

SIFILIS

T. Mira NenyTriana, Endang

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP Haji Adam Malik Medan

Abstrak

Sifilis yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*, merupakan salah satu IMS (infeksi menular seksual) yang menimbulkan kondisi cukup parah misalnya infeksi otak (neurosifilis), kecacatan tubuh (gumma). Sifilis dapat bermanifestasi lokal dan sistemik berbetuk bermacam-macam dan dapat menyerupai banyak penyakit sehingga sulit untuk dideteksi sejak awal. Prevalensi sifilis masih cukup tinggi dan juga merupakan faktor risiko untuk penularan infeksi HIV. Diagnostik dan penatalaksanaan yang tepat dan komprehensif diperlukan tidak hanya untuk mengatasi infeksi Sifilis, tetapi juga untuk komplikasi penyakit lain yang menyertainya.

Pendahuluan

Sifilis merupakan salah satu IMS (infeksi menular seksual) yang menimbulkan kondisi cukup parah misalnya infeksi otak (neurosifilis), kecacatan tubuh (gumma). Pada populasi ibu hamil yang terinfeksi sifilis, bila tidak diobati dengan adekuat, akan menyebabkan 67% kehamilan berakhir dengan abortus, lahir mati, atau infeksi neonatus (sifilis kongenital).¹ Sifilis dapat bermanifestasi lokal dan sistemik berbetuk bermacam-macam dan dapat menyerupai banyak penyakit sehingga sering disebut sebagai “*the great imitator*” atau “*the great impostor*”. Dalam perjalanannya, sifilis kadang dapat dikenali karena pada sebagian besar infeksi berlangsung silent, dapat diselingi dengan periode laten tanpa gejala, dan dapat hilang sendiri walau tidak mendapat pengobatan.² Walaupun telah tersedia teknologi yang relatif sederhana dan terapi efektif dengan biaya yang sangat terjangkau, sifilis masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang meluas di berbagai negara di dunia. Bahkan sifilis masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal di banyak negara¹.

Definisi

Penyakit sifilis adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Treponemapallidum* (*T.pallidum*), yang terutama ditularkan melalui hubungan seksual. Sifilis secara khas ditandai dengan periode aktif yang disela oleh periode infeksi laten. Tidak seperti penyakit infeksi lainnya, sifilis jarang didiagnosis berdasarkan penemuan kuman penyebab dari pemeriksaan langsung. Diagnosis sifilis terutama didasarkan pada reaksi serologis terhadap treponema.²

Epidemiologi

Diseluruh belahan dunia hingga saat ini sifilis tetap merupakan masalah kesehatan utama. Angka kejadian infeksi baru (insiden) diperkirakan 112 juta per tahun di seluruh dunia, terutama di Afrika, Amerika Selatan, China, dan Asia Tenggara. Di Asia Tenggara diperkirakan terjadi 4 juta infeksi baru per tahun. Kejadiannya akhir-akhir ini meningkat di negara-negara Eropa terutama pada kelompok Lelaki Suka sama Lelaki (LSL). Penularan sifilis dari ibu hamil ke bayinya menyebabkan sifilis kongenital yang merupakan 50% penyebab bayi lahir mati. Tiap tahun diperkirakan terjadi 500 ribu dan 1,5 juta sifilis kongenital^{3,4}. Survey Terpadu Biologi dan Perilaku (STBP) tahun 2011 di Indonesia juga melaporkan prevalensi sifilis masih cukup tinggi. Pada populasi waria, prevalensi sifilis sebesar 25%, WPSL (wanita penjaja seks langsung) 10%, LSL (lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki) 9%, warga binaan lembaga pemasyarakatan 5%, pria berisiko tinggi 4%, WPSTL (wanita penjaja seks tidak langsung) 3% dan penasun (pengguna narkoba suntik) 3%.¹

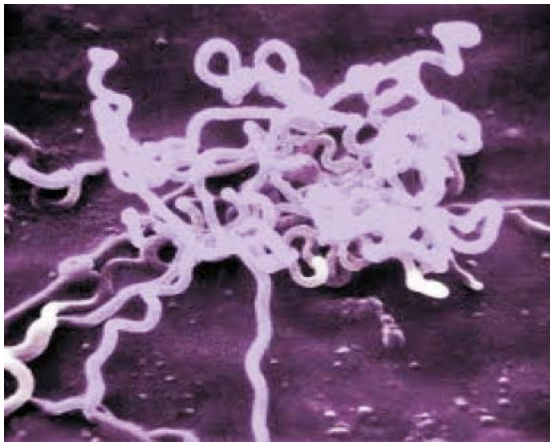
Etiologi

T.pallidum merupakan anggota genus *Spirochaeta* memiliki 4 spesies yang pathogen terhadap manusia dan hewan. Spesies *Leptospira* menyebabkan leptospirosis. Spesies *Borella* menyebabkan relapsing fever dan Lyme disease. Spesies *Brachyspira* yang menyebabkan infeksi usus, serta spesies *Treponema* yang secara umum menyebabkan segolongan penyakit yang disebut treponematoses. Spesies *Treponema* terdiri lagi dari beberapa sub-spesies yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, diantaranya : (1) *Treponemapallidum subsp.pallidum* yang menyebabkan sifilis; (2) *Treponemapallidum subsp.pertenue* yang menyebabkan yaws; (3) *Treponemapallidum subsp.endemicum* yang menyebabkan endemic syphilis (bejel) dan (4)

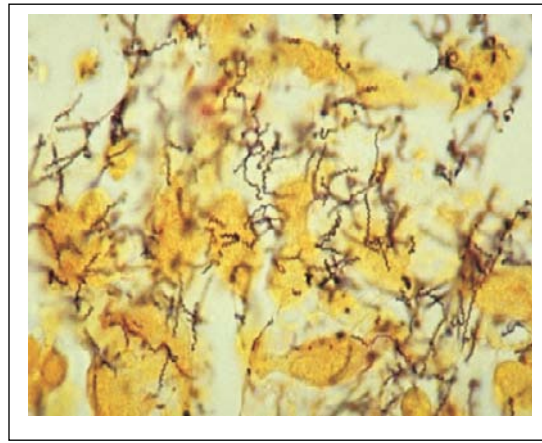
Treponemapallidumsubsp.carateum yang menyebabkan penyakit pinta. Dari keempat subspecies *Treponema* di atas, hanya sifilis yang merupakan penyakit kelamin.²

T.pallidumsubspeciespallidum berbentuk spiral tipis, mempunyai sel yang dibungkus membran trilaminar cytoplasmis, yang terdiri dari lapisan peptidoglikan serta lipid-rich outer membrane yang hanya memiliki sedikit protein sehingga berguna untuk menghindari deteksi sistem imun. Untuk mobilisasi organisme ini memiliki endoflagella.²

