

TERAPI GONORE RESISTEN: EVALUASI KLINIS TERHADAP STRATEGI PENGobatan DAN ALTERNATIF ORAL

Roby Syah Putra Firmansyah^{1*}, Elitha Sundari Pulungan², Charlos Daniel Lahuwang³, Ismalia Husna⁴, Dian Andriani Ratna Dewi⁵, Amin Ibrizatun⁶

¹⁻⁶Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

^{*}Email korespondensi: dr.robby.syah.putra.firmansyah@gmail.com

Abstract: Resistant Gonorrhea Therapy: A Clinical Evaluation of Treatment Strategies and Oral Alternatives. *Neisseria gonorrhoeae* has increasingly developed resistance to first-line antibiotics such as ceftriaxone and azithromycin, complicating clinical management and raising global public health concerns. This growing resistance underscores the urgent need for alternative therapeutic strategies that are effective, safe, and feasible across diverse healthcare settings. This review aims to critically evaluate primary clinical evidence regarding two key approaches to managing resistant gonorrhea: modified conventional regimens and innovative oral therapies. Literature was systematically retrieved from PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, MDPI, and BMC Infectious Diseases. Five phase II/III clinical trials published within the last decade were selected and analyzed using a narrative thematic synthesis. High-dose ceftriaxone (1 g IM) and the gentamicin-azithromycin combination demonstrated microbiological eradication rates exceeding 90% for urogenital infections, although effectiveness decreased in rectal and pharyngeal sites. Gentamicin may serve as an alternative for patients with cephalosporin allergy, despite a higher incidence of adverse effects. Novel oral agents such as gepotidacin and zoliflodacin achieved over 95% eradication in phase 2 trials with favorable safety profiles, particularly for urogenital infections. However, their efficacy against pharyngeal infections remains inconsistent and requires further investigation. Thus, no single regimen currently offers optimal efficacy across all presentations of resistant gonorrhea. Treatment should be tailored to the site of infection, local resistance patterns, and drug availability. While innovative oral therapies offer promising alternatives to injectable regimens, they require further clinical validation before widespread implementation.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae, Antibiotic resistance, High-dose ceftriaxone, Gentamicin, Gepotidacin, Zoliflodacin, Alternative oral therapy*

Abstrak: Terapi Gonore Resisten: Evaluasi Klinis Terhadap Strategi Pengobatan dan Alternatif Oral. *Neisseria gonorrhoeae* semakin menunjukkan resistensi terhadap antibiotik lini pertama seperti ceftriaxone dan azitromisin, yang mempersulit penatalaksanaan infeksi dan meningkatkan risiko komplikasi serta transmisi berkelanjutan. Situasi ini menuntut pengembangan strategi terapi alternatif yang lebih efektif, aman, dan dapat diterapkan secara luas di berbagai sistem pelayanan kesehatan. Artikel ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti klinis primer terkait dua pendekatan terapi alternatif, yaitu modifikasi regimen konvensional dan terapi oral inovatif, dalam menangani gonore resisten. Penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, MDPI, dan BMC Infectious Diseases. Lima uji klinis primer fase II/III yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir dipilih dan dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan sintesis tematik naratif. Hasil telaah menunjukkan bahwa regimen ceftriaxone dosis tinggi (1 g IM) dan kombinasi gentamicin-azitromisin memiliki efektivitas eradikasi mikrobiologis yang tinggi (>90%) untuk infeksi urogenital,

namun efektivitas menurun pada infeksi faring dan rektal. Gentamicin menjadi alternatif yang layak pada pasien dengan alergi sefalosporin, meski dengan efek samping lebih tinggi. Agen oral baru seperti gepotidacin dan zoliflodacin menunjukkan eradikasi >95% dalam uji fase 2, terutama untuk infeksi urogenital, dengan profil keamanan yang baik, namun efektivitas terhadap infeksi faring masih inkonsisten. Dapat disimpulkan bahwa belum terdapat strategi tunggal yang optimal untuk seluruh kasus gonore resisten. Pemilihan terapi sebaiknya mempertimbangkan lokasi infeksi, profil resistensi lokal, dan ketersediaan obat. Terapi oral inovatif menjanjikan, namun memerlukan validasi klinis lebih lanjut untuk penerapan luas.

