



SEMINAR PROMOSI

**ANALISIS RESISTENSI ANTIBIOTIK DALAM PENGOBATAN SIFILIS
DENGAN MENDETEKSI GEN 16SrRNA DAN GEN 23SrRNA PADA
*TREPONEMA PALLIDUM***

***ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE TREATMENT OF
SYPHILIS BY DETECTING 23SrRNA AND 16SrRNA GENES IN
*TREPONEMA PALLIDUM****



MUJI ISWANTY

C013201012

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



SEMINAR PROMOSI

**ANALISIS RESISTENSI ANTIBIOTIK DALAM PENGOBATAN SIFILIS
DENGAN MENDETEKSI GEN 16SrRNA DAN GEN 23SrRNA PADA
TREPONEMA PALLIDUM**

***ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE TREATMENT OF
SYPHILIS BY DETECTING 23SrRNA AND 16SrRNA GENES IN
TREPONEMA PALLIDUM***

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

MUJI ISWANTY
C013201012

Kepada

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



ABSTRAK

MUJI ISWANTY. *Analisis Resistensi Antibiotik dalam Pengobatan Sifilis dengan Mendeteksi Gen 16Sr-RRNA dan Gen 23-Sr-RNA pada Treponema pallidum* (dibimbing oleh Nasrum Massi, Khairuddin Djawad, dan Siswanto Wahab).

Sifilis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) yang ditularkan melalui kontak langsung dengan lesi mukosa yang terinfeksi. Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskop lapangan gelap, serologi, dan PCR. Azitromisin dan doksisisiklin adalah terapi alternatif untuk pasien alergi penisilin. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi adanya mutasi gen 23-Sr-RNA dan 16-Sr-RNA pada *T. pallidum* di antara pasien yang terdiagnosis sifilis di Makassar dan menentukan peluang azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *T. pallidum* di Makassar. Penelitian ini melibatkan 116 responden penderita sifilis dengan sampel darah dari vena mediana cubiti, dilakukan pemeriksaan per serologis CLIA, dan dilanjutkan dengan *Multiplex Nested PCR* untuk menilai mutasi di titik A-2058-G dan A-2059-G pada Gen 23-Sr-RNA dan mutasi di titik 965-968 atau 1058 pada Gen 16-Sr-RNA. Setelah itu dikonfirmasi dengan pemeriksaan *whole genome sequencing*.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat mutasi spesifik gen 23-Sr-RNA pada titik A-2058-G pada 2 dari 116 spesimen (1,72%) yang teridentifikasi *T. pallidum* pada pemeriksaan PCR. Mutasi spesifik gen 23-Sr-RNA pada titik A-2059-G tidak ditemukan dalam penelitian ini. Tidak terdapat mutasi gen 16-Sr-RNA pada titik 965-968 dan 1058 berdasarkan pemeriksaan PCR dalam penelitian ini. Terdapat mutasi spesifik gen 23-Sr-RNA pada titik A-2058-G sebesar 1,72%. Tidak ditemukan mutasi spesifik gen 23-Sr-RNA pada titik A-2059-G dan gen 16-Sr-RNA pada spesimen yang teridentifikasi *T. pallidum* dengan pemeriksaan PCR. Obat alternatif azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *T. pallidum*.

Kata kunci: gen 16-Sr-RNA, gen 23-Sr-RNA, resistensi antibiotik, sifilis, *Treponema pallidum*





ABSTRACT

MUJI ISWANTY. *Analysis of Antibiotic Resistance in Syphilis Treatment by Detecting 16SrRNA Gene and 23SrRNA Gene in Treponema Pallidum* (supervised by Nasrum Massi, Khairuddin Djawad and Siswanto Wahab)

The research aims at identifying the presence of 23SrRNA and 16SrRNA gene mutations in *T.pallidum* among patients diagnosed with the syphilis in Makassar and investigating whether the azithromycin and doxycycline can still be used as the alternative therapy in the patients infected with *T.pallidum* in Makassar. The syphilis is the disease caused by *Treponema pallidum* that is transmitted by a direct contact with the infected mucosal lesions. The diagnosis can be made by dark field microscopy serology and PCR examination. The azithromycin and doxycycline are the alternative therapies for the penicillin-allergic patients. The research involved 116 respondents with the syphilis and blood samples from the mediana cubiti vein, and CLIA serological examination was carried out and continued with the Multiplex Nested PCR to assess the mutations at the points of A2058G and A2059G In the 23S rRNA gene and the mutations at the points of 965-968 or 1058 in the 16S rRNA gene. This was confirmed by the Whole Genome Sequencing. The research result indicates that there is the specific mutation of the 23srRNA gene at the point of A2058G in 2 out of 116 specimens (1.72%) identified as *Treponema Pallidum* in PCR examination. The specific mutation of 23srRNA gene at the of point A2059G is not found in the research. There is no mutation of the 16Sr RNA gene at the points 965-968 and 1058 based on PCR examination in this study. There is a specific mutation of 23srRNA gene at the point of A2058G as much as 1.72%, there is no specific mutation of the 23srRNA gene at the point of A2059G and 16Sr RNA gene in the specimen identified as the *Treponema Pallidum* by PCR examination. The alternative drugs of the azithromycin and doxycycline can still be used as the alternative therapy in the patients infected with the *Treponema pallidum*.

Key words: 16SrRNA gene, 23SrRNA gene. antibiotic resistance syphilis. *Treponema Pallidum*





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp. (0411)586010, (0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : MUJI. ISWANTY
NIM : C013201012
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Analisis Resistensi Antibiotik Dalam Pengobatan Sifilis Dengan Mendeteksi Gen 16SrRNA Dan Gen 23SrRNA Pada Treponema Pallidum

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Agustus 2024

Yang menyatakan,



MUJI. ISWANTY



LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

ANALISIS RESISTENSI ANTIBIOTIK DALAM PENGOBATAN SIFILIS DENGAN MENDETEKSI GEN 16SrRNA DAN GEN 23SrRNA PADA *TREPONEMA PALLIDUM*

Disusun dan diajukan oleh

MUJI ISWANTY
C013201012

Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyetujui
Promotor,

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK

NIP. 19670910199603 1 001

Co-Promotor,

Co-Promotor,

Prof.Dr.dr.Khairuddin Djawad,

Dr.dr.Siswanto Wahab,

Sp.DVE.Subsp.O.B.K.FINSDV,FAADV

Sp.DVE.Subsp.O.B.K.FINSDV,FAADV

NIP. 196602132018015001

NIP. 196505271999031002

Ketua Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran ,

Dr.dr.Irfan Idris.M.Kes

NIP. 19671103 199802 1 001



LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : Muji Iswanty
NPM : C013201012
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Judul Disertasi : Analisis Resistensi Antibiotik dalam pengobatan sifilis Dengan mendeteksi Gen 16SrRNA dan Gen 23SrRNA pada *Treponema pallidum*

Telah berhasil di pertahankan di hadapan Dewan Penguji dan di terima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Promotor

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK (K) (.....)

KoPromotor :

Prof.Dr.dr.Khairuddin Djawad, Sp.DVE,Subsp.O.B.K,FINSDV,FAADV. (.....)

Dr.dr.Siswanto Wahab, Sp.DVE,Subsp.O.B.K,FINSDV,FAADV (.....)

Tim Penguji :

Prof. Dr.dr Yeva Rosana, M.S., Sp.MK (K) (.....)

Prof. Dr.dr. Suryani As'ad, Sp.GK (K) (.....)

Prof. Dr. Gemini Alam,M.Si, Apt (.....)

Prof. dr. Agussalim Bukhari, Ph.D, Sp.GK(K) (.....)

Dr.dr. Risalinda ,Sp.MK (K) (.....)

Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS (.....)

Ditetapkan di : Makassar
Tanggal : 13 Maret 2024



PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Muji Iswanty**

Nomor Mahasiswa : C013201012

Program Studi : Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut .

Makassar , 14 Februari 2024

Yang menyatakan ,

Muji Iswanty



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Allah, SWT, yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul : “**Analisis Resistensi Antibiotik dalam pengobatan sifilis dengan mendeteksi Gen 16SrRNA dan Gen 23SrRNA pada *Treponema pallidum***”

Segala wujud bakti dan kasih sayang penulis persembahkan dengan penuh hormat kepada kedua orang tua dan mertua tercinta. Ayahanda Drs.H. Jawarman Husa,SH.M.Si,M.Pd, Ayahanda Alm. Mustafa, Ibunda Alm. Dra. Hj.Atika Adnan, Ibunda Alm. Nontje Wuisan Tjan Giak Tjiok atas segala doa, dukungan , pengertian, kesabaran dan pengorbanan yang tidak terhingga sehingga penulis bisa menjadi seperti sekarang ini. Teruntuk Suami Tercinta Dr. Ahmadwirawan, Sp.B.,Sp.BA,Subsp.D.A, anak anaku dan mantu Dr. Mylda Pratiwi Ahmadwirawan, M.Biomed, Novita Cheryl Ahmadwirawan, SH,M.Kn, dr Mylco Trisaputra Ahmadwirawan, Putri Masya'il Ahmadwirawan, Vico Mylsaputra Ahmadwirawan, Myco Ramadhan Putra Ahmadwirawan , Prayogi Gozali, Wilson , dr rani, cucu kesayangan ku Leya, Kayden dan K Terima kasih atas dukungan dan semangat yang telah di berikan selama proses penyusunan disertasi ini. Seluruh pihak yang telah membantu, terima kasih untuk doa dan dukungan yang selalu di berikan kepada penulis .

Proses penyusunan disertasi ini tentunya tidak lepas dari peran bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak . Terima kasih yang sebesar – besarnya penulis ucapkan kepada **Prof.Dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK** selaku Promotor , **Prof. Dr.dr. Khairuddin Djawad, Sp.D.V.E, subsp . O.B.K, FINSD, FAADV** dan **Dr.dr. Siswanto Wahab , Sp.D.V.E, subsp . O.B.K, FINSD, FAADV** selaku Co-Promotor yang penuh kesabaran meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan dan arahnya kepada penulis mulai dari awal hingga akhir penulisan disertasi ini.



