

SENSITIVITAS KUMAN *NEISSERIA MENINGITIDIS* YANG DIISOLASI DARI JAMAAH HAJI INDONESIA TERHADAP BEBERAPA ANTIBIOTIK

Muljati Prijanto*, Sarwo Handayani*, Diana Gunadi**, Yusharmen***
Farida Siburian*, Sumarno*, Sri Sugianingsih*

ABSTRACT

SENSITIVITY OF *NEISSERIA MENINGITIDIS* TO SEVERAL ANTIBIOTICS FROM INDONESIAN PILGRIMS HAJ

The meningitis meningococcal disease caused by Neisseriae meningitidis is an infection of meninges and cerebrospinal fluid (CSF) of the brain and the spinal cord. N. meningitidis is classified into 13 serogroups based on the immunologic reactivity of the capsular polysaccharide.

Since 1993 the number of cases and carriers of haj pilgrims from Indonesia have increased. In 1996 the carrier rate was 9,4%, and case fatality rate of Indonesian haj pilgrims in Saudi Arabia was 71,4%. The dominant serogroup was serogroup B. The meningitis vaccine of serogroup B is not available yet.

Until now there is not enough information of the laboratory results from the hospital in Saudi Arabia, regarding the strain that caused the infection of haj pilgrims from Indonesia. To prevent transmission of the disease among Haj pilgrims, since 1997, chemoprophylaxis with ciprofloxacin has been given to close contact persons of haj pilgrim patient.

The objectives of this study are: First, to know the effectiveness of ciprofloxacin in decreasing the carrier rate of meningitis meningococcus in haj pilgrims. Second, to identify the serogroup of N. meningitidis isolated from carrier or patient and thirdly to know the sensitivity of bacteria to several antibiotics recommended by WHO.

Nasofaringeal swabs were taken from 914 haj pilgrims from group of contact person of cases or suspected cases and 311 haj pilgrims from control group at embarkation in Jakarta.

Ciprofloxacin was given to the study group in Saudi Arabia. Isolation and serogrouping were carried out for serogroup A, B, C.

The result shows that the effectiveness of ciprofloxacin to N. meningitidis in the treated group were 98.58% and control were 85.54%, respectively.

The serogroup of N. meningitidis is isolated from 13 carriers of treated group 69,23% could not be classified as serogroup A, B, or C. In the control group, 45 isolated strains from carriers consist of serogroup B 40%, serogroup C 28,9%, serogroup A 20%. Most strains of isolated bacteria were resistant against rifampicin, the antibiotic given as prophylaxis to haj pilgrims before 1997.

Further study is needed to identify virulence strain from haj pilgrims and population, and to know the prevalence of the disease in Indonesia.

* Puslitbang Pemberantasan Penyakit, Badan Litbang Kesehatan Jakarta

** RS Penyakit Infeksi Dr. Sulianti S. Jakarta

*** Subdit Kesehatan Haji, Ditjen P2M PL Jakarta.

PENDAHULUAN

Penyakit meningitis meningokok adalah penyakit radang selaput otak dan sumsum tulang belakang akut yang disebabkan oleh bakteri *Neisseria meningitidis*. Kuman tersebut dibedakan atas 13 serogrup antara lain serogrup A dan C yang sering menimbulkan wabah di daerah lingkaran meningitis di Afrika sub-Sahara¹⁾. Untuk mencegah penyakit tersebut calon jamaah haji Indonesia yang akan pergi ke Arab Saudi harus mendapat imunisasi dengan vaksin meningitis meningokok serogrup A dan C.

Sejak tahun 1994, jumlah kasus dan pengidap meningitis meningokok dari jamaah haji Indonesia mengalami peningkatan. Pada tahun 1996 jumlah kasus pada jamaah haji Indonesia di Arab Saudi tercatat 7 orang dengan 5 kematian (CFR 71,4%). Di Indonesia 1 orang meninggal berasal dari Bandung, yang disebabkan oleh kuman serogrup W-135, sedangkan proporsi pengidap yang tiba di Jakarta mencapai 9,4%. Kuman serogrup B selalu dominan pada jamaah haji pengidap meningitis meningokok. Vaksin serogrup B sampai sekarang belum tersedia di pasaran. Pada kondisi belum tersedianya vaksin, maka digunakan kemoprofilaksis, mengingat eradikasi kuman pada pengidap merupakan salah satu upaya untuk mencegah penularan penyakit²⁾.

Sampai saat ini serogrup kuman penyebab penyakit meningitis meningokok pada jamaah haji baik yang meninggal maupun yang sembuh belum diketahui, karena tidak adanya penjelasan hasil pemeriksaan laboratorium dari Rumah Sakit di Arab Saudi. Adanya kasus di Arab Saudi diketahui berdasarkan gejala klinis dan penanganan terhadap orang kontak penderita.

