

Resistensi *Treponema pallidum* terhadap Makrolida Sebagai Pengobatan Alternatif Sifilis

Desy Ariani Gultom

Balai Pelatihan Kesehatan Batam, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Batam, Indonesia

*Corresponding author: dokterdez1@gmail.com

Article History

Received : 25 Agustus 2021

Approved : 21 Februari 2025

Published : 14 Maret 2025

Keywords

Syphilis, *Treponema pallidum*, resistance, macrolide.

ABSTRACT

Treponema pallidum (*T. pallidum*) is a pathogen that causes syphilis, which is transmitted through contact with active lesions of a sex partner or an infected pregnant woman to her fetus. Despite various aggressive efforts and pharmacological treatments, syphilis has persisted and continues to be a health problem, even experiencing an increase in the prevalence of the disease in recent years. This article is based on literature studies on various research published online, especially on Google Scholar, ScienceDirect, Scopus, Pubmed, and other scientific journals. The studies were then synthesized into comprehensive information regarding specific resistance mechanisms of *T. pallidum* bacteria to several antibiotics. Macrolide, especially azithromycin, is an alternative treatment that is most often used in the treatment of syphilis in addition to first-line antibiotics, benzathine penicillin G injection. The use of its single oral dose, its effectiveness equivalent to penicillin, cost-effectiveness, and rare side-effect profile made azithromycin widely used in the treatment of syphilis in various regions throughout the world until treatment failures were reported. The mechanism of resistance to macrolides occurs due to modification of the antibiotic target site (binding site) caused by mutations in the 23S rRNA gene. The increase in cases and the emergence of clinically significant resistance to alternative antibiotics in some countries emphasize the urgent need for vigilance. Knowledge and understanding of the resistance mechanism of *Treponema pallidum* to antibiotics, especially the macrolides group, is essential in line with the increasing resistance of *Treponema pallidum* to antibiotics globally.

© 2025 The Authors. Published by Christian University of Indonesia.

Licensed under CC BY-SA 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

PENDAHULUAN

Penyakit sifilis masih bertahan dan terus menjadi salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia, meskipun berbagai upaya agresif dan pengobatan farmakologis telah lama tersedia. Kasus baru sifilis dewasa

diperkirakan 11 – 12 juta yang terjadi setiap tahun, dengan estimasi prevalensi 36 juta kasus di tahun 2005 (Stamm, 2014; WHO, 2005). Sekitar 700.000 – 1,5 juta kasus sifilis kongenital terjadi dengan >50% kasus mengakibatkan keguguran atau bayi lahir

mati (Cameron, 2018; Stamm, 2014). Selain itu perhatian utama yang berkaitan dengan peningkatan kasus sifilis adalah bahwa penyakit sifilis aktif stadium primer dan sekunder meningkatkan penularan *human immunodeficiency virus* (HIV) hingga 2 sampai 5 kali lipat, sehingga mempromosikan penyebaran HIV (Ho *et al.*, 2011; Stamm, 2010; WHO, 2016).

Epidemi sifilis yang semakin meluas dan kebangkitan sifilis di beberapa negara maju, menekankan kebutuhan mendesak untuk kewaspadaan (Cameron, 2018). Pengendalian kasus sifilis sangat bergantung pada identifikasi dan pengobatan individu yang terinfeksi dan pasangan mereka dengan antibiotik. Meskipun pengobatan penisilin masih efektif, resistensi yang signifikan secara klinis terhadap antibiotik terutama golongan makrolida yang telah muncul dan banyak ditemukan di beberapa negara perlu mendapat perhatian global, terlebih di beberapa tempat di dunia, obat ini masih menjadi alternatif pilihan bahkan digunakan sebagai obat lini pertama untuk pengobatan sifilis, terutama di wilayah di mana pengobatan dengan injeksi bermasalah atau sulit dilakukan (Stamm, 2010).

Seiring dengan peningkatan resistensi antimikroba pada skala global, terapi untuk sifilis juga harus disesuaikan untuk memastikan bahwa infeksi klinis diobati dengan regimen pengobatan lini pertama yang direkomendasikan secara