Melalui kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi – tingginya kepada :

1. Bapak **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Ibu **Prof. Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Bapak **Prof. dr. Agussalim Bukhari, Ph.D, Sp.GK(K)**, sebagai wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini
4. Bapak **Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes** selaku Ketua Program Studi Doktor Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. Ibu **Prof. Dr.dr Yeva Rosana, M.S., Sp.MK (K)** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
6. Ibu **Prof. Dr.dr. Suryani As'ad, Sp.GK (K)** , selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
7. Bapak **Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
8. Ibu **Dr.dr. Risalinda ,Sp.MK (K)** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
9. Bapak **Prof. Dr. Gemini Alam,M.Si, Apt** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
10. **Dosen dan Staf Program S3 Kedokteran** yang telah dengan sabar memberikan pengarahan yang tiada henti – hentinya dan dorongan baik spiritual dan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini



11. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Unhas beserta seluruh Dosen, Staf dan Residen atas doa, motivasi dan bantuannya selama penelitian dan dalam tahap penyelesaian Disertasi ini.
12. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dinas Kesehatan Kota makassar yang telah membantu dalam penyelesaian disertasi ini
13. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Bupati Gowa sekaligus Ketua PMI Sulawesi Selatan Bapak Dr. Adnan Purichta Ichsan YL, SH, MH atas kesempatan melanjutkan Pendidikan di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan kesempatan serta bantuan selama penelitian di UDD PMI Sulsel, beserta Wakil Ketua UTD PMI SULSEL dr Kusri dan Direktur UDD PMI SULSEL dr. Andi Miranti Paturusi
14. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Genomik Solidaritas Indonesia (GSI Lab), yang telah membantu selama penelitian berjalan hingga selesainya disertasi ini.
15. Terima Kasih kepada teman Angkatan 2020 batch 1 S3 Ilmu Kedokteran FK UNHAS yang telah memberikan semangat ,serta memberikan support dalam penyusunan disertasi ini.
16. Terima Kasih kepada kakanda tercinta Panji Iswandy Jawarman, SH, M.Kn, Rezki , S.Apt , dr. Marwah Fadilat Jawarman , Azizah Ulfa, Iqbal M. Fathin, Ahmad Akram, Ir. Prahmawati Mustafa, dr. Tri Murni Mustafa, Agus Maijo, Khadijah Mustafa , SH, M.Kn, Agus P atas doa , dorongan dan semua bantuan selama masa studi sampai selesai.
17. Tim BesBes Departemen Derven FK UNHAS dr. Airin R. Nurdin Mappewali, Sp.D.V.E, Subsp. O.B.K, M.Kes, FINSVD, FAADV, dr. Idrianti Idrus, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, M.Kes, FINSVD, FAADV, dr. Widya Widita, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, M.Kes, FINSVD, dr. Suci



Budhiani, Sp.D.V.E, M.Kes , Dr. dr. Muhlis, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, M.Kes, FINS DV, dr. Asvina Anis Anwar, Sp.D.V.E, dr. Andi Nurhaerani Zainuddin, Sp.D.V.E, dr. Andi Hardianty, Sp.D.V.E, dr. Nurul Rezki Fitriani Azis, Sp.D.V.E

18. Teman seperjuangan dr. Nadiah, Sp.DVE, dr Dewi Taslya Muslimin, Sp.DVE, dr Armansyah Dara, Sp.DVE, dr Henky Prayogo, Sp.DVE, dr .Ahmad Haykal, Sp.DVE, dr. Muh. Arief , Sp.DVE

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya juga penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang Namanya tidak tercantum dalam prakata ini namun telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan disertasi ini

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang jauh lebih baik dan melipatgandakan amal kebaikan seluruh pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini dan semoga disertasi ini dapat mendatangkan manfaat dan kemaslahatan bagi banyak orang

Kami senantiasa mengharapkan bimbingan , saran dan kritikan membangun guna pengembangan dan penyempurnaan hasil penelitian disertasi ini. Akhirnya hanya kepada Allah SWT kami bermunajat dan berdoa semoga segala usaha dan kerja keras Penulis dalam rangka penyusunan dan penyelesaian hasil penelitian disertasi ini senantiasa mendapat ridho-Nya sehingga berguna bagi pengembangan khasanah keilmuan .

Makassar, Februari 2024

Penulis ,

MUJI ISWANTY



ABSTRAK

Pendahuluan : Sifilis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* yang ditularkan melalui kontak langsung dengan lesi mukosa yang terinfeksi. Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskop lapangan gelap, serologi dan PCR. Azitromisin dan doksisisiklin adalah terapi alternatif untuk pasien alergi penisilin. Akhir-akhir ini terdapat peningkatan resistensi azitromisin akibat adanya mutasi gen 23S rRNA sehingga doksisisiklin lebih banyak digunakan sebagai obat alternatif untuk sifilis. Apabila terjadi kegagalan pengobatan pada pasien yang rutin dan patuh mengonsumsi doksisisiklin diperlukan pemeriksaan mutasi gen 16S rRNA *Treponema pallidum* untuk deteksi mutasi yang terkait dengan resistensi doksisisiklin.

Tujuan : Mengidentifikasi adanya mutasi gen 23SrRNA dan 16SrRNA pada *Treponema pallidum* di antara pasien yang terdiagnosis sifilis di Makassar dan menentukan apakah azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *Treponema pallidum* di Makassar

Material dan Metode : Penelitian ini melibatkan 116 responden penderita sifilis dengan sampel darah dari vena *mediana cubiti*, dan dilakukan pemeriksaan serologis CLIA dan dilanjutkan dengan *Multiplex Nested* PCR untuk menilai mutasi di titik A2058G dan A2059G pada Gen 23S rRNA dan mutasi di titik 965-968 atau 1058 pada Gen 16S rRNA. Setelah itu dikonfirmasi dengan pemeriksaan *Whole Genome Sequencing*.

Hasil : Terdapat mutasi spesifik gen 23srRNA pada titik A2058G pada 2 dari 116 spesimen (1,72%) yang teridentifikasi *Treponema pallidum* pada pemeriksaan PCR. Mutasi spesifik gen 23srRNA pada titik A2059G tidak ditemukan dalam penelitian ini. Tidak terdapat mutasi gen 16Sr RNA pada titik 965-968 dan 1058 berdasarkan pemeriksaan PCR dalam penelitian ini.

Kesimpulan : Terdapat mutasi spesifik gen 23srRNA pada titik A2058G sebesar 1,72%, tidak ditemukan mutasi spesifik gen 23srRNA pada titik A2059G dan gen 16Sr RNA pada spesimen yang teridentifikasi *Treponema pallidum* dengan pemeriksaan PCR. Obat alternatif azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *Treponema pallidum*.

Kata Kunci : *Gen 16SrRNA, Gen 23SrRNA, Resistensi Antibiotik, Sifilis, Treponema pallidum*



ABSTRACT

Introduction: Syphilis is a disease caused by *Treponema pallidum* that is transmitted by direct contact with infected mucosal lesions. Diagnosis can be made by dark field microscopy, serology and PCR examination. Azithromycin and doxycycline are alternative therapies for penicillin-allergic patients. Recently, there has been an increase in azithromycin resistance due to the mutation of the 23S rRNA gene, so doxycycline is more widely used as an alternative drug for syphilis. If there is treatment failure in patients who routinely and obediently take doxycycline, it is necessary to examine the 16S rRNA gene mutation of *Treponema pallidum* to detect mutations associated with doxycycline resistance.

Objective: To identify the presence of 23S rRNA and 16S rRNA gene mutations in *Treponema pallidum* among patients diagnosed with syphilis in Makassar and determine whether azithromycin and doxycycline can still be used as alternative therapy in patients infected with *Treponema pallidum* in Makassar.

Materials and Methods: This study involved 116 respondents with syphilis with blood samples from the mediana cubiti vein, and CLIA serological examination was carried out and continued with Multiplex Nested PCR to assess mutations at points A2058G and A2059G in the 23S rRNA gene and mutations at points 965-968 or 1058 in the 16S rRNA gene. This was confirmed by Whole Genome Sequencing.

Results: There was a specific mutation of the 23srRNA gene at point A2058G in 2 out of 116 specimens (1.72%) identified as *Treponema pallidum* in PCR examination. Specific mutation of 23srRNA gene at point A2059G was not found in this study. There was no mutation of the 16Sr RNA gene at points 965-968 and 1058 based on PCR examination in this study.

Conclusion: There is a specific mutation of the 23srRNA gene at point A2058G by 1.72%, no specific mutation of the 23srRNA gene at point A2059G and the 16Sr RNA gene in specimens identified as *Treponema pallidum* by PCR examination. Alternative drugs azithromycin and doxycycline can still be used as alternative therapy in patients infected with *Treponema pallidum*.

Keywords: 16SrRNA Gene, 23SrRNA Gene, Antibiotic Resistance, Syphilis, *Treponema pallidum*



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GRAFIK/ BAGAN	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Sifilis	7
1. Definisi	9
2. Insiden dan Epidemiologi	10
3. Etiologi	13
4. Patogenesis	14
5. Gambaran Klinis	17
6. Pemeriksaan Penunjang	39
7. Terapi	54
B. Resistensi Makrolida dan Tetrasiklin	75
C. Kerangka Teori	77



D. Kerangka Konsep.....	78
E. Hipotesis	78
F. Definisi Operasional	79
BAB III METODE PENELITIAN	81
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	81
B. Lokasi dan waktu Penelitian	81
C. Populasi dan Sampel Penelitian	81
D. Prosedur dan Instrumen Pengumpulan Data.....	83
E. Alur Penelitian	102
F. Analisis Data	103
G. Etika Penelitian	103
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	104
A. Hasil Penelitian	104
B. Pembahasan	115
BAB V PENUTUP	148
A. Kesimpulan	148
B. Saran.....	148
DAFTAR PUSTAKA	149
LAMPIRAN.....	167



DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Risiko Penularan HIV Pada Tiap Jenis IMS Dan Tingkat Kesembuhan	35
2	Interpretasi hasil tes serologis Sifilis dan Tindakan	52
3	Terapi Sifilis	55
4	Distribusi Responden Menurut Jenis Kelamin	104
5	Distribusi Responden Menurut Orientasi Seksual	105
6	Distribusi Frekuensi Sifilis Menurut Pemeriksaan Serologis	105
7	Distribusi Responden Menurut Pemeriksaan PCR	106
8	Distribusi Frekuensi sampel yang teridentifikasi berdasarkan <i>Nested Multiplex PCR</i>	107
9	Distribusi Responden Menurut Pemeriksaan PCR	108
10	Tabel Data Deskriptif	108



DAFTAR GRAFIK/ BAGAN

Nomor		Halaman
1	Alur Tes Serologi Sifilis	50
2	Kerangka Teori	77
3	Kerangka Konsep	78
4	Alur Penelitian	102