T.pallidum tidak dapat dikultur secara invitro. Memiliki beberapa gen yang bertanggung jawab pada transport asam amino, karbohidrat dan elektrolit. Organisme ini memiliki *single circular genome* yang stabil tanpa elemen yang mudah berpindah-pindah seperti bakteri lain. Hal ini menyebabkan organisme ini sulit bermutasi dan mungkin dapat menjelaskan rendahnya kejadian resistensi antibiotika pada sifilis.²



T. Pallidum Gambaran mikroskop electron



Histopatologis *T.pallidum* Gambaran mikroskop elekt
rondengan pengecatan Steiner silver

Pathogenesis

Sifilis terutama menular melalui kontak seksual baik melalui vaginal, anal, atau oral. Metode penularan lainnya yang lebih jarang adalah berciuman, berbagi jarum suntik yang tidak aman, transfusi darah, *needlestick injury*, dan cangkok organ. Secara klasiksifilis menyebabkan penyakit yang terbagi dalam beberapa stadium : (1) masa inkubasi tanpa gejala; (2) sifilis primer yaitu timbulnya lesi primer pada tempat inokulasi pertama; (3) sifilis sekunder yang terjadi akibat penyebaran kuman ke seluruh tubuh dengan berbagai manifestasi klinik; (4) Stadium klinis atau laten yang dapat berlangsung hingga bertahun-tahun dan hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis; (5) sifilis tersier, stadium akhir dari sifilis berupa penyakit

progresif yang melibatkan susunan saraf pusat, pembuluh darah besar, dan atau pembentukan gumpalan yang dapat terjadi pada semua organ²

Sifilis primer, sekunder, dan laten awal merupakan stadium yang sangat menular, dengan resiko penularan sebesar 60%. Kontak langsung dengan lesi kulit sifilis primer atau sekunder merupakan penularan terbanyak. Pada stadium laten awal, kemungkinan penularan menurun hingga sekitar 25%. Bayi baru lahir tertular sifilis akibat infeksi dalam rahim, tetapi bayi dapat juga tertular akibat kontak dengan lesi genital ibu pada saat persalinan. Risiko penularan dari wanita dengan sifilis primer atau sekunder yang tidak mendapat pengobatan adalah sekitar 70-100%. Risiko ini menurun hingga 40% bila ibu hamil berada pada stadium laten awal dan 10% pada stadium laten lanjut atau sifilis tersier. Empat puluh persen kehamilan pada wanita dengan sifilis menyebabkan kematian janin. Secara teoritis, sifilis dapat menular melalui air susu ibu (ASI) dari ibu dengan sifilis primer atau sekunder walaupun hal ini jarang ditemukan.²

Saat penularan *T.pallidum* dapat menembus membran mukosa mukosa utuh atau kulit dengan mikroabrasi. Dalam beberapa jam pertama akan memasuki jaringan limfatik dan aliran darah yang akan menimbulkan gejala infeksi sistemik dan fokus metastatik sebelum timbulnya lesi primer. *T.pallidum* membelah diri setiap 30 hingga 33 jam. Darah dari penderita dalam masa inkubasi dan sifilis stadium awal sangat menular. Lamanya masa inkubasi berbanding terbalik dengan jumlah inoculum Treponema. Semakin banyak jumlah Treponema yang terinokulasi, maka semakin pendek masa inkubasinya. Masa inkubasi rata-rata berlangsung 3 minggu sejak inokulasi pertama dan jarang berlangsung sampai lebih dari 6 minggu.²

Menandai stadium sifilis primer, muncul lesi primer pada tempat inokulasi yang disebut *canchre*. *Canchre* biasanya bertahan dalam waktu 4-6 minggu dan kemudian sembuh sendiri. Pemeriksaan histopatologis pada *Canchre* menemukan infiltrasi masif perivaskular terutama oleh sel limfosit CD4 dan CD8, sel plasma, serta makrofag. Ditemukan juga proliferasi endotel kapiler dan obliterasi pembuluh-pembuluh darah kecil. Gejala-gejala konstitusi dan mukokutan sifilis sekunder muncul antara 6-8 minggu setelah lesi primer menyembuh. Lima belas persen penderita mengalami sifilis sekunder pada saat lesi primer masih ada. Tetapi pada beberapa penderita paska lesi primer, sifilis sekunder tidak ditemukan dan penderita langsung masuk dalam stadium sifilis laten. Gambaran histopatologis lesi sifilis sekunder meliputi hiperkeratosis epidermis, proliferasi kapiler disertai dengan pembengkakan endotel dan infiltrasi perivaskular oleh limfosit CD4 dan CD8, sel plasma, serta makrofag. Treponema dapat ditemukan pada

jaringan termasuk cairan serebrospinal dan *humor aques* pada mata. Invasi *Treponema* pada susunan saraf pusat (SSP) terjadi pada minggu pertama infeksi dan kelainan pada SSP ditemukan pada 40% penderita sifilis sekunder.²

Hepatitis dan glomerulonephritis dapat terjadi pada sifilis sekunder walaupun jarang. Gangguan fungsi hati ditemukan hingga 25% pada penderita sifilis primer. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) generalisata terjadi pada 85% penderita sifilis sekunder. Lesi sifilis sekunder biasanya hilang sendiri dalam 2-6 minggu dan sifilis memasuki stadium laten yang hanya dapat dikenali dengan menggunakan tes serologis. Stadium laten dapat diselang-seling oleh beberapa episode kekambuhan mukokutan pada tahun-tahun pertama. Sekitar satu dari tiga penderita sifilis yang tidak diobati dan melewati masa laten akan memasuki stadium sifilis tersier. Pada stadium akhir ini manifestasi yang sering ditemukan adalah gumma, sifilis pada sistem kardiovaskular, dan neorosifilis lanjut. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya sifilis tersier hingga saat ini belum banyak diketahui. Kematian akibat sifilis terutama terjadi sifilis tersier.²

Gejala dan tanda

Setelah masa inkubasi antara 2-6 minggu lesi primer muncul, sering disertai dengan limfadenopati regional. Pada sifilis sekunder, dapat ditemukan lesi mukokutan dan limfadenopati generalisata yang diikuti dengan periode laten infeksi subklinis yang berlangsung bertahun-tahun. Keterlibatan SSP dapat terjadi pada saat awal dan dapat asimtomatik atau simptomatik. Pada kurang lebih 1/3 kasus yang tidak diobati, berlanjut menjadi stadium 3, yang ditandai dengan gejala destruktif mukokutan, muskuloskeletal atau lesi parenkimal, aortitis atau manifestasi SSP lanjut. Pada penderita HIV, gejala dan tanda-tanda di bawah ini menjadi tidak jelas². Gejala dan tanda sifilis dewasa ditunjukkan pada tabel 1.¹

