

***Treponema pallidum* Resisten Makrolida: Review**

Firdha Rachmawati

Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung

Email: firdhar1@gmail.com

Abstrak: Sifilis merupakan infeksi menular seksual yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* yang dapat menyebabkan komplikasi. Saat ini, penyakit sifilis mengalami peningkatan kasus secara global. Adanya perubahan perilaku seperti perubahan orientasi seksual dan majunya teknologi saat ini memengaruhi penyebaran penyakit tersebut. Pengobatan penyakit sifilis dilakukan dengan pemberian antibiotik penisilin G. Namun, pada beberapa kasus seperti orang dengan alergi penisilin menggunakan antibiotik makrolida sebagai alternatif. Seiring waktu, kasus kegagalan pengobatan sifilis menggunakan makrolida ditemukan akibat adanya resistensi bakteri *Treponema pallidum* terhadap makrolida. Resistensi makrolida pada bakteri *Treponema pallidum* saat ini telah terjadi di berbagai negara di dunia. Adanya mutasi pada sekuens gen 23S rRNA A2058G menyebabkan bakteri tersebut resisten. Oleh karena itu, makrolida tidak direkomendasikan oleh CDC sebagai antibiotik yang digunakan untuk mengobati penyakit sifilis.

Kata Kunci: Makrolida, Resistensi, Sifilis, *Treponema pallidum*

PENDAHULUAN

Sifilis merupakan penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* (Beale dkk, 2018). Infeksi sifilis dapat dibagi menjadi beberapa tingkat yaitu sifilis primer, sekunder, laten dan tersier. Penyakit sifilis yang parah dapat berujung pada komplikasi (CDC, 2015). Kasus sifilis mulai mengalami peningkatan kembali selama beberapa dekade ini. Hal ini dapat disebabkan multifactor seperti perubahan perilaku yang dipengaruhi oleh budaya, sosial maupun teknologi modern yang ada di dunia ini dan juga dapat disebabkan oleh adanya perubahan karakteristik bakteri *Treponema pallidum* itu sendiri (Mohammed dkk, 2016). Pengobatan utama penyakit sifilis yaitu dengan penggunaan antibiotik penisilin. Pada beberapa kasus seperti pasien dengan alergi penisilin, golongan antibiotik makrolida biasa digunakan

sebagai pengobatan alternatif dikarenakan kemudahan dalam penggunaan serta efektivitasnya dalam mengobati sifilis (CDC, 2015). Namun, pemakaian makrolida ini dilaporkan menimbulkan resistensi pada bakteri *Treponema pallidum* (Lukehart dkk, 2004). Tujuan dari penulisan ini yaitu untuk mengulas mengenai mekanisme resistensi makrolida yang terjadi pada bakteri *Treponema pallidum*

EPIDEMIOLOGI

Setiap tahun, sebanyak 6 juta kasus baru sifilis diperkirakan terjadi secara global pada kelompok usia 15-49 tahun dan sebanyak 300000 kasus kematian pada bayi dan janin yang disebabkan oleh penyakit sifilis (Rowley dkk, 2016). Peningkatan kasus sifilis yang terjadi di Afrika, Eropa, Australia, Amerika Serikat, Jepang dan China rata-rata

didominasi oleh pria terutama pria dengan orientasi seksual sesama jenis maupun heteroseksual. Secara umum, terdapat perbedaan distribusi kasus sifilis pada negara dengan pendapatan rendah dan pada negara dengan pendapatan tinggi. Proporsi kelahiran dengan sifilis pada negara dengan pendapatan rendah lebih besar dibandingkan dengan negara berpendapatan tinggi. Hal ini diakibatkan oleh kurangnya fasilitas pengujian sifilis sebelum melahirkan dan kualitas pengobatan yang lebih rendah dibandingkan dengan negara berpendapatan tinggi. Sedangkan distribusi penyakit sifilis pada negara dengan pendapatan tinggi biasanya terkonsentrasi pada populasi tertentu seperti pria yang berhubungan seksual dengan pria, wanita transgender dan pekerja seks (Kojima dan Klausner, 2018).