internasional. Mengingat meningkatnya kasus *T. pallidum* resisten makrolida yang signifikan secara klinis, adalah sangat penting untuk mempertimbangkan bagaimana spirocheta ini bisa mengembangkan resistensi terhadap antibiotik dan mekanismenya, terutama terhadap antibiotik yang direkomendasikan sebagai antibiotik lini pertama dan alternatif untuk pengobatan sifilis (Stamm, 2010). Oleh karena itu, penelitian ini membahas terkait mekanisme resistensi *T. Pallidum* terhadap antibiotik khususnya golongan makrolida. Pengetahuan akan mekanisme potensial resistensi *T. pallidum*, memungkinkan pendekatan yang lebih terfokus untuk mendeteksi strain resisten *T. pallidum*, pemberian terapi yang tepat serta pencegahan meluasnya resistensi.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini didasarkan pada metode studi literatur dari artikel ilmiah baik jurnal maupun penelitian yang diterbitkan secara *online* terutama di *Google scholar*, *ScienceDirect*, Scopus, Pubmed, dan media *online* yang digunakan untuk publikasi dari berbagai jurnal ilmiah terkait pengobatan sifilis, *T. pallidum* resisten makrolida, strain resisten *T. Pallidum* dan pengobatan sifilis dengan azitromisin. Hasil studi yang diperoleh kemudian disintesa menjadi informasi yang komprehensif terkait

mekanisme resistensi spesifik pada bakteri *T. pallidum* terhadap beberapa antibiotik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi, Karakteristik dan Genom

Spirocheta merupakan bakteri motil berbentuk spiral. Filum bakteri ini termasuk salah satu dari 40 filum bakteri utama yang terdiri dari tiga famili: *Spirochetaeae*, *Brachyspiraecae* dan *Leptospiraecae*. Ketiganya dianggap memiliki dan berbagi nenek moyang yang sama selain beberapa karakteristik, seperti struktur dengan flagella dan *innate resistance* terhadap rifampisin. Sebagian besar spesies *Treponema* ditemukan sebagai flora normal pada manusia dan hewan, hanya beberapa spesies yang bersifat patogen bagi manusia. *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*, penyebab sifilis kelamin (venereal); *Treponema pallidum* subsp. *Endemicum*, penyebab sifilis endemik; *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*, penyebab penyakit *yaws* atau frambusia; dan *Treponema carateum*, agen penyakit pinta, adalah patogen utama pada manusia yang sulit di kultur secara *in vitro*. *Treponema denticola* dan spesies *Treponema* oral lainnya yang sering dihubungkan dengan penyakit periodontal pada manusia, dapat dikultur dan merupakan patogen oportunistik (LaFond *et al.*, 2006; Tipple, 2013).

Ukuran *T. pallidum* bervariasi antara 6-15 μm (panjang) dan diameter 0,1-0,2 μm . Mikroskop lapang gelap biasanya digunakan untuk visualisasi. *T. pallidum* yang berbentuk spiral, dikelilingi oleh membran sitoplasmik (*inner membrane*) yang dilapisi membran luar (*outer membrane*) dengan densitas protein rendah. Lapisan tipis peptidoglikan terletak antara membran membentuk stabilitas struktur. Endoflagella memungkinkan gerakan *corkscrew* *T. pallidum* terletak di ruang periplasmik (LaFond *et al.*, 2006; Radolff *et al.*, 2016; Tipple, 2013).

Genom *T. pallidum* berupa *single circular chromosome* yang terdiri dari 1.014kb pasang basa yang mengkode 1.041 protein yang telah dikenal. Genom *T. pallidum* merupakan salah satu genom terkecil dari bakteri gram negatif, dan tidak mengandung *prophage sequence*, transposon atau *restriction-modification genes* (LaFond *et al.*, 2006; Tipple, 2013).

T. pallidum sangat mengandalkan host untuk menyediakan energi, pengaturan suhu dan sebagian besar nutrisi penting yang diperlukan. Untuk produksi energi, *T. pallidum* sepenuhnya bergantung pada glikolisis karena tidak memiliki enzim yang diperlukan untuk siklus asam trikarboksilat dan rantai transpor elektron. Akibatnya, hanya dua ATP yang dapat dihasilkan dari satu molekul glukosa dan sebagian menjelaskan waktu pertumbuhan *T.*

pallidum yang lambat (30-33 jam) baik in vitro dan in vivo. Bakteri ini bersifat mikroaerofilik, tumbuh optimal pada lingkungan yang mengandung 1,5-5% oksigen dan bertahan sedikit di atas 4 jam pada kadar oksigen atmosfer. Pertumbuhan dan kelangsungan hidup *T. pallidum* juga tergantung pada suhu, dengan suhu optimal 32-36°C. Bakteri ini cepat tidak aktif oleh panas ringan, dingin, pengeringan, dan sebagian besar desinfektan. Tidak adanya gen yang mengkode protein *heat-shock* membuat *T. pallidum* tidak dapat melindungi enzimnya dari efek denaturasi suhu tinggi dan menyebabkan sangat sensitif terhadap suhu (LaFond *et al.*, 2006; Tipple, 2013).