Kata Kunci: *Neisseria gonorrhoeae*, Resistensi antibiotik, Ceftriaxone dosis tinggi, Gentamicin, Gepotidacin, Zoliflodacin, Terapi oral alternatif

PENDAHULUAN

Gonore merupakan infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*, dan tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang signifikan. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan lebih dari 82 juta kasus baru gonore terjadi setiap tahun secara global, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia produktif 15–49 tahun (WHO, 2023). Angka tertinggi diamati di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, karena penularan sering dikaitkan dengan status sosial ekonomi (Raccagni *et al*, 2023).

Infeksi gonore melibatkan daerah genital, rektal, dan faring dan dapat bersifat asimtomatik atau simptomatik. Sebagian besar infeksi saluran bawah akut pada wanita, sekitar 80–90% kasus, bersifat asimtomatik, sementara infeksi saluran bawah pada pria bersifat simptomatik pada sekitar 45% kasus (Philibert *et al*, 2014). Komplikasi dapat timbul dari infeksi simptomatik dan asimtomatik. Hasil buruk yang paling umum berkaitan dengan kesehatan seksual dan reproduksi dan meliputi penyebaran saluran genital atas, yang menyebabkan penyakit radang panggul (PID), sindrom Fitz Hugh Curtis, abses tuba-ovarium, epididimo-orkitis, bartholinitis, limfangitis penis, dan edema (Brunham *et al*, 2015). Komplikasi serius dapat terjadi seperti infertilitas, kehamilan ektopik dan penyakit radang panggul (WHO, 2023). Jaringan parut saluran genital dan hasil kehamilan yang buruk juga berkontribusi terhadap morbiditas

gonore (Kondracki *et al*, 2022). Meskipun jarang terjadi, gonore dapat bermanifestasi sebagai infeksi gonokokus diseminata (DGI), yang meliputi gonokokemia, artritis gonokokus, tenosinovitis, osteomielitis, endokarditis, dan meningitis (Crew *et al*, 2019). Gonore juga meningkatkan risiko penularan dan penularan HIV, dengan seringnya terdapat koinfeksi dengan IMS lain (Guven *et al*, 2020).

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis, prevalensi infeksi gonore urogenital pada populasi umum di Asia Tenggara diperkirakan sebesar 0,5% (95% CI: 0,3–0,8%), dengan tren penurunan tahunan sekitar 2% selama empat dekade terakhir (Ageeb *et al*, 2025). Di Indonesia, data nasional terkait prevalensi gonore pada populasi umum masih terbatas. Namun, sebuah studi surveilans oleh Hananta *et al*. (2016) yang dilakukan di tiga kota besar—Jakarta, Yogyakarta, dan Denpasar—menunjukkan bahwa infeksi gonore urogenital masih cukup tinggi di kalangan populasi kunci berisiko yang melibatkan 992 peserta. Infeksi gonore urogenital, yang dideteksi melalui pemeriksaan NG-qPCR, ditemukan pada 29,7% dari peserta simptomatik dan 22,4% dari peserta asimtomatik. Temuan ini menunjukkan bahwa sebagian besar infeksi terjadi tanpa gejala, mengindikasikan perlunya strategi skrining aktif untuk menanggulangi penularan tersembunyi di komunitas berisiko tinggi.

Penanggulangan infeksi ini berdasarkan WHO dan CDC ialah dengan ditetapkan panduan terapi empiris

(WHO, 2016). Sejak awal era antibiotik, strain *N. gonorrhoeae* yang resisten terhadap antibiotik yang direkomendasikan telah bermunculan, dimulai dengan penisilin dan berlanjut hingga tetrasiklin, spektinomisin, fluorokuinolon, dan, baru-baru ini, kegagalan pengobatan dengan makrolida dan sefalosporin spektrum luas generasi ketiga oral (Medland *et al*, 2022). Selama lebih dari satu dekade terakhir, rejimen lini pertama yang direkomendasikan secara global adalah kombinasi ceftriaxone intramuskular dan azitromisin oral. Namun, sejak tahun 2020, CDC memperbarui rekomendasi dengan menetapkan monoterapi berupa ceftriaxone 500 mg intramuskular dosis tunggal sebagai terapi utama, disertai penambahan doxycycline 100 mg dua kali sehari selama tujuh hari apabila koinfeksi *Chlamydia trachomatis* belum disingkirkan (CDC, 2024). Pada pasien dengan alergi beta-laktam atau di wilayah dengan keterbatasan akses terhadap ceftriaxone, terapi alternatif seperti kombinasi gentamicin 240 mg intramuskular dengan azitromisin 2 gram oral, atau penggunaan cefixime 800 mg oral dosis tunggal, digunakan sebagai lini kedua. Terapi lini ketiga belum memiliki konsensus global yang mapan, namun sejumlah studi telah mengevaluasi penggunaan regimen alternatif lain serta kandidat obat baru yang masih dalam tahap uji klinis (CDC, 2024).