Tabel 1. Gejala dan tanda Sifilis pada dewasa

Stadium	Manifestasi klinis	Durasi
Primer	Ulkus/luka/tukak, biasanya soliter, tidak nyeri, batasnya tegas, ada indurasi dengan pembesaran KGB regional (limfadenopati)	3 minggu
Sekunder	Bercak merah polimorfik biasanya di telapak tangan dan telapak kaki, lesi kulit papuloskuamosa dan mukosa, demam, malaise, limfadenopati generalisata, kondiloma lata, patchy alopecia, meningitis, uveitis, retinitis	2-12 minggu
Laten	Asimtomatik	Dini < 1 tahun;

		Lanjut > 1 tahun
Tersier		
Gumma	Destruksi jaringan di organ dan lokasi yang terinfeksi	1-46 tahun
Sifilis kardiovaskular	Aneurisma aorta, regurgitasi aorta, stenosisosteam	10-30 tahun
Neurosifilis	Bervariasi dari asimtomatis sampai nyeri kepala, vertigo, perubahan kepribadian, demensia, ataksia, pupil ArgyllRobertson	>2 tahun-20 tahun

Sumber : kemenkes RI 2013

Sifilis primer

Munculnya chancre menandai stadium sifilis primer. *Chancre* timbul pada tempat inokulasi pertama *T.pallidum*. Pada pria LSL, *chancre* dapat ditemukan pada penis, rectum atau mulut. Pada wanita *chancre* bisa ditemukan pada labia dan serviks. Hal ini menyebabkan sifilis primer pada wanita dan pria LSL lebih sulit ditemukan daripada pada pria heteroseksual. *Chancre* biasanya berupa papula tunggal yang tidak nyeri, cepat terkikis dan berindurasi. Dasar *chancre* biasanya halus, pinggirnya lebih tinggi dan teraba kenyal. Tanpa infeksi sekunder, *chancre* tampak bersih tanpa eksudat.²

Variasi bentuk lesi tergantung dari status imunologis penderita terhadap *Treponema* dan jumlah *Treponema* yang berinokulasi. Inokulum berjumlah besar akan menyebabkan lesi ulseratif pada penderita yang nonimun, tetapi dapat menyebabkan lesi papula asimtomatik pada penderita yang telah berada pada stadium laten sifilis. Inokulum kecil dapat hanya menimbulkan lesi berbentuk papula pada penderita yang nonimun. Oleh karena itu, sifilis tetap harus dipertimbangkan pada lesi genital yang tidak khas. Diagnosis banding lesi primer sifilis meliputi lesi yang disebabkan infeksi virus herpes simpleks, chancroid, regional (inguinal) biasa terjadi dalam 1 minggu pertama timbulnya *chancre*. *Chancre* hilang sendiri dalam waktu 4-6 minggu (rentang 2-12 minggu) tetapi limfadenopati dapat bertahan hingga beberapa bulan.²



Ulkus sifilis primer di daerah anorectal, ulkus sifilis primer di labia mayora



Ulkus sifilis primer di penis

Sifilis sekunder

Manifestasi sifilis sekunder adalah lesi mukokutan dan limfadenopati generalisata yang tidak terasa nyeri. Pada 15% kasus, kejadian sifilis sekunder *overlapping* dengan sifilis primer, terutama pada penderita HIV. Lesi mukokutaneus dapat berupa ruam yang berbentuk makula, papula, papulaskuamosa atau pustular *sypphilides*. Beberapa bentuk dapat terjadi bersamaan. Ruam yang ringan kadang tidak disadari penderita dapat ditemukan hingga 25%. Makula muncul pertama kali pada tubuh dan ekstremitas proksimal, berwarna merah atau merah muda yang tidak terasa gatal. Makula ini kemudian berubah menjadi papula yang tersebar seluruh tubuh termasuk telapak tangan dan kaki. Lesi nekrotik yang dikenal sebagai lues maligna sering juga ditemukan pada penderita HIV. Penyebaran lesi sekunder pada folikel rambut menyebabkan kebotakan pada rambut, alis ataupun jenggot pada 5% kasus.²

Pada daerah lipatan kulit yang lembab dan hangat seperti daerah perianal, vulva dan skrotum, papula dapat membesar hingga berbentuk papula lebar yang lembab berwarna merah muda atau putih keabu-abuan yang disebut *condyloma lata*. *Condyloma lata* sangat menular dan terjadi pada 10% penderita sifilis sekunder. Erosi mukosa superfisial atau *mucous patches* terjadi pada 10-15% kasus dan terutama terjadi pada mukosa oral dan genital. *Mucous patches* berwarna abu-abu dan pinggir yang kemerahan dan tidak terasa nyeri.²

Gejala-gejala konstitusional dapat mendahului atau menyertai sifilis sekunder, diantaranya adalah nyeri menelan (15-30%), demam (5-8%), penurunan berat badan (2-20%), lemah badan (25%), anoreksia (2-10%), nyeri kepala (10%), dan meningismus (5%). Meningitis

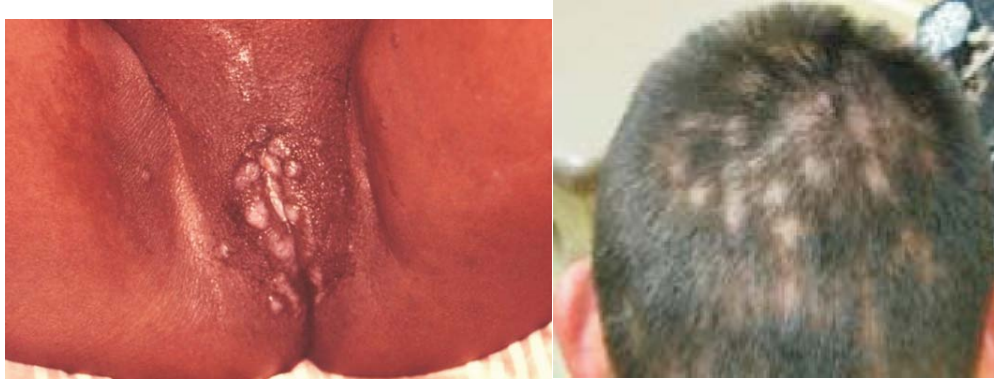
akut ditemukan pada 1-2% kasus, tetapi kelainan cairan SSP dapat ditemukan hingga 40%. *T.pallidum* dapat ditemukan pada cairan SSP penderita sifilis primer dan sekunder hingga 30%. Gejala dan tanda yang lebih jarang ditemukan pada sifilis sekunder meliputi hepatitis, nefropati, keterlibatan gastrointestinal, artritis, dan periostitis. Gangguan mata yang dapat ditemukan adalah kelainan pupil dan neuritis optic selain iritis dan uveitis. Uveitis anterior ditemukan pada 5-10% kasus dengan sifilis sekunder dan *T.pallidum* dapat ditemukan pada cairan *aqueos*. Hepatitis biasanya asimtomatik, glomerulonephritis terjadi akibat deposit kompleks imun dan menyebabkan proteinuria yang dapat berujung pada sindrom nefrotik. Seperti juga sifilis primer, manifestasi sifilis sekunder menghilang sendiri dalam waktu 1-6 bulan.²