Motilitas *T. pallidum* merupakan salah satu penentu utama dari virulensi dan 5% dari genom mikroorganisme ini digunakan untuk mengkode protein motilitas dan kemotaktik. Flagela, yang terletak di ruang periplasmik (antara membran sitoplasmik dan membran luar), memfasilitasi rotasi di sekitar sumbu longitudinal dan menghasilkan gerakan *corkscrew* (pembuka botol), yang dapat mendorong *T. pallidum* melewati matriks ekstra-selular hingga kecepatan 19 µM/detik. Struktur flagela, yang terdiri dari *hook*, *basal body* dan filamen, mirip dengan yang terdapat pada bakteri lain, kecuali bahwa filamen *T. pallidum* terbuat dari empat subunit (tiga

molekul inti kelas B dan satu selubung luar kelas A) bukan hanya terdiri dari satu protein. Kemampuan struktur unik flagella untuk mendorong *T. pallidum* secara efektif menjelaskan kemampuan invasif dan mengapa proporsi yang besar dari genom yang kecil dan kapasitas metabolisme terbatas diberikan untuk motilitas. Gerakan *T. pallidum* melewati barrier endotel masuk ke aliran darah, berperan penting pada proses invasi (LaFond *et al.*, 2006; Tipple, 2013).

Pengobatan Sifilis

Belum ada vaksin untuk mencegah infeksi *T. Pallidum* menyebabkan pengobatan dengan antibiotik merupakan komponen kunci program pengendalian sifilis. Pedoman Tata Laksana sifilis yang disebabkan oleh *T. pallidum* yang dikeluarkan WHO Tahun 2016, pedoman pengobatan penyakit menular tahun 2010 yang dikeluarkan *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan pedoman pengelolaan sifilis tahun 2008 yang diberlakukan pemerintah Inggris, merekomendasikan pemberian benzathin penisilin G secara parenteral, sebagai lini pertama untuk pengobatan semua stadium sifilis (**Tabel 1**). Dosis penisilin, cara pemberian dan lama pengobatan tergantung pada stadium dan manifestasi klinis, serta pertimbangan manajemen lainnya (misalnya kehamilan, status HIV, usia pasien).

Tabel 1. Terapi untuk Pasien Sifilis Dewasa (HIV Negative dan Bukan Wanita Hamil) Sesuai Pedoman WHO, CDC dan *British Guidelines*.

Pedoman	Stadium primer, sekunder dan laten awal		Stadium laten lanjut dan tersier	
	Lini pertama	Lini kedua	Lini pertama	Lini kedua
WHO	Benzathine penicillin G 2,4 MU i.m., dosis tunggal	- Ceftriaxone 1 g i.m./ hari, selama 10–14 hari - Azithromycin 2 g x 1 - Doksisisiklin 100 mg oral, 2x/hari selama 14 hari	Benzathine penicillin G 2,4 MU i.m., 1x/minggu selama 3 minggu	- Doksisisiklin 100 mg oral, 2x/hari selama 30 hari
CDC*	Benzathine penicillin G 2,4 MU i.m., dosis tunggal	- Doksisisiklin 100 mg oral, 2x/hari selama 14 hari - Tetrasiklin 500 mg oral 4x/hari selama 14 hari - Seftriakson 1 g i.m. atau i.v., 1x/hari selama 10-14 hari - Azitromisin 2g oral, dosis tunggal	Benzathine penicillin G 2,4 MU i.m., 1x/minggu selama 3 minggu	- Doksisisiklin 100 mg oral, 2x/hari selama 28 hari - Tetrasiklin 500 mg oral 4x/hari selama 28hari
UK**	- Benzathine penicillin G sama dengan CDC - Prokain penisilin G 600.000 U i.m., 1x/hari selama 10 hari	- Doksisisiklin sama dengan CDC - Azitromisin sama dengan CDC atau 500 mg oral, 1x/hari selama 10 hari - Eritromisin 500 mg oral, 4x/hari selama 14 hari - Seftriakson 500 mg i.m. atau i.v., 1x/hari selama 10 hari - Amoksisilin 500 mg + probenesid 500 mg oral, 4x/hari selama 14 hari	- Benzathine penicillin G sama dengan CDC - Prokain penisilin G 600.000 U i.m., 1x/hari selama 17 hari	- Doksisisiklin sama dengan CDC - Amoksisilin 2 g + probenesid 500 mg oral, 4x/hari selama 28 hari

Sumber: Telah diolah kembali dari referensi (Kent *et al.*, 2008; Stamm, 2014; WHO, 2016).