Meningkatnya resistensi terhadap antibiotik lini pertama menjadi kekhawatiran utama dalam pengendalian gonore (WHO, 2017). Berdasarkan laporan *Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme* (EGASP) tahun 2023 oleh WHO, dari total 2491 isolat *Neisseria gonorrhoeae* yang diuji dari 9 negara, ditemukan resistensi terhadap ceftriaxone sebesar 4%, cefixime 9%, dan azitromisin 4%. Dibandingkan tahun sebelumnya, terdapat peningkatan signifikan resistensi, khususnya terhadap ceftriaxone (dari 0,8% menjadi 4%) dan azitromisin (dari 0,5% menjadi

4%). Di Kamboja dan Vietnam, proporsi resistensi bahkan mencapai hingga 15% untuk ceftriaxone dan 21% untuk azitromisin (WHO, 2024). Selain itu, laporan kasus di Inggris dan Australia mengonfirmasi keberadaan strain *N. gonorrhoeae* dengan mutasi penA 60.001 dan 23S rRNA A2059G yang menunjukkan resistensi tinggi terhadap ceftriaxone dan azitromisin. Isolat ini tergolong strain XDR (*extensively drug-resistant*) dan berasal dari klon A2543, yang diduga memiliki hubungan epidemiologis dengan Asia Tenggara. Penyebarannya dalam waktu singkat dan temuan di lokasi non-endemik menunjukkan potensi ancaman global yang serius terhadap efektivitas terapi lini pertama (Jennison *et al*, 2019).

Sebagai respons terhadap perkembangan ini, berbagai pendekatan terapi baru telah dieksplorasi. Modifikasi regimen konvensional, seperti peningkatan dosis ceftriaxone hingga 1 gram, telah menunjukkan peningkatan efektivitas dalam beberapa populasi. Selain itu, dua agen antibiotik oral inovatif—gepotidacin (inhibitor topoisomerase II) dan zoliflodacin (inhibitor DNA gyrase)—telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam uji klinis fase II dan III. Uji EAGLE-1 menunjukkan tingkat eradikasi klinis gepotidacin sebesar 92,6%, setara dengan terapi kombinasi standar (Ross *et al*, 2025), sementara zoliflodacin menunjukkan keberhasilan mikrobiologis lebih dari 95% untuk infeksi urogenital dalam uji fase II (Bízová *et al*, 2023).

Namun, belum ada kesepakatan global terkait terapi alternatif standar untuk gonore resisten, terutama di negara dengan keterbatasan laboratorium resistensi dan akses terhadap antibiotik baru. Kesenjangan bukti dan kebijakan ini menjadi hambatan dalam pengendalian gonore secara efektif. Oleh karena itu, artikel review ini disusun untuk mengevaluasi secara kritis efektivitas klinis dari strategi terapi alternatif, baik berupa modifikasi dosis terapi konvensional

maupun penggunaan agen oral baru, berdasarkan uji klinis primer terkini. Dengan demikian, hasil review ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah dalam pengembangan kebijakan pengobatan gonore resisten di berbagai konteks klinis dan geografis.

METODE

Article review ini disusun dengan pendekatan evaluatif-kualitatif, yang bertujuan untuk menganalisis secara kritis hasil-hasil penelitian primer yang membahas strategi terapi klinis terhadap *Neisseria gonorrhoeae* resisten, baik berupa modifikasi terapi konvensional maupun terapi alternatif oral. Proses review dilakukan secara sistematis dan transparan untuk memungkinkan replikasi dan verifikasi oleh peneliti lain.

Pencarian artikel dilakukan secara daring melalui lima basis data ilmiah utama, yaitu PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, MDPI dan BMC Infectious Diseases. Pencarian dilakukan pada tanggal 20 Juni hingga 3 Juli 2025 menggunakan kombinasi kata kunci: "*Neisseria gonorrhoeae*", "*gonorrhea*", "*resistant gonorrhea*", "*ceftriaxone dose*", "*oral treatment*", "*gepotidacin*", "*zoflupodacin*", "*XDR gonorrhea*", "*treatment strategy*". Operator Boolean seperti *AND*, *OR*, dan *NOT* digunakan untuk menyaring hasil pencarian.