Bercak kemerahan di kaki, sifilis sekunder



Bercakmerahditangan, sifilissekunerBercakkemerahan di punggung, sifilissekunder



Bercakkemerahan di vagina, sifilissekunderPatchy alopecia

Neurosifilis

Neurosifilis mempunyai 3 bentuk simptomatik yaitu meningeal, meningovaskular dan sifilis parenkimal. Paraplegia (*Erb'sparalysis*) dan tabesdorsalis termasuk kelompok yang terakhir. Sifilis meningovaskular terjadi setelah 10 tahun, dan tabesdorsalis terjadi setelah 25 tahun. Dengan kemajuan pengobatan, gambaran neurosifilis tidak lagi khas.²

Sifilis meningeal mempunyai manifestasi sakit kepala, mual, dan muntah, kaku kuduk, kelumpuhan syaraf kranial, kejang dan perubahan status mental. Sifilis meningeal dapat terjadi berbarengan dengan sifilis sekunder. Penderita sifilis dengan uveitis, iritis atau gangguan pendengaran sering juga mengalami sifilis meningeal. Sifilis meningovaskular adalah meningitis yang disertai vaskulitis pada pembuluh darah otak kecil sampai besar. Gambaran klinis yang paling sering ditemukan adalah stroke yang melibatkan pembuluh darah otak pada dewasa muda. Berbeda dengan stroke akibat trombus atau emboli yang berlangsung mendadak, stroke akibat sifilis meningovaskular sering didahului oleh keluhan sakit kepala, vertigo, insomnia dan gangguan psikologis yang diikuti oleh gejala vaskular yang progresif.²

Kerusakan parenkim yang luas akibat neurosifilis lanjut akan menyebabkan gejala kelumpuhan umum dan termasuk di dalamnya adalah paresismneumonik perilaku, afektif, reflex hiperaktif, mata (*ArgyllRobertsonpupils*, pupil kecil irregular), sensorium (delusi, ilusi, halusinasi), intelektual (penurunan memori dan kapasitas untuk orientasi, kalkulasi, *judgement* dan *insight*), dan kemampuan berbicara. Tobesdorsalis adalah maifestasi lanjut akibat demielinisasikoluma posterior, dorsal root dan ganglia dorsal root. Gejalanya berupa gait lebar dan foot drop, paresthesia, gangguan miksi, impotensi, areflexia dan kehilangan sensasi posisi,

nyeri dalam dan suhu. Degenerasi sendi (*Charcoat's joint*) dan ulkus pada tungkai dapat terjadi akibat kehilangan sensasi nyeri.²

Sifilis pada sistem kardiovaskular

Sifilis kardiovaskular yang terjadi 10-40 tahun setelah infeksi, diakibatkan oleh endarteritis obliterans pada vasasorum yang memberi aliran darah pada pembuluh darah besar. Keterlibatan kardiovaskular dapat berbentuk aortitis, *aortic regurgitation*, *saccular aneurisma* pada aorta ascendens atau stenosis arteri coroner.²

Gumma

Gumma adalah lesi tunggal dengan ukuran bervariasi mulai dari mikroskopik hingga beberapa sentimeter. Gumma dapat ditemukan pada semua organ tubuh terutama pada kulit dan tulang. Gumma pada kulit berbentuk lesi indolen, nodul yang berindurasi atau ulserasi yang tidak nyeri. Pemeriksaan histologis memperlihatkan inflamasi granulomatosa dengan daerah sentral nekrosis akibat endarteritis obliterans.²



Gumma di hidung

Gumma di palatum

Sifilis kongenital

Sifilis kongenital yang terjadi akibat transmisi *T. pallidum* pada saat kehamilan dapat mempunyai beberapa manifestasi yaitu: (1) manifestasi dini pada 2 tahun pertama yang menular dan menyerupai sifilis sekunder pada orang dewasa; (2) manifestasi lanjut setelah 2 tahun yang tidak menular; (3) stigmata residual yang berbentuk klasik seperti *Hutchinson's teeth*, *mulberry molars*, *saddlenose*, dan *sober shin*. Tabel 2 menunjukkan gejala dan tanda sifilis kongenital.²