* Centers for Disease Control and Prevention

** United Kingdom National Guidelines on The Management of Syphilis

Penggunaan penisilin yang tepat sangat penting karena *T. pallidum* dapat berada di tempat-tempat yang sulit di tubuh (misalnya susunan saraf pusat, aqueous humor, dll) di mana kadar treponemisidal penisilin tidak mudah dicapai (Chen *et al.*, 2013; Stamm, 2014; WHO, 2016). Karena tidak ada antibiotik lain yang terbukti dapat menggantikan penisilin untuk pengobatan wanita hamil dengan sifilis, orang-orang yang alergi terhadap penisilin harus

didesensitasi terlebih dahulu sebelum diobati dengan penisilin (Stamm, 2014). Terapi untuk pasien sifilis dewasa sesuai pedoman WHO, CDC dan *British Guidelines* disajikan pada **Tabel 1**.

Penggunaan Azitromisin

Selama 50 tahun terakhir, penisilin G benzatin injeksi digunakan sebagai antibiotik lini pertama untuk pengobatan sifilis. Tapi suntikan intramuskular di beberapa kasus sering menimbulkan

ketidaknyamanan pasien, ditambah dengan kemungkinan timbulnya reaksi alergi parah terhadap penisilin, di beberapa wilayah juga penggunaan jarum suntik sulit dilakukan karena terkait masalah biaya pembelian jarum suntik atau sulitnya akses untuk alat, fasilitas atau tenaga medis yang dapat melakukan injeksi obat. Hal ini kemudian mendorong penggunaan antibiotik lini kedua yang diberikan secara oral, termasuk golongan makrolida (misalnya eritromisin, azitromisin, klaritromisin, spiromisin) (Stamm, 2014; Stamm, 2010; Wu *et al.*, 2012)

Azitromisin, subklas makrolida, merupakan satu-satunya antibiotik yang dapat diberikan sebagai dosis tunggal oral untuk sifilis. Efektivitas klinis pada sifilis didukung oleh studi *nonrandomized* dan *randomized controlled trials* di Amerika Serikat dan Afrika, yang membandingkan azitromisin dengan penisilin. Penggunaan azitromisin pada pengobatan sifilis menarik banyak minat karena efektivitasnya setara dengan penisilin, *cost-effective* dan profil kejadian efek samping yang jarang. Selain itu, pemberian regimen oral yang sederhana mudah diterima masyarakat dan meningkatkan kepatuhan pada regimen pengobatan. Obat ini kemudian banyak digunakan dalam upaya pengendalian sifilis di Amerika Serikat, beberapa negara di Afrika, Kanada dan wilayah lain di seluruh dunia, hingga kemudian dilaporkan kasus

kegagalan pengobatan sifilis dengan azitromisin di Amerika Serikat, selama tahun 2002-2003.

Analisis molekuler spesimen klinik dari pasien menunjukkan adanya mutasi titik pada gen rRNA 23S *T. pallidum* yaitu substitusi basa adenin (A) ke guanin (G) pada posisi 2058. Pada tahun 2009, Matejkova *et al.* mengidentifikasi mutasi baru pada posisi 2059 gen rRNA 23S *T. pallidum* yaitu substitusi basa adenin (A) ke guanin (G), dari spesimen klinis pasien sifilis yang gagal diterapi antibiotik golongan makrolida di Republik Ceko. *T. pallidum* resisten makrolida dengan mutasi A2058G dan A2059G diduga kuat menjadi penyebab utama kegagalan pengobatan sifilis dengan azitromisin dan saat ini telah muncul di beberapa wilayah di Amerika Serikat, Kanada, Eropa, Cina, Australia dan Afrika. Berbagai studi epidemiologi molekuler juga menunjukkan adanya peningkatan prevalensi strain resisten ini dari tahun ke tahun. (Stamm, 2014; Stamm, 2010; Tipple *et al.*, 2015; Tipple *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2012).

Peningkatan prevalensi strain *T. pallidum* mutasi A2058G dan A2059G membuat penggunaan azitromisin dan antibiotik golongan makrolida lain sudah tidak dianjurkan lagi pada pengobatan sifilis, terutama di Amerika Serikat dan berbagai kawasan lain dengan prevalensi mutasi tinggi. Meskipun tidak

direkomendasikan, penggunaan azitromisin masih bisa dilakukan di kawasan dengan prevalensi mutasi resisten rendah, kasus sifilis tinggi atau di mana pengobatan dengan injeksi penisilin sulit dilakukan. Akan tetapi, pasien yang mendapat pengobatan dengan azitromisin harus dipantau ketat secara hati-hati serta ada kebijakan yang harus diimplementasikan bahwa pemberian azitromisin hanya dilakukan di kawasan yang telah dilakukan surveilans terkait kegagalan pengobatan dan resistensi azitromisin (Stamm, 2014; Stamm, 2010; Wu *et al.*, 2012).

