



Infeksi, Rekomendasi Terapi, dan Resistensi Gonore

Mikhael San Putra W.

Klinik Mawar PKBI Jawa Barat, Kota Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Gonore (GO) merupakan penyakit infeksi menular seksual (IMS) yang paling sering terjadi, disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Di Indonesia, infeksi GO menempati urutan tertinggi penyakit IMS. Pada laki-laki, GO akan menimbulkan uretritis dan pada perempuan biasanya asimtomatik. Infeksi juga dapat terjadi di rektum dan orofaring. Pemeriksaan penunjang dapat menggunakan pewarnaan Gram, kultur, dan *nucleic acid amplification test*. Dalam dekade terakhir, NG mampu mengembangkan resistensi terhadap antibiotik yang direkomendasikan. Beberapa antibiotik yang dilaporkan telah resisten adalah penisilin, tetrasiklin, kuinolon, seftriakson, sefiksime, dan azitromisin.

Kata kunci: Gonore, rekomendasi terapi, resistensi antibiotik

ABSTRACT

Gonorrhea (GO) is one of the most common sexual transmitted diseases (STI), caused by *Neisseria gonorrhoeae* (NG). In Indonesia, GO infection is the most frequent STI diseases. The infection will cause urethritis in men and usually asymptomatic in women. Infection can also occur in rectum and oropharynx. Test for diagnosis are Gram staining, culture, and nucleic acid amplification test. In the last decade, NG demonstrated the ability to develop antibiotic resistance. Some resistant antibiotics are penicillin, tetracycline, quinolone, ceftriaxone, cefixime, and azithromycin.

Mikhael San Putra W. Infection, Recommendation for Therapy, and Resistance of Gonorrhea

Keywords: Antibiotic resistance, Gonorrhea, therapy recommendation

EPIDEMIOLOGI

Gonore (GO) merupakan penyakit infeksi menular seksual (IMS) yang paling sering di dunia sepanjang abad ke-20. Data WHO tahun 2012, melaporkan 78 juta kasus infeksi GO. Pada usia 15-49 tahun, perempuan memiliki prevalensi 0,8% dan laki-laki prevalensinya 0,6%. Prevalensi juga dipengaruhi daerah geografis.¹⁻⁴

Di Indonesia, infeksi GO menempati urutan tertinggi dibandingkan penyakit IMS lainnya.⁵ Survei terpadu biologis dan perilaku tahun 2013 oleh Kemenkes RI menunjukkan prevalensi tinggi pada kelompok lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki (LSL) sebesar 21,2%. Sedangkan pada waria sebesar 19,6% dan wanita pekerja seks (WPS) sebesar 17,7%-32,2%.^{6,7} Prevalensi GO pada WPS pada penelitian di Surabaya, Jakarta, dan Bandung (2016) sebesar 7,4% hingga 50%.⁵

ETIOPATOGENESIS

GO disebabkan oleh infeksi *Neisseria gonorrhoeae* (NG), diplokokus berbentuk biji kopi, Gram negatif. Pili NG melekat

pada mukosa, pada sel epitel kuboid dan lapis gepeng imatur (uretra, endoserviks, vagina prapubertas, rektum, orofaring, dan konjungtiva), dan menimbulkan reaksi radang.^{1,8,10}

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko adalah usia muda saat pertama kali berhubungan seks, pasangan seks baru, pasangan seks lebih dari satu, pasangan seks yang memiliki pasangan lain, pasangan seks penderita IMS, penggunaan kondom tidak konsisten, riwayat atau sedang menderita IMS, dan menukar seks dengan uang atau narkoba.^{10,11}

PERJALANAN PENYAKIT

Pada laki-laki inkubasi berkisar 2-5 hari. GO masuk ke uretra melalui kontak seksual. Keluhan berupa rasa gatal, panas di sekitar orifisium uretra eksternum (OUE), disuria, polakisuria, keluar duh tubuh dari ujung uretra (bisa disertai darah), dan nyeri saat ereksi. Pada pemeriksaan fisik ditemukan mukosa OUE hiperemis, edema, ektropion, duh tubuh mukopurulen, pembesaran KGB inguinal

unilateral atau bilateral.^{1,4,8,10,11}

Pada LSL dapat ditemukan infeksi asimtomatis di faring atau rektum. Penularan akibat inkubasi langsung saat kontak seksual reseptif. Keluhan infeksi di rektum berupa pruritus, duh anus kuning kehijauan hingga bercampur darah.^{1,4,8,10,11}