Gigi Hutchinson

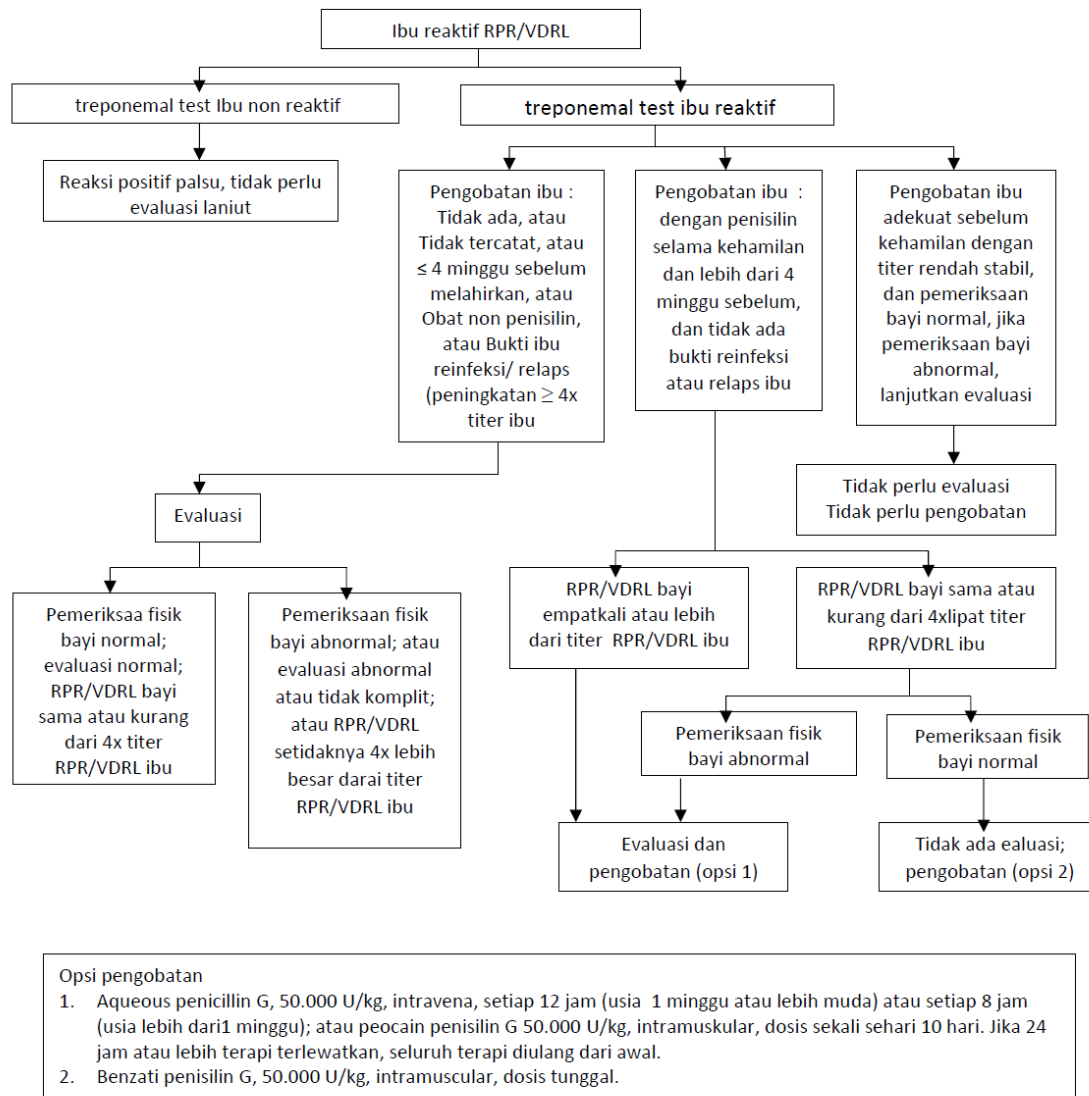
Lesimukokutaneuspadasifiliskongenital

Tabel 2. Gejala dan tanda sifilis kongenital

Stadium	Manifestasi klinis	Durasi
Dini	<ul style="list-style-type: none"> • 70% asimtomatis • Pada bayi usia < 1 bulan dapat ditemukan kelainana kulit berbentuk vesikel dan atau bula • Infeksi fulminan dan tersebar, lesi mukokutaneus, osteokondroitis, anemia, hepatosplenomegaly, neurosifilis 	Dari lahir sampai < 2 tahun
Lanjut	Keratitis interstisial, limfadenopati, hepatosplenomegaly, kerusakan tulang, anemia, gigi <i>Hutchinson</i> , neurosifilis	Persisten > 2 tahun setelah kelahiran

Sumber : kemenkes RI 2013

Evaluasi dan manajemen sifilis kongenital ditunjukkan pada bagan berikut^{6,7}



Diagnosis

Diagnosis sifilis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan kadang-kadang radiologi. Pemeriksaan laboratorium yang tersedia adalah pemeriksaan sediaan langsung (misalnya mikroskop lapang gelap, direct fluorescent antibody test dan nucleic acid amplification test), serologi (treponemal dan non treponemal test) dan pemeriksaan cairan serebrospinal.⁵

Yang termasuk kelompok resiko tinggi adalah: (1) kontak seksual dengan penderita sifilis, termasuk kelompok resiko tinggi (LSL, PSK, waria) yang termasuk juga diantaranya

gelandangan dan pengguna narkoba suntik (penasun), (2) penderita dengan partner seksual multipel,(3) penderita dengan infeksi HIV, dan penyakit menular seksual lainnya. Yang juga termasuk kelompok risiko tinggi adalah semua pasangan seksual dari kelompok diatas.²

Pemeriksaan sediaan langsung

Pada sifilis primer, sekunder, dan tersier; pemeriksaan langsung apusan dari lesi mukokutan dengan menggunakan mikroskop lapangan gelap atau pewarnaan immunoflerensi adalah pemeriksaan yang tercepat untuk dapat menegakkan diagnosis. Pemeriksaan pada chancre, condyloma lata dan mucouspatches memberikan angka positif yang tinggi karena lesi-lesi ini mengandung banyak treponema. Walaupun demikian pemeriksaan langsung dari kulit kering ataupun aspirasi KGB juga dapat memeberikan hasil positif.^{2,5}

Tidak dianjurkan membersihkan lesi dengan menggunakan larutan antiseptic, sabun atau larutan bakterisidal sebelum pengambilan bahan pemeriksaan, karena Treponema yang mati sulit diidentifikasi; kecuali bila menggunakan pewarnaan immunofluorensi.²

Pemeriksaan serologis

Ada 2 macam pemeriksaan serologi pada sifilis : (1) pemeriksaan terhadap antibodi reaginic nonspesifik non treponemal dan (2) antibodi spesifik anti-treponemal.^{2,5} Pemeriksaan pertama lebih murah, cepat dan mudah bila digunakan sebagai alat skrining pada jumlah sampel yang besar, misalnya pada donor darah. Selain itu, tes non-treponemal dapat digunakan untuk memantau aktivitas pengobatan. Tes spesifik dapat memastikan adanya infeksi sifilis saat ini atau pada masa lalu. Kedua tes ini biasanya digunakan bersama-sama. Tes serologis sifilis jarang memberikan hasil negatif palsu kecuali pada orang tua.²

Tes non-treponemal, seperti VDRL (*venerreal disease research laboratory*), memeriksa antibodi terhadap kompleks *cardiolipin-lecithin-cholesterol* yang dihasilkan oleh interaksi antara *T.pallidum* dengan jaringan host. Tes ini mempunyai positif semu yang tinggi sehigga hasil positif harus dilanjutkan dengan tes treponema. VDRL merupakan tes standar untuk pemeriksaan cairan serebrospinalis. Selain VDRL, yang termasuk dalam tes non-treponemal adalah : *rapid plasma reagin* (RPR), *automated reagin test* (ART) dan *toluidine red unheated syphilis test* (TRUST). Tes non-treponemal dianggap positif bila titernya lebih dari 1:4, mencapai nilai titer tertinggi pada sifilis sekunder dan late awal, kemudian menurun sesudahnya. Seiring perjalanan

waktu, 25% penderita sifilis yang tidak mendapat pengobatan, tes non-treponemalnya menjadi negatif. Perbandingan respon positif tes non-treponemal dan treponemal dapat dilihat pada tabel 3²

Tabel 3. Tes serologi sifilis positif

Stadium	VDRL (%)	FTA-abs (%)	TPHA (%)
Sifilis primer	70	85	50-60
Sifilis sekunder	99	100	100
Sifilis laten atau lanjut	70	98	98

Fenomena *prozone*, yaitu reaksi serologis yang negative walaupun kadar antibody tinggi, dapat terjadi pada 2% kasus terutama pada sifilis sekunder dan wanita hamil. Pengenceran bertahap pada baha pemeriksaan yang sama dapat menunjukkan peninggian titer 4 kali.²

Tes spesifik treponemal seperti FTA-abs (*Flouresencetreponemalantibody-absobed*) dan TPHA (*Treponemapallidumhemagglutinationtest*) mendeteksi antibody terhadap antigen spesifik *T.pallidum*. tes ini memerlukan standarisasi dalam pengerjaannya, sehingga lebih sulit dan interpretasinya dapat bersifat subjektif. Test ini harganya mahal sehingga tidak dapat digunakan sebagai alat skrining masal dan memiliki nilai positif semu yang rendah, sehingga tes ini berguna untuk tes konfirmasi pada penderita dengan tes non-treponemal yang positif. Tes spesifik positif akan berlangsung seumur hidup, tetapi 10% dapat menjadi negative setelah mendapat terapi dini.²