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Sifilis Primer	20
2	Sifilis Primer; <i>chancre</i> ada di langit-langit kiri pasien	21
3	Gambaran klinis dari bentuk patch mukosa. Plak meninggi, oval, kadang-kadang mengalami ulserasi, ditutupi dengan pseudomembran putih atau abu-abu di langit-langit lunak dan mukosa labial	21
4	Sifilis Sekunder pada Palmar dan Batang tubuh	24
5	Sifilis Sekunder pada sekitar mulut	24
6	Kondiloma Lata	25
7	Ulkus nekrotik dengan tepi tajam yang digambarkan sebagai “rupioid,” ditutupi krusta kotor (seperti cangkang tiram)	25
8	Sifilis Tersier	29
9	<i>Saddle nose</i> dan perforasi tulang rawan hidung	29
10	Mikroskop Lapang pandang gelap menunjukkan treponema	41
11	Tiga langkah utama yang terlibat dalam teknik PCR: denaturasi, annealing, dan ekstensi	53
12	Struktur Kimia Penisilin	66
13	Mekanisme Kerja Antibiotik	69
14	Struktur Kimia antibiotik golongan tetrasiklin	71
15	Struktur Kimia Azithromisin	73
16	Hasil Elektroforesis pada sampel M.3, M.15, dan M.17	110
17	Hasil Elektroforesis pada sampel M.26 dan M.28	111
18	Hasil Elektroforesis pada sampel M.36 dan M.46	111



19	Hasil Elektroforesis pada sampel M.51, M.53, dan M.65	112
20	Hasil Elektroforesis PCR <i>Treponema pallidum</i> 23S rRNA	112
21	Hasil Elektroforesis pada sampel M.81 dan M.83	113
22	Hasil Elektroforesis PCR Primer 16rRNA <i>Resistance Doxycycline</i> Bakteri <i>Treponema pallidum</i>	115
23	Hasil <i>Integrated Genomics Viewer</i> (IGV)	115
24	Hasil <i>Whole Genome Sequencing</i>	116



DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Istilah/ Singkatan	Arti/ Keterangan
Ab	Antibodi
Ag	Antigen
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
ART	<i>Automated Reagin Test</i>
ARV	Antiretroviral
BPG	Benzatin Penisilin G
CCR5	<i>Chemokine coreceptor 5</i>
CD4	<i>Differentiation cluster 4</i>
CDC	<i>Center For Disease Control and Prevention</i>
CIA	<i>Chemiluminescence Immunoassay</i>
CLIA	<i>Chemiluminescence Immunoassay</i>
CSF	Cairan Serebrospinal
CXCR4	<i>CX Chemokine coreceptor 4</i>
DF	<i>Darkfield microscopy</i>
DFA	<i>Direct fluorescence Antibody</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EIA	<i>Enzym immunoassay</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTA-ABS	<i>Fluorescent Treponema Antibody "Absorbed"</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IDUs	Injection Drug Users
Ig	Imunoglobulin
IM	Intramuskular Tunggal
IMS	Infeksi Menular Seksual
INH	Isoniazid
IU	International Units
LSL	Lelaki seks lelaki



MHA-TPA	<i>Treponema pallidum Hemagglutination Assay</i>
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>
PAS	Asam p-aminosalisilat
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR RFLP	<i>Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
Penasun	Pengguna Narkoba Suntik
PMS	Penyakit Menular Seksual
PrEP	<i>Pre-exposure Prophylaxis</i>
PSK	Pekerja Seks Komersil
PPS	Pelanggan Pekerja Seks
rDNA	<i>Recombinant DNA</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RPR	<i>Rapid Plasma Reagen</i>
rRNA	Ribosomal RNA
SSP	Sistem saraf pusat
STBP	Survey Terpadu dan Biologis Perilaku
STD	<i>Sexually Transmitted Disease</i>
STI	<i>Sexual Transmitted Infection</i>
SWGA	<i>Selective Whole Genome Amplification</i>
Th	T-helper
TKI	Tenaga Kerja Indonesia
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
TP Rapid	<i>Treponema pallidum Rapid</i>
TPA	<i>Treponema pallidum subspecies pallidum</i>
TPAA	<i>Treponema pallidum Agglutination Assay</i>
TPHA	<i>Treponema pallidum haemagglutination</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum Particle Agglutination Assay</i>



TprK	<i>Treponema pallidum K</i>
tRna	<i>Transfer Ribonucleic Acid</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WES	<i>Whole Exome Sequencing</i>
WGS	<i>Whole Genomic Sequencing</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPS	Wanita Pekerja Seks
WPSL	Wanita Penjaja Seks Langsung
WPSTL	Wanita Penjaja Seks Tidak Langsung



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sifilis merupakan penyakit kronis dan bersifat sistemik yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*. Manifestasi penyakit ini beraneka ragam, dengan tahapan yang berbeda terjadi dari waktu ke waktu pada infeksi yang tidak diobati. Sifilis masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Rekomendasi *Centers for Disease Control* (CDC) sekitar 176.000 kasus di Amerika Serikat dilaporkan ke CDC pada tahun 2021 dan sekitar 6 juta kasus baru terjadi di seluruh dunia. Epidemio sifilis terjadi di Amerika Serikat, dengan peningkatan kasus pada sifilis primer dan sekunder dari 5.979 kasus yang dilaporkan pada tahun 2000 menjadi 133.945 kasus yang dilaporkan pada tahun 2020, peningkatan sebesar 2.140%. Epidemio ini ditandai dengan kesenjangan kesehatan, khususnya di antara populasi minoritas seksual dan gender, hubungan dengan epidemio HIV dan penggunaan narkoba, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh infeksi sifilis kongenital. (*Center For Disease Control and Prevention*; 2021, *World Health Organization*; 2018)

Selain sifilis, terdapat tiga jenis infeksi lain pada manusia yang disebabkan oleh *Treponema*, yaitu: *non venereal endemic syphilis* (telah eradikasi), frambusia (*Treponema pertenue*), dan pinta (*Treponema carateum*)



di Amerika Selatan). Sifilis secara umum dapat dibedakan menjadi dua : yaitu sifilis kongenital dan sifilis yang didapat (Pedoman Tatalaksana Sifilis Kemenkes.,2013, Houston et al.,2018, Jose Victor Bampi et al.,2019, Workowski Kimberly et al., 2015)

Angka kejadian sifilis di Indonesia berdasarkan laporan Survei Terpadu dan Biologis Perilaku (STBP) tahun 2015 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Prevalensi HIV dari hasil Survei Terpadu dan Biologis Perilaku (STBP) tahun 2015 dari Kementerian Kesehatan menyatakan bahwa perkembangan tahun 2007, 2011 dan 2015 di tujuh kelompok berisiko menunjukkan hasil kecenderungan yang berbeda-beda. Prevalensi HIV di kelompok Pengguna Napza Suntik (Penasun), Wanita Pekerja Seks Langsung (WPSL) dan Wanita Pekerja Seks Tidak Langsung (WPSTL) menunjukkan kecenderungan penurunan walaupun untuk tahun 2015 prevalensi HIV kelompok Penasun masih tertinggi dibandingkan dengan kelompok Pria Berisiko Tinggi (Risti) lainnya. Peningkatan prevalensi HIV terjadi berdasarkan hasil STBP tahun 2007, 2011 dan 2015 di kelompok Laki-laki Seks Laki-laki (LSL), Waria dan Pria Risti. Peningkatan yang tajam sekitar 2,5 kali terjadi di kelompok LSL (25,80%, tahun 2015; 8.48%, tahun 2011). Angka Prevalensi sifilis didasarkan pada hasil STBP tahun 2007, 2011 dan 2015 terjadi penurunan, kecuali untuk kelompok LSL yang menunjukkan adanya peningkatan sekitar 5-6% disetiap tahun survei STBP.



Diagnosis sifilis ditegakkan berdasarkan gejala klinis infeksi dan pemeriksaan laboratorium. Uji diagnostik sifilis terbagi menjadi 3 kategori pemeriksaan mikroskopi langsung pada sifilis stadium dini, uji serologi dan pemeriksaan molekuler *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Uji serologis pada sifilis meliputi Uji Serologis Non Treponema seperti pemeriksaan Rapid Plasma Reagen (RPR), pemeriksaan *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) dan pemeriksaan *Automated Reagin Test* (ART) (Palmer, 2013 , *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines*, 2015)

Uji serologis treponema meliputi *Enzym immunoassay* (EIA), *Chemiluminescence Immunoassay* (CIA), *Fluorescent Treponema Antibody "Absorbed" Assay* (FTA-ABS), *Treponema pallidum Particle Agglutination Assay* (TPPA) dan *Treponema pallidum Hemagglutination Assay* (MHA-TPA). Uji serologis treponema adalah pemeriksaan terhadap antigen antibodi yang spesifik terhadap treponema. Digunakan untuk identifikasi sifilis dan monitoring terhadap terapi antibiotik. (Wiesmann J et al, 2019, Clement, 2014)

Whole genome sequencing (WGS) adalah pemeriksaan komprehensif yang mampu mendeteksi hampir semua variasi DNA dalam genom. WGS dapat mendiagnosis sebagian besar dari >6000 kondisi yang tercantum dalam database *Mendelian Inheritance in Man* yang saat ini telah dipahami dasar genetiknya. (Costain et al., 2021) WGS dapat diterapkan dalam keadaan yang berbeda (diagnosis pada pasien dengan gejala, penelitian, farmakogenomik, pengujian pra-simptomatik, dan



program skrining populasi). (Van El et al., 2013)

WGS telah menjadi teknologi yang sedang berkembang seiring dengan kemajuan pesat yang telah dicapai selama beberapa dekade terakhir. WGS telah mengungkapkan banyak informasi, termasuk jumlah dan kepadatan gen, sekuens pengulangan, gen RNA pengkode non-protein, dan sekuens yang dilestarikan secara evolusioner. WGS dapat mendeteksi polimorfisme nukleotida tunggal (PNT) di intron dan ekson, yang sangat penting karena PNT dapat dikaitkan dengan berbagai kondisi. Dalam dunia kesehatan, kerentanan penyakit, respons terhadap obat, dan ciri-ciri fisik yang didapat dalam beberapa kasus, dikaitkan dengan PNT. PNT diketahui dapat menyebabkan peningkatan risiko onkogenik. (Brlek et al., 2024) Oleh karena itu, WGS dapat menunjukkan seluruh sekuens DNA bakteri yang mencakup semua gen dan elemen pengatur yang mengontrol fungsi *Treponema pallidum*. WGS juga dapat membantu mengidentifikasi gen yang terkait dengan resistensi antibiotik, yang sangat penting untuk mengembangkan strategi pengobatan yang efektif.