Pada perempuan masa inkubasi sulit ditentukan. Gambaran klinis dan perjalanan penyakit berbeda dengan laki-laki karena perbedaan anatomi dan fisiologi alat kelamin. Kebanyakan kasus asimtomatik. Pemeriksaan fisik menunjukkan mukosa serviks hiperemis dengan erosi dan sekret mukopurulen. Duh tubuh akan makin banyak bila disertai infeksi lain. Infeksi uretra dapat menimbulkan uretritis. Infeksi kelenjar Bartolin menyebabkan bartolinitis.^{1,4,8,10,11}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan sediaan langsung dengan pewarnaan Gram, digunakan untuk diagnosis presumtif pada laki-laki dengan uretritis simptomatik.^{4,11} Pada uretritis asimtomatik,

Alamat Korespondensi email: mikhael.san@gmail.com



hasil positif didapatkan pada 50-70%. Pemeriksaan Gram kurang dipercaya untuk diagnosis infeksi serviks dan rektal, dan tidak digunakan untuk faring.^{1,4,10,11} Kultur dilakukan untuk identifikasi. Hasil sangat spesifik dan sensitif untuk infeksi uretra dan endoserviks.^{4,10,11}

Pemeriksaan molokuler saat ini sedang dikembangkan karena hasil lebih cepat daripada kultur.^{1,8} *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan kultur dan spesifisitas tinggi, serta dapat dilakukan pada bermacam-macam sampel, yaitu urin, vulvovaginal, serviks, dan usapan uretra.^{4,10,11}

Penegakan diagnosis bergeser ke metode molekuler, meningkatkan skrining dan jumlah pengobatan. Deteksi *antimicrobial resistance* (AMR) saat ini hanya bisa melalui metode kultur.⁴ WHO merekomendasikan pemeriksaan NAAT bersamaan dengan kultur untuk pemeriksaan sensitivitas antibiotik.⁴

KOMPLIKASI

Pada laki-laki berupa radang kelenjar sekitar penis dan uretra, penjaran asendens menimbulkan prostatitis, vesikulitis, funikulitis, epididimitis, hingga infertilitas. Pada perempuan bisa terjadi salpingitis, penyakit radang panggul (PRP), infertilitas, dan kehamilan ektopik. Infeksi diseminata menimbulkan artritis, endokarditis, miokarditis, meningitis, dan dermatitis.^{1,4,8,10,11} GO meningkatkan penyebaran HIV. Kadar HIV-1 RNA meningkat signifikan di cairan semen

laki-laki seropositif dengan uretritis GO. GO juga meningkatkan risiko terkena HIV sebesar lima kali lipat.¹²

PENGOBATAN

Pemilihan regimen pengobatan perlu mempertimbangkan efektivitas, harga, efek samping yang minimal, tempat infeksi, galur NG yang resisten, dan koinfeksi *C. trachomatis*.¹ Pedoman WHO (2003) tentang pendekatan sindrom dalam penanganan IMS digunakan bila pemeriksaan laboratorium tidak tersedia. Diagnosis berdasarkan identifikasi sekelompok gejala yang konsisten, tanda yang mudah dikenali, dan indikasi pengobatan untuk mayoritas mikroorganisme yang bertanggung jawab menghasilkan sindrom tersebut.^{4,13} Di Indonesia pendekatan sindrom umum dilakukan pada klinik IMS, masalahnya adalah deteksi kasus asimtomatik sehingga infeksi tetap tidak terdiagnosis, memperpanjang durasi infeksi, dan mempertahankan transmisi penyakit dalam populasi.⁶

Pedoman regimen pengobatan dari Kemenkes RI tahun 2015 dapat dilihat di **Tabel 1 dan 2**.