Tes lain untuk mendiagnosa sifilis adalah tes PCR yang menggunakan antigen sifilis dan isolasi bakteri. PCR spesifik tetapi tidak dapat membedakan *Treponema* mati dan yang hidup, sedangkan isolasi *T.pallidum* hanya dapat dilakukan pada hewan percobaan karena *T.pallidum* tidak dapat tumbuh pada media buatan. Keterlibatan SSP dapat didiagnosis dengan pleositosis (>5 sel darah putih/uL), peningkatan protein (>45mg/dl) dan VDRL positif. Semua penderita sifilis dengan gejala neurologi harus menjalani pemeriksaan cairan SSP tanpa melihat stadium sifilisnya. Karena penderita sifilis mempunyai risiko tinggi untuk terkena HIV dan juga sebaliknya. Penderita HIV dan sifilis harus dievaluasi untuk kemungkinan adanya neurosifilis.²

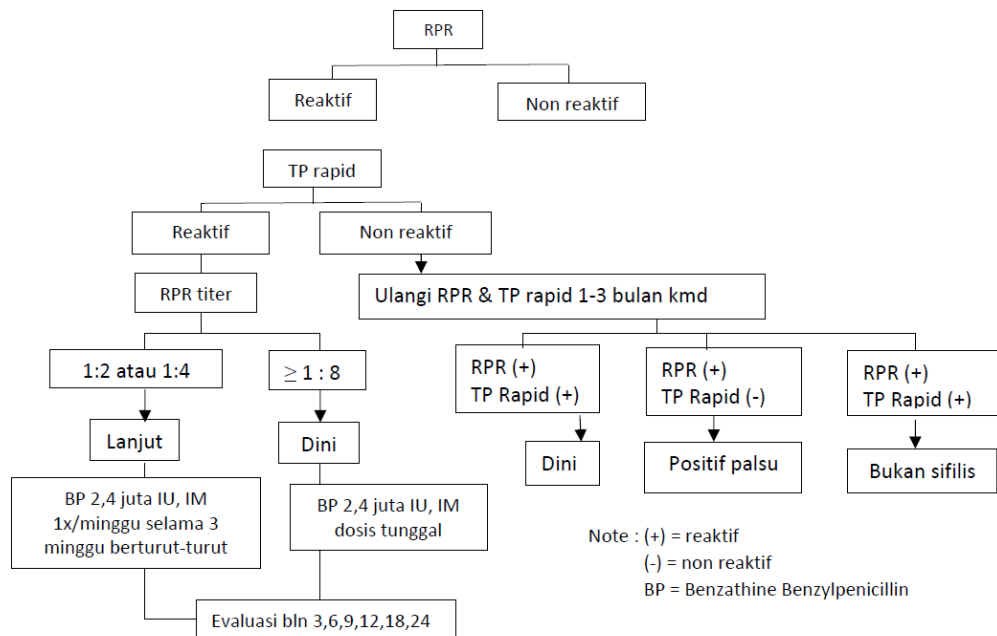
Tesdiagnostikcepat (Rapid diagnostic test)

Akhir-akhir ini, telah tersedia *rapidtest* untuk sifilis yaitu (*TreponemaPallidum Rapid (TP Rapid)*), menyediakan hasil antibody treponemal dalam 10-15 menit dan dapat dilakukan dalam settingapapun karena tidak memerlukan penyimpanan berpendingin atau peralatan laboratorium. Sensitivitas RDT berkisar antara 85% - 98% dan spesifisitas 93% sampai 98%, dibandingkan dengan TPHA atau TPPA sebagai standar acuan.^{1,5}

Rapid tests sifilis yang tersedia saat ini TP Rapid termasuk kategori tes spesifik treponemayang mendeteksi antibodi spesifik terhadap berbagai spesies treponema (tidak selalu *T pallidum*), sehingga tidak dapat digunakan membedakan infeksi aktif dari infeksi yang telah diterapi dengan baik. TP Rapid hanya menunjukkan bahwa seseorang pernah terinfeksi treponema, namun tidak dapat menunjukkan seseorang sedang mengalami infeksi aktif. TP Rapid dapat digunakan hanya sebagai pengganti pemeriksaan TPHA, dalam rangkaian pemeriksaan bersama dengan RPR. Penggunaan TP Rapid tetap harus didahului dengan pemeriksaan RPR. Jika hasil tes positif, harus dilanjutkan dengan memeriksa titer RPR, untuk diagnosis dan menentukan pengobatan. Pemakaian TP Rapid dapat menghemat waktu, namun harganya jauh lebih mahal dibandingkan dengan TPHA. Bagi daerah yang masih mempunyai TPHA konvensional/bukan rapid masih bisa digunakan

Interpretasi hasil tes serologi sifilis

Hasil tes non-treponemal (RPR) masih bisa negatif sampai 4 minggu sejak pertama kali muncul lesi primer. Tes diulang 1-3 bulan kemudian pada pasien yang dicurigai sifilis namun hasil RPR nya negatif.



Bagan alur tes serologi sifilis

- Hasil tes non-treponemal (RPR) masih bisa negatif sampai 4 minggu sejak pertama kali muncul lesi primer. Tes diulang 1-3 bulan kemudian pada pasien yang dicurigai sifilis namun hasil RPR nya negatif.
- Hasil positif tes RPR perlu dikonfirmasi dengan TPHA/TP-PA/TP Rapid.
 - Jika hasil tes konfirmasi non-reaktif, maka dianggap reaktif palsu dan tidak perlu diterapi namun perlu dites ulang 1-3 bulan kemudian.
 - Jika hasil tes konfirmasi reaktif, dilanjutkan dengan pemeriksaan RPR kuantitatif untuk menentukan titer sehingga dapat diketahui apakah sifilis aktif atau laten, serta untuk memantau respons terhadap pengobatan.
 - Jika hasil RPR reaktif, TPHA reaktif, dan terdapat riwayat terapi dalam tiga bulan terakhir, serta pada anamnesis tidak ada ulkus baru, pasien tidak perlu diterapi. Pasien diobservasi dan tes diulang tiga bulan kemudian.
 - Jika titer RPR tetap atau turun, tidak perlu diterapi lagi dan tes diulang tiga bulan kemudian.
 - Jika hasil RPR tidak reaktif atau reaktif rendah (*serofast*), pasien dinyatakan sembuh.
 - Jika titer naik, berikan terapi sebagai infeksi baru/sifilis aktif.
 - Jika hasil RPR reaktif dan TPHA reaktif dan tidak ada riwayat terapi sifilis dalam 3 bulan terakhir, maka perlu diberikan terapi sesuai stadium.
 - Titer RPR <1:4 (1:2 atau 1:4) dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis laten lanjut.
 - Titer >1:8 dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis aktif dan diterapi.
 - 3 bulan setelah terapi, evaluasi titer RPR.
 - Jika titer RPR turun 2 tahap (misal dari 1:64 menjadi 1:16) atau lebih, terapi dianggap berhasil. Ulangi evaluasi tiap tiga bulan sekali di tahun pertama dan 6 bulan di tahun kedua, untuk mendeteksi infeksi baru.
 - Jika titer tidak turun dua tahap, lakukan evaluasi kemungkinan re-infeksi, atau sifilis laten.¹

