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with in vitro decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Sweden. Sex Transm Infect 2010; 86: 454-60.
16. Chen SC, Yin YP, Dai XP, Unemo M, Chen XS. First nationwide study regarding ceftriaxone resistance and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in China. J Antimicrob Chemother 2015; 71(1): 92-9.
17. Camara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. J Antimicrob Chemother 2012; 67(8): 1858-60.
18. Unemo M, Golparian D, Stay A, Eigentler A. First *N. gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. Euro Surveill 2011; 16(43): 1-3.

# Gonorrhoea Superbug: A Major Concern in Gonococcal Infection Management

## ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

Internet Source

2%

2

[e-journal.unair.ac.id](http://e-journal.unair.ac.id)

Internet Source

1%

3

Riccardo Bartoletti, Florian M.E. Wagenlehner, Truls Erik Bjerklund Johansen, Bela Köves et al. "Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments?", European Urology Focus, 2018

Publication

1%

4

[www.verywellhealth.com](http://www.verywellhealth.com)

Internet Source

<1%

5

Trecker, Molly A., Cheryl Waldner, Ann Jolly, Mingmin Liao, Weiming Gu, and Jo-Anne R. Dillon. "Behavioral and Socioeconomic Risk Factors Associated with Probable Resistance to Ceftriaxone and Resistance to Penicillin and Tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai", PLoS ONE, 2014.

<1%

- 
- |    |   |     |
|----|---|-----|
| 6  | R. Lindberg. "Neisseria gonorrhoeae Isolates with Reduced Susceptibility to Cefixime and Ceftriaxone: Association with Genetic Polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 03/26/2007<br>Publication | <1% |
| 7  | <a href="http://www.ecdc.europa.eu">www.ecdc.europa.eu</a><br>Internet Source   | <1% |
| 8  | Piszczek, J., R. St. Jean, and Y. Khaliq. "Gonorrhea: Treatment update for an increasingly resistant organism", Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada, 2015.<br>Publication  | <1% |
| 9  | <a href="http://academic.oup.com">academic.oup.com</a><br>Internet Source   | <1% |
| 10 | <a href="http://ejournal-s1.undip.ac.id">ejournal-s1.undip.ac.id</a><br>Internet Source   | <1% |
| 11 | <a href="http://uadvc.org.ua">uadvc.org.ua</a><br>Internet Source   | <1% |
| 12 | <a href="http://journal.unair.ac.id">journal.unair.ac.id</a><br>Internet Source   | <1% |
| 13 | <a href="http://rajapremi.com">rajapremi.com</a><br>Internet Source   | <1% |



---

14

[madewardhana.com](http://madewardhana.com)

Internet Source

<1%

---

15

Catherine A Ison. "Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: surveillance and management", Expert Review of Anti-infective Therapy, 10/2011

Publication

<1%

---

16

[www.farmakoterapi.com](http://www.farmakoterapi.com)

Internet Source

<1%

---

17

Susanne Buder, Sandra Dudareva, Klaus Jansen, Anna Loenenbach et al. "Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance", BMC Infectious Diseases, 2018

Publication

<1%

---

18

L. Ryan, D. Golparian, N. Fennelly, L. Rose, P. Walsh, B. Lawlor, M. Mac Aogáin, M. Unemo, B. Crowley. "Antimicrobial resistance and molecular epidemiology using whole-genome sequencing of *Neisseria gonorrhoeae* in Ireland, 2014–2016: focus on extended-spectrum cephalosporins and azithromycin", European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018

Publication

<1%

---

19

Fernando Cobo, M<sup>a</sup> Teresa Cabezas-Fernández, M<sup>a</sup> Isabel Cabeza-Barrera.  
"Antimicrobial susceptibility and typing of Neisseria gonorrhoeae strains from Southern Spain, 2012–2014", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2016

Publication

---

<1%

20

Textbook of Clinical Pediatrics, 2012.

Publication

---

<1%

---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On

# Gonorrhea Superbug: A Major Concern in Gonococcal Infection Management

---

## GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/100**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---

PAGE 13

---

PAGE 14

---

PAGE 15

---

PAGE 16

---

PAGE 17

---