Rekomendasi WHO untuk terapi infeksi GO genital dan anogenital⁴

1. Terapi ganda

- Seftriakson 250 mg injeksi intramuskuler dosis tunggal dan azitromisin 1 gr per oral dosis tunggal
- Sefksim 400 mg per oral dosis tunggal dan azitromisin 1 gr per oral dosis tunggal

2. Terapi tunggal

- Seftriakson 250 mg injeksi intramuskuler dosis tunggal
- Sefksim 400 mg per oral dosis tunggal
- *Spectinomycin* 2 g injeksi intramuskuler dosis tunggal

Pemilihan terapi harus didasarkan pada data resistensi lokal. Bila data tidak ada, disarankan terapi ganda.^{3,4} Terapi alternatif lain seperti kanamisin dan gentamisin belum direkomendasikan karena kurangnya data surveilans.⁴

CDC merekomendasikan penggunaan kombinasi dua obat untuk infeksi gonokokus di uretra tanpa komplikasi, serviks, dan rektum.^{3,11} Regimen yang direkomendasikan sama seperti terapi ganda pada rekomendasi WHO.¹⁰

Rekomendasi ASHA (*Australasian Sexual Health Alliance*) untuk infeksi GO genital dan anorektal, yaitu seftriakson 500 mg injeksi intramuskuler dalam 2 mL *lignocaine* 1% dosis tunggal ditambah azitromisin 1 g per oral dosis tunggal.¹⁴ Regimen alternatif lainnya tidak direkomendasikan karena tingginya angka resistensi, kecuali di daerah terpencil dan reaksi alergi berat.¹⁴

Rekomendasi *International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) Eropa untuk infeksi GO di uretra, serviks, dan rektum pada orang dewasa dan dewasa muda (sensitivitas antimikroba tidak diketahui), yaitu:

1. Lini pertama

- Seftriakson 500 mg injeksi intramuskuler dosis tunggal ditambah azitromisin 2 g per oral dosis tunggal.

2. Lini kedua

- Sefksim 400 mg per oral dosis tunggal ditambah azitromisin 2 g per oral dosis tunggal.
- Seftriakson 500 mg injeksi intramuskuler dosis tunggal.
- *Spectinomycin* 2 g injeksi intramuskuler dosis tunggal ditambah azitromisin 2 g per oral dosis tunggal.¹⁵

Resistensi NG terhadap Antibiotik

Dalam beberapa dekade, NG menunjukkan kemampuan mengembangkan resistensi terhadap kebanyakan antibiotik yang direkomendasikan, sehingga di masa depan

Tabel 1. Pengobatan duh tubuh uretra⁹

Uretritis Gonokokus	Uretritis Non-Gonokokus
Sefksim 400 mg, dosis tunggal, per oral	Azitromisin 1g, dosis tunggal, per oral Atau Doksisislin 2 x 100 mg/ hari, per oral, 7 hari*
Pilihan Pengobatan Lain	
Kanamisin 2 g, injeksi intramuskuler, dosis tunggal Atau Seftriakson 250 mg, injeksi intramuskuler, dosis tunggal	

*Tidak boleh diberikan pada anak <12 tahun

Tabel 2. Pengobatan duh tubuh vagina karena servitis⁹

Servitis Gonokokus	Servitis Non-Gonokokus
Sefksim 400 mg, dosis tunggal, per oral	Azitromisin 1 g, dosis tunggal, per oral Atau Doksisislin 2 x 100 mg/ hari, per oral, 7 hari*
Pilihan Pengobatan Lain	
Kanamisin 2 g, injeksi intramuskuler, dosis tunggal Atau Seftriakson 250 mg, injeksi intramuskuler, dosis tunggal	Eritromisin 4 x 500 mg/ hari, per oral, 7 hari

*Tidak boleh diberikan pada ibu hamil, ibu menyusui, dan anak <12 tahun



TINJAUAN PUSTAKA

muncul risiko GO yang tidak dapat diobati. NG yang resisten terhadap obat telah diberi label tingkat ancaman tinggi dan mendesak oleh CDC dan WHO, sehingga sangat memerlukan penemuan terapi antibiotik baru.²