Tabel 4. Interpretasi hasil tes serologis Sifilis dan tindakan¹

RPR	TPHA	Titer RPR dan riwayat	Interpretasi	tindakan
Negative	Tidak perlu	Tidak dikerjakan	-	Ulangi tes 3 bulan lagi

Positif	negatif	Tidak dikerjakan	Positif palsu		Ulangi tes 3 bulan lagi
Positif	Positif	Terdapat riwayat terapi sifilis dalam 3 bulan terakhir, berapa pun titernya	Masa evaluasi terapi		Tidak perlu terapi. Ulangi tes 3 bulan lagi
		Tidak ada riwayat terapi dalam 3 bulan terakhir	1:2 atau 1:4	Sifilis laten lanjut	Terapi sebagai sifilis laten lanjut. Evaluasi 3 bulan kemudian
			$\geq 1:8$	Sifilis aktif/dini	Terapi sebagai sifilis dini. Evaluasi 3 bulan kemudian
Positif atau negative	Positif	Bandingkan dengan titer 3 bulan yang lalu	Jika turu terapi berhasil		Tidak perlu terapi. Observasi dan evaluasi 6 bulan kemudian
Positif	Positif	Bandingkan dengan titer 3 bulan yang lalu	Jika naik infeksi baru		Terapi sesuai titer/stadium

Sumber : kemenkes RI 2013

Penatalaksanaan

Berdasarkan Guideline WHO untuk terapi *Treponemapallidum* (syphilis) 2016⁵:

1. Sifilis dini (primer, sekunder dan sifilis laten dini durasi tidak lebih dari 2 tahun

a. Dewasa dan remaja, rekomendasi :

- 1) Pada dewasa dan remaja dengan sifilis dini, guideline WHO infeksi menular seksual (*Sexually transmitted infections* (STI) merekomendasikan benzathine penicillin G 2.4 juta unit secara intramuskular tanpa perawatan
- 2) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis dini, pedoman WHO STI lebih menyarankan penggunaan penisilin benzathine G 2,4 juta unit sekali secara intramuskular daripada penisilin prokain G 1,2 juta unit 10-14 hari secara intramuskular.

Bila penisilin benzathine atau procaine tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin) atau tidak tersedia (misalnya karena stok habis), pedoman WHO STI menyarankan penggunaan doksisisiklin 100 mg dua kali sehari secara oral selama 14 hari atau ceftriaxone 1 g intramuskular sekali sehari. Selama 10-14 hari, atau dalam keadaan khusus, azitromisin 2 g sekali secara oral.

Keterangan: Doxycycline lebih disukai daripada ceftriaxone karena biaya yang lebih rendah dan pemberian oral. Doxycycline tidak boleh digunakan pada wanita hamil (lihat rekomendasi 3 dan 4 untuk wanita hamil). Azitromisin adalah pilihan dalam keadaan khusus hanya jika kerentanan lokal terhadap azitromisin mungkin terjadi. Jika tahap sifilis tidak diketahui, ikuti rekomendasinya pada penderita sifilis.

b. Wanita hamil, rekomendasi :

- 3) Pada wanita hamil dengan sifilis dini, pedoman WHO STI merekomendasikan penisilin benzathine G 2,4 juta unit sekali secara intramuskular tanpa pengobatan lanjutan.
- 4) Pada wanita hamil dengan sifilis dini, pedoman WHO STI lebih menyarankan penggunaan penisilin benzathine G 2,4 juta unit sekali secara intramuskular daripada prokain penisilin 1,2 juta unit secara intramuskular sekali sehari selama 10 hari.

Bila penisilin benzathine atau procaine tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin dimana desensitisasi penisilin tidak mungkin dilakukan) atau tidak tersedia (misalnya karena stok habis), pedoman WHO STI menyarankan penggunaan, dengan hati-hati, eritromisin 500 mg secara oral sebanyak empat kali, setiap hari selama 14 hari atau ceftriaxone 1 g intramuskular sekali sehari selama 10-14 hari atau azitromisin 2 g sekali secara oral.

Keterangan: Meskipun eritromisin dan azitromisin mengobati wanita hamil, mereka tidak melewati *barrier* plasenta sepenuhnya dan akibatnya janin tidak diobati. Oleh karena itu, perlu untuk merawat bayi yang baru lahir segera setelah melahirkan (lihat rekomendasi 9 dan 10 untuk sifilis kongenital). Ceftriaxone adalah pilihan yang mahal dan bisa disuntikkan. Doxycycline tidak boleh digunakan pada wanita hamil. Karena sifilis selama kehamilan dapat menyebabkan komplikasi merugikan parah pada janin atau bayi baru lahir, kurangnya stok benzathine penisilin untuk digunakan dalam perawatan antenatal harus dihindari.

2. Sifilis lanjut (durasi infeksi lebih dari dua tahun tanpa bukti infeksi treponemal)

a. Dewasa dan remaja, Rekomendasi :

- 5) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman WHO STI merekomendasikan benzathinepenicillinG 2,4 juta unit secara intramuskular sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut tanpa perawatan.

Keterangan: Interval antara dosis penisilin benzathine berturut-turut tidak boleh melebihi 14 hari

6) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman WHO STI lebih menyarankan benzathine penisilin G 2,4 juta unit secara intramuskular sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut daripada prokain penisilin 1,2 juta unit sekali sehari selama 20 hari. Bila penisilin benzathine atau procaine tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin dimana desensitisasi penisilin tidak mungkin dilakukan) atau tidak tersedia (misalnya karena stok habis), pedoman WHO STI menyarankan penggunaan doksisisiklin 100 mg dua kali sehari secara oral selama 30 hari. Keterangan: Doxycycline tidak boleh digunakan pada ibu hamil (lihat rekomendasi 7 dan 8 untuk wanita hamil).

b. Wanita hamil, rekomendasi :

7) Pada wanita hamil dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman WHO STI merekomendasikan penicillinbenzathine G 2,4 juta unit secara intramuskular sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut tanpa perawatan.

Keterangan: Interval antara dosis penisilin benzathine berturut-turut tidak boleh melebihi 14 hari.

8) Pada wanita hamil dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman WHO STI menyarankan penicillinbenzathine G 2,4 juta unit secara intramuskular sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut daripada penisilin prokain 1,2 juta unit secara intramuskular sekali sehari selama 20 hari.

Bila penisilin benzathine atau procaine tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin dimana desensitisasi penisilin tidak mungkin dilakukan) atau tidak tersedia (misalnya karena stok habis), pedoman WHO STI menyarankan penggunaan, dengan hati-hati, eritromisin 500 mg secara oral sebanyak empat kali, setiap hari selama 30 hari.