Adapun kriteria inklusi terhadap pemilihan artikel yaitu, penelitian primer berupa uji klinis (*clinical trial*, *fase II/III*, atau *RCT*), berbahasa Inggris, diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2025, artikel tersebut memiliki fokus pada evaluasi strategi pengobatan atau terapi alternatif untuk gonore resisten, dan artikel tersedia dalam bentuk akses terbuka (*open access*) atau memiliki abstrak lengkap. Pengecualian artikel dipilih berdasarkan kriteria eksklusi yaitu, review naratif atau opini tanpa data primer, studi eksperimental yang tidak melibatkan uji klinis pada manusia, dan artikel yang hanya melaporkan resistensi tanpa membahas strategi terapi.

Dari total 45 artikel awal yang ditemukan, dipilih 5 artikel primer yang memenuhi semua kriteria inklusi. Semua artikel tersebut merupakan uji klinis terkontrol atau studi fase II, dengan dua artikel membahas terapi oral inovatif dan tiga artikel lainnya mengevaluasi terapi konvensional yang dimodifikasi atau alternatif injeksi.

Data dianalisis menggunakan pendekatan sintesis tematik naratif. Analisis difokuskan pada perbandingan efektivitas strategi terapi, tingkat keberhasilan eradikasi mikrobiologis, dan profil keamanan masing-masing intervensi. Perbandingan juga mencakup keberhasilan terapi pada infeksi urogenital dan ekstra-genital. Analisis statistik kuantitatif tidak dilakukan karena heterogenitas desain studi dan ukuran sampel, serta karena artikel yang ditelaah tidak memenuhi kriteria untuk meta-analisis.

Pembahasan diarahkan pada kualitas bukti klinis, potensi implementasi dalam praktik pengobatan gonore resisten, serta tantangan kebijakan dan adopsi terapi baru dalam konteks resistensi global.

HASIL

Penelitian-penelitian klinis primer yang dianalisis dalam review ini mengkaji dua pendekatan utama dalam penatalaksanaan *Neisseria gonorrhoeae* resisten yaitu, (1) modifikasi strategi terapi konvensional, dan (2) evaluasi terapi oral inovatif. Setiap artikel memberikan bukti klinis terkait efektivitas, keamanan, dan potensi implementasi masing-masing strategi.

1. Modifikasi Terapi Konvensional
 - a. Ceftriaxone 1 g IM + Azithromycin 2 g vs Cefixime 800 mg + Doxycycline

Bířová et al., 2024

Studi non-inferioritas oleh tim dari Praha (2024) membandingkan ceftriaxone 1 g IM + azithromycin 2 g oral dengan regimen oral cefixime 800mg + doxycycline 100mg dua kali sehari selama 7 hari. Evaluasi dilakukan dengan

kultur dan NAAT pada minggu ke-1 dan ke-3. Hasil menunjukkan eradikasi 100% pada kelompok ceftriaxone dan 92% (kultur) serta 87% (NAAT) pada kelompok kombinasi oral di minggu ke-3. Kombinasi oral menjanjikan namun belum menandingi efektivitas injeksi, khususnya untuk infeksi faring.

b. Gentamicin + Azithromycin
Ross et al., 2019

Ross et al. (2019) dalam *The Lancet* melaporkan hasil G-TOG trial, uji non-inferioritas multicenter di Inggris yang melibatkan 720 pasien. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: (1) gentamicin 240mg IM + azithromycin 1g oral, dan (2) ceftriaxone 500mg IM + azithromycin 1g oral. Tingkat kesembuhan klinis pada infeksi urogenital mencapai 94% untuk gentamicin dan 98% untuk ceftriaxone. Namun, pada infeksi rektal dan faring, gentamicin gagal memenuhi batas non-inferioritas. Efek samping gastrointestinal dan nyeri injeksi lebih tinggi pada gentamicin, meskipun jumlah total efek samping serupa antar kelompok. Meskipun demikian, regimen

ini tetap direkomendasikan sebagai alternatif pada pasien dengan alergi terhadap sefalosporin.

c. Gentamicin + Azithromycin untuk Infeksi Ekstra-Genital
Rob et al., 2020

Dalam studi lanjutan oleh Rob et al. (2020) yang dipublikasikan di *Clinical Microbiology and Infection*, regimen gentamicin 240mg IM + azithromycin 2g oral diuji secara khusus untuk infeksi ekstra-genital. Tingkat eradikasi mikrobiologis mencapai 100% pada infeksi rektal dan faring, dengan profil keamanan yang dapat ditoleransi. Meski skala sampel lebih kecil, temuan ini memperkuat peran gentamicin sebagai alternatif injeksi saat ceftriaxone tidak tersedia atau tidak dapat digunakan.