NG sangat mampu beradaptasi dengan manusia sebagai inang, dan berhasil menjadi patogen dengan berbagai mekanisme yang berevolusi. NG dengan cepat resisten dengan memperoleh beberapa plasmid yang mengkode beta-laktamase, resistensi tetrasiklin dan mutase titik pada gen-gen

kromosom yang meningkatkan resistensi terhadap antibiotik beta-laktam, makrolid, dan fluorokuinolon.¹² NG dapat melepaskan DNA-nya dan dapat mengambil DNA yang terbuka (*naked DNA*) atau gen-gen virulensi dari galur gonokokus lain ataupun bakteri lain.¹² Hal ini merupakan mekanisme genetik yang mendasari resistensi terhadap sefalosporin generasi III.^{12,13} NG juga memiliki genom yang mampu terus-menerus bermutasi dan mengalami rekombinasi internal menghasilkan populasi GO yang terus berevolusi secara cepat.¹³

Secara alamiah, NG memiliki kemampuan untuk mempertahankan berbagai kemampuan resistensi yang didapat di dalam kode genetiknya.¹³ Hal ini ditunjukkan dengan adanya galur yang masih memiliki kekebalan terhadap tetrasiklin, penisilin, dan kuinolon walaupun obat-obat ini sudah lama tidak digunakan untuk terapi GO.¹³

Faktor Risiko Resistensi

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) bekerja sama dengan European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) mendapatkan faktor risiko resistensi GO terhadap sefiksime dan seftriakson berupa infeksi pada heteroseksual, usia lebih tua (usia >25 tahun), tanpa bersamaan dengan infeksi klamidia.¹⁷ Usia lebih tua sebagai faktor risiko juga ditemukan pada penelitian di Shanghai, Ontario, dan Belanda.¹⁷ Penelitian di Britania Raya, Belanda, beberapa negara Eropa, dan California menunjukkan beban resistensi lebih kepada kelompok LSL. Perbedaan ini sulit dibandingkan karena perbedaan jaringan penularan seksual.¹⁷

Di Indonesia, pengobatan presumtif dan praktik pengobatan diri sendiri dengan antibiotik yang dijual bebas dapat meningkatkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan terbentuknya resistensi antibiotik.⁶

Antimikroba yang Resistensi

Penisilin

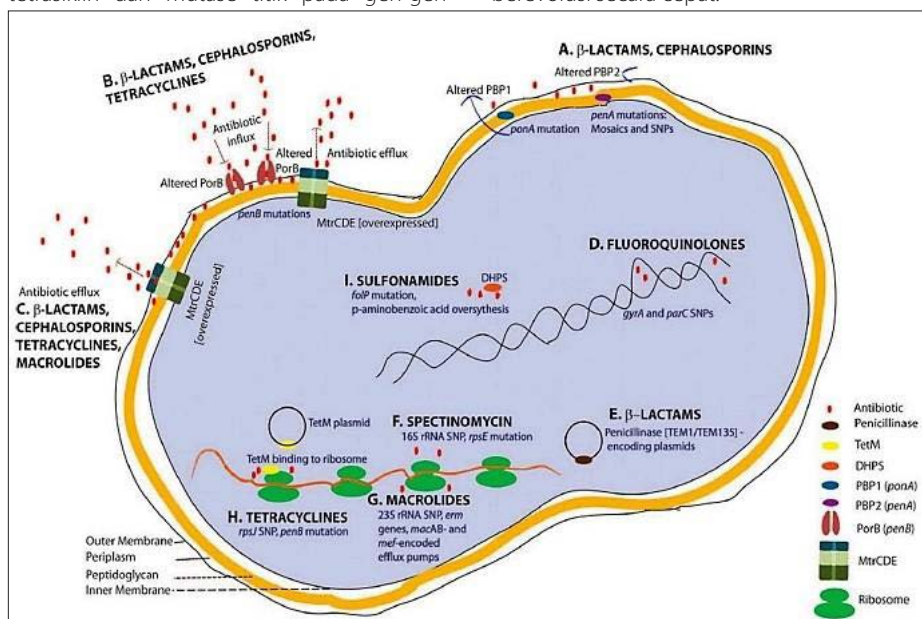
Tahun 1970, NG yang resisten muncul di Asia.³ Kasus GO resisten pertama kali dilaporkan di Indonesia pada tahun 1980 di Jakarta, lalu diikuti oleh Surabaya, Medan, Denpasar, dll.¹ Prevalensi di Jakarta dan kota besar lainnya sebesar 40-60%.¹