Pengidap meningitis meningokok dapat bertahan beberapa bulan dan juga dapat memindahkan strain ganas kepada orang kontak yang rentan dan dapat menjadi kasus sekunder. Penyebaran penyakit dapat diperkecil dengan pemberian kemoprofilaksis pada kontak³⁾.

Dalam usaha mencegah masuknya penyakit meningitis meningokok dari luar Indonesia, perlu diketahui strain penyebab penyakit yang diisolasi dari jamaah haji penderita atau orang kontak penderita dan mengetahui asal strain tersebut. Pada semua jamaah haji yang dalam kloternya terdapat penderita meningitis meningokok segera diberi kemoprofilaksis, yaitu rifampicin yang diberikan pada tahun 1994, dan mulai tahun 1997 diberikan ciprofloxacin.

Sampai saat ini belum diketahui apakah pemberian kemoprofilaksis ciprofloxacin pada jamaah haji telah berhasil menurunkan jumlah pengidap pada orang kontak penderita. Selain itu bagaimana sensitivitas kuman yang diisolasi dari penderita dan pengidap tersebut terhadap beberapa antibiotik.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian kemoprofilaksis ciprofloxacin terhadap penurunan jumlah pengidap dalam kloter yang di dalamnya terdapat penderita meningitis meningokok. Mengidentifikasi serogrup kuman dan mengetahui sensitivitas kuman *N. meningitidis* yang diisolasi dari jamaah haji terhadap beberapa antibiotik.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian dilakukan pada 1225 jamaah haji yang berasal dari embarkasi Halim Perdana Kusuma, Jakarta tahun

1997. Kelompok perlakuan terdiri dari 914 orang jamaah haji yang berasal dari 2 kloter (kelompok terbang) yang di dalam kloternya terdapat penderita meningitis meningokok. Setiap kloter terdiri dari 400-425 orang. Pada kloter tersebut diberikan kemoprofilaksis ciprofloxacin dengan dosis 500 mg, di Arab Saudi. Kelompok kontrol terdiri dari 311 orang jamaah haji. Sampel dipilih secara acak masing-masing 50 orang jamaah haji dari 6 kloter yang tidak ada penderita meningitis meningokok dan 11 orang petugas kesehatan. Kelompok tersebut tidak mendapat profilaksis. Pada semua anggota kelompok dilakukan pemeriksaan usap nasofaring setiba di Bandara Halim Perdana Kusuma, Jakarta. Sebelum pengambilan usap nasofaring telah mendapat persetujuan dari semua anggota kelompok.

Isolasi kuman dilakukan di Puslitbang Pemberantasan Penyakit. Selanjutnya dilakukan penentuan serogrup terhadap antisera serogrup A, B dan C (buatan Gibco, USA) dengan cara aglutinasi.

Uji resistensi dilakukan terhadap kuman yang diisolasi dari kedua kelompok jamaah haji tahun 1997 dan kuman yang diisolasi dari jamaah haji pada tahun 1996 sebanyak 22 isolat. Isolat tersebut 1 berasal dari penderita dan 21 berasal dari pengidap meningitis meningokok. Uji resistensi menggunakan beberapa antibiotik yang dianjurkan WHO untuk kemoprofilaksis dan pengobatan antara

lain: sulfonamide, rifampicin, ampicillin, cefriaxone. Pengujian dilakukan dengan cara modifikasi ringan dari standar cakram difusi menurut Kirby Bauer dengan memperhatikan penambahan nutrisi media dan suplemen *atmosferic*⁴⁾. Kontrol kualitas uji resistensi menggunakan isolat kuman dengan standar kekeruhan 0,5 Mc Fehrland. Sebagai kuman kontrol digunakan *N. gonorrhoeae* 49226. Pembacaan hasil menggunakan tabel A7 NCCLS 1993. Analisis hasil dilakukan dengan menghitung persentase masing-masing serogrup kuman *N. meningitidis* yang diisolasi tahun 1997 dari kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dan membandingkannya. Menghitung persentase kuman sensitif terhadap antibiotik yang digunakan untuk profilaksis dan pengobatan yang dianjurkan WHO.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah pengidap meningitis meningokok pada kelompok yang telah mendapat kemoprofilaksis sebanyak 13 orang dari 914 orang (1,42%) sedangkan pada kelompok yang tidak mendapat ciprofloxacin sebanyak 45 orang dari 311 orang (14,46%). Hal ini membuktikan bahwa pemberian kemoprofilaksis ciprofloxacin di Arab Saudi dapat mencegah transmisi kuman sebelum tiba di Indonesia. Selain itu menunjukkan bahwa pemberian ciprofloxacin menurunkan jumlah pengidap pada kloter tersebut menjadi 1,42%.