Ketiga studi ini menunjukkan bahwa modifikasi regimen konvensional seperti peningkatan dosis ceftriaxone atau penggunaan gentamicin dapat menjadi pilihan klinis dalam menghadapi gonore dengan penurunan sensitivitas terhadap terapi standar. Namun, efektivitas pada lokasi infeksi selain urogenital dan profil resistensi molekuler masih menjadi keterbatasan penting.

Tabel 1. Tabel Perbandingan Strategi Terapi Gonore Resisten

No	Terapi	Studi (Tahun)	Lokasi	Desain & Populasi	Sampel	Efektivitas Eradikasi	Efek Samping
1	Cefixime + Doxycycline vs Ceftriaxone + Azithromycin	Bízová et al. (2024)	Praha, Republik Ceko	RCT terbuka, n=161, berbagai lokasi infeksi	Pasien berusia 18-65 tahun, yang didiagnosis dengan gonore urogenital, rektal, atau faring tanpa komplikasi melalui tes amplifikasi asam nukleat (NAAT).	Ceftriaxone+Azithro mencapai 100% eradikasi; kombinasi oral Cefixime+Doxycycline hanya 86% total, gagal mencapai non-inferioritas	Tidak ada efek samping serius; pengobatan ditoleransi dengan baik.
2	Gentamicin + Azithromycin	Ross et al. (2019)	Inggris	RCT non-inferior, n=720, infeksi	Sampel diambil dari 14 klinik	Efektivitas cukup baik untuk urogenital	Mual, muntah, nyeri injeksi,

				urogenital , faringeal, rektal	kesehatan seksual. Orang dewasa berusia 16–70 tahun yang didiagnosis gonore genital, faring, atau rektal tanpa komplikasi.	(94%) dan rektal (90%), namun suboptimal untuk faring (80%); tidak memenuhi batas non-inferioritas dibanding ceftriaxone	jarang: ruam, pusing, gangguan pendengaran
3	Gentamicin + Azithromycin (240 mg IM + 2 g oral)	Rob et al. (2020)	Praha, Republik Ceko	RCT, non-inferior, n=145; infeksi faring & rektal	Pasien berusia 18-75 tahun, didiagnosis gonore rektal atau faring tanpa komplikasi berdasarkan uji amplifikasi asam nukleat (NAAT).	Eradikasi 100% pada semua lokasi (rektal dan faringeal); hasil sangat menjanjikan	Tidak berbeda signifikan dari kontrol; sebagian besar ringan
4	Gepotidacin 3000mg (oral)	Ross et al. (2025)	Inggris	RCT fase 3 (EAGLE-1), n=628, infeksi urogenital	Sampel berusia 12 tahun ke atas, memiliki berat badan lebih dari 45 kg, dan memiliki dugaan gonore urogenital tanpa komplikasi (termasuk sekret mukopurulen), hasil tes laboratorium positif untuk <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , atau keduanya.	Non-inferior terhadap standar (92,6% vs 91,2%); efikasi urogenital sangat baik	Diare ringan, mual, pusing, nyeri kepala; semua ringan-sedang, tidak ada efek serius terkait obat

5	Zoliflodacin 2g/3g (oral)	Taylor et al. (2018)	New Orleans, Seattle, Indianapolis, Birmingham, Alabama, Durham, dan Carolina Utara	RCT fase 2, n=181, urogenital & faringeal	Sampel diambil dari klinik kesehatan seksual. Pria dan wanita tidak hamil berusia 18 hingga 55 tahun memiliki tanda dan gejala gonore urogenital, gonore urogenital yang belum diobati, atau pernah melakukan kontak seksual dalam 14 hari sebelumnya dengan penderita gonore.	Efikasi urogenital tinggi (96%); efektivitas faring bervariasi (50% pada 2g, 82% pada 3g)	Efek ringan; self-limiting	GI
---	---------------------------	----------------------	---	---	--	---	----------------------------	----