Tetrasiklin

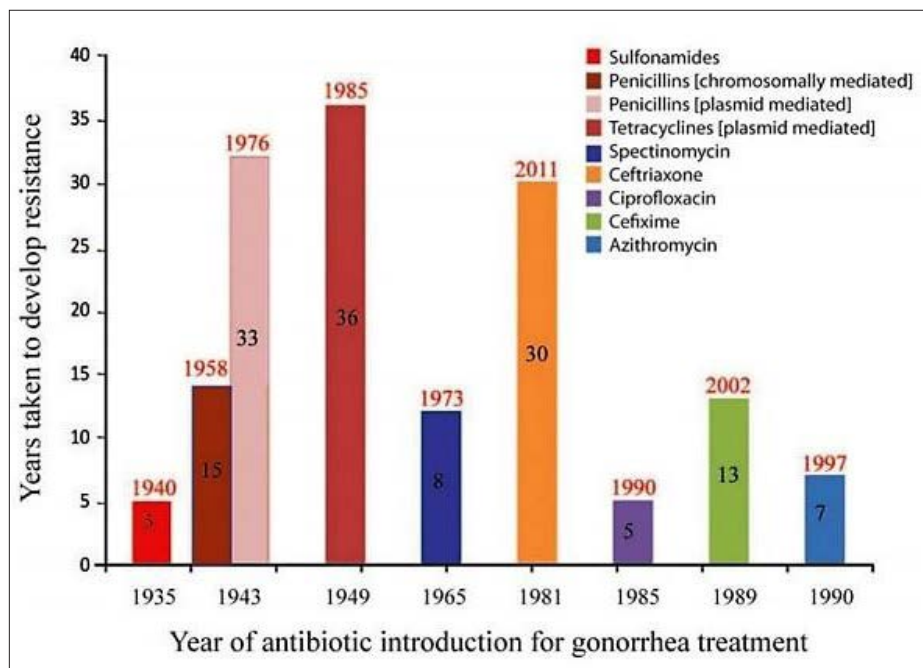
Kasus GO resisten di beberapa kota di Indonesia ditemukan sebesar 90-95%.¹

Fluorokuinolon (Siprofloksasin)

Resistensi muncul di pertengahan 1990.³ Tahun 2011, Manju Bala menyimpulkan bahwa resistensi tingkat tinggi ada di semua negara di daerah Asia Tenggara.¹⁸ Penelitian di Jawa dan Bali tahun 2003 dan 2004 menunjukkan resistensi NG terhadap siprofloksasin.⁶ Haroen M di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya (2009), mendapatkan NG 100% resisten.¹⁹ Namun, penelitian pada tahun 2016 di Semarang



Gambar 1. Mekanisme resistensi antibiotik pada isolat-isolat NG dan masing-masing antibiotik yang menjadi tidak efektif.¹⁶



Grafik 1. Rentang waktu antara saat penggunaan antibiotik dan munculnya resistensi pada NG.¹⁶



merekomendasikan siprofloksasin menjadi terapi lini pertama penyakit GO di Semarang.⁵

Sefalosporin

Sejak diperkenalkan pada tahun 2009 untuk terapi GO, telah banyak diajukan strategi pengobatan untuk menghadapi kasus resistensi. Beberapa cara di antaranya adalah meningkatkan dosis, penyediaan dosis multipel, terapi kombinasi obat, rotasi regimen terapi, dan terapi secara individual berdasarkan uji sensitivitas.²⁰