Penisilin tetap menjadi pengobatan pilihan untuk sifilis, dan resistensi terhadap penisilin belum pernah dilaporkan pada *Treponema pallidum*. Terdapat kekurangan benzatin penisilin di seluruh dunia yang telah diatasi. Untuk pengobatan sifilis dini, WHO, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) AS, dan pedoman Eropa merekomendasikan dosis tunggal benzatin penisilin intramuskuler, atau prokain penisilin intramuskuler setiap hari selama 10 hari. Hal ini yang mungkin ada penolakan oleh pasien dan dapat



menimbulkan Reaksi Jarisch-Herxheimer yang merupakan sindrom klinis self-limited yang terdiri dari demam, sakit kepala, flare lesi mukokutan, limfadenopati yang tender, faringitis, malaise, mialgia, dan leukositosis yang terjadi dalam waktu 12 jam. (Peeling et al., 2018, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2015)

Penatalaksanaan kepada pasien yang alergi penisilin dan menderita sifilis, tidak hamil serta tidak menderita neurosifilis, dapat diobati dengan doksisisiklin. Wanita hamil yang alergi penisilin harus dilakukan desensitasi dan diobati dengan penisilin, yang merupakan satu-satunya obat yang diketahui masuk ke plasenta dan mengobati infeksi pada janin. Laporan tentang kegagalan pengobatan dan kemunculan *Treponema pallidum* yang resisten terhadap Makrolida termasuk azitromisin sudah ada di laporkan di beberapa negara Asia, Eropa, Amerika. Azitromisin merupakan obat alternatif yang memberikan hasil sesuai yang diinginkan dan diberikan secara oral, efek samping minimal, dan waktu paruh 68 jam. Dari beberapa penelitian di temukan prevalensi mutasi terkait resistensi dari azitromisin dengan adanya mutasi gen A2058G dan A2059G dari 23SrRNA (Zhang et al., 2019)

Selain azitromisin pada terapi alternatif kasus sifilis, juga digunakan doksisisiklin, karena pengobatan doksisisiklin memerlukan durasi selama 14 hari dan selama ini digunakan banyak di beberapa negara. Namun dilaporkan resistensi doksisisiklin, kepatuhan dapat menjadi salah satu masalah pada pasien sifilis. Jika kegagalan pengobatan terjadi pada pasien yang rutin dan



patuh mengonsumsi obat doksisisiklin, pemeriksaan mutasi gen 16SrRNA *Treponema pallidum* dalam spesimen klinis pasien harus menjadi target prioritas tinggi untuk deteksi mutasi yang terkait dengan resistensi doksisisiklin. (JM Zenilman , 2019, .Workowski et al., 2021)

Berdasarkan latar belakang di atas maka akan dilakukan suatu penelitian yang bertujuan untuk mengidentifikasi adanya mutasi gen 23SrRNA dan 16SrRNA pada *Treponema pallidum* di antara pasien yang terdiagnosis sifilis di Makassar.

B. Rumusan Masalah

- Apakah terdapat mutasi genetik 23SrRNA pada *Treponema pallidum* yang menandakan adanya resistensi azitromisin di Makassar?
- Apakah terdapat mutasi genetik 16SrRNA pada *Treponema pallidum* yang menandakan adanya resistensi doksisisiklin di Makassar?
- Apakah azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *Treponema pallidum* di Makassar?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

- Mendeteksi adanya resistensi azitromisin dan doksisisiklin pada pasien yang terinfeksi *Treponema pallidum* di Makassar



2. Tujuan Khusus

- Mengetahui mutasi genetik 23SrRNA pada *Treponema pallidum* yang menandakan adanya resistensi azitromisin di Makassar
- Mengetahui mutasi genetik 16SrRNA pada *Treponema pallidum* yang menandakan adanya resistensi doksisisiklin di Makassar
- Menentukan apakah azitromisin dan doksisisiklin masih dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang terinfeksi *Treponema pallidum* di Makassar

D. Kegunaan Penelitian

Secara umum penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai tingkat keefektifan terapi pada sifilis. Kegunaan penelitian ini antara lain sebagai berikut :

1. Memberikan informasi tentang adanya mutasi gen 16 SrRNA pada *Treponema pallidum* terhadap resistensi antibiotik doksisisiklin.
2. Memberikan informasi tentang adanya mutasi gen 23 SrRNA pada *Treponema pallidum* terhadap resistensi antibiotik azitromisin.
3. Menjadi referensi dalam penulisan karya ilmiah terutama dalam penatalaksanaan sifilis.
4. Memberi sumbangan ilmiah sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya yang akan memberikan kontribusi di bidang dermatovenereologis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sifilis

Sifilis merupakan infeksi sistemik kronik yang disebabkan oleh *spirochaete, Treponema pallidum (Treponema pallidum)* subspecies Pallidum dan merupakan salah satu bentuk infeksi menular seksual. Sifilis masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia dengan prevalensi global diperkirakan 36 juta kasus. (Houston *et al.*, 2018, Jose Victor Bampi *et al.*, 2019, Workowsky Kimberly *et al.*,2015) Selain sifilis, terdapat tiga jenis infeksi lain pada manusia yang disebabkan oleh treponema, yaitu: *non venereal endemic syphilis* (telah eradikasi), frambusia (*Treponema pertenue*), dan pinta (*Treponema careteum* di Amerika Selatan). Sifilis secara umum dapat dibedakan menjadi dua: yaitu sifilis kongenital dan sifilis yang didapat. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Sebagian besar kasus sifilis ditularkan melalui kontak seksual (vagina, anogenital dan orogenital), tetapi juga dapat menyebar secara kongenital (*dalam rahim* atau kurang umum selama perjalanan melalui jalan lahir). Kasus akuisisi yang jarang terjadi melalui produk darah dan donor organ juga telah dilaporkan, seperti halnya kasus akibat paparan pekerjaan dan lainnya. Berdasarkan jenisnya, penderita sifilis paling banyak ditemukan pada laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) sebesar 28%. Kemudian, diikuti



oleh ibu hamil 27%, dan pasangan berisiko tinggi (risti) 9%. Selanjutnya, penderita sifilis dari kelompok wanita pekerja seks (WPS) sebanyak 9%, pelanggan pekerja seks (PPS) 4%, *Injection Drug Users* (IDUs) 0,15%, wanita pria (waria) 3%, dan kelompok lainnya 20%. Berdasarkan kelompok usianya, pasien sifilis didominasi usia 25-49 tahun dengan persentase 63%. Kemudian, kelompok 20-24 tahun sebanyak 23%, dan 15-19 tahun dengan 6%. Lalu, terdapat 5% pasien berada di usia di atas 50 tahun. Di sisi lain, sifilis juga ditemukan pada anak-anak, yaitu 3% pada usia di bawah 4 tahun dan 0,24% di usia 5-15 tahun. (Susilawati & Irawan, 2023)

Gambaran klinis nya yang bervariasi terkadang menyebabkan misdiagnosis tahap awal sebagai infeksi virus Herpes Simpleks, Penyakit Bechet, Balanitis, Lupus Vulgaris, dan Psoriasis. Sifilis terdiri dari beberapa stadium, yaitu stadium primer, stadium sekunder, stadium tersier dan sifilis yang tidak menunjukkan gejala klinis disebut sebagai sifilis laten. Stadium laten merupakan stadium sifilis tanpa gejala klinis sifilis primer ataupun sekunder namun pemeriksaan serologis menunjukkan hasil yang reaktif. (BYA Saputri *et al.*, 2019)

Biasanya, pada sifilis primer, setelah inkubasi periode 10–90 (rata-rata 21) hari, '*chancre*' muncul di tempat inokulasi. *Chancre* dideskripsikan sebagai ulkus yang tidak nyeri dengan dasar yang bersih dan tepi berindurasi. Namun, sebelum ulserasi, lesi ini berupa sebagai papular, yang kemudian membesar. Sementara lesi primer biasanya tunggal, beberapa lesi dapat terjadi. Lesi



primer biasanya sembuh dalam beberapa minggu. Sekitar 80% pasien sifilis primer memiliki RPR reaktif pada saat awal. Lesi sifilis sekunder muncul empat hingga sepuluh minggu setelah lesi primer muncul. (James WD *et al.*, 2016 , AR Katz *et al* 2019)

Tes antibodi nontreponemal seperti RPR kurang sensitif dibandingkan tes antibodi spesifik treponemal (seperti uji immunosorbent enzim atau TPPA) pada sifilis primer dan karenanya, untuk tujuan diagnostik (misalnya orang yang menguji lesi yang mencurigakan) yang terakhir lebih disukai daripada yang sebelumnya. *Darkfield microscopy* (DF) banyak digunakan di masa lalu untuk secara langsung mengidentifikasi spirochetes dari lesi yang mencurigakan. (AR Katz *et al* 2019)

Menurut pedoman pengobatan *Sexually Transmitted Disease* (STD) CDC, sifilis dini dengan durasi kurang dari satu tahun (yaitu sifilis primer, sekunder, atau sifilis laten awal) harus ditangani dengan Benzatin Penisilin G 2.4 IU intramuskular (IM) dosis tunggal, terlepas dari serostatus HIV. Namun, 3 suntikan penisilin G 2,4 IU IM direkomendasikan untuk individu yang memiliki sifilis selama lebih dari 1 tahun. (James WD *et al.*, 2020, Klausner .,2019)

1. Definisi

Sifilis adalah infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Banyak dari manifestasinya adalah pada kulit.



Penyakit ini membuatnya penting bagi dokter kulit karena morbiditas dari sifilis meningkat di negara maju dan berlanjut di negara berkembang (JM Zenilman., 2019)

Penyakit ini mengambil namanya dari sebuah puisi, yang disebut Sifilis, Sive Morbus Gallicus (Sifilis, atau Penyakit Prancis), ditulis pada 1530 oleh Giralomo Fracastoro, seorang dokter dan penyair Verona. Bagian dari puisi itu menceritakan kisah seorang gembala, bernama Syphilus, yang sebagai hukuman karena membuat marah Apollo, menderita penyakit yang dikenal sebagai Sifilis. Nama-nama lainnya yaitu Morbus Gallicus, *Great Imitator*, dan Neapolitan disease. Penyebab sifilis yaitu bakteri *Treponema pallidum* ditemukan oleh Schaudinn dan Hoffman pada tahun 1905. Mikroskop DF dirintis pada tahun 1906 oleh Landsteiner, dan pengujian serologis untuk sifilis dirintis pada tahun 1910 oleh Wasserman. (JM Zenilman., 2019).