Keterangan: Meskipun eritromisin mengobati wanita hamil, ia tidak melewati *barrier* plasenta sepenuhnya dan akibatnya janin tidak diobati. Oleh karena itu, perlu untuk merawat bayi yang baru lahir segera setelah melahirkan (lihat rekomendasi 9 dan 10 untuk sifilis kongenital). Doxycycline tidak boleh digunakan pada wanita hamil. Karena sifilis selama kehamilan dapat menyebabkan komplikasi merugikan parah

pada janin atau bayi baru lahir, kehabisan stok benzathine penisilin untuk digunakan dalam perawatan antenatal harus dihindari.

3. Sifilis kongenital

Infant, Rekomendasi :

- 9) Pada bayi dengan sifilis bawaan yang dikonfirmasi atau bayi yang normal secara klinis, namun ibunya memiliki sifilis yang tidak diobati, sifilis yang tidak diobati secara memadai (termasuk pengobatan dalam 30 hari persalinan) atau sifilis yang diterapi dengan rejimen non-penisilin, pedoman WHO STI menyarankan Penisilin benzil atau penisilin prokain.

Dosis:

- Aqueousbenzylpenicillin 100 000-150 000 U/kg/hari intravena selama 10-15 hari
- Procaine penisilin 50.000 U/kg/hari dosis tunggal intramuskular selama 10-15 hari

Keterangan: Jika venipuncturist berpengalaman tersedia, Aqueousbenzylpenicillin mungkin lebih disukai daripada suntikan intramuskular penisilin prokain.

- 10) Pada bayi yang normal secara klinis dan ibu yang memiliki sifilis yang telah diobati adekuat dengan tidak ada tanda-tanda reinfeksi, pedoman WHO STI menyarankan pemantauan ketat pada bayi

Keterangan: Risiko penularan sifilis ke janin bergantung pada sejumlah faktor, termasuk titer ibu dari tes non-treponemal (misalnya RPR), waktu penanganan ibu dan tahap infeksi ibu, dan oleh karena itu rekomendasi ini bersifat kondisional. Jika pengobatan diberikan, benzathine penisilin G 50.000 U/kg/hari dosis tunggal secara intramuskular merupakan pilihan.

Komplikasi

Selain berbagai manifestasi yang muncul akibat kerusakan pada seluruh organ tubuh, terutama pada sifilis tersier, sifilis juga menyebabkan peningkatan kemungkinan penularan HIV hingga 2-5 kali. Lesi sifilis mudah berdarah sehingga memudahkan penularan virus HIV saat melakukan hubungan seksual²

Penularan sifilis dari ibu ke bayi pada saat kehamilan juga akan meningkatkan risiko keguguran dan kematian bayi beberapa hari setelah melahirkan.²

Pencegahan

Tidak ada vaksin untuk sifilis.⁸ Segala jenis aktivitas seksual merupakan faktor risiko penularan sifilis. Walaupun kontak langsung dengan lesi aktif merupakan faktor risiko utama, tidak selalu lesi dapat terlihat sehingga semua penderita sifilis dianggap mempunyai potensi menularkan sifilis dan harus menggunakan hubungan seksual yang aman. Penderita asimtomatik yang memerlukan kontrasepsi harus diberikan pengertian mengenai efikasi barrier untuk mencegah transmisi infeksi menular seksual dan juga HIV. Pasien ini juga harus diberikan konseling tentang pengurangan perilaku berisiko. Konseling ini juga memberi pengetahuan tentang perlunya abstinensia seksual, pengurangan jumlah partner seksual, dan hubungan seksual aman.²

Pada penderita sifilis stadium primer, sekunder atau laten awal; abstinensia seksual pada penderita dan partner seksualnya dianjurkan hingga terapi pada keduanya selesai dan respons serologis yang memuaskan dicapai setelah pengobatan. Sifilis dapat menular dari ibu hamil ke anaknya sehingga tes rutin skrining sifilis merupakan hal penting yang harus dilakukan pada setiap kehamilan.²

Partner notification yang bertujuan menemukan kontak seksual penderita sifilis dan memberikan pengobatan dini harus dilakukan oleh petugas terlatih. Pengobatan dini pada semua kontak seksual sifilis dini dengan 2,4 juta unit Benzathine Penisilin dapat dilakukan walaupun kontak seksual tidak mempunyai kelainan serologis pada saat pemeriksaan karena sifilis dapat terjadi pada 30% kontak seksual yang tes serologisnya negatif. Pengobatan kontak dianjurkan dilakukan pada semua kasus yang kontak seksual dengan penderita sifilis dini dalam 90 hari terakhir.²

Prognosis

Pengobatan pada sifilis primer dan sekunder memberikan hasil yang sangat baik. Kegagalan terapi hanya masih ditemukan pada penderita HIV. Penderita tabes dorsalis tidak akan membaik tetapi progresivitas penyakit akan berkurang dengan pengobatan sifilis. Sifilis kardiovaskular juga memberikan respon yang baik dengan pengobatan sifilis walaupun infark iskemik masih dapat ditemukan.²

Kesimpulan

Prevalensi sifilis masih cukup tinggi. Sifilis terutama menular melalui kontak seksual baik melalui vaginal, anal, atau oral. Secara klasik sifilis menyebabkan penyakit yang terbagi dalam beberapa stadium : (1) masa inkubasi tanpa gejala; (2) sifilis primer (3) sifilis (4) Stadium klinis atau laten dan (5) sifilis tersier. Diagnosis sifilis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan kadang-kadang radiologi. Penatalaksanaan berdasarkan Guideline WHO untuk terapi *Treponema pallidum* (syphilis) 2016: merekomendasikan benzathine penicillin sebagai lini pertama. Komplikasi berupa manifestasi yang muncul akibat kerusakan pada seluruh organ tubuh, terutama pada sifilis tersier, juga menyebabkan peningkatan kemungkinan penularan HIV. Selain itu juga akan meningkatkan risiko keguguran dan kematian bayi. Pencegahan dapat dilakukan dengan melakukan hubungan seksual yang aman. Prognosis sifilis umumnya baik. Kegagalan terapi hanya masih ditemukan pada penderita HIV.

Daftar pustaka

1. Daili SF, dkk, Pedoman Tata Laksana Sifilis Untuk Pengendalian Sifilis Di Layanan Kesehatan Dasar, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Tahun 2013
2. Wicaksana R, Sifilis, dalam Setiati S (editor), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi VI, Internal Publishing, Jakarta 2014, 803-811
3. Peterman TA, Collins DE, Aral SO. Responding to the epidemics of syphilis among men who have sex with men. Introduction to the special issue. Sex Transm Dis 2005; 32: S1-3
4. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis 2005; 32: S4-10
5. WHO Guidelines For The Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis), 2016
6. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64:1.
7. American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.755.

8. Hicks CB, syphilis : treatment and monitoring, available at www.uptodate.com, 2017