Seftriakson

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) menetapkan nilai MIC $\leq 0,25$ mg/L. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* dan WHO mendefinisikan resistensi pada MIC $> 0,125$ mg/L.^{11,21} Resistensi telah dilaporkan dari seluruh wilayah WHO. Negara-negara di WHO Asia Tenggara, memiliki nilai resistensi yang bervariasi di antaranya 18% di Myanmar, 3,9% di India, dan tidak ada resistensi di Nepal dan Sri Lanka.³ Penurunan sensitivitas telah dilaporkan di beberapa tempat di Asia Tenggara sejak tahun

2006.⁶ Sejak tahun 2007 di Cina, seftriakson digunakan sebagai monoterapi, tetapi resistensi juga muncul hampir di saat yang bersamaan.²² Tahun 2009 dan 2011 dilaporkan kasus faringeal GO yang gagal terapi, yang telah dikonfirmasi di Australia dan Swedia; MIC seftriakson pada isolat tersebut hanya sedikit meningkat.²³ Di Jepang pada tahun 2009 ditemukan NG galur H041 yang *extensively-drug resistant* (XDR), diikuti di Perancis dan Spanyol.²⁴ Pada Oktober 2017 terdapat lima isolat NG di dunia dengan rentang MIC 0,5-2 mg/L.²¹ Di Indonesia penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (2009) mendapatkan 100% sensitif terhadap seftriakson.¹⁹ Penelitian tahun 2014 menemukan tidak ada galur NG yang resisten terhadap seftriakson.⁶

Sefiksिम

Nilai MIC sefiksिम oleh CLSI sebesar $\leq 0,25$ mg/L. WHO mendefinisikan resistensi sefiksिम pada MIC $\geq 0,25$ mg/L.^{11,21} Tahun 2006-2011 terjadi peningkatan MIC dan laporan kegagalan terapi di Amerika, Asia, Eropa, Afrika Selatan, Kanada.^{11,13,23} Laporan Euro-GASP tahun 2011, resistensi sefiksिम memiliki proporsi tinggi

dan meningkat dari tahun 2009. Isolat ini juga resisten terhadap siprofloksasin.¹⁷ Di Indonesia, penelitian di Surabaya pada tahun 2012-2013 ditemukan isolat NG yang resisten pada terapi kombinasi sefiksिम dan azitromisin.¹⁹ Beberapa isolat yang masih sensitif memiliki zona hambat yang minimal dengan uji difusi.¹⁹ Penelitian tahun 2014 di Jakarta, Yogyakarta, dan Denpasar tidak mendapatkan isolat NG yang resisten terhadap sefiksिम.⁶

Azitromisin

Di Swedia pada tahun 2011-2012 ditemukan isolat pertama yang resisten.²⁵ Galur NG langka dengan resistensi tingkat tinggi telah diidentifikasi di Inggris, Italia, Argentina, dan Amerika.²⁵ Hasil surveilans Euro-GASP tahun 2011, mendapatkan penurunan resistensi dibandingkan pada tahun 2009 dengan angka yang tetap tinggi sebesar 5,3%.¹⁷ Penelitian di Bhutan tahun 2012-2015 mendapatkan resistensi sebesar 2,0%.³ Penelitian di Semarang menunjukkan efektivitas azitromisin lebih tinggi daripada seftriakson terhadap NG, dengan angka 53,5% dibanding 7,7%.⁵

Doksisiklin

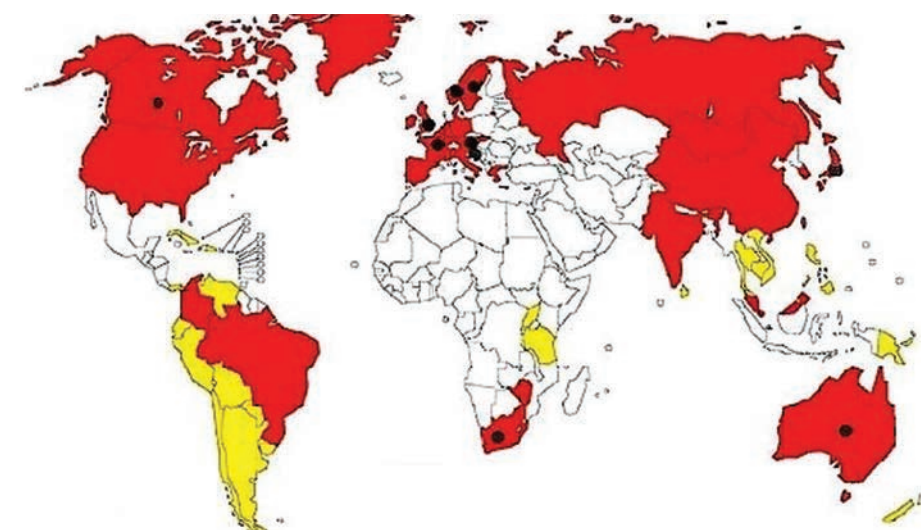
Penelitian tahun 2003 dan 2004 di Jawa dan Bali menunjukkan proporsi tinggi NG yang resisten.⁶ Namun, saat ini doksisiklin masih digunakan sebagai terapi alternatif.⁶