PENGOBATAN SIFILIS

Penggunaan antibiotik yang terprogram dengan baik merupakan kunci pengobatan penyakit sifilis. Berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidelines 2015*, antibiotik utama yang digunakan untuk mengobati sifilis yaitu antibiotik penisilin G. Pemberian antibiotik penisilin pada berbagai tingkatan diberikan dengan dosis yang berbeda. Pada tingkat primer dan sekunder benzathine penicillin G diberikan dengan dosis tunggal 2,4 juta unit secara intramuskular untuk orang dewasa dan 50.000 unit/kg secara intramuskular untuk anak-anak dan bayi. Penggunaan penisilin ini jarang dilaporkan terjadi adanya resistensi

sehingga penisilin dijadikan antibiotik utama untuk pengobatan sifilis.

Namun, dalam beberapa kasus seperti pada pasien dengan alergi penisilin non hamil dan HIV, penisilin tidak dapat diberikan sehingga digunakan antibiotik alternatif seperti *doxycycline*, *tetracycline*, *ceftriaxone* dan beberapa golongan makrolida seperti *azithromycin* (CDC, 2015). Antibiotik golongan makrolida digunakan karena memiliki waktu hidup yang lama pada jaringan dan dapat diberikan secara oral (Lukehart dkk, 2004). Golongan makrolida juga bersifat efektif pada pengobatan sifilis dengan model kelinci (Lukehart dkk, 1990) dan studi kecil pada manusia. Namun, saat ini CDC sudah tidak merekomendasikan penggunaan makrolida ini diakibatkan adanya kasus resistensi makrolida pada bakteri *Treponema pallidum* di beberapa daerah di dunia (Katz dan Klausner, 2008).

RESISTENSI MAKROLIDA

Makrolida merupakan golongan antibiotik memiliki spektrum luas meliputi bakteri gram positif, kokus gram negatif, bakteri intraseluler (*Chlamydia* dan *Rickettsia*). Bakteri gram negatif berbentuk basil secara umum bersifat resisten terhadap antibiotik ini (Eliopoulos, 2002). Makrolida merupakan antibiotik yang terdiri dari 2 amino atau lebih atau gula netral yang terikat pada cincin lactone dalam ukuran yang bervariasi. Salah satu jenis yang digunakan untuk pengobatan sifilis yaitu *azithromycin*. Makrolida bersifat bakteriostatik menghambat proses sintesis

protein dengan cara mengikat pada 23S rRNA atau pada subunit ribosom 50S (Mazzei dkk, 1993).

Azithromycin digunakan untuk mengobati sifilis di beberapa daerah seperti di Uganda (pertengahan tahun 1990) (Kiddugavu dkk, 2005), Amerika Serikat (San Fransisco, tahun 2000) (Marra dkk, 2006), China (1998-2004) (Bai dkk, 2008) dan di daerah lain seperti di Canada. Pada tahun 2002, kegagalan pengobatan menggunakan *azithromycin* ditemukan di San Fransisco pada delapan pasien pengidap sifilis. Selain di San Fransisco, kegagalan ditemui di China namun rendah di daerah Afrika. Analisis sekuens genom menunjukkan bahwa terdapat mutasi pada sekuens gen 23S rRNA diurutan ke 2058 dengan perubahan sekuens A menjadi G (A2058G).

Treponema pallidum dengan mutasi A2058G hingga saat ini jumlahnya meningkat (Stamm dkk, 2000). Mutasi pada posisi tersebut menyebabkan terjadinya metilasi pada ribosom yang menjadi target antibiotik. Adanya metilasi tersebut menyebabkan ketidakcocokan antara antibiotik dengan tempat pengikatan yang ada pada ribosom sehingga bakteri *Treponema pallidum* tersebut menjadi resisten terhadap antibiotik makrolida (Eliopoulos, 2002). Banyaknya resistensi makrolida pada *Treponema pallidum* menyebabkan makrolida khususnya *azithromycin* tidak direkomendasikan untuk digunakan dalam mengobati penyakit sifilis.