2. Terapi Oral Inovatif: Gepotidacin dan Zoliflodacin

a. Gepotidacin

Ross et al., 2025 – EAGLE-1 Trial

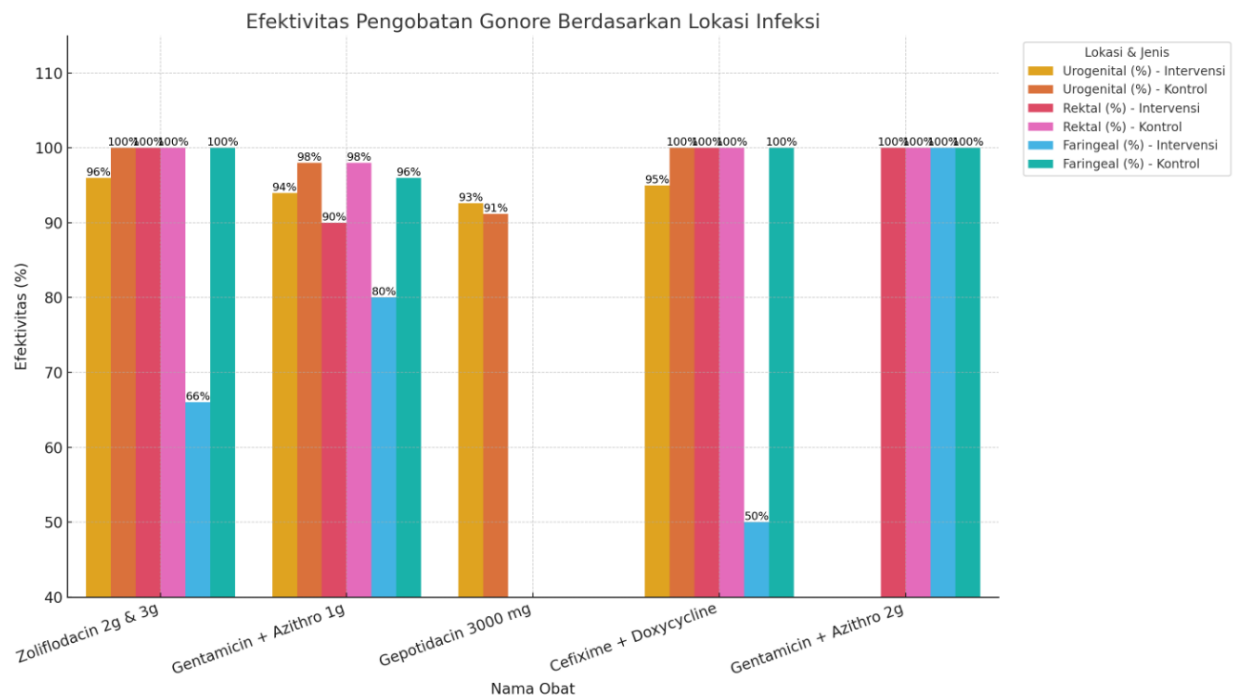
Ross et al. (2025), dalam studi fase 3 yang dipublikasikan di *The Lancet*, mengevaluasi efektivitas dua dosis oral gepotidacin (3000 mg dengan jarak 10–12 jam) dibandingkan ceftriaxone 500 mg IM + azithromycin 1 g oral. Uji ini melibatkan 628 partisipan dengan gonore urogenital. Tingkat eradikasi mencapai 92,6% (gepotidacin) vs 91,2% (kontrol), menunjukkan non-inferioritas. Efek samping terutama berupa gejala gastrointestinal ringan. Gepotidacin bekerja melalui inhibisi topoisomerase II (mekanisme baru), menjadikannya kandidat kuat untuk terapi oral pada kasus resistensi multipel.

b. Zoliflodacin

Taylor et al., 2018 – NEJM

Uji klinis fase 2 oleh Taylor et al. (2018), yang diterbitkan di *New England Journal of Medicine*, mengevaluasi zoliflodacin oral dosis tunggal (2 g dan 3 g) pada 181 partisipan. Tingkat keberhasilan eradikasi >95% untuk infeksi uretra dan serviks. Namun, efektivitas pada infeksi faring lebih rendah: 50% pada dosis 2 g dan 82% pada dosis 3 g. Zoliflodacin merupakan inhibitor DNA gyrase tipe baru dan telah diprioritaskan oleh WHO sebagai kandidat terapi oral alternatif.

Dua agen oral ini menawarkan harapan baru untuk pengobatan gonore tanpa perlu injeksi, terutama di daerah dengan keterbatasan fasilitas kesehatan. Meskipun efektivitas terhadap infeksi faring perlu ditingkatkan, hasil uji klinis menunjukkan potensi strategis untuk penggantian terapi standar injeksi.



Gambar 1. Grafik Visual Efektivitas Terapi

Sebagian besar regimen menunjukkan efektivitas tinggi pada infeksi urogenital dan rektal. Namun, efektivitas menurun signifikan di lokasi faringeal, terutama pada Zoliflodacin (66%) dan Cefixime + Doxycycline (50%). Sebaliknya, Gentamicin + Azithro 2g menunjukkan efektivitas optimal di semua lokasi (100%), dan Gepotidacin cukup efektif untuk infeksi urogenital (92,6%).