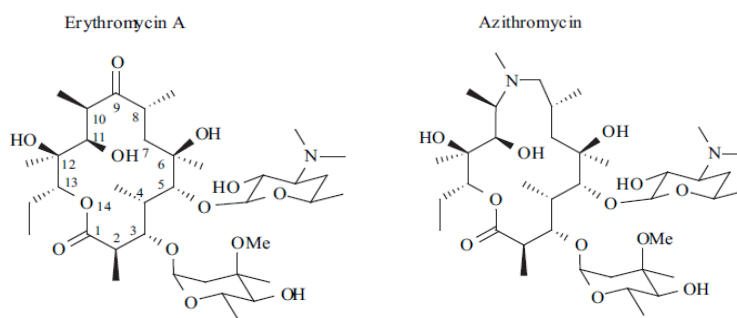
Prevelansi kasus resistensi *Treponema pallidum subsp. pallidum* (*T. pallidum*) terhadap makrolida sangat bervariasi di seluruh dunia. Di Seattle (Amerika Serikat), resistensi makrolida meningkat dari 23% pada tahun 2002 menjadi lebih dari 90% pada tahun 2007. Di Taiwan, tiga penelitian besar tahun 2010 dan 2011, hanya menemukan 0 - 2% dari isolat yang menunjukkan resistensi makrolida. Faktor yang menyebabkan perbedaan besar ini, masih belum jelas, akan tetapi tingkat penggunaan makrolida di populasi diduga menjadi salah satu penyebab utama peningkatan resistensi. Di populasi yang tinggi penggunaan makrolida, terjadi peningkatan kasus, demikian sebaliknya. Penelitian yang menunjukkan peningkatan prevalensi kasus mutasi A2058G tahun

2007-2013 terjadi bersamaan dengan peningkatan persepan azitromisin di pelayanan kesehatan (Kenyon, 2019).

Resistensi dapat terjadi pada makrolida secara umum, terutama pada makrolida *long-acting* seperti azitromisin. Azitromisin memiliki waktu paruh serum 68 jam dan waktu paruh intraseluler 15 – 30 hari, yang menyebabkan azitromisin lebih mungkin untuk terjadi resistensi dibandingkan makrolida *short-acting* (Kenyon, 2019). Resistensi *T. pallidum* terhadap antibiotik selain golongan makrolida hingga saat ini belum dilaporkan.

Cara Kerja Makrolida

Makrolida adalah produk poliketida alami yang merupakan hasil metabolisme sekunder spesies *Actinomycetes* (Vester *et al.*, 2001). Antibiotik golongan ini mempunyai karakteristik adanya cincin lakton makrolida (mengandung 14-16 atom) dimana gula deoksi akan berikatan (Gaynor *et al.*, 2003). Eritromisin, terdiri dari dua molekul gula deoksi yang melekat pada cincin lakton 14 atom, yang diperoleh pada tahun 1952 dari *Streptomyces erythreus* merupakan antibiotik golongan makrolida yang pertama digunakan secara klinis. Antibiotik ini mengikat subunit ribosomal besar pada peptidil transferase center dan mengganggu pertumbuhan sel karena inhibisi sintesis protein (Deck *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2003; Vester *et al.*, 2001).



Gambar 1. Struktur Kimia Eritromisin dan Azitromisin
Sumber. Gaynor *et al.* (2003)

Situs pengikatan (*binding site*) makrolida terletak pada subunit ribosom besar, di dalam (dasar) terowongan tempat keluar peptida yang baru dibentuk (peptida *nascent*) dekat peptidil transferase center. Terowongan ini terletak pada atau sangat dekat (proksimitas) peptidil transferase center, lokasi di mana aminoasil dan peptida tRNA disejajarkan untuk membentuk ikatan peptida, yang menjelaskan efek inhibitori beberapa makrolida pada pembentukan ikatan peptida. Residu gula yang melekat pada posisi C5 cincin lakton menonjol ke arah peptidil transferase center.

Situs pembentukan ikatan peptida (peptidil transferase center) ini diasosisikan

dengan *central loop* pada domain V 23S rRNA. Makrolida cincin lakton 16 atom berinteraksi kuat dengan regio rRNA ini daripada makrolida cincin lakton 14 atom karena rantai samping mikaminose-mikarose makrolida cincin lakton 16 atom (spiramisin, karbomisin) cukup panjang menonjol ke arah situs aktif peptidil transferase center sehingga dapat secara langsung mengganggu katalisis pembentukan ikatan peptida. Residu desosamine monosakarida makrolida cincin lakton 14 atom tidak mencapai peptidil transferase sehingga efek inhibitori lebih lemah (Gaynor *et al.*, 2003; Vester *et al.*, 2001).