Tabel 1. Jumlah Pengidap Meningitis Meningokok Pada Jamaah Haji Tahun 1997.

Kelompok	Jumlah (N)	Profilaksis* (+/-)	Jumlah (N)	Pengidap (%)
Kontrol	311	-	45	14,46
Perlakuan	914	+	13	1,42

* Kemoprofilaksis dengan Ciprofloxacin.

Pada tahun 1997 jumlah jamaah haji yang dilaporkan menderita sakit karena meningitis meningokok di Arab Saudi sebanyak 10 orang 3 di antaranya meninggal dengan penyebab serogrup B di Arab Saudi (CFR 30%).

Di negara lain di mana serogrup B selalu menjadi penyebab penyakit seperti di Norwegia, strain penyebab penyakit (virulen) ditemukan pada 3,6% orang kontak. Pada studi di bagian utara negara tersebut keadaan serupa ditemukan pada 0,7% dari populasi yang pada 6 bulan terakhir tidak ditemukan penderita⁵⁾.

Tabel 2 menunjukkan distribusi grup kuman yang diisolasi dari 58 pengidap pada tahun 1997. Kuman serogrup B merupakan jumlah tertinggi sebesar 40% dari 45 orang pengidap pada kelompok kontrol. Pada kelompok yang telah mendapat kemoprofilaksis di Arab Saudi kuman yang ditemukan bukan serogrup A, B, C sebesar 69,2% dari 13 pengidap. Sedangkan serogrup A dan C merupakan grup yang paling sedikit ditemukan, karena pengidap telah memiliki kekebalan akibat pemberian imunisasi dengan vaksin serogrup A dan C sebelum berangkat ke Arab Saudi.

Tabel 2. Distribusi Kuman *N. meningitidis* pada Pengidap dari Kelompok Jamaah Haji Tahun 1997.

Kelompok	Jumlah Pengidap	Profilaksis (+/-)	Serogrup <i>N meningitidis</i> (n / %)			
			A	B	C	Bukan A,B,C
Kontrol	45	-	9 (20,0)	18 (40,0)	13 (28,9)	5 (11,1)
Perlakuan	13	+	0 (0)	2 (15,4)	2 (15,4)	9 (69,2)
	58	-/+	9 (15,5)	20 (34,5)	15 (25,9)	14 (24,1)

Beberapa antibiotik yang dianjurkan WHO untuk kemoprofilaksis adalah sulfonamide, rifampicin dan ciprofloxacin, sedangkan untuk pengobatan adalah ampicillin dan cefriaxon²⁾. Tabel 3 menunjukkan hasil uji kepekaan kuman *N. meningitidis* (dari tahun 1996 dan 1997) terhadap beberapa antibiotik tersebut kecuali ciprofloxacin. Semua serogrup kuman menunjukkan resistensi yang meningkat terhadap rifampicin yaitu 66,7% sampai 100%, sedangkan terhadap sulfonamid sensitivitasnya 77,8% sampai 94,1%. Sensitivitas terhadap ampicillin dan cefriaxon masing-masing adalah 11,1%-69,7% dan 23,5%-51,5%.

Tabel 4 menunjukkan sensitivitas kuman *N. meningitidis* serogrup bukan A,B,C. yang diisolasi pada tahun 1996 dan 1997. *N. meningitidis* serogrup W-135 yang diisolasi dari penderita (virulen) dan juga diperiksa di CDC, Atlanta, Amerika, menunjukkan sensitivitas intermedit terhadap ampicillin, rifampicin dan cefriaxon dan masih sensitif terhadap sulfonamide. Pada kuman yang diisolasi tahun 1996 menunjukkan resistensi 80% terhadap rifampicin, sedangkan pada isolat kuman tahun 1997 resistensi terhadap sulfonamide dan cefriaxon masing-masing menunjukkan 66,7% dan 83,3%.

Tabel 3. Hasil Uji Resistensi Kuman *N. meningitidis* Terhadap Beberapa Jenis Antibiotik.

Serogrup	N	Sensitivitas (n / %)			
		Ampicillin	Rifampicin	Sulfonamide	Cefriaxone
A	9	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,8)	4 (44,4)
B	21	9 (42,9)	0 (0)	18 (85,7)	7 (33,3)
C	17	10 (58,8)	2 (11,8)	16 (94,1)	4 (23,5)
Bukan ABC	33	23 (69,7)	11 (33,3)	29 (87,9)	17 (51,5)

Tabel 4. Hasil Uji Resistensi *N. meningitidis* Serogrup Bukan A,B,C dari Pengidap Jamaah Haji Dibandingkan dengan Strain Virulen.