Gentamisin

Gentamisin banyak digunakan di negara berkembang karena harganya murah dan efikasi tinggi.²⁶ Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan kombinasi gentamisin dengan azitromisin memiliki tingkat kesembuhan sebesar 100% pada kasus-kasus GO urogenital tanpa komplikasi.²⁶ Surveilans tahun 2015-2016 oleh *Gonococcal Isolate Surveillance Project* mendapatkan kemungkinan penurunan sensitivitas.²⁶

Kanamisin

Kanamisin digunakan sebagai regimen alternatif di beberapa negara dan pada daerah dengan resistensi *in vitro* rendah.²⁷ Penelitian di RS Dr. M. Jamil, Padang, pada tahun 2010 ditemukan 76,9% sampel sensitif terhadap kanamisin.²⁷ Dayinta RA di Semarang, menemukan tingkat sensitivitas NG terhadap kanamisin lebih tinggi dibandingkan seftriakson.²⁷



Treatment Failure

country	Cefixime	Ceftriaxone
Japan	●	+
Norway	●	NV/ND
UK	●	NV/ND
France	●	NV/ND
Austria	●	NV/ND
Australia	NV/ND	+
Slovesia	NV/ND	+
Sweden	NV/ND	+
South Africa	●	NV/ND
Canada	●	NV/ND

Legend:

■ Elevated Minimum inhibitory Concentrations (MIC*), ■ No elevated MIC,

□ No data,

● Treatment failure report

* Defined as cefixime MIC $> 0.25 \mu\text{g/L}$ or ceftriaxone MIC $> 0.125 \mu\text{g/L}$ NV/ND = No verification/No data

Gambar 2. Peta global resistensi dan kegagalan terapi sefalosporin generasi lanjut.¹⁶



Terapi Kombinasi Antimikroba Ganda

Laporan pertama kegagalan terapi kombinasi dan isolasi NG yang resisten terhadap azitromisin dan penurunan sensitivitas terhadap seftriakson berasal dari Hawaii. Galur ini juga resisten terhadap penisilin, tetrasiklin, dan siprofloksasin.^{12,13} Sebuah laporan kasus di Inggris pada Desember 2014, mendapatkan galur yang kebal terhadap seftriakson, azitromisin, sefiksim, sefotaksim, penisilin, tetrasiklin, dan siprofloksasin. Galur

ini masih peka terhadap *spectinomycin*.²⁸ NG tipe ST1901 dan ST6800 tersebar di Jepang, berhubungan dengan menurunnya kepekaan terhadap sefalosporin dan azitromisin.²⁸

WHO menyatakan bahwa kegagalan terapi masih diremehkan pada negara-negara dengan infrastruktur kesehatan yang baik.¹³ Sedangkan negara-negara dengan sumber daya terbatas dan beban IMS tinggi tidak melakukan pemeriksaan resistensi antibiotik