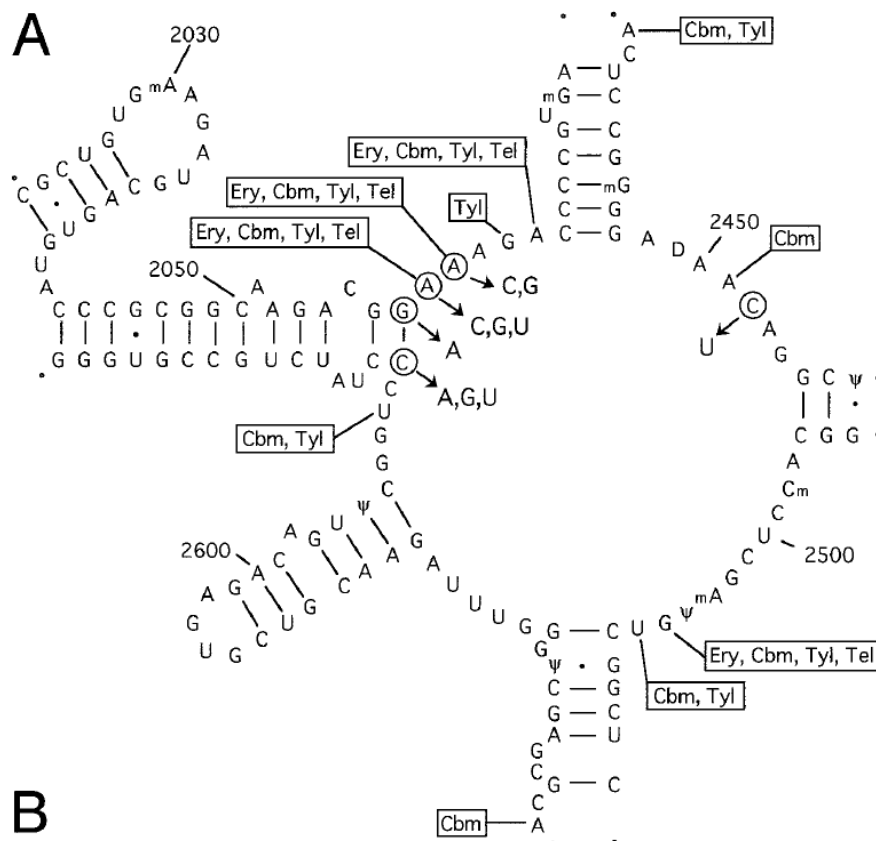
Tabel 1. Antibiotik yang termasuk golongan makrolida

Antibiotik	<i>Phenotype designation</i>	Berat Molekul (g.mol)	Ukuran cincin lakton	Deskripsi
ABT - 773		765	14	Ketolida
Azithromycin	Azm	749	15	Azalida
Carbomycin	Cbm	842	16	Makrolida
Clarithromycin	Clr	748	14	Makrolida
Erythromycin	Ery	734	14	Makrolida
Josamycin		828	16	Makrolida
Spiramycin I, II, III	Spi	843, 885, 899	16	Makrolida
Telithromycin	Tel	812	14	Ketolida
Tylosin	Tyl	916	16	Makrolida
Makrolida	M14		14	Hanya cincin lakton 14 atom
	M16		16	Hanya cincin lakton 16 atom
	Mac			Semua makrolida

Sumber: Vester *et al.*, 2001.

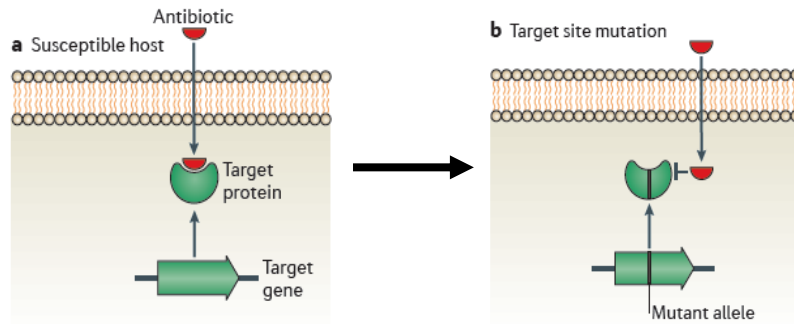
Mekanisme utama inhibisi sintesis protein oleh makrolida terutama adalah pengikatannya pada terowongan keluar peptida *nascent*. Terowongan keluar ini terutama dibentuk oleh 23S rRNA yang bermula dari peptidil transferase center dan memanjang ke seluruh bagian subunit hingga pembukaan di bagian belakang (sisi E atau *exit*). Diameter terowongan relatif luas (sekitar 15 Å) mengalami konstriksi (10 Å) pada daerah dekat peptidil transferase center. Penyempitan ini dibentuk protein L4 dan L22.