Tahun Isolasi	N	Sensitivitas (n / %) pada serogrup bukan A,B,C			
		Ampicillin	Rifampicin	Sulfonamide	Cefriaxone
1996	20	19 (95,0)	4 (20,0)	20 (100,0)	15 (75,0)
1997	12	7 (58,3)	8 (66,7)	4 (33,3)	2 (16,7)
1996 (W-135)	1	<i>intermediate</i>	<i>intermediate</i>	sensitif	<i>intermediate</i>

Di beberapa negara Eropa telah banyak ditemukan kuman serogrup B yang resisten terhadap sulfonamide. Sensitivitas strain *in vivo* umumnya lebih tinggi dari pada *in vitro*.

Rifampicin digunakan terhadap jamaah haji tahun 1994-1996 dan selanjutnya pada tahun 1997 menggunakan ciprofloxacin dengan beberapa pertimbangan yaitu:

1. Rifampicin diberikan selama 2 hari, sehingga sulit pengawasannya. Ciprofloxacin hanya diberikan satu dosis.

2. Menghindari timbulnya kuman resisten, karena rifampicin digunakan juga untuk penderita TBC.

Hasil yang ada membuktikan bahwa penggantian antibiotik rifampicin dengan ciprofloxacin untuk kemoprofilaksis pada tahun 1997 berhasil baik.

N. meningitidis serogrup B menyebabkan penyakit secara sporadis, namun dapat pula menyebabkan kejadian luar biasa (KLB) seperti halnya di Norwegia. *N. meningitidis* serogrup B kebanyakan menyerang anak-anak dan dewasa muda. Sampai saat ini vaksinnya belum ada, sehingga masuknya kuman ke Indonesia

melalui jamaah haji, jamaah umroh dan tenaga kerja Indonesia perlu terus diwaspadai.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Sejak tahun 1994 jamaah haji penderita meningitis meningokok di Arab Saudi yang meninggal dan sakit setelah tiba di Indonesia terinfeksi oleh *N. meningitidis* serogrup B dan serogrup W-135 (masing-masing 1 orang). Hal ini membuktikan bahwa kuman virulen yang masuk ke Indonesia terdiri dari beberapa serogrup. Untuk itu surveilan penyakit meningitis meningokok di Arab Saudi maupun di Indonesia perlu lebih diaktifkan terutama pasca haji dalam usaha mencegah penularan.
2. Pemberian kemoprofilaksis ciprofloxacin pada kloter yang di dalamnya terdapat penderita atau tersangka penderita mulai tahun 1997 terbukti sangat efektif menurunkan jumlah pengidap menjadi 1,4%, dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan jumlah pengidap 14,6%. Kemoprofilaksis ciprofloxacin tetap akan diberikan pada jamaah haji dari kloter yang di dalamnya terdapat penderita atau tersangka penderita meningitis sedini mungkin sebelum meninggalkan Arab Saudi.
3. Kuman yang diisolasi dari jamaah haji sebagian besar telah resisten terhadap rifampicin.
4. Penelitian penyakit meningitis meningokok masih perlu dilanjutkan, untuk mengetahui prevalensi penyakit tersebut

di Indonesia, menentukan serogrup kuman dari penderita untuk melihat susunan genetik berikut asalnya, dan mengembangkan cara pemeriksaan untuk diagnosis cepat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada dr. Wan Al Kadri, Kepala Subdit Kesehatan Haji, Lili Undarwati SKM, Sugini SKM, staf Subdit Kesehatan Haji Ditjen P2M & PL atas segala bantuan dan kerja samanya.

Terima kasih kami sampaikan pula kepada dr. Iwan Sumara, Bio Farma atas bantuannya berupa isolat kuman *N. meningitidis*, juga kepada pimpinan dan staf RSPI Dr. Sulianti Saroso yang telah membantu dalam pemeriksaan resistensi kuman.

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO (1996). Meningococcal meningitis update. Fact sheet. 105; 1-4.
2. Verghese T., Kumari S. (1990). Ichhpujani. Meningococcal Meningitis. National Institute of Communicable Diseases, Delhi. 43-64.
3. Cartwright K AV, J M Stuart, R M Robinson (1991). Meningococcal carriage in close contacts of cases. Epidemiol Infect. 106; 133-141.
4. Elmer W Koneman (1997). Color atlas and test book of diagnostic Microbiology, Lippincott. 5th edition; 803-837.
5. Kristiansen B E, I Tveten, E Ask, T Reiten, A B Knapskog, J S Johnsen, G Hopen (1992). Preventing secondary cases of Meningococcal Disease by Identifying and Eradicating Disease-causing strains in close contacts of patients. Scand J Infect Dis. 24: 165-173.