dan surveilans kegagalan terapi.¹³

SIMPULAN

Saat ini kasus resistensi terhadap antibiotik yang direkomendasikan mulai meningkat. Dengan demikian, diperlukan pemeriksaan resistensi antibiotik, surveilans kegagalan terapi yang adekuat, dan antibiotik baru sebagai alternatif pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daili SF, Nilasari H. Infeksi menular seksual. 5th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2017.
2. Taylor SN, Morris DH, Avery AK, Workowski KA, Batteiger BE, Tiffany CA, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: A phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. CID. 2018;67:504-11.
3. Tshokey T, Tshering T, Pradhan AR, Adhikari D, Sharma R, Gurung K, et al. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoea* and treatment outcomes of gonococcal urethritis suspected patients in two large hospitals in Bhutan, 2015. PLoS One [Internet]. 2018; 12(8). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201721>
4. WHO. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2016.
5. Firdiana SE, Muslimin, Farida H. Perbandingan efektifitas seftriakson dengan siprofloksasin pada kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro. JKD. 2016;5(4):1736-42.
6. Hananta IPY, Van Dam AP, Bruisten SM, Schim van der Loeff MF, Soebono H, de Vries HJ. Gonorrhea in Indonesia high prevalence of asymptomatic urogenital gonorrhea but no circulating extended spectrum cephalosporins-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains in Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Indonesia. Sexually Transmitted Diseases. 2016;43(10): 608-16.
7. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan – Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan STBP 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
8. Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional penanganan infeksi menular seksual 2015. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
10. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually transmitted diseases. 4th ed. USA: McGraw Hill Medical; 2008.
11. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. CDC MMWR. 2015;64(3):1-137.
12. Vincent LR, Jerse AE. Biological feasibility and importance of a gonorrhoea vaccine for global public health. E-J.vaccine [Internet]. 2018. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biological+feasibility+and+importance+of+a+gonorrhoea+vaccine+for+global+public+health>
13. WHO. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012.
14. ASHA. Australian STI management guidelines for use in primary care [Internet]. 2018 [cited 2019 March 11]. Available from: <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea#special-treatment-situations>
15. IUSTI. STI treatment pocket european guidelines summary 2018 [Internet]. 2019 [cited 2019 March 24]. Available from: <http://iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>
16. Dillon JAR, Parti RP, Thakur SD. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* will infections be untreatable in the future. Culture. 2015;35(1):1-7.
17. Cole MJ, Spiteri G, Town K, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, et al. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europa. Sex Transm Dis. 2014; 41(12): 723-9.
18. Bala M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in South-East Asia. Regional Health Forum. 2011;15(1): 63-70
19. Setyaningrum T, Astindari, Lumintang H. Uji difusi terhadap *Neisseria gonorrhoeae* dari wanita pekerja seks (WPS) dengan servisitis gonore tanpa komplikasi yang mengikuti program *periodic presumptive treatment* (PPT). Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2017;29(1):65-72
20. Stoltey JE, Barry PM. The use of cephalosporins for gonorrhoea: An update on the rising problem of resistance. Expert Opin. Pharmacother. 2012;13(10):1411-20
21. Lefebvre B, Martin I, Demczuk W, Deshaies L, Michaud S, Labbe AC, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017. EID. 2018; 24:381-3.
22. Chen SC, Yin YP, Chen XS. Cephalosporin resistant *Neisseria gonorrhoeae* clone, China. EID. 2018;24:805,805.
23. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference including those with various high-level antimicrobial resistance – potential treatment option for gonorrhea. AAC. 2012; 56(5):2739-42
24. Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, Morita-Ishihara T, Dorin M, Kawahata T, et al. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: Intensified surveillance after identification of the first strain (H041) with high-level ceftriaxone resistance. AAC. 2013;57(11): 5225-32
25. Unemo M, Golparian D, Hellmark B. First three *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: A threat to currently available dual antimicrobial regimens for treatment of gonorrhoea. AAC. 2014;58:624-5
26. Mann LM, Kirkcaldy RD, Papp JR, Torrone EA. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to gentamicin—gonococcal isolate surveillance project, 2015–2016. Sex Transm Dis. 2018; 45(2):96-8
27. Ardiyanti AR, Sugianto R, Dewi PK, Muslimin. Uji beda sensitivitas kanamisin dengan seftriakson pada kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro. MMM. 2015;4(4):531-8
28. Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, et al. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea. N Engl J Med. 2016; 374(25):2504-6