2. Insidensi dan Epidemiologi

Sifilis diperkirakan memiliki insiden enam juta infeksi setiap tahun, dengan sejumlah besar kasus berada endemik, di negara-negara berpenghasilan rendah serta pada populasi LSL. Di seluruh dunia, jumlah LSL yang tidak proporsional tertular Sifilis (402,0 kasus Sifilis primer dan sekunder per 100.000 pria) dibandingkan dengan wanita (10,8 kasus sifilis primer dan sekunder per 100.000 wanita). Pada tahun 2021, CDC melaporkan peningkatan besar dalam jumlah sifilis hingga 51,5 kasus



per 100.000 orang di semua populasi (termasuk LSL, wanita, pria yang berhubungan seks dengan wanita, dan pria dengan pasangan seksual yang tidak diketahui), jumlah yang sebelumnya telah menurun selama tiga puluh tahun di Amerika Serikat. Sejumlah faktor telah berkontribusi pada peningkatan kasus sifilis yang mengkhawatirkan di Amerika Serikat, banyak di antaranya dapat dikaitkan dengan pandemi COVID-19. Selain dari Divisi Pencegahan Penyakit Menular Seksual (PMS) CDC yang melaporkan penurunan dramatis dalam jumlah sumber daya yang didedikasikan untuk skrining dan pengobatan penyakit kelamin, hampir setengah dari laboratorium telah melaporkan gangguan layanan, dengan penugasan kembali staf dan kekurangan pengujian atau perawatan, ketika pandemi meningkat pada tahun 2020. (Chaundry *et al*, 2023)

Angka kejadian Sifilis dilaporkan sekitar 176.000 kasus di Amerika Serikat dilaporkan ke CDC pada tahun 2021 dan sekitar 6 juta kasus baru terjadi di seluruh dunia, disebabkan oleh *Treponema pallidum*. Epidemio Sifilis sedang terjadi di Amerika Serikat, dengan peningkatan berkelanjutan pada Sifilis primer dan sekunder dari 5.979 kasus yang dilaporkan pada tahun 2000 menjadi 133.945 kasus yang dilaporkan pada tahun 2020, peningkatan sebesar 2.140%. Epidemio ini ditandai dengan kesenjangan kesehatan, khususnya di kalangan kelompok minoritas seksual dan gender, persinggungan dengan epidemio HIV dan penggunaan narkoba, serta meningkatnya angka kesakitan



dan kematian akibat infeksi sifilis bawaan. (*Centers for Disease Control and Prevention, 2024*).

Jumlah pasien Sifilis primer dan sekunder secara nasional tertinggi pada orang berusia 20 hingga 29 tahun. Orang kulit hitam (Sifilis primer dan sekunder) angka kesakitannya pada tahun 2014 lebih dari 5 kali lebih tinggi daripada tingkat di antara kulit putih non-Hispanik secara keseluruhan. Di dunia internasional, morbiditas dari Sifilis tetap substansial. Setiap tahun diperkirakan 12 juta kasus baru Sifilis terjadi, dan 1 juta kehamilan dipersulit oleh Sifilis. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013, JM Zenilman ., 2019)

Pada populasi waria, prevalensi sifilis sebesar 25%, WPSL (wanita penjaja seks langsung) 10%, LSL 9%, warga binaan lembaga pemasyarakatan 5%, pria berisiko tinggi 4%, wanita penjaja seks tidak langsung (WPSTL) 3% dan pengguna narkoba suntik (penasun) 3%. Jika dibandingkan dengan laporan STBP tahun 2007, prevalensi sifilis pada populasi waria tetap tinggi. Pada populasi LSL dan penasun, prevalensi Sifilis bahkan meningkat 3 kali lipat. Hal-hal tersebut di atas menunjukkan bahwa penggunaan kondom masih sangat rendah dan praktik tatalaksana infeksi menular seksual (IMS) di Puskesmas di berbagai daerah di Indonesia masih perlu diperkuat. Jika tidak diperkuat, prevalensi sifilis pada berbagai populasi kunci akan terus meningkat, dan risiko penularan HIV juga makin meningkat. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)



3. Etiologi

Treponema pallidum subspecies *pallidum* adalah bakteri motil, berbentuk spiral di mana manusia adalah satu-satunya inang alami. Bakteri ini dikelilingi oleh membran sitoplasma, yang tertutup oleh membran luar yang terikat longgar. Di antara kedua membran itu terdapat lapisan tipis peptidoglikan, yang memberikan stabilitas struktural dan tempat endoflagella, organel yang bertanggung jawab pada motilitas khas *Treponema pallidum* yang seperti gerakan pembuka tutup botol. Bakteri memiliki kemampuan metabolisme yang sangat terbatas, membuatnya bergantung pada inang untuk kebutuhan metaboliknya. (JM Zenilman ., 2019, CE Camerona *et al* 2014)

Treponema pallidum subsp. *pallidum* (*Treponema pallidum*) adalah spirochete yang dapat bertahan selama beberapa dekade di inang mamalia, adalah *ex vivo* yang sangat rapuh. Bakteri ini dapat dikultur hanya secara *in vitro* (*intransigent*) sementara di sel epitel kelinci Akibatnya, manipulasi genetik organisme ini belum memungkinkan. Selain itu, repertoar reagen imunologis terbatas yang tersedia untuk kelinci menambah tantangan dalam mempelajari respons imun terhadap organisme ini. (Mathew A. Beale *et al.*, 2019)

Treponema pallidum memiliki panjang 6 sampai 15 μm dan diameter $\sim 0,2$ μm . *Treponema pallidum* membelah secara lambat sekitar 30 sampai 50 jam secara *in vitro*. Laju reproduksinya yang lambat memiliki implikasi penting untuk pengobatan yaitu obat harus berada dalam tubuh dalam jangka waktu lama untuk memastikan efektivitasnya melawan bakteri. (James WD., 2016).



Sifat yang sangat invasif dari *Treponema pallidum* digambarkan oleh kemampuan patogen untuk melintasi sawar plasenta dan faktanya bahwa setidaknya 40% pasien dengan Sifilis awal mengalami invasi sistem saraf pusat (SSP). Namun, dapat pula terjadi penyebaran infeksi berupa ruam sekunder yang luas, keterlibatan hati dan ginjal yang kadang-kadang simtomatik, dan keterlibatan mata. Dalam beberapa jam infeksi pada hewan percobaan, *Treponema pallidum* yang sangat motil menyebar luas melalui aliran darah dan limfatik dan studi in vitro telah menunjukkan *Treponema pallidum* dapat menembus membran utuh dan satu lapisan sel endotel. Invasi jaringan hanya dapat terjadi setelah perlekatan *Treponema pallidum* ke sel endotel yang terdiri dari dinding kapiler. Beberapa protein yang aktif menempel pada sel inang, melalui jembatan matriks ekstraseluler, termasuk Tp0136, Tp0155, Tp0483 dan Tp0751/pallilysin. Kemampuan invasif dari *Treponema pallidum* sangat penting untuk pengembangan banyak manifestasi klinis Sifilis, dan penghapusan kemampuan ini harus menjadi target utama vaksin Sifilis untuk mencegah penularan Sifilis, dan perkembangan penyakit pada individu yang terinfeksi. (CE Camerona *et al.*,2014)

4. Patogenesis

Terdapat dua mekanisme penting dalam patogenesis infeksi *Treponema Pallidum*, yaitu kemampuannya dalam menginvasi serta melawan respon imun dan bertahan dalam jangka waktu yang lama. Setelah inokulasi, *Treponema pallidum* menempel pada sel inang, termasuk sel epitel, seperti fibroblast, dan endotel, dengan mengikat fibronektin, laminin, atau komponen lain dari serum inang,



membran sel, dan matriks ekstraseluler. Dalam model kelinci, bakteri ini dapat menyerang dengan cepat ke dalam aliran darah dalam beberapa menit setelah inokulasi, dan dapat melewati banyak penghalang dalam tubuh, seperti sawar darah-otak dan sawar plasenta, sehingga menginfeksi banyak jaringan dan organ. Penyebaran itu berakibat timbulnya manifestasi klinis Sifilis yang jauh dari lokasi *chancre* awal. (JM Zenilman., 2019, CE Camerona *et al.*, 2014)

Meskipun *Treponema pallidum* secara pilogenetik berbeda yaitu dengan tidak memiliki faktor virulensi yang umum terdapat pada bakteri lain (endotoksin lipopolisakarida), namun bakteri ini dapat menghasilkan respon imun yang cepat yang dimediasi membran lipoprotein (struktur *proteom*) yang dimulai tak lama setelah infeksi. Infeksi pada semua tahap menyebabkan infiltrasi oleh limfosit, makrofag, dan sel plasma. Sel T CD4 + dominan pada *chancre*, dan sel T CD8 + dominan pada lesi Sifilis sekunder. Infeksi juga mengarah pada aktifnya T-helper-1 (Th1) sitokin, termasuk interleukin-2 dan interferon- γ , meskipun *downregulation* respon Th1 selama Sifilis sekunder, bersamaan dengan memuncaknya titer antibodi mungkin berkontribusi pada kemampuan organisme untuk menghindari respon imun inang (JM Zenilman, 2019, Houston *et al.*, 2018).

Respon imun humoral dimulai dengan produksi antibodi imunoglobulin M (IgM) kira-kira 2 minggu setelah paparan, diikuti 2 minggu setelahnya oleh antibodi imunoglobulin G (IgG). IgM dan IgG, terus diproduksi selama



Infeksi dan dapat menyebabkan pembentukan imun-kompleks. Titer antibodi memuncak selama penyebaran bakteri pada Sifilis sekunder. Beberapa antibodi bereaksi silang dengan spesies treponemal lainnya, dan beberapa spesifik untuk *Treponema pallidum* subspecies pallidum. Respon imun terhadap organisme, membantu memblokir perlekatan organisme pada sel inang, memberikan kekebalan pasif pada model kelinci, dan meningkatkan fagositosis in vitro. Respon imun juga bertanggung jawab atas kerusakan jaringan yang disebabkan oleh Sifilis. Kerusakan pada akson yang terletak di dekat lokasi *chancre* mungkin menjelaskan mengapa lesi, meskipun ulseratif, biasanya tidak menimbulkan rasa sakit. Selain mampu menekan respon Th1, organisme ini diperkirakan menghindari pertahanan inang dengan terdapat di jaringan istimewa kekebalan tubuh (misalnya, SSP, mata, dan plasenta), namun dalam jumlah yang tidak mencukupi (misalnya, selama laten infeksi) untuk memicu respon inang, memvariasikan protein permukaannya selama infeksi melalui konversi gen, dan mengatasi upaya inang untuk mencegah akses bakteri terhadap zat besi, yang diperlukan untuk pertumbuhan bakteri. (Klausner., 2019, James WD, 2016)

Selain itu, penemuan kemampuan *Treponema pallidum* K (TprK) untuk menjalani variasi antigenik di tujuh daerah variabel yang telah ditentukan berpotensi menjelaskan mekanisme di mana tahap selanjutnya dari Sifilis berkembang, serta persistensi infeksi yang berlangsung selama puluhan tahun pada inang yang tidak diobati. Studi oleh Giacani *et al.* telah menunjukkan bahwa



kemampuan menghindari respon imun dimediasi oleh variasi antigenik TprK in vivo. (SA Lukehart, 2018)

5. Gambaran Klinis

Ketika mempertimbangkan Sifilis dalam diagnosis banding pada pasien, hendaknya mempertimbangkan epidemiologi dan rute penularan penyakit. Hal ini membutuhkan riwayat seksual yang lengkap. Anamnesis tentang pasangan (termasuk jenis kelamin dan jumlah pasangan seksual baru-baru ini), praktik seksual (termasuk area paparan anatomi dan penggunaan kondom), dan riwayat IMS di masa lalu. Keahlian anamnesis yang efektif yang ditandai oleh rasa hormat dan sikap yang tidak menghakimi sangat penting untuk mendapatkan penilaian risiko perilaku yang akurat (JM Zenilman., 2019).