DISKUSI

Meningkatnya resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap terapi lini pertama telah mendorong pencarian strategi alternatif yang dapat menjamin efektivitas eradikasi sekaligus menjaga profil keamanan dan kemudahan akses pengobatan. Selama bertahun-tahun, bakteri ini telah mengembangkan resistensi terhadap berbagai antibiotik, sehingga hanya menyisakan sedikit pilihan pengobatan yang efektif (Raccagni *et al*, 2023). Berdasarkan lima uji klinis primer yang dianalisis, dua

pendekatan menonjol: modifikasi terapi konvensional dan terapi oral inovatif.

Modifikasi terapi konvensional, seperti peningkatan dosis ceftriaxone dan penggunaan gentamicin, menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan, terutama untuk infeksi urogenital. Kombinasi gentamicin dan azithromycin, meskipun lebih rentan terhadap efek samping gastrointestinal dan nyeri injeksi, terbukti memiliki efektivitas yang mendekati ceftriaxone, terutama dalam eradikasi infeksi urogenital (Rob *et al*, 2020). Namun, beberapa studi—seperti G-TOG trial—melaporkan bahwa efektivitas regimen ini masih lebih rendah untuk lokasi infeksi faringeal dan rektal. Temuan dari Rob *et al*. (2020), meski menjanjikan untuk infeksi ekstra-genital, perlu divalidasi dengan populasi lebih besar sebelum diimplementasikan secara luas.

Sementara itu, regimen oral berbasis cefixime dan doxycycline—yang dinilai dari studi Praha—gagal mencapai non-inferioritas dibanding regimen

injeksi standar, khususnya dalam penanganan infeksi faringeal (Bízová, 2024). Ini menunjukkan bahwa walaupun strategi oral menarik dari sisi praktikalitas, efektivitasnya tetap menjadi pertimbangan utama.

Di sisi lain, pendekatan terapi oral inovatif menawarkan paradigma baru. Gepotidacin dan zoliflodacin mewakili kelas antibiotik baru dengan mekanisme kerja unik yang belum digunakan secara luas, sehingga menghindari masalah resistensi silang. Kedua agen ini terbukti efektif dalam eradikasi infeksi urogenital dengan tingkat kesuksesan di atas 90%. Namun, efektivitasnya terhadap infeksi faring masih terbatas, seperti terlihat pada hasil zoliflodacin yang hanya mencapai eradikasi 50-82% tergantung dosis.

Dari sisi keamanan, kedua terapi oral inovatif ini menunjukkan profil tolerabilitas yang baik, dengan sebagian besar efek samping bersifat ringan hingga sedang (Ros *et al*, 2025; Taylor *et al*, 2018). Hal ini membuka peluang bagi penggunaannya dalam skenario klinis yang memerlukan terapi non-invasif, seperti pada pasien dengan fobia jarum suntik atau keterbatasan akses ke layanan injeksi.

Namun demikian, sebagian besar studi memiliki keterbatasan seperti ukuran sampel yang relatif kecil untuk subpopulasi tertentu (misalnya infeksi faring), durasi *follow-up* terbatas, serta belum adanya data jangka panjang terkait pengembangan resistensi baru pasca-terapi. Selain itu, sebagian besar studi mengevaluasi efektivitas pada populasi pria dengan infeksi urogenital, sehingga generalisasi ke populasi perempuan, infeksi asimtomatik, atau kelompok dengan komorbiditas tertentu memerlukan kajian lanjutan.

KESIMPULAN

Review ini menyoroti dua pendekatan utama dalam penatalaksanaan *Neisseria gonorrhoeae* resisten: modifikasi terapi konvensional dan pengembangan terapi oral inovatif. Bukti klinis menunjukkan bahwa regimen

seperti gentamicin plus azithromycin dapat menjadi alternatif injeksi yang layak terutama pada pasien dengan kontraindikasi terhadap sefalosporin, meskipun efektivitasnya menurun pada infeksi faring dan rektal.

Regimen oral berbasis cefixime dan doxycycline memiliki potensi dalam pengobatan gonore urogenital, namun belum mampu menggantikan regimen berbasis ceftriaxone terutama untuk infeksi pada lokasi non-genital. Hal ini menekankan pentingnya mempertimbangkan lokasi infeksi dalam pemilihan terapi.

Terapi oral inovatif seperti gepotidacin dan zoliflodacin menawarkan solusi menjanjikan dengan efikasi tinggi dan profil keamanan yang baik, serta dapat mengurangi ketergantungan pada injeksi. Meskipun demikian, efektivitas terhadap infeksi faring masih menjadi tantangan yang memerlukan formulasi atau pendekatan terapi tambahan.