KESIMPULAN

Pengobatan sifilis dengan penisilin G merupakan pengobatan utama penyakit sifilis. Namun, pada beberapa kasus seperti orang dengan alergi penisilin, makrolida seperti *azithromycin* digunakan oleh beberapa orang di berbagai negara sebagai alternative. Akan tetapi, kegagalan pengobatan banyak ditemui di berbagai negara. Kegagalan pengobatan ini secara umum disebabkan oleh adanya resistensi bakteri *Treponema pallidum* terhadap makrolida. Resistensi disebabkan oleh adanya mutasi gen 23S rRNA pada posisi 2058 dengan perubahan sekuens A menjadi G, sehingga ribosom termetilasi dan makrolida tidak dapat terikat pada ribosom. Adanya kasus resistensi ini mengakibatkan CDC tidak merekomendasikan makrolida digunakan dalam pengobatan sifilis.

DAFTAR PUSTAKA

- Bai, Z. G., K. H., Yang, Y. L., Liu, J. H., Tian, B., Ma, D. H., Mi, L., Jiang, J. Y., Tan, and Q. Y. Gai. (2008). Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. STD AIDS* 19:217–221.
- Beale, M. A., Marks, M., Sahi, S. K., Tantalos, L.C., Nori, A.V., French, P., Lukehart, S.A., Marra, C.M., Thomson, N.R. (2018). *Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages*. United Kingdom: Artikel dalam bioRxiv 413161
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR* 3(64)

- Eliopoulos, G. M. (2002). Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Disease*, 34:482-492
- Katz, K. dan Klausner, J. (2008). Azithromycin Resistance *Treponema pallidum*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21:83-91
- Kiddugavu, M. G., N. Kiwanuka, M. J. Wawer, D. Serwadda, N. K. Sewankambo, F. Wabwire-Mangen, F. Makumbi, X. Li, S. J. Reynolds, T. C. Quinn, the Rakai Study Group, and R. H. Gray. (2005). Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex. Transm. Dis.* 32:1-6.
- Kojima, N., Klausner, J. D. (2018). An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep.*, 5(1) : 24-38
- Lukehart, S.A., Fohn, M.J, Baker-Zander, S.A. (1990). Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 25:91-9.
- Lukehart S.A., Godornes, C., Molini, B.J., Sonnet, P., Hopkins, S., Mulcahy, F., Engelman, J., Mitchell, S.J., Rompalo, A.M., Marra, CM., Klausner, JD. (2004). Macrolide Resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*, 351:154-8.
- Mazzei, T., Mini, E., Noovelli, A., dan Periti, P. (1993). Chemistry and Mode of Action of Macrolides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 31 Suppl. C: 1-9
- Marra, C. M., A. P. Colina, C. Godornes, L. C. Tantaló, M. Puray, A. Centurion-Lara, and S. A. Lukehart. (2006). Antibiotic selection may contribute to increases in macrolide-resistant *Treponema pallidum*. *J. Infect. Dis.* 194:1771-1773.
- Mohammed, H., Mitchell, H., Sile, B., Duffell, S., Nardone, A., dan Hughes, G. (2016). Increase in Sexually Transmitted Infections among Men Who Have Sex with Men, England, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 22: 88-91.
- Rowley J., Vander, H. S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L.J. (2016). *Global and regional estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2016*. Bull World Health Organ (in press).
- Stamm, L.V., Bergen, H.L. (2000). A point mutation associated with bacterial macrolide resistance is present in both 23S rRNA genes of an erythromycin-resistant *Treponema pallidum* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 44:806-807