Paparan dan Inkubasi Sifilis

Sifilis pada orang dewasa hampir sebagian besar didapat secara seksual, ketika seseorang bersentuhan dengan lesi infeksi Sifilis pada orang lain. Lesi ini hanya terdapat pada Sifilis primer atau sekunder, sehingga infeksi dianggap menular seksual hanya pada tahap ini. Pasien dengan Sifilis laten awal (dalam tahun pertama infeksi) dapat kambuh menjadi sifilis sekunder dan menjadi infeksius. Lesi infeksi Sifilis pada orang dewasa, meliputi *chancre*, kondiloma lata, dan *patch* mukosa, dapat ditemukan di mana saja pada tubuh tetapi biasanya terletak sekitar area genital, anal, atau oral. Kontak langsung



dengan lesi infeksius selama seks oral, vagina, atau anal, atau selama aktivitas seksual lainnya, dapat mengakibatkan inokulasi dan infeksi. Lesi pada kulit berkeratin (misalnya, lesi Sifilis palmoplantar sekunder dan ruam makulopatik pada batang tubuh) biasanya tidak mengandung treponema yang cukup untuk menjadi infeksius. Lesi infeksius dari sifilis kongenital termasuk *snuffles* (*discharge* dari rhinitis) dan lesi bulosa pada kulit. (James WD *et al.*, 2019, JM Zenilman., 2019)

Sifilis yang didapat secara nonseksual jarang terjadi dan ketika itu terjadi, biasanya melalui transfusi darah (dari darah yang tidak diskriming), inokulasi tidak disengaja dalam lingkungan kerja (misalnya, laboratorium atau pekerja perawatan kesehatan) atau pengaturan non-kerja (misalnya, tato), atau melalui pajanan dalam uterus. Penularan ke janin dapat terjadi pada setiap tahap infeksi ibu, meskipun jauh lebih mungkin terjadi pada tahap awal penyakit. (JM Zenilman., 2019)

Sifilis Primer

Sifilis primer adalah tahap pertama Sifilis, dan ditandai oleh gambaran satu atau lebih lesi *chancre*. Treponema dalam cairan serebrospinal (CSF) dapat ditunjukkan hingga 30% dari kasus Sifilis primer dan sekunder. Tumpang tindih Sifilis sekunder atau bahkan manifestasi neurosifilis dengan Sifilis primer mungkin terjadi. (James WD *et al.*, 2019)



Manifestasi Kutaneus

Di tempat kontak dengan lesi infeksius pasangan seksual, muncul *chancre* setelah masa inkubasi yang berkisar 10 hingga 90 hari (rata-rata 3 minggu). *Chancre* dimulai sebagai bercak merah kecoklatan yang berubah menjadi papula dan kemudian ulkus bulat atau oval. Disebut pula *Hunterian chancre* atau ulkus durum (ulkus keras), memiliki diameter beberapa milimeter hingga 2 cm dan berbatas tegas dengan tepi meninggi dan indurasi. Dasar lesi biasanya bersih dan tidak menimbulkan rasa nyeri. Nyeri dapat juga terjadi. Tidak adanya ciri khas *chancre* tidak mengesampingkan Sifilis. Variasi dalam gambaran klinis tergantung jumlah spirochetes, status kekebalan pasien, pemberian terapi antibiotik. Karena biasanya lesi tidak menimbulkan rasa nyeri, pasien mungkin tidak menyadari *chancre*, terutama jika terletak di daerah yang tidak terlihat, seperti ventral penis, anus, vagina, serviks, atau rongga mulut. (JM Zenilman., 2019; O'Byrne *et al.*, 2019)

Lokasi genital *chancre* pada pria terdapat pada glands, sulkus coronarius, dan kulup. *Giant necrotic chancre* dan *Phagedenic chancre* (ulkus nekrotik yang dalam, merah cerah, dengan dasar lunak dan eksudat), yang dihasilkan dari infeksi bakteri sekunder yang terkait dengan immunosupresi. Sedangkan lokasi genital yang sering pada wanita termasuk serviks, labia majora, labia minora, fourchette, uretra, dan perineum. *Chancre* pada wanita, terutama pada labia, bisa lebih edematous. Edema indurativum adalah



pembengkakan labial unilateral dengan konsistensi seperti karet dan permukaan yang utuh. (James WD *et al.*, 2019)

Chancre ekstrasgenital dapat terjadi di tempat paparan, dan paling sering di rongga orofaringeal. Sifilis dapat ditularkan melalui paparan seksual oral baik reseptif maupun aktif, dan terlihat pada lesi heteroseksual dan LSL. Tanpa pengobatan, lesi primer dapat menghilang spontan dalam 3 – 6 minggu. Sedangkan dengan pengobatan dapat menghilang dalam 1 – 2 minggu. Kemudian luka menyembuh dan jarang menimbulkan skar, yang berarti hilangnya *Treponema pallidum* secara lokal. Namun, secara bersamaan, *Treponema pallidum* menyebar secara sistemik ke berbagai organ. (JM Zenilman., 2019,; SA Lukehart .,2018)



Gambar 1. Sifilis primer (James WD *et al.*, 2018)



Gambar 2. Sifilis primer; *chancre* ada di langit-langit kiri pasien (WD James *et al.*, 2018)

Diagnosis banding Sifilis primer yang bersifat infeksi meliputi Ulkus Aphthous, Chancroid, Erosif Candidal Vulvitis atau Balanitis, Granuloma Inguinale, Herpes Simpleks, dan Limfogranuloma Venereum. Diagnosis banding Sifilis primer non infeksi meliputi Karsinoma Sel Basal, penyakit Behçet, *Fix Drug Eruption*, Karsinoma Sel Skuamosa, dan Erosi atau Ulkus Traumatika. (JM Zenilman ., 2019)



Gambar 3. Gambaran klinis dari bentuk *patch* mukosa. Plak meninggi, oval, kadang-kadang mengalami ulserasi, ditutupi dengan pseudomembran putih atau abu-abu di langit-langit lunak dan mukosa labial (LFB Paulo *et al.*, 2015)



Manifestasi Nonkutaneus

Setelah muncul *chancre*, 7–10 hari kemudian terjadi limfadenopati regional yang tidak nyeri terutama bila lokasi *chancre* terdapat di area genital. Limfadenopati unilateral lebih sering terjadi pada awal perjalanan penyakit, seiring perjalanan penyakit dapat muncul limfadenopati bilateral. (JM Zenilman ., 2019)

Sifilis sekunder

Sifilis sekunder adalah stadium Sifilis yang ditandai dengan lesi mukokutan lokalisata atau difus, seringkali dengan limfadenopati generalisata, dengan adanya bukti laboratorium dari jaringan atau serum yang konsisten dengan Sifilis. *Chancre* mungkin masih ditemukan.(JM Zenilman., 2019)

Manifestasi Kutaneus

Lesi Sifilis sekunder sering disebut *Syphylids* atau *Syphiloderms* biasanya muncul 3 sampai 12 minggu setelah timbul *chancre* (hingga 6 bulan setelah paparan). Dalam beberapa kasus lesi Sifilis sekunder dapat muncul pada saat masih terdapat *chancre* biasanya hal ini terjadi pada pasien HIV. Ruam muncul pada hampir semua kasus Sifilis sekunder, meskipun jenis ruam spesifik bervariasi. Makula eritematosa (Roseola Sifilitika) atau makulopapula umumnya muncul secara simetris pada batang tubuh dan ekstremitas pada 40% hingga 70% kasus dengan effloresensi berupa papula, papulosquamous, atau lichenoid. Cincin skuama putih pada permukaan lesi

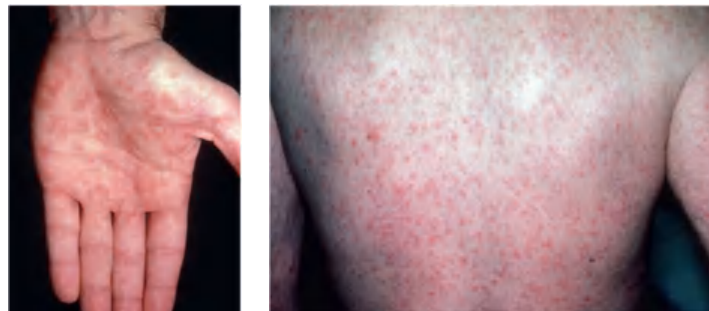


papulosquamous, yang disebut *Bielt Collarette* adalah karakteristik khas, tetapi tidak patognomonik untuk Sifilis. Wajah biasanya jarang terkena Sifilis generalisata ini, walaupun lesi mirip Dermatitis Seboroik di sekitar garis rambut, disebut *crown of venus* atau *corona veneris*, dapat membentuk pola seperti mahkota. Lesi biasanya tidak gatal. (James WD *et al*, 2018)

Pada 75% kasus dapat terjadi makula atau papula eritem atau merah tembaga dengan skuama anular yang tampak pada palmar dan plantar. Lesi plantar terkadang salah diagnosi sebagai Klavus (*clavi syphilitica*). Lesi plantar juga dapat meluas ke aspek lateral dan posterior kaki. Dapat pula terjadi *nonscarring* Alopecia dengan gambaran *moth eaten alopecia*, *nickles and dimes* berupa papula atau plak anular sekitar mulut dan hidung, papula atau plak kadang-kadang berbentuk annular dan kadang-kadang papulosquamous pada penis dan skrotum, *patch* pada mukosa yang sangat infeksius (*fauchée en prairie*) serta kondiloma lata: berupa papula atau plak yang lembab, datar, berbatas tegas dengan permukaan maserasi atau erosi yang terdapat pada intertriginosa, biasanya di lipatan labial pada wanita atau di daerah perianal pada semua pasien. Setiap area intertriginosa lembab dari tubuh dapat menjadi tempat kondiloma lata, termasuk aksila, celah di antara jari-jari kaki, dan lipatan di bawah payudara, umbilikus atau pannikulus perut. Lues maligna yang muncul dengan lesi rupioid berupa krusta atau papula berskuama dan plak yang dapat mengalami ulserasi atau menjadi nekrotik, dengan permukaan seperti tiram merupakan manifestasi kulit yang jarang



terjadi. Biasanya terjadi pada seseorang dengan titer nontreponemal tinggi dan gejala sistemik. Perubahan kuku juga dapat terjadi berupa fisura, onikolisis, *Beau line*, dan onikomadesis. Gambaran Sifilis sekunder yang kurang umum termasuk hiperkeratotik, likenoid, nodular, folikel, pustular, frambesiform, dan erupsi corymbose dan keratoderma palmoplantar. Tanpa pengobatan, Sifilis sekunder biasanya berkurang dalam 4 sampai 12 minggu degradasi elastin juga dapat terjadi. (JM Zenilman., 2019)



Gambar 4. Sifilis sekunder pada palmar dan batang tubuh.

(Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)



Gambar 5. Sifilis sekunder pada sekitar mulut (*nickels and dimes*) dan lidah. (James WD *et al.*, 2020)



Gambar 6. Kondiloma lata. (James WD *et al.*, 2020)



Gambar 7. Ulkus nekrotik dengan tepi tajam yang digambarkan sebagai “rupioid,” ditutupi krusta kotor (seperti cangkang tiram). (James WD *et al.* , 2020)

Diagnosis banding ruam makulopapular Sifilis sekunder yaitu *Drug Eruption*, Pityriasis Rosea, Psoriasis, Viral Eruption, dan untuk kondiloma lata yaitu Kondiloma Akuminata. Beberapa diagnosis banding lainnya yang perlu dipertimbangkan yaitu Balanitis, Limfoma sel T kulit, Dermatofitosis, Ekzema, Eritema Multiforme, Granuloma Annulare, Liken Planus, Lupus Eritematosus, Sarkoid, Vaskulitis, Vulvitis. (JM Zenilman., 2019)



Manifestasi Nonkutaneus

Gejala lain yang dapat muncul meliputi limfadenopati (50%-85%), malaise (13%-20%), sakit tenggorokan (15%-30%), demam ringan (5%- 8%). Jika tidak diobati, gejala Sifilis sekunder akan sembuh dalam waktu 4 hingga 12 minggu. (Bond & Blind., 2021)

Sifilis Laten

Sifilis laten merupakan diagnosis eksklusif, setelah Sifilis primer, sekunder, dan tersier (termasuk neurosifilis) telah dikesampingkan. Sifilis laten tidak menunjukkan manifestasi klinis dan gejala. Diagnosis hanya ditegakkan dari pemeriksaan serologi yang positif. Secara definisi seseorang menderita Sifilis laten bila terdapat riwayat atau serologis terbukti Sifilis, belum pernah diobati dan tidak menunjukkan manifestasi klinis. Umumnya diagnosis Sifilis laten diketahui dari pasien yang tidak memiliki gejala, namun pasien datang ke pusat pelayanan kesehatan untuk melakukan pemeriksaan premarital, donor darah, seleksi tenaga kerja indonesia (TKI) atau pemeriksaan kehamilan. (BYA Saputri *et al.*, 2019) Pasien asimtomatik yang telah mendapatkan Sifilis dalam setahun terakhir diklasifikasikan sebagai memiliki Sifilis laten dini. (BYA Saputri *et al.*, 2019 · JM Zenilman., 2019)

Sifilis laten dini dan Sifilis laten lanjut penting untuk dibedakan oleh karena 2 alasan. 1) Sekitar 25% Sifilis laten dini dapat kambuh menjadi Sifilis sekunder, yang berarti memungkinkan terjadi penularan seksual. 2) manajemen terapi berbeda antara keduanya. Sifilis laten dini diterapi sesuai



dengan Sifilis primer dan sekunder. Sedangkan Sifilis laten lanjut membutuhkan terapi yang diperpanjang. Kriteria diklasifikasikan sebagai Sifilis laten dini jika, dalam tahun sebelum penemuan tes serologis reaktif, pasien memiliki 1 dari berikut ini : (JM Zenilman., 2019)

- 1) Serokonversi atau peningkatan titer uji nontreponemal empat kali lipat atau lebih yang menetap (lebih dari 2 minggu)
- 2) Gejala *unequivocal* Sifilis primer atau sekunder
- 3) Pasangan seksual memiliki Sifilis primer, sekunder, atau laten dini
- 4) Tes nontreponemal dan treponemal yang reaktif dengan kemungkinan pasien terpapar dalam 12 bulan sebelumnya.

Pasien dengan durasi infeksi tidak dapat ditentukan berdasarkan kriteria rujukan di atas harus dianggap sebagai Sifilis laten lanjut dan harus ditangani dengan tepat. Sifilis laten dapat tetap tanpa batas waktu atau berlanjut ke tahap tersier. Pada dua per tiga pasien Sifilis laten lanjut, dapat tetap menjadi laten seumur hidup. Banyaknya diagnosis Sifilis laten lanjut juga disebabkan oleh karena pasien tidak mengetahui secara pasti telah terinfeksi berapa lama dan adanya tanda-tanda Sifilis primer atau sekunder sebelumnya. (BYA Saputri *et al.*, 2019)

Sifilis Tersier

Hasil studi Oslo dan Tuskegee menunjukkan bahwa sekitar sepertiga pasien Sifilis laten yang tidak diobati akan berkembang menjadi Sifilis tersier, biasanya setelah 15 – 40 tahun. Sedangkan dua per tiganya tetap dalam fase



laten. Gumma dan Sifilis kardiovaskuler merupakan manifestasi Sifilis tersier. Gumma merupakan lesi noduler granulomatosa erosif yang sering menyerang kulit dan tulang. Meskipun neurosifilis dapat terjadi pada setiap tahap penyakit, manifestasi lanjut neurosifilis juga dianggap sebagai manifestasi sifilis tersier. (JM Zenilman ., 2019)

Manifestasi Kutaneus

Tanda-tanda dan gejala Sifilis yang terjadi setelah Sifilis sekunder yang tidak melibatkan sistem kardiovaskular atau saraf disebut sebagai *late benign syphilis*. *Late Benign Syphilis* disebabkan oleh respon hipersensitif tipe lambat terhadap sejumlah kecil treponema yang ada dalam jaringan atau organ yang terlibat. Ciri khas dari Sifilis tersier adalah gumma, lesi nodul granulomatosa dengan nekrosis sentral yang paling sering mengenai kulit atau mukosa (80% dari gumma). Gumma adalah nodul atau plak merah-kehitaman yang bervariasi dalam ukuran gumma sering mengenai lokasi yang terkena trauma sebelumnya dan dapat terjadi pada berbagai bagian tubuh, tetapi lebih sering terjadi pada kulit kepala, jidat, bokong, dan area presternal, supraklavikular, atau pretibial. Nodul awalnya keras tetapi berkembang menjadi konsistensi *gummy* akibat akumulasi jaringan nekrotik. (Klausner., 2019)

Berbeda dengan lesi noduloulseratif, gumma lebih dalam dan lebih destruktif. Gumma superfisial sembuh dengan bekas luka atrofi, sedangkan lesi yang lebih dalam meninggalkan skar. *Pseudochancres* mengacu pada gumma soliter dari penis. Gumma dapat menyebabkan destruksi tulang



rawan dan tulang hidung (*saddle nose*). Gumma tidak sembuh tanpa antibiotik yang tepat namun ketika penyembuhan terjadi, dapat meninggalkan bekas luka. Glossitis interstitial kronis dapat berkembang bahkan setelah pengobatan penisilin dan dapat mengalami degenerasi ganas. Manifestasi lain dari Sifilis jinak akhir yang mempengaruhi kulit termasuk lesi nodul granulomatososa dan noduloulseratif dan plak psoriasiform. Plak psoriasiform paling sering terlihat pada lengan, punggung, dan wajah. (JM Zenilman., 2019, James WD *et al.*, 2018)



Gambar 8. Sifilis tersier (WD James *et al.*, 2018)



Gambar 9. *Saddle nose* dan perforasi tulang rawan hidung (JM Zenilman ., 2019)



Diagnosis banding lesi sifilis tersier yaitu *Deep Mycosis*, Granulomatosis dengan polyangiitis (Wegener Polyangiitis), Leishmaniasis, Lupus Vulgaris, Limfoma, metastasis karsinoma, Psoriasis, Sarkoidosis, Sarkoma, dan Vaskulitis. (JM Zenilman ., 2019)

Manifestasi Nonkutaneus

Gumma pada tulang dan berbagai organ serta Sifilis kardiovaskuler pada 10% hingga 40% kasus. (JM Zenilman ., 2019)

Neurosifilis

Infeksi SSP oleh *Treponema pallidum* dapat terjadi dalam berbagai stadium Sifilis. Neuroinvasi terjadi sangat dini pada Sifilis. Neuroinvasi dapat bersifat sementara, dengan tubuh membersihkan sendiri proses infeksi atau berkelanjutan, dalam hal ini disebut neurosifilis asimtomatik, didefinisikan oleh kelainan CSF. Neurosifilis asimtomatik, jika ditemukan, biasanya diobati untuk mencegah perkembangan menjadi neurosifilis simptomatik. (Klausner ., 2019)

Manifestasi neurosifilis simptomatik dini dapat berupa Meningitis dengan gejala meningismus, demam, atau kelainan saraf kranial (terutama saraf kranial II, III, IV, VI, VII, dan VIII), atau Meningovaskulitis yang mengakibatkan meningitis dengan stroke, biasanya mengenai bagian otak yang diperdarahi arteri serebri media. Uveitis adalah manifestasi oftalmik yang paling umum dari neurosifilis dini dengan gejala nyeri mata, kemerahan, dan fotofobia, serta *sensory neural hearing loss* merupakan manifestasi paling



umum dari sifilis otologis. Terapi Sifilis oftalmika dan Sifilis otologika dikelola dengan cara yang sama dengan manifestasi neurologis. (JM Zenilman ., 2019) Dua sindrom yang secara umum berhubungan neurosifilis lanjut adalah Demensia Paralitika, dan Tabes Dorsalis. Paresis umum hadir sebagai demensia progresif cepat, disertai dengan perubahan kepribadian. Tabes Dorsalis muncul dengan ataksia sensorik dan disfungsi usus dan kandung kemih, akibat kerusakan pada kolumna posterior medula spinalis. Tabes Dorsalis dapat disertai oleh *Argyll Robertson Pupil* (mengakomodasi cahaya, tetapi refleks cahaya negatif) dan atrofi optik. Sindrom ini sekarang sangat langka di negara maju. (JM Zenilman ., 2019)

Central for Disease Control and Prevention (CDC) merekomendasikan pemeriksaan CSF neurosifilis, Sifilis Okular, Sifilis otologis, Sifilis tersier aktif, atau kegagalan pengobatan. Infeksi HIV sendiri bukan indikasi untuk pemeriksaan CSF. (*Center for Disease Control and Prevention.*, 2021)

Sifilis Okular

Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) mempertimbangkan Sifilis okular sebagai bentuk neurosifilis. Infeksi okular dan reaksi inflamasi yang menyertainya dikelompokkan sebagai 'Sifilis okular', dan dapat bermanifestasi di bagian mata mana pun, uveitis adalah presentasi yang paling umum. CDC mendefinisikan Sifilis okular sebagai "gejala atau tanda klinis yang konsisten dengan penyakit okular (yaitu Uveitis, Panuveitis, berkurangnya ketajaman penglihatan, kebutaan, Optik Neuropati,



Keratitis Interstitial, Uveitis Anterior, dan Retina Vaskulitis) dengan Sifilis pada stadium Sifilis. (Furtado, JM *et al*, 2021).