Makrolida akan mengikat area konstriksi ini dan menjadi *blocking* 'jalan' yang menghambat keluarnya pemanjangan rantai polipeptida. Pada makrolida cincin lakton 14 dan 15 atom, polimerisasi beberapa asam amino pertama tetap terjadi tanpa gangguan dan inhibisi pemanjangan polipeptida terjadi hanya setelah peptida *nascent* cukup besar untuk mencapai ikatan yang dibentuk makrolida dekat konstriksi terowongan. Penghambatan ini akhirnya menyebabkan disosiasi peptidil tRNA dari ribosom (Gaynor *et al.*, 2003; Vester *et al.*, 2001).



Gambar 2. Model Struktur Sekunder Peptidil Transferase Center pada Domain v 23s rRNA
Sumber: Vester *et al.* (2001).

Keterangan: Nukleotida yang dilingkari menunjukkan posisi mutasi yang menyebabkan resistensi makrolida pada bakteri patogen dan strain laboratorium)



Gambar 3. Perubahan situs target antibiotik akibat mutasi
Sumber. Blair (2015)

Mekanisme Resistensi

Pada bakteri *T. pallidum*, mekanisme resistensi terhadap makrolida terjadi akibat modifikasi situs target antibiotik (*binding site*) yaitu terowongan keluar peptida *nascent* pada domain V 23S rRNA yang disebabkan mutasi pada gen 23S rRNA (Gaynor *et al.*, 2003; Vester *et al.*, 2001). Dua mutasi utama yang menyebabkan resistensi yaitu A2058G yaitu perubahan adenin (A) menjadi guanin (G) pada nucleotida 2058 dan A2059G yaitu perubahan adenin (A) menjadi guanin (G) pada nucleotida 2059 (Marr *et al.*, 2010; Matějková *et al.*, 2009). Mutasi ini menyebabkan perubahan struktur *binding site* makrolida dan mengakibatkan penurunan secara drastis afinitas dan kemampuan obat berikatan pada ribosom bakteri (Deck *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2003; Vester *et al.*, 2001).

Mekanisme Potensial yang Dapat Menyebabkan Resistensi

Hingga saat ini belum ada laporan terkait resistensi *T. pallidum* terhadap antibiotik selain golongan makrolida

(Stamm, 2010). Akan tetapi beberapa kasus kegagalan pengobatan dengan tetrasiklin, doksisisiklin dan penisilin, pernah dilaporkan, meskipun tidak ada laporan lebih lanjut terkait penyebab kegagalan pengobatan (Stamm, 2010). Penurunan penggunaan antibiotik golongan makrolida akibat resistensi *T. pallidum* terhadap antibiotik ini semakin meluas, dapat menyebabkan peningkatan penggunaan antibiotik alternatif lain, yang memberikan peluang untuk terjadinya mekanisme resistensi. Selain itu meskipun hingga saat ini belum ada strain *T. pallidum* resisten penisilin yang dilaporkan, hal tersebut tidak menjamin bahwa resistensi terhadap antibiotik ini tidak akan muncul (Stamm, 2010). Mekanisme resistensi yang dapat terjadi, antara lain perubahan permeabilitas membran, pompa effluks, dan inaktivasi antibiotik melalui degradasi enzimatik.

Perubahan Permeabilitas Membran.

Bakteri dapat mengubah permeabilitas membran terhadap antibiotik dengan beberapa cara: (1) mengurangi pengikatan

antibiotik ke permukaan sel bakteri dengan modifikasi lipopolisakarida atau membentuk vesikel membran luar sehingga mencegah pengikatan oleh antibiotik dan meminimalisir jumlah efektif antibiotik per sel bakteri; (2) modifikasi jumlah dan tipe porin bakteri (*down regulation* porin atau mengganti porin dengan kanal yang lebih selektif); (3) mengekspresikan pompa effluks multipel untuk mengeluarkan antibiotik segera setelah antibiotik masuk ke dalam sel bakteri sehingga menurunkan aktifitas toksiknya (Corona *et al.*, 2013; Giedraitienė *et al.*, 2011; Walsh, 2000).

Pompa Effluks. Pompa effluks merupakan varian pompa membran yang dapat ditemukan pada semua bakteri baik patogenik maupun yang non-patogenik, untuk memindahkan molekul lipofilik atau ampifatik masuk dan keluar sel. Beberapa pompa effluks selektif terhadap antibiotik tertentu seperti makrolida, linkosamida, tetrasiklin, dsb., tapi ada pula beberapa yang merupakan transporter multiobat yang mampu memompa keluar berbagai antibiotik yang berbeda dan oleh karenanya secara signifikan berkontribusi pada terjadinya *multi drug resistance* (MDR) (Corona *et al.*, 2013; Giedraitienė *et al.*, 2011; Tenover, 2006; Walsh, 2000).

Inaktivasi Antibiotik Melalui Degradasi Enzimatik. Modifikasi enzimatik antibiotik merupakan mekanisme penting resistensi antibiotik yang menjadi relevan

sejak penggunaan pertama antibiotik, dengan ditemukannya penisilinase (suatu β -laktamase) pada tahun 1940. Sejak saat itu ribuan enzim yang dapat mendegradasi dan memodifikasi antibiotik berbagai golongan, berhasil diidentifikasi. Akuisisi dan produksi enzim yang dapat memodifikasi struktur antibiotik sehingga mencegah pengikatan ke target dan menyebabkan resistensi (Blair *et al.*, 2015; Corona *et al.*, 2013; Tenover, 2006).

SIMPULAN

Sifilis memiliki banyak poin penting penyakit yang sebenarnya rentan untuk eliminasi dan bahkan eradikasi, karena (i) manusia terinfeksi adalah satu-satunya reservoir alami; (ii) metode diagnostik, meskipun tidak sempurna, relatif murah dan tersedia secara luas; dan (iii) infeksi awal biasanya dapat diobati dengan dosis tunggal penicillin G benzatin. Namun, dengan meningkatnya epidemi sifilis secara luas di beberapa negara, sangat menekankan kebutuhan mendesak untuk kewaspadaan. Pemahaman terkait bagaimana bakteri ini mengembangkan resistensi menjadi salah satu upaya penting dalam mencegah meluasnya resistensi dan mendukung keberhasilan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic

- resistance. *Nat Rev Microbiol.* 13(1):42-51.
- Cameron CE. (2018). Syphilis vaccine development: requirements, challenges and opportunities. *Sex Transm Dis.* 45(9): S17–S19.
- Chen XS, Yin YP, Wei WH, Wang HC, Peng RR, Zheng JP, Zhu BY, Liu QZ, et al. (2013). High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect.* 19(10): 975-9.
- Corona F, Martinez JL. (2013). Phenotypic resistance to antibiotics. *Antibiotics (Basel).* 2(2): 237-255.
- Deck DH, Winston LG. (2012). Antimycobacterial drugs. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Basic and clinical pharmacology, 12th ed., McGraw-Hill, New York.
- Gaynor M, Mankin AS. (2003). Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Curr Top Med Chem.* 3(9): 949-961.
- Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas).* 47(3):137-46.
- Ho EL, Lukehart SA. (2011). Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.* 121(12):4584-4592.
- Kent ME, Romanelli F. (2008). Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *The Annals of Pharmacotherapy.* 42(2):226-236.
- Kenyon C. (2019). Prevalence of macrolide resistance in *Treponema pallidum* is associated with macrolide consumption. *J Med Microbiol.* 68(2):119–123.
- LaFond RE, Lukehart SA. (2006). Biological basis for syphilis. [Clin Microbiol Rev.](#) 19(1): 29–49.
- Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, Godornes C, Reid T, et al. (2010). Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis.* 202(9):1380–1388.
- Matějková P, Flasarová M, Zákoucká H, Bořek M, et al. (2009). Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in the 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*. *J Med Microbiol.* 58(Pt 6):832–836.
- Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. (2016). *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 14(12):744-759.
- Stamm LV. (2010). Minireview global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 54 (2): 583–589.
- Stamm LV. (2014). Syphilis: antibiotic treatment and resistance. *Epidemiol. Infect.* 143(8):1-8.
- Tenover, FC. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med.* 119 (6A): S3–S10.
- Tipple C. (2013). Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy of Imperial College London.
- Tipple C, McClure MO, Taylor GP. (2011). High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect.* 87(6): 486 - 488.
- Tipple C, Taylor GP. 2015. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease. *Curr Opin Infect Dis.* 28(1):53–60.
- Vester B, Douthwaite S. (2001). Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23s rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(1): 1–12.
- Walsh C. (2000). Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature.* 406(6797): 775-781.
- WHO. (2005). Prevalence and Incidence of selected sexually transmitted infections *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, syphilis and

Trichomonas vaginalis: methods and result used by WHO to generate 2005 estimates.

World Health Organization. (2016). WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). WHO Press, Geneva, Switzerland.

Wu H, Chang SY, Lee NY, Huang WH, et al. (2012). Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* in patients with syphilis in Taiwan: a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology*. 50(7): 2299–2304.