Secara keseluruhan, pengembangan terapi alternatif untuk gonore harus mempertimbangkan kombinasi antara efektivitas mikrobiologis, profil resistensi lokal, tolerabilitas pasien, serta ketersediaan sediaan obat. Studi lanjutan dengan populasi lebih luas, lokasi infeksi yang bervariasi, dan evaluasi jangka panjang terhadap resistensi sangat diperlukan untuk memastikan kesiapan implementasi strategi-strategi ini dalam praktik klinik yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Ageeb RA, Almukdad S, Alalami H, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in South-East Asia: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *J Infect*. 2025;91(2):106545. doi:10.1016/j.jinf.2025.106545
- Bízová B, Bořil P, Kubele J, et al. Single-dose cefixime 800 mg plus doxycycline 100 mg twice a day for 7 days compared with single-dose ceftriaxone 1 g plus single-dose azithromycin 2 g for treatment of

- urogenital, rectal, and pharyngeal gonorrhoea: an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(3):211–215. doi:10.1016/j.cmi.2023.11.006
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2039–2048. doi:10.1056/NEJMr1411426.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted infections treatment guidelines [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 3]
- Crew PE, Abara WE, McCulley L, Waldron PE, Kirkcaldy RD, Weston EJ, Bernstein KT, Jones SC, Bersoff-Matcha SJ. Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab: A case series. *Clin Infect Dis.* 2019;69(4):596-600. doi:10.1093/cid/ciy958.
- Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2017. [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Guvenc F, Kaul R, Gray-Owen SD. Intimate relations: Molecular and immunologic interactions between *Neisseria gonorrhoeae* and HIV-1. *Front Microbiol.* 2020;11:1299. doi: 10.3389/fmicb.2020.01299.
- Hananta IPY, Kaldor J, Guy R, et al. Prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections among key populations in Indonesia: findings from targeted surveillance. *Sex Transm Infect.* 2016;92(6):477–82. doi:10.1136/sextrans-2015-052421
- Jennison AV, Whiley DM, Lahra MM, Graham RM, Cole MJ, Hughes G, et al. Genetic relatedness of ceftriaxone-resistant and high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases, United Kingdom and Australia, February to April 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(8):1900118. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1900118
- Kondracki AJ, Li W, Bursac Z, Mokhtari M, Reddick B, Barkin JL. Interaction effects of maternal sexually transmitted infections with prenatal care utilization status on preterm birth and low birthweight: U.S. national data. *J Clin Med.* 2022;11(17):5184. doi:10.3390/jcm11175184.
- Medland NA, Zhang Y, Gunaratnam P, Lewis DA, Donovan B, Whiley DM, Guy RJ, Kaldor JM. Surveillance systems to monitor antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: A global, systematic review, 1 January 2012 to 27 September 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(18):2100917. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.18.2100917.
- Philibert P, Khiri H, Pénaranda G, Camus C, Drogoul MP, Halfon P. High prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections among men who have sex with men. *J Clin Med.* 2014;3(4):1386–91. doi: 10.3390/jcm3041386.
- Raccagni AR, Ranzenigo M, Bruzzesi E, Maci C, Castagna A, Nozza S. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance: The future of antibiotic therapy. *J Clin Med.* 2023;12(24):7767. doi:10.3390/jcm12247767.
- Rob F, Klubalová B, Nýčová E, Hercogová J, Unemo M. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of

- rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):207–12.
doi:10.1016/j.cmi.2019.08.004
- Ross JDC, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10190):2511–20. doi:10.1016/S0140-6736(18)32817-4
- Ross JDC, Wilson J, Workowski KA, Taylor SN, Lewis DA, Gatsi S, et al. Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea (EAGLE-1): a phase 3 randomised, open-label, non-inferiority, multicentre study. *Lancet.* 2025;405(10333):1608–20. doi:10.1016/S0140-6736(25)00628-2
- Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook EW, Seña AC, Long J, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1835–45.
doi:10.1056/NEJMoa1706988
- World Health Organization. Gonorrhoea (Neisseria gonorrhoeae infection) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jul 14]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/gonorrhoea-\(neisseria-gonorrhoeae-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/gonorrhoea-(neisseria-gonorrhoeae-infection))
- WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria Gonorrhoeae. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016. [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549691>
- World Health Organization. Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP): Surveillance Report 2023. Geneva: WHO; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. pp 23-24