Infeksi Sifilis pada Pasien HIV

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada akhir 2015, 36,7 juta orang di seluruh dunia hidup dengan HIV. Sekitar 2,1 juta dari mereka baru didiagnosis pada tahun itu, dan sekitar 1,1 juta meninggal karena komplikasi *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Parameter jumlah CD4 yang berfungsi sebagai pedoman untuk memulai pengobatan telah meningkat dari kurang dari 200 pada tahun 2003 menjadi 500, pada tahun 2011. Pada 2015, semua pasien HIV yang baru didiagnosis adalah kandidat untuk terapi antiretroviral (ARV); lebih dari 30 juta orang akan memenuhi syarat untuk mendapatkan perawatan. Namun demikian, infeksi terus terjadi baik secara lokal maupun luar negeri walaupun ada program pencegahan dan rekomendasi yang baru dikembangkan dari CDC untuk skrining di semua pengaturan perawatan kesehatan tanpa adanya persetujuan tertulis. Angka-angka ini menunjukkan bahwa sementara kemajuan telah dibuat, sejumlah besar infeksi terus terjadi, dan beban penyakit akan terus ada karena individu yang terinfeksi hidup lebih lama. Karenanya, identifikasi diagnosis terkait infeksi HIV sangat relevan dilakukan.(AD Lipworth *et al.*, JM Zenilman ., 2019)

Bakteri *Treponema pallidum* memiliki jalur transmisi dan faktor resiko yang sama dengan HIV. Oleh sebab itu, infeksi *Treponema pallidum* sering kali terjadi pada pengidap HIV begitu pula sebaliknya. Kondisi tersebut dikenal dengan



sebutan koinfeksi yaitu infeksi oleh dua jenis patogen pada waktu yang bersamaan. Penelitian di berbagai negara telah membuktikan bahwa prevalensi koinfeksi *Treponema pallidum* pada pengidap HIV cukup tinggi. Di Uganda, prevalensi koinfeksi *Treponema pallidum* pada pasien positif HIV adalah 4.2%. Angka kejadian yang lebih tinggi tercatat di negara Yunani yaitu sebesar 7.8-8.8%, Meksiko sebesar 25%, dan India sebesar 47.7%. (PG Naully *et al.*, 2019)

HIV sebagian besar ditularkan melalui kontak seksual. Cara penularan penting lainnya termasuk pajanan terhadap darah yang terinfeksi (termasuk jarum yang dipakai bersama oleh pengguna narkoba suntikan dan "popping kulit" dan transmisi dari ibu yang terinfeksi ke janinnya selama kehamilan, persalinan, atau menyusui. HIV-1 adalah penyebab paling umum dari infeksi HIV secara global, sementara infeksi HIV-2 telah terdeteksi terutama di Afrika Barat. Walaupun kedua sub tipe HIV menyebabkan penyakit yang serupa secara klinis, HIV-2 dikaitkan dengan perkembangan immunosupresi yang lebih lambat, penurunan infektivitas, dan resistensi terhadap *inhibitor reverse transkriptase non-nukleosida*. (JM Zenilman ., 2019)

Sifilis sebagai satu infeksi yang ditularkan melalui hubungan seksual (PMS) mempunyai peluang yang besar untuk meningkat angka kejadiannya, jika kita melihat data risiko penularan HIV saat ini mulai bergerak kembali ke arah penularan melalui jalur seksual. Tahun 2001-2005 jalur risiko penularan terbesar adalah melalui narkoba suntik (53%), namun tahun 2012 jalur



penularan tertinggi adalah melalui jalur seksual (58,7%), diikuti oleh penularan melalui narkoba suntik (17,5%), penularan perinatal (2,7%) dan homoseksual (2,3%). Hasil Survei Terpadu Biologis dan Perilaku (STBP) 2015 menunjukkan bahwa kejadian IMS juga mengalami peningkatan khususnya pada kelompok LSL dimana prevalensi Sifilis naik dari 4 % (2007) mejadi 13% (2011). IMS sebagai pintu masuk HIV merupakan usaha di hulu yang harus diperkuat agar upaya pengendalian penularan HIV dapat optimal dan mencegah terjadinya infeksi baru utamanya pada anak–anak dan bayi. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Melalui hasil studi Naully dkk didapatkan bahwa faktor resiko koinfeksi *Treponema pallidum* dan HIV adalah aktivitas seksual yang tidak aman. Semua sampel yang positif terinfeksi *Treponema pallidum* mengaku pernah melakukan hubungan seksual dengan sesama jenis. Mereka termasuk ke dalam kelompok LSL sehingga melakukan hubungan seksual secara anal. Hasil ini sesuai dengan penelitian Dhaliwal, Patel, & Menter yang menyatakan bahwa koinfeksi Sifilis-HIV biasanya terjadi pada kelompok LSL, pengguna narkoba jarum suntik, dan pekerja seks komersil (PSK). Melalui penelitiannya Palacio dkk. juga membuktikan bahwa angka kejadian koinfeksi Sifilis dan HIV pada kelompok LSL cukup tinggi yaitu 17,6%. Beberapa penelitian lain juga melaporkan hasil yang sama, yaitu perilaku LSL dapat meningkatkan resiko terinfeksi *Treponema pallidum* dan HIV. Selain itu, sampel penelitian yang mengalami koinfeksi



mengaku sering atau pernah berganti-ganti pasangan seksual tanpa menggunakan kondom. (PG Naully *et al.*, 2019)

Menurut sebuah tinjauan sistematis tentang manifestasi oral Sifilis pada orang dewasa, 62,8% dari semua lesi oral yang ada pada tahap Sifilis sekunder. Sifilis primer ditandai dengan *chancre*, lesi oral tunggal, biasanya ulserasi dengan transudat kuning, dengan dasar infiltrasi dan batas yang mengeras. Pada Sifilis sekunder lesi mulut yang paling umum adalah enanem dan *patch* mukosa, berbentuk oval atau serpiginosa, dengan erosi yang sedikit meninggi, dengan adanya fisura atau ulkus dangkal dengan batas eritematosa. Terdapat lapisan eksudat membran abu-abu keperakan atau putih di atasnya, termasuk pada langit-langit, lidah, dan mukosa bukal. (Arruda, JAA *et al.*, 2021, Staden SM *et al.*, 2022)

Tabel 1. Risiko Penularan HIV Pada Tiap Jenis IMS Dan Tingkat Kesembuhan (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Jenis IMS	Risiko penularan HIV	Tingkat kesembuhan dengan terapi adekuat	Prevalensi
<u>Chancroid</u>	++++	> 95 %	+
<u>Sifilis</u>	+++	> 95 %	+++
<u>Infeksi klamidia</u>	++	> 95 %	++++
<u>Gonore</u>	++	> 95 %	++++
<u>Trikomoniasis</u>	+	> 95 %	++
<u>Herpes Kelamin</u>	-	> 0 %	++

Imunosupresi penyakit HIV hasil dari penurunan progresif limfosit T CD4 +. Infeksi sel target yang efisien oleh HIV tidak hanya membutuhkan ekspresi



molekul CD4 pada permukaan sel itu, tetapi juga adanya koreseptor (seperti reseptor kemokin 5 [CCR5] atau reseptor terkait kemokin 4 [CXCR4]). Walaupun HIV menginfeksi terutama limfosit T CD4 + dan sel CD4 + dari garis keturunan monosit, setiap sel yang mengekspresikan CD4 dan koreseptor yang tepat dapat terinfeksi oleh HIV. Mengingat bahwa sebagian besar infeksi HIV ditularkan secara seksual, orang dengan infeksi HIV juga harus diskriminasi untuk penyakit menular seksual lainnya seperti klamidia, gonore, dan penyakit ulseratif genital, termasuk sifilis dan chancroid (AD Lipworth *et al.*, JM Zenilman,, 2019).

Sifilis adalah penyakit yang sangat penting untuk dipertimbangkan pada pasien yang terinfeksi HIV, karena koinfeksi asimtomatik dapat disembuhkan jika diketahui lebih awal dan lebih tidak sehat daripada pasien seronegatif jika tidak diobati secara memadai. Pasien sifilis dengan HIV beresiko lebih tinggi untuk beberapa *chancre* primer, lesi yang lebih tahan lama, manifestasi sifilis sekunder yang lebih parah seperti lues maligna dan condyloma lata dan perkembangan awal menjadi neurosifilis. Risiko neurosifilis yang meningkat ini harus segera mempertimbangkan lumbal pungsi untuk diagnosis baru sifilis pada pasien dengan penyakit HIV lanjut, atau pada pasien dengan penyakit HIV yang terkontrol dengan baik yang memiliki sifilis tahap yang tidak diketahui, atau titer RPR setidaknya 1:32 (I Olugbenga *et al.*, 2018).

Kegagalan virologi yang lebih tinggi didapatkan pada pasien koinfeksi HIV/sifilis dibandingkan dengan pasien yang hanya terinfeksi HIV selama masa



tindak lanjut ART selama tujuh tahun pada penelitian. Koinfeksi dengan sifilis dapat meningkatkan replikasi HIV dengan meningkatkan aktivasi sel kekebalan tubuh inang, