

Bakteri, Klamidia dan Mikoplasma pada Penyakit Hubungan Seksual

Farmakologi dan Terapi Obat

Max Joseph Herman

Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan RI, Jakarta

PENDAHULUAN

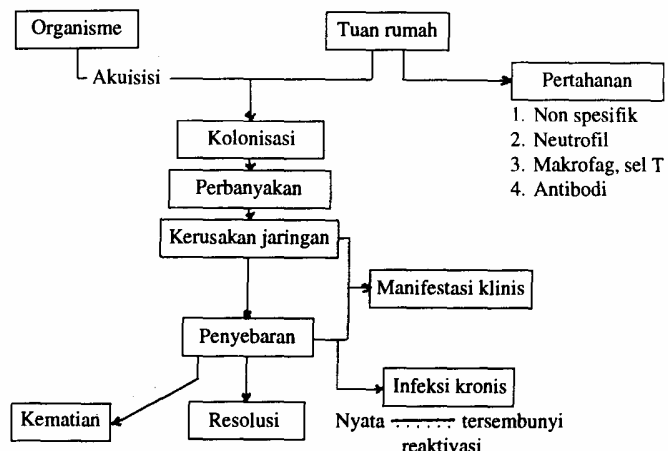
Di samping virus, protozoa, artropoda dan jamur, Penyakit Hubungan Seksual (PHS), *Sexually Transmitted Diseases/STD*), yaitu penyakit-penyakit yang dapat timbul atau ditularkan melalui hubungan seksual dapat disebabkan oleh bakteri, klamidia atau mikoplasma dan meliputi antara lain sifilis, gonore, ulkus molle (*chancroid*), limfogranuloma venereum, granuloma inguinale, inflamasi pelvik dan uretritis non-gonore/non-spesifik (NGU/NSU). Dalam berbagai kasus PHS, identifikasi orang yang terinfeksi akan mengurangi komplikasi PHS dan menghindari penularan lebih jauh dalam masyarakat, sehingga ada kalanya aktivitas shining dan penemuan kasus merupakan langkah *feasible* pertama dalam pengendalian PHS di masyarakat⁽²⁾.

Secara umum pendekatan untuk mengukur sejauh mana mikroorganisme tertentu menimbulkan penyakit⁽³⁾ adalah bahwa (a) mikroorganisme bersangkutan lebih sering dijumpai pada penderita daripada orang sehat, (b) antimikroba yang aktif spesifik terhadap mikroorganisme tersebut dapat menghapuskan tanda dan gejala penyakit serta membasminya, (c) antibodi spesifik terhadap mikroorganisme tersebut lebih sering dan dalam kadar lebih tinggi ditemukan pada penderita daripada pada orang sehat, (d) pemaparan eksperimental terhadap mikroorganisme menimbulkan penyakit yang sama dengan yang secara klinis teramati serta (e) vaksin yang disiapkan dan mikroorganisme tersebut seharusnya melindungi terhadap penyakit yang ditimbulkannya.

Mikroorganisme patogenik yang sering dijumpai pada vagina adalah *T. vaginalis*, *C. albicans*, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*, *S. pyogenes*, *E. vermicularis*, virus *H. simplex*; pada uterus dan tuba adalah *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, basilus enterik Gram negatif, *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *S. aureus* dan *M. tuberculosis*; pada uretra adalah *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, basilus enterik Gram negatif dan virus *H. simplex*; pada prostat adalah basilus enterik Gram negatif, *Bacteroides sp.*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *C. trachomatis*,

virus, *T. vaginalis* dan *M. tuberculosis*; pada testes dan epididimis adalah *C. trachomatis* (usia muda), basilus Gram negatif (usia tua), *N. gonorrhoeae*, virus dan jamur; sedangkan pada genital eksternal baik pria maupun wanita adalah *S. aureus*, *C. albicans*, virus *H. simplex*, *T. pallidum*, ektoparasit, *H. ducreyi*, *C. granulomatis*⁽⁴⁾.

Hubungan proses antara mikroorganisme dengan tuan rumah dapat dihentikan pada suatu tahap tertentu dalam usaha pencegahan atau pengobatan penyakit infeksi; spesimen yang digunakan untuk diagnosis bakteriologis dan mikologis PHS adalah darah, urine, tinja dan usap *pharynx*.



Gambar 1. Hubungan Proses antara Mikroorganisme dan Tuan Rumah⁽⁵⁾

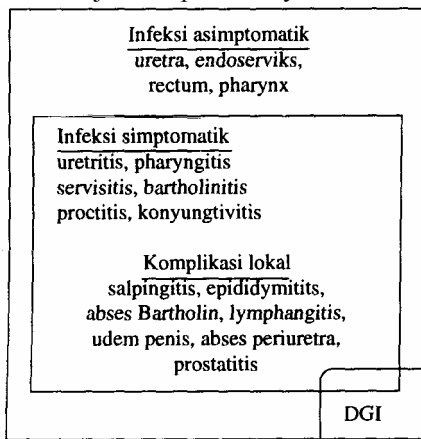
NEISSERIA GONORRHOEAEE^(6,9)

Manusia merupakan satu-satunya tuan rumah bagi gonokokus yang hanya bisa bertahan hidup sebentar saja di luar tubuh manusia. Gonore sendiri merupakan contoh klasik infeksi yang ditularkan melalui kontak fisik langsung dengan permukaan mukosa penderita, biasanya pasangan seksual. *N. gonorrhoeae*

merupakan diplokokus Gram negatif yang tidak menghasilkan spora dan secara alami sangat peka terhadap antimikroba dibandingkan dengan bakteri Gram negatif lainnya, akan tetapi lambat laun timbul mutan yang resisten terhadap antibiotika dalam klinis, khususnya terhadap penisilin akibat mutasi kromosom independen yang mempengaruhi struktur permukaan sel dan terhadap tetrasiklin akibat efek aditif beberapa mutasi kromosom atau melalui plasmid.

Prevalensi gonore dalam suatu masyarakat cenderung bersifat dinamis, berfluktuasi dengan waktu dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor interaktif seperti tuan rumah, lingkungan dan bakteri penyebab⁽⁷⁾. Faktor tuan rumah antara lain usia (remaja lebih tinggi), status imigran dan okupasi risiko tinggi seperti pelaut, musisi, tentara, *salesman* yang semuanya memiliki mobilitas tinggi di samping seks oral dan khususnya homoseksualitas yang sering mempraktekkan fellatio, anilingus dan anogenital baik aktif maupun pasif serta sadomasochism sedangkan faktor lingkungan antara lain sosial, urbanisasi, ekonomi, industrialisasi, pelacuran serta faktor penyebab yaitu peningkatan resistensi *N. gonorrhoeae*.

Uretritis anterior akut merupakan manifestasi paling umum dari infeksi gonokokus pada pria dengan masa inkubasi bervariasi antara 1-14 hari dan gejala utama disuria serta keluarnya duh uretra yang mulanya agak bening dan makin lama kuning serta lebih kental, di samping edema dan eritema meatus yang bervariasi. Tanpa pengobatan resolusi spontan bisa terjadi dalam beberapa minggu dan menjadi infeksi asimtomatik dalam 6 bulan. Komplikasi bisa terjadi karena perluasan infeksi akut baik lokal pada jaringan traktus urogenital maupun meluas melalui aliran darah ke organ tubuh lain⁽⁸⁾. Komplikasi mencakup epididimitis, proktatitits akut dan kronik, uretritis posterior, vesikulitits dan infeksi kelenjar Cowper dan Tyson.



Keterangan: DGI = infeksi gonore tersebar

Gambar 2. Spektrum klinis infeksi gonore

Pada wanita, saluran endoserviks merupakan tempat infeksi utama; kecuali pada histerektomi, uretra merupakan tempat yang umum dengan masa inkubasi yang lebih tidak menentu dan bervariasi. Biasanya tanpa gejala dan bila muncul dalam 10 hari umumnya berupa peningkatan duh vagina, dysuria, perdarahan uterin dan menoregi dengan intensitas bervariasi. Komplikasi lokal gonore pada wanita yang umum adalah salpingitis akut atau

penyakit radang pelvik (PID) dan komplikasi sistemik infeksi tersebar biasanya berupa sindrom akut artritis-dermatitis. Manifestasi dalam kehamilan tidak berbeda banyaknya komplikasi meliputi abortus spontan, chorioamnionitis, infeksi mata dan pharynx pada bayi yang lahir.

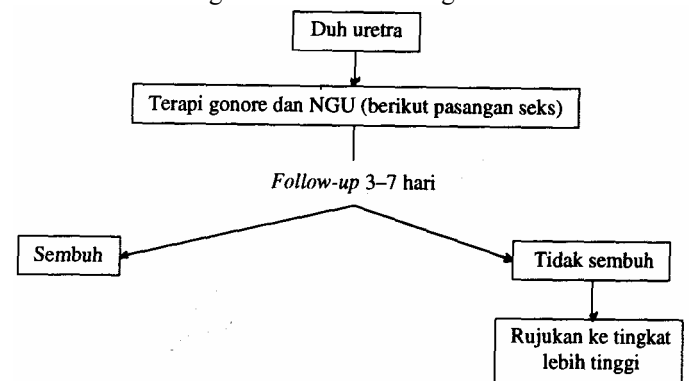
Infeksi gonore pada rektum maupun pharynx biasanya asimptomatik baik pada pria ataupun wanita dan prevalensi kolonisasi ini tinggi pada homoseks karena tingginya prevalensi gonore dan hubungan orogenital serta rektal dalam kelompok ini.

Selain aktivitas terhadap *N. gonorrhoeae*, pilihan antimikroba untuk terapi gonore dipengaruhi oleh berbagai faktor. Studi farmako kinetik menunjukkan bahwa ambang serum antimikroba yang sama dengan atau lebih besar dari 3 x MIC (*minimum inhibitory concentration*) selama lebih dari 8 jam dibutuhkan untuk menjamin kesembuhan gonore tanpa terkomplikasi. Pada umumnya terapi dosis tunggal lebih disukai untuk mengatasi masalah ketaatan, lagi pula pilihan terapi harus mencerminkan pola lokal resistensi antimikroba dan kemungkinan infeksi ganda, khususnya *C. trachomatis* atau *T. vaginalis*. Penggunaan kondom yang tepat memberikan proteksi tinggi terhadap PHS dan diafragma atau cap serviks juga menurunkan infeksi endoserviks. Pencegahan dengan antibiotika segera setelah hubungan seks juga menurunkan risiko infeksi tetapi juga meningkatkan transmisi *strain N. gonorrhoeae* yang resisten, selain mahal.

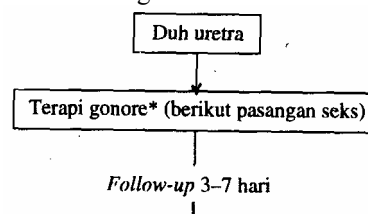
Pada tahun 1930-an pengobatan gonore dengan sulfonamid, kemudian karena timbulnya resistensi pada tahun 1946 digunakan penisilin. Resistensi terhadap penisilin yang mulai muncul tahun 1970-an mendorong peningkatan dosis dan kombinasi dengan probenesid. Kemudian tahun 1983 resistensi terhadap penisilin dan tetrasiklin makin tinggi sehingga tahun 1989 penisilin dapat dikatakan sudah tidak efektif lagi dan dianjurkan seftriakson per im dosis tunggal.

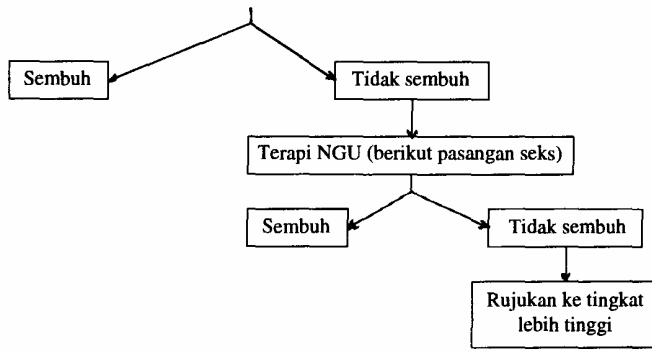
Pada keadaan keterbatasan fasilitas, maka pendekatan sederhana untuk kontrol PHS dapat dilakukan sebagai berikut⁽²⁾ :

- Di daerah dengan duh uretra akibat gonore < 80%



- Di daerah dengan duh uretra terutama akibat gonore (> 80%)





* perlu pertimbangan adanya PPNG (*N. gonorrhoeae* penghasil penisilinase) di daerah tersebut, ambang kepekaan kromosom terhadap penisilin dan antibiotika lain.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS^(3,6,7)

Merupakan penyebab kebutaan dan PHS yang penting pada manusia dengan dua cara penularan utama, yaitu bawaan/kongenital dan akibat hubungan seksual. *Strain* yang penting adalah yang menyebabkan lymphogranuloma venereum (LGV) dan yang menyebabkan infeksi umum saluran kelamin (uretritis, servisititis, salpingitis) serta trakoma.

Sejak awal tahun 1970-an *C. trachomatis* diketahui merupakan patogen kelamin yang bertanggung jawab atas berbagai sindroma klinis yang makin meningkat yang banyak kemiripannya dengan infeksi gonore meskipun masa inkubasinya lebih panjang (7–21 hari) dan gejalanya tidak nyata gonore. Insiden yang meningkat dan infeksi ini sebagian besar disebabkan oleh fasilitas laboratorum yang tidak mencukupi untuk deteksinya serta tanda dan gejala infeksi kiamidia yang non spesifik.

Lymphogranuloma venereum adalah salah satu PHS yang disebabkan oleh *C. trachomatis* yang bersifat kronis dengan variasi manifestasi akut maupun lanjut dengan tiga tahap infeksi yang mirip dengan sifilis, yaitu lesi primer, sindrom inguinal dan anogenitoretal.

LGV merupakan penyakit jaringan limfe dengan proses patologi utama perilymphangitis dan thrombolympangitis dengan proses penyebaran inflamasi dan nodus limfe yang terinfeksi ke jaringan di sekitarnya. Pemakaian antibiotika pada tahap 2 dapat mencegah implikasi lanjut yang membutuhkan tindakan bedah.

Sulfonamid per klinis efektif untuk trakoma dan LGV tetapi tidak digunakan untuk penatalaksanaan infeksi saluran kelamin oleh klamidia karena tidak aktif terhadap organisme lain yang dapat menimbulkan penyakit yang sama. Obat yang paling aktif adalah rifampisin dan tetrasiklin diikuti oleh makrolida, sulfonamid, beberapa florokinolon dan klindamisin. Pada umumnya penisilin, ampisilin, sefalosporin dan spektinomisin dalam dosis tunggal yang diberikan untuk gonore biasanya tidak menyembuhkan infeksi klamidia yang bersamaan dan terapi selama 7 hari/lebih dengan tetrasiklin atau makrolida dibutuhkan. Karena infeksi bersamaan dengan klamidia terjadi pada 15–25% heteroseksual dan 30–40% wanita dengan infeksi gonore, maka morbiditas kiamidia pasca gonore dan penularannya dapat dicegah dengan meningkatkan terapi gonore yang juga efektif terhadap klamidia. Terapi kombinasi dosis tunggal untuk gonore (ampi-

Tabel 1. Perbandingan gejala klinis infeksi oleh *N. gonorrhoeae* dan *C. trachomatis*

| Tempat infeksi | Sindrom Minis | |
|---------------------|-----------------------|--------------------------|
| | <i>N. gonorrhoeae</i> | <i>C. trachomatis</i> |
| – Pria | | |
| Uretra | Uretritis | NGU, PGU* |
| Epididymis | Epididymitis | Epididymitis |
| Rektum | Proctitis | Proctitis |
| Konyungtiva | Konyungtivitis | Konyungtivitis |
| Sistemik | DGI | Sindroma Reiter |
| – Wanita | | |
| Uretra | Sindroma akut uretra | Sindroma akut uretra |
| Kel. Bartholin | Bartholinitis | Bartholinitis |
| Serviks | Servisititis | Servisititis, metaplasia |
| Tuba Fallopi | Salpingitis | Salpingitis |
| Konyungtiva | Konyungtivitis | Konyungtivitis |
| Kapsul hati istemik | Perihepatitis | Perihepatitis |
| | DGI | Arthritis reaktif |

* PGU uretritis pasca gonore

Tabel 2. MIC antimikroba untuk *C. trachomatis*

| Obat | MIC (gg/ml, unit/ml) |
|-----------------|----------------------|
| Rifampisin | 0,005–0,25 |
| Rosaramisin | 0,025–0,25 |
| Tetrasiklin | 0,03–1,0 |
| Eritromisin | 1–1,0 |
| Ofloksasin | 0,5–1,0 |
| Ampisilin | 0,5–10,0 |
| Penisilin | 1,0–10,0 |
| Sulfametoksazol | 0,5–4,0 |
| Klindamisin | 2–16 |
| Spektinomisin | 32–100 |
| Gentamisin | 500 |
| Vankomisin | 1000 |

silin, spektinomisin, turunan sefalosporin) diikuti rejimen yang efektif untuk klamidia (doksisisiklin 100 mg 2 dd atau tetrasiklin HCl 500 mg qdd selama 7 hari) dianjurkan.

HAEMOPHILUS DUCREYI^(6,7,8)

Merupakan basilus fakultatif anaerob Gram negatif yang menyebabkan chancroid/ulkus mole, yaitu suatu ulserasi akut (biasanya pada kelamin) yang sering kali berkaitan dengan bubo-inguinal. Tempat infeksi yang umum pada pria adalah sulkus koronarius, meatus atau glans penis sedangkan pada wanita adalah vulva, labia, uretra, paha, vagina atau serviks. Penularan melalui hubungan seksual terutama pada kelompok sosial ekonomi rendah yang sering melacur dengan insiden pada pria lebih tinggi dibandingkan dengan wanita.

Masa inkubasi antara 4–7 hari dan mulai muncul sebagai papula dengan eritema yang dalam waktu 2–4 hari menjadi pustula, tererosi dan ulserasi (ulkus biasanya sangat nyeri pada pria).

Chancroid merupakan faktor risiko untuk penyebaran heteroseksual dan HIV-1. Ulkus kelamin menyebabkan wanita lebih rentan terhadap infeksi HIV-1 setelah hubungan heteroseksual dengan pria yang terinfeksi dan sebaliknya adanya ulkus pada wanita dengan infeksi HIV-1 jauh lebih meningkatkan ke-

Tabel 3. Kepekaan antimikroba terhadap *H. ducreyi*

| Obat | MIC ₅₀ (µg/ml) | MIC ₉₀ (µg/ml) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| Sulfonamid* | 64 | 128 |
| Ampisilin* | 16 | 128 |
| Vankomisin | 8 | 64 |
| Tetrasiklin* | 16 | 32 |
| Trimetoprim | 4 | 16 |
| Kanamisin* | 2 | 8 |
| Kloramfenikol* | 0,25 | 8 |
| Rifampisin | 0,008 | 0,016 |
| Eritromisin | 0,008 | 0,030 |
| Siprofloksasin | 0,003 | 0,007 |
| Seftriakson | 0,002 | 0,002 |

* Resistensi *H. ducreyi* melalui plasmid

mungkinan pasangannya tertular.

Sulfonamid diketahui efektif untuk chancroid pada tahun 1938 dan sebelum timbulnya *strain* yang menghasilkan beta laktamase, ampisilin juga efektif. Resistensi melalui plasmid terjadi pada ampisilin, sulfonamid, kloramfenikol, tetrasiklin, streptomisin dan kanamisin.

TREPONEMA PALLIDUM^(6,9)

Organisme anggota ordo *Spirochaetales* ini merupakan penyebab penyakit klasik pada manusia yaitu sifilis. Implantasi treponem pada kulit dan membran mukosa yang berfungsi sebagai pelindung awal mungkin terjadi pada tempat abrasi akibat hubungan seksual yang secara makroskopik tidak tampak dan akhirnya menimbulkan penyakit sifilis yang bisa berlangsung dalam tahapan primer, sekunder, laten dan tersier.

T. pallidum ditemukan pertama kali tahun 1905 oleh Schaudinn dan Hoffmann serta ditularkan umumnya melalui kontak seksual kecuali sifilis bawaan/kongenital yang melalui plasenta dan segera bersifat sistemik setelah insepasi. Sehubungan dengan waktu infeksi sifilis memiliki tiga stadium yaitu (a) sifilis primer selama minggu ke 2–4 pasca infeksi dengan tanda ulkus keras pada tempat inokulasi (*chancre*) yang akan hilang dengan sendirinya selama 10–14 hari sebelum sembuh spontan tanpa meninggalkan parut, (b) sifilis sekunder dengan penyebaran ke seluruh tubuh dengan tanda erupsi mukokutan dalam waktu 3–6 minggu pasca inokulasi dan (c) sifilis tersier yang secara klinis tidak jelas sampai bertahun-tahun setelah stadium 2 dengan lesi khas yang disebut gumma.

Sifilis laten adalah sifilis dengan uji serologis positif tetapi tanpa gejala, laten awal bila gejala baru muncul kurang dari setahun dan laten lambat bila lebih dari setahun. Laten awal bersifat infeksius dengan gejala sifilis sekunder, sedangkan laten lambat mempengaruhi imunitas dan resistensi.

Penisilin per im masih merupakan antimikroba pilihan untuk penatalaksanaan semua tahap sifilis untuk penderita yang tahan penisilin di samping tetrasiklin.

CALYMMATOBACTERIUM GRANULOMATIS^(6,9)

Merupakan bakteri Gram negatif penyebab Donovanosis, suatu infeksi bakterial daerah kelamin kronis yang bersifat progresif destruktif dan ditemukan oleh Donovan tahun 1905 serta

dikenal dengan nama lain seperti granuloma inguinale dan granuloma venereum. Masa inkubasinya antara 8–80 hari dan mulai sebagai nodul subkutan yang tererosi menjadi granuloma (biasanya tidak nyeri) yang segera berdarah bila tersentuh dan lambat laun membesar. Hampir 90% melibatkan alat kelamin dan pada pria lesi umumnya pada prepuce atau glans penis dan pada wanita pada labia. Donovanosis dan LGV merupakan PHS yang sangat umum di daerah tropis⁽³⁾.

Kloramfenikol (500 mg tiap 8 jam) dan gentamisin (1 mg/kgbb 2dd) mungkin paling efektif dan menyembuhkan sebagian besar lesi dalam 3 minggu, tetapi karena alasan toksisitas biasanya dicanangkan untuk yang resisten terhadap tetrasiklin (500 mg tiap 6 jam). Semua medikasi harus dilanjutkan sampai seluruh lesi sembuh untuk mencegah kambuhan. Bila suatu antibiotika efektif maka akan memberikan respon klinis dalam waktu 7 hari.

MIKOPLASMA GENITAL^(3,6,7)

Tiga spesies mikoplasma, organisme Gram negatif paling kecil, yang umum menimbulkan penyakit pada manusia adalah *M. pneumoniae* dan *M. hominis* serta *Ureaplasma urealyticum* yang sering kali ditemukan dan saluran kelamin. Spesies lainnya, *M. genitalium*, kadang juga ditemukan pada uretritis non gonokokus seperti halnya *C. trachomatis* dan *U. urealyticum*, sedangkan *M. hominis* mungkin menyebabkan radang pelvik dan demam setelah abortus. Perubahan-perubahan inflamasi mungkin terbatas pada endometrium atau tersebar ke tuba Fallopi (salpingitis) atau lebih jauh sampai ke ovarium dengan penyebab utama di samping mikoplasma adalah *C. trachomatis* dan *N. gonorrhoeae*. Bentuk umum infeksi saluran urine bakterial belum tentu akibat hubungan seksual seperti halnya NSU yang sebagian besar disebabkan oleh klamidia, akan tetapi frekuensi kolonisasi mikoplasma baik pada pria maupun wanita bertambah dengan makin banyaknya jumlah pasangan seks yang berbeda khususnya pada ras kulit hitam. *M. hominis* cenderung terdapat pada *prepuce* terutama pada pria tidak dikhitan, sedangkan *U. urealyticum* pada uretra dan mikoplasma pada wanita terdapat pada saluran kelamin bagian bawah, yaitu vagina di samping organisme anaerob fakultatif lain yang sering dijumpai seperti *G. vaginalis* dan *Bacteroides sp.* Pengobatan NGU dengan tetrasiklin sudah cukup, kecuali bila ureaplasma telah resisten bisa digunakan ofloksasin.

BAKTERI PATOGEN ENTERIK^(6,9)

Dewasa ini spektrum PHS makin jauh melebar antara lain akibat organisme yang menyebabkan enteritis atau proktitis, khususnya pada homoseks. Shigellosis yang ditularkan melalui hubungan homoseks pertama kali diketahui tahun 1974 dan biasanya disebabkan oleh *S. hexneri*, sedangkan salmonellosis oleh *S. enteritidis* dan diare akibat *Campylobacter sp.* Ketiga patogen tersebut dapat menimbulkan bakteremia berat secara klinis atau infeksi enterik persisten pada sindroma AID.

Sejak tahun 1957-an sudah banyak muncul *strain Shigella sp.* yang resisten terhadap sulfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol dan streptomisin; sedangkan kinolon dapat digunakan untuk

Salmonella sp. serta eritromisin, klindamisin, gentamisin dan furazolidin untuk *Campylobacter sp.*

FARMAKOLOGI OBAT PHS AKIBAT BAKTERI, KLAMIDIA DAN MIKOPLASMA^(6,10,13)

Penisilin

Indikasi utama penisilin dalam penyakit kelamin adalah infeksi yang disebabkan oleh *N. gonorrhoeae* dan *T. pallidum*. Penisilin terikat pada protein membran atau enzim yang mensintesis murein seperti transpeptidase dan memutuskan pertumbuhan serta metabolisme organisme. Perbedaan struktur berbagai penisilin menentukan afinitas relatifnya untuk suatu protein pengikat dan mengakibatkan efek yang berbeda pada bakteri. Pada bakteri tertentu inhibisi pertumbuhan sel menyebabkan lisis dan kematian, sedangkan pada yang lain mungkin hanya menghambat dan tidak mematikan.

Resistensi timbul melalui dua mekanisme utama yaitu melalui mutasi kromosom spontan dan plasmid yang menyebabkan hidrolisis ikatan beta laktam atau perubahan target penisilin.

Terapi penisilin jangka pendek seperti pada penatalaksanaan gonore tanpa komplikasi dapat menimbulkan reaksi tidak diharapkan berupa reaksi lewat peka, gangguan pencernaan, toksisitas prokain dan reaksi lokal pada tempat injeksi serta reaksi Jarisch-Herxheimer pada sifihis.

Sefalosporin

Sefuroksim, sefotetan dan semua sefalosporin generasi 3 sangat aktif terhadap *N. gonorrhoeae* in vitro dan tidak seperti generasi 1, tidak dihancurkan oleh beta laktamase gonokokus. Baik sefoksitin maupun seftriakson sangat efektif untuk penatalaksanaan gonore tanpa komplikasi termasuk *strain* yang memproduksi penisilinase dan waktu paruh yang panjang serta kepekaan yang tinggi menyebabkan seftriakson sangat bermanfaat untuk terapi dosis tunggal gonore tanpa komplikasi selain sebagai alternatif penisilin untuk *T. pallidum*.

Sefoksitin terutama digunakan untuk penatalaksanaan PID karena spektrum aktivitas yang lebar di samping sefotetan, tetapi keduanya tidak aktif terhadap *C. trachomatis* sehingga harus digunakan dalam kombinasi dengan doksisisiklin. Seperti halnya penisilin resistensi mungkin terjadi melalui mutasi kromosom atau dengan perantaraan plasmid. Meskipun sefaklor, sefaleksim, sefadroksil dan sefradin diabsorpsi baik per oral (sefalosporin lain harus digunakan parenteral), hampir tidak pernah ada yang digunakan untuk terapi PHS.

Distribusi sefalosporin ke dalam ebagian besar jaringan tubuh baik dan transfer plasenta bisa mencapai 50% untuk sefalotin, sefasepil, sefazulin dan sefaloridin; sedangkan sefalosporin generasi 3 kecuali sefoperazon umumnya dapat menembus meninge dan mencapai kadar cairan serebrospinal (CSF) bakterisid. Seftriakson dan sefotaksim bermanfaat pada infeksi susunan saraf pusat (CNS) akibat *N. gonorrhoeae* yang memproduksi penisilinase. Rute eliminasi utama kebanyakan sefalosporin adalah ginjal sehingga perlu penyesuaian dosis pada gagal ginjal dan reaksi tidak diharapkan mirip dengan penisilin karena kemiripan strukturnya.

Tabel 4. Data farmakokinetik berbagai penisilin dan sefalosporin

| Obat | t _{1/2} , jam | | Kadar puncak serum total total | Eliminasi utama (tambahan) |
|-----------------------|------------------------|--------------|--|----------------------------------|
| | Normal | Gagal ginjal | | |
| Penisilin Amoksisilin | 09-2,3 | 5 -20 | im 0,5 g : 8-10 po 0,5 g : 7-10 | Ginjal (hati) |
| Ampisilin | 1 -5 | 7 -20 | po3g:23 iv 0,5 g : 35 im0,5g:8 | Ginjal (hati) |
| Kloksasilin | 04-0,6 | 0,8 | po 0,5 g : 3-7 | Hati (ginjal) |
| Dikloksasilin | 05-09 | 1 - 1,6 | po 0,5 g : 15-18 | Ginjal (hati) |
| Penisilin G | 0,5 | 6 -20 | iv 10 ¹ IU : 20 po 0,5 g : 1,5-2,7 | Ginjal (hati) |
| Sefalosporin Sefaklor | 0,6-0,9 | 2,3- 2,8 | po : 23-35 | Ginjal (53-70%) |
| Sefoperazon | 1 8-2,0 | 2,5 | iv : 100-125 | Empedu (75%) |
| Sefotaksim | 1 1 | 2,5 | im : 10-15 iv: 40 | Ginjal (75%) Metabolisme(40%) |
| Sefotetan | 3 4,6 | 12 -35 | iv : 235 | Ginjal (90%) |
| Sefoksitin | 0 7 | 13 -22 | im : 22 iv: 56-110 | Ginjal (90-99%) |
| Seftriakson | 62-80 | | iv : 151 | Ginjal (60%) Empedu (40%) |
| Sefuroksim | 1,1-1,4 | 15 -22 | im :32-40 iv: 90-144 | Ginjal (91-96%) |
| Sefaleksim | 0,9 | 5 -30 | po : 31-40 | Ginjal (85-99%) |

Tetrasiklin

Merupakan antibiotika yang paling luas digunakan dalam terapi PHS dan karena merupakan pilihan untuk infeksi *C. trachomatis* serta spesies mikoplasma banyak digunakan untuk NGU, epididymitis, servisitis dan salpingitis. Juga berguna untuk sifilis pada kasus alergi penisilin dan untuk ulkus molle, tidak dianjurkan untuk gonore yang resisten penisilin karena resistensi silang tinggi serta mungkin digunakan untuk shigellosis tertentu dan enteritis akibat *C. jejuni*.

Tetrasiklin menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit ribosom 30S secara reversibel yang mengganggu pengikatan aminoasil t-RNA ke akseptornya di kompleks ribosom m-RNA. Pada umumnya in vitro tetrasiklin aktif terhadap *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urea lyticum* dan *H. ducreyi*. Resistensi terutama terjadi melalui pencegahan akumulasi antibiotika dalam sel baik karena gangguan sistem transport influks danlatau eliminasi antibiotika oleh sel meningkat serta timbul akibat mutasi kromosom atau mediasi oleh plasmid.

Doksisisiklin biasanya lebih disukai karena dosisnya cukup bid, frekuensi timbulnya efek samping lebih kecil dan relatif aman pada gagal ginjal. Absorpsi tetrasiklin bervariasi antara 30–100% dalam keadaan puasa dan terutama terjadi dalam usus halus proksimal serta sering terganggu oleh makanan atau senyawa lain. Kadar puncak serum per oral biasanya dicapai dalam 1–2 jam dan per im dalam 1 jam. Distribusi baik ke dalam semua cairan dan jaringan tubuh, kadar dalam prostat doksisisiklin bisa mencapai 60% kadar serum. Ikatan protein bervariasi 30–95% dan eliminasi melalui ginjal kecuali klortetrasiklin dan minoksiklin yang terutama dimetabolisme oleh hati dan doksisisiklin

yang dikeluarkan melalui faeces. Karena pada umumnya terapi PHS dengan tetrasiklin membutuhkan dosis majemuk selama 1–2 minggu, maka efek samping sering dijumpai seperti misalnya alergi, gangguan pencernaan, hepatotoksis, nefrotoksis, pigmentasi gigi, hambatan pertumbuhan tulang janin.

Spektinomisin

Digunakan pada gonore non pharynx tanpa komplikasi, khususnya pada resistensi atau reaksi lewat peka terhadap penisilin.

Spektinomisin menghambat sintesis protein dengan berikat an pada subunit ribosom 30S dan mengubah morfologi permukaan gonokokus, yaitu protein membran sitoplasma sehingga terjadi lisis dan kematian sel. Resistensi melalui mutasi kromosom satu langkah yang mengubah ribosom sehingga antibiotika tidak bisa terikat padanya mulai timbul. Absorpsi dan saluran pencernaan buruk sehingga digunakan per im di mana kadar puncak serum dicapai dalam 1 jam (per im 2 g menghasilkan kadar serum 100 µg/ml). Ekskresi terutama dalam bentuk utuh melalui ginjal dengan t eliminasi 1 jam, sedangkan efek samping dosis tunggal sedikit sekali seperti pusing, demam, gangguan pencernaan, insomnia dan nyeri tempat disuntik.

Tabel 5. Data farmakokinetik berbagai tetrasiklin

| Tetrasiklin | t _{1/2} , jam | | Kadar puncak serum total (µg/ml) | Eliminasi utama (tambahan) |
|-----------------|------------------------|--------------|--|----------------------------|
| | Normal | Gagal ginjal | | |
| Klortetrasiklin | 5-7 | 7-11 | po 0,5 g : 7 iv 0,5 g : 35 | Hati |
| Demelosiklin | 10-15 | naik | po 0,5 g : 2,5 iv 0,5 g : 22 | Ginjal (hati) |
| Doksisiklin | 14-25 | 15-36 | po 0,2 g : 3-6,7 iv 0,2 g : 4 | Faeces (hati) |
| Metasiklin | 8-14 | 44 | po 0,3 g : 1-2 | Ginjal (hati) |
| Minoksiklin | 12-17 | 12-21 | po 0,2 g : 0,7-4,5 iv 0,1 g : 8,8 | Hati (ginjal) (faeces) |
| Oksitetrasiklin | 9-10 | 47-66 | po 0,5 g : 2,3-3 iv 0,5 g : 5 | Ginjal (hati) |
| Ttrasiklin HCl | 6-10 | 57-108 | po 0,5 g : 3,8-5 im 0,25g : 2 iv 0,5 g : 7,5 | Ginjal (hati) |

Eritromisin dan makrolida lain

Eritromisin merupakan obat pilihan untuk ulkus molle dan pilihan ke 2 dan 3 untuk berbagai PHS, khususnya dianjurkan untuk NGU yang alergi tetrasiklin, infeksi *C. trachomatis* pada wanita hamil dan sifilis bila alergi penisilin.

Eritromisin dan makrolida lain terikat reversibel pada subunit ribosom 50S bakteri dan mengganggu pertumbuhannya dengan menghambat sintesis protein. *In vitro* eritromisin aktif terhadap *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Campylobacter* sp., *T. pallidum* dan *U. urealyticum* dengan kerja bakteriostatik atau bakterisid bergantung pada kadar obat, spesies bakteri, fasa pertumbuhan dan ukuran inokulum. Sifatnya sebagai basa lemah menyebabkan aktivitas berkurang dalam lingkungan pH rendah seperti dalam vagina. Resistensi biasanya akibat mutasi dalam struktur ribosom yang menyebabkan resistensi disosiasi.

Tabel 6. Data farmakokinetik sebagai eritromisin

| Eritromisin | t _{1/2} , jam | | Kadar puncak total serum ml (µg/ml) | Eliminasi utama (tambahan) |
|--------------------------|------------------------|--------------|---|--------------------------------------|
| | Normal | Gagal ginjal | | |
| Eritromisin | 0,8-3,0 | 4,8-6,0 | po0,25 g : 0,3-1,0 | Metabolisme (empedu, ginjal) idem |
| Eritromisin estolat | idem | idem | po0,25 g : 1,4* | idem |
| Eritromisin etilsuksinat | Aem | idem | po0,5 g : 1,5* | Metabolisme (ginjal) |
| Eritromisin gluseptat | 1,5 | 5,0 | iv 0,2 g : 3-7 | idem |
| Eritromisin laktobionat | 1,9-2,4 | 2,1-7,0 | iv 0,2 g : 3,4 | idem |
| Eritromisin stearat | 1,7 | 5,5 | po0,25 g : 0,4-0,8 po0,5 g : 0,4-1,8 | idem |

* total obat (aktif dan ester inaktif)

Absorpsi eritromisin bervariasi, distribusi ke seluruh tubuh baik, dimetabolisme dalam hati menjadi inaktif melalui N-demetilasi dengan t eliminasi serum 1,4 jam. Makrolida merupakan antimikroba yang relatif paling aman meskipun masih memiliki efek samping ringan seperti mual, muntah dan diare yang bergantung dosis. Efek samping serius yang penting adalah hepatotoksisitas (khususnya derivat estolat) yang biasanya bersifat idiosinkrasi atau lewat peka.

Sulfonamid dan trimetoprim

Sulfonamid tunggal atau kombinasi trimetoprim dengan sulfametoksazol biasanya merupakan antibiotika deret 2 dan 3 dalam penatalaksanaan berbagai PHS termasuk gonore, urethritis dan konyungtitivitis akibat klamidia, servitis, ulkus molle, LGV dan Donovanosis (tidak aktif terhadap *U. urealyticum*). Sulfonamid tunggal merupakan alternatif tetrasiklin atau eritromisin dalam infeksi oleh *C. trachomatis*.

Sulfonamid dan trimetoprim mengganggu sintesis DNA dengan mempengaruhi langkah konsekutif dalam pembentukan purin. Bakteri yang peka tidak dapat menggunakan asam folat eksogen dan harus mensintesisnya dan PAB yang strukturnya mirip dengan sulfonamid sehingga bersaing untuk enzim sintetase asam dihidrofolat, sedangkan trimetoprim menghambat reduktase

Tabel 7. Data farmakokinetik sulfonamid dan trimetoprim

| Obat | t _{1/2} , jam | | Kadar puncak serum total (µg/ml) | Eliminasi utama (tambahan) |
|---------------|------------------------|--------------|---|----------------------------------|
| | Normal | Gagal ginjal | | |
| Sulfadiazin | 10-12 | 34 | po 3-4 g : 40-60 | Ginjal (metabolisme) |
| Sulfadoksin | 100-230 | - | po 2 g : 50-75 | Ginjal |
| Sulfametoksol | 9-12 | 20-28 | po 1,2 g : 60 | Ginjal (metabolisme) |
| Sulfisoksasol | 3-7 | 6-12 | po 2 g : 110 po 4 g : 250 | Ginjal (metabolisme) |
| Trimetoprim | 8-15 | 24 | po 4,8 g : 233,7 po 0,16 g : 2 po 0,24 g : 3 po 0,96 g : 9,2 iv 0,1 g : 1,4 | Ginjal (metabolisme) (empedu) |

asam dihidrofolat sehingga kombinasinya bersifat sinergis dan berefek bakterisid. Resistensi biasanya karena mutasi atau melalui plasmid.

Absorpsi kebanyakan sulfonamid baik dan kadar puncak serum dicapai dalam 2–4 jam seperti halnya trimetoprim (kombinasi TMP:SMZ =1:5 menghasilkan perbandingan kadar serum 1:20) dan distribusi juga baik serta dimetabolisme terutama dalam hati melalui N-asetilasi dan ekskresi bentuk aktif maupun metabolitnya yang toksis terutama melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus ginjal. Reaksi yang tidak diharapkan bervariasi dan ringan sampai fatal dan yang umum adalah reaksi lewat peka serta gangguan darah.

Kloramfenikol

Kloramfenikol efektif pada infeksi berat *Salmonella* atau *Shigella* seperti septikemia, kadang digunakan pada salpingitis dan aktif terhadap beberapa patogen PHS tetapi karena toksisitasnya hanya merupakan pilihan ke 2 dan 3.

Kloramfenikol menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan dengan subunit 50S ribosom sehingga reaksi transpeptidasi dihambat. Resistensi jarang dan mungkin terjadi melalui penandaan plasmid untuk enzim inaktivasi yaitu asetiltransferase.

Absorpsi dan saluran pencernaan cepat dan sempurna, distribusi baik dengan ikatan protein plasma 30–60%, dapat menembus plasenta dan CNS serta dimetabolisme terutama dalam hati melalui glukuronil transferase menjadi konjugat inaktif yang dikeluarkan oleh ginjal. Reaksi yang paling toksis adalah supresi sumsum tulang belakang berupa anemia aplastik tetap dan idiopatik serta hepatotoksitas yang bergantung dosis dan tidak permanen.

Metronidazol dan imidazol lain

Memiliki struktur 5-nitroimidazol yang efektif pada penatalaksanaan vaginitis akibat *T. vaginalis*, giardiasis dan amebiasis. Imidazol bekerja dengan mengganggu sintesis asam nukleat dalam lingkungan anaerob dan jarang terjadi resistensi.

Absorpsi oral cepat dan hampir sempurna dengan kadar puncak serum dicapai dalam 1/2–1 jam (po 2 g menghasilkan ambang serum 40 µg/ml) dan absorpsi dihambat oleh makanan. Distribusi ke seluruh tubuh dan dimetabolisme menjadi 5 metabolit hidroksi atau asam dalam hati serta dikeluarkan dalam urine. Reaksi samping ringan berupa gangguan gastrointestinal, rasa logam, ataksia, vertigo, pusing dan depresi. 2 masalah utama dengan 5-nitroimidazol adalah mutagenisitas dan karsinogenisitas (nitroimidazol meningkatkan kecepatan mutasi kromosom bakteri *In vitro*).

Kinolon

N. gonorrhoeae (termasuk PPNG), patogen enterik seperti *Shigella* sp., *Salmonella* sp. dan *Campylobacter* sp. serta *Gardnerella vaginalis* sangat rentan terhadap florokinolon.

Kinolon bekerja menghambat gyrase DNA bakteri, suatu enzim yang terdiri atas subunit A dan B yang mengendalikan bentuk struktur DNA. Mekanisme resistensi yang mungkin adalah mutasi gyrase DNA bakteri khususnya pada subunit A.

Absorpsi dan saluran pencernaan baik dengan kadar puncak serum dicapai dalam 1–2 jam dan absorpsi dihambat oleh makanan/antasida kecuali ofloksasin. Distribusi ke dalam cairan tubuh baik dan ikatan protein rendah, $t_{1/2}$ serum 3–4 jam untuk norfloksasin dan siprofloksasin, 6–7 jam untuk ofloksasin dan enoksasin serta 10–11 jam untuk pefloksasin. Ekskresi terutama melalui sekresi tubulus ginjal. Efek samping jarang dan biasanya berupa gangguan gastrointestinal (mual, muntah), neurologis (pusing, kepala ringan) dan dermatologis (ruam kulit).

Probenesid

Dalam kombinasi dengan penisilin meningkatkan kadar serum penisilin dan digunakan untuk penatalaksanaan gonore. Probenesid bersifat urikosurik dan digunakan pada hiperurikemia sertagout. Bekerja dengan menghambat sekresi tubulus penisilin dan sefalosporin sehingga kadar puncak serum meningkat dan $t_{1/2}$ lebih panjang, juga dapat meningkatkan jumlah obat bebas dengan menggantikannya pada tempat berikatan dengan protein serta meningkatkan kadar obat dalam mata dan CSF.

Absorpsi oral baik, ikatan protein 90%, eliminasi terutama melalui metabolit yang dikeluarkan melalui ginjal dengan $t_{1/2}$ eliminasi 6–12 jam. Efek samping umumnya ringan seperti gangguan gastrointestinal dan reaksi lewat peka.

Tabel 8. Data farmakokinetik berbagai florokinolon

| Obat | $t_{1/2}$, jam | | Kadar puncak total serum (µg/ml) | Eliminasi utama (tambahan) |
|----------------|-----------------|--------------|--|----------------------------|
| | Normal | Gagal ginjal | | |
| Norfloksasin | 2-4 | 6-7 | po 0,4 g : 1-2 | Ginjal |
| Siprofloksasin | 4-5 | 8- 12 | po0,25 g : 1,3-1,4 po0,5 g :2,6-2,9 po0,75 g : 3,4-4,2 | Ginjal |
| Ofloksasin | 6-7 | 20-50 | po0,6 g : 10-12 | Ginjal |
| Enoksasin | 6-7 | 15 - 30 | po 0,6 g :3-4 | Ginjal |
| Pefloksasin | 10- 12 | - | po0,4 g : | Hati (ginjal) |

PENATALAKSANAAN PHS AKIBAT BAKTERI, KLAMIDIA DAN MIKOPLASMA (1,4,10,12-15)

Pada umumnya infeksi oleh gonokokus bersamaan dengan klamidia sehingga terapi obat ditujukan untuk keduanya di samping pertimbangan prevalensi PPNG, sedangkan penatalaksanaan sifilis bergantung pada stadiumnya. NGU/NSU biasanya disebabkan oleh klamidia, mikoplasma atau trikomonas dan vaginitis non spesifik akibat *G. vaginalis*.

KESIMPULAN

Pengendalian PHS harus mencakup pencegahan/pendidikan, yaitu pertama pada penderita dan ke dua informasi bila terkena sehingga hubungan seksual dengan orang lain bisa dihindarkan, fasilitas untuk diagnosis dan penatalaksanaan, *contact tracing* dan penelitian.

Kiat untuk menurunkan risiko tertular PHS antara lain tidak berhubungan seks, menghindari berganti-ganti pasangan, pelacuran, kontak dengan orang yang menunjukkan gejala atau lesi, kontak genital dengan luka mulut, penggunaan kondom atau diafragma, menjalani pemeriksaan teratur bila memiliki risiko tinggi.

Tabel 9. Ringkasan terapi obat PHS tertentu

| Infeksi | Obat | Dosis | Keterangan* |
|---------------------------------------|---|---|--|
| <i>N. gonorrhoeae</i> - PPNG < 1 % | Penisilin G | 3 jt IU im | + probenesid 1 g po |
| | Ampisilin | 3,5 g po | |
| | Amoksisilin | 3,5 g po | |
| | Tetrasiklin | 0,5 g po | |
| | Doksisiklin | 0,1 g po | |
| | Kanamisin A | 2 g im | |
| | Spektinomisin | 2 g im | |
| | Seftriakson | 0,25 g im | |
| | Siprofloksasin | 0,25 g po | |
| | Thiamfenikol | 2,5 g po | |
| - PPNG > 1% | Kotrimoksazol | 0,48 g po | 2 dd selama 3 hari |
| | Penisilin G | 10 jt IU sehari | + amoksisilin 0,5 g 4 dd selama 7 hari + amoksisilin 0,5 g 4 dd selama 7 hari |
| <i>C. trachomatis</i> | Amoksisilin + Probenesid | 3,5 g po 1 g po | 4 dd selama 7 hari |
| | Sefoksitin | 1 g iv | untuk infeksi PPNG |
| | Tetrasiklin | 0,5 g po | 4 dd selama 2 minggu |
| | Doksisiklin | 0,1 g po | 2 dd selama 2 minggu |
| <i>H. ducreyi</i> | Eritromisin | 0,5 g po | 4 dd selama 2 minggu |
| | Eritromisin | 0,5 g po | 4 dd selama 7 hari |
| | Kotrimoksazol | 0,96 g po | 2 dd selama 5 hari |
| | Amoksisilin + Asam klavulanat | 0,25 g po 1,125 g po | 3 dd selama 7 hari |
| | Siprofloksasin Seftriakson | 1 g po 0,25 g im | |
| <i>T. pallidum</i> - Dini | Prokain-penisilin G benzatin-penisilin G | 0,6 jt IU im 2,4 jt IU im | 1 dd selama 10 hari |
| | Tetrasiklin | 0,5 g po | 4 dd selama 15 hari |
| - Lanjut (laten) | Eritromisin | 0,5 g po | 4 dd selama 15 hari |
| | Prokain-penisilin G Benzatin-penisilin | 0,6 jt IU im 2,4 jt IU im/ minggu | 1 dd selama 21 hari selama 3 minggu |
| | Tetrasiklin | 0,5 po | 4 dd selama 30 hari |
| | Eritromisin | 0,5 g po | 4 dd selama 30 hari |
| | Penisilin G | 2,4 jt IU iv | 1 dd selama 10 hari (neurosifilis aktif) |
| | <i>C. granulomatis</i> | Tetrasiklin Kotrimoksazol | 0,5 g po 0,96 g po |
| Mikoplasma | Tetrasiklin | 0,5 g po | 4 dd selama 7 hari |
| | Doksisiklin | 0,1 g po | 2 dd selama 7 hari |
| <i>G. vaginalis</i> | Eritromisin | 0,5 g po | 4 dd selama 7 hari |
| | Metronidazol | 2 g po | Tunggal atau 0,5 g 2 dd selama 7 hari |
| | Ampisilin | 0,5 g po | 4 dd selama 7 hari |

* Tetrasiklin, kotrimoksazol, thiamfenikol dan metroidazol tidak dianjurkan pada kehamilan.

Penatalaksanaan bersama dengan pasangan seksual adalah esensial untuk pencegahan reinfeksi dan penelusuran kontak membantu mencegah meluasnya penyebaran penyakit, khususnya *strain* yang resisten dan *N. gonorrhoeae*. Infeksi oleh patogen enterik, biasanya *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* dan *Campylobacter sp.*, mungkin pula ditularkan melalui hubungan seksual khususnya anogenital dan oroanal.

Profilaksis dengan obat umumnya berhasil bila obat tunggal efektif untuk mencegah infeksi oleh mikroorganisme tertentu atau menghilangkan segerainfeksi setelah terjadi. Dalam venerologi penisilin G sering digunakan untuk pencegahan gonore atau sifilis pada orang sehat setelah kontak dengan orang yang terinfeksi.

KEPUSTAKAAN

1. Departemen Kesehatan RI. Penyakit Hubungan Seksual dalam Gambar, Jakarta, (1986) 1-5, 48-54.
2. WHO. Control of Sexually Transmitted Diseases. Geneva, 1985.
3. Csonka GW, Oates JK. Sexually Transmitted Diseases. London: Bailliere Tindall, 1990: 15, 273, 317, 363-70, 525-29, 540-42.
4. Gardner P, Provine HT. Manual of Acute Bacterial Infections, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1984: 118-20, 128-31.
5. Melmon KLetal. Clinical Pharmacology, 3rded. New York: McGraw Hill Inc., 1992 : 645, 653.
6. Holmes KK et al. Sexually Transmitted Diseases, 2nd ed. New York: McGraw Hill Inc., 1990.
7. Harris JRW. Recent Advances in Sexually Transmitted Diseases, no. 2. New York: Churchill Livingstone Inc. 1981 : 36-9, 49-56, 151.
8. Sutantri. Pedomam Diagnosis dan Pengobatan Penyakit Kelamin, ed. 2, Yayasan Essentia Medica, Yogyakarta, 1987 : 97, III, 145.
9. Wahab AS. Dasar Biologis dan Klinis Penyakit Infeksi, ed. 4. Yogyakarta: Gajah Math University Press, 1994: 262-95.
10. American Medical Association, Drug Evaluations, 6th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1986.
11. Duerden BI et al. Microbial and Parasitic Infection. Boston: Little, Brown and Company. 1993 : 286-89.
12. Greenwood D. Antimicrobial Chemotherapy. London: Bailliere Tindall 1983: 268-76.
13. Gilman AG et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., vol. II. New York: Pergamon Press Inc. 1991 : 1025.
14. Pagliaro AM, Pagliaro LA. Pharmacologic Aspects of Nursing. St. Louis: CV Mosby Company, 1986 : 980, 985, 998-99, 1014, 1048.
15. Lawrence DR, Bennett PN. Clinical Pharmacology, 7th ed.. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992 : 88-9, 156-58.

*A judge who cannot punish,
associates himself in the end with the criminal
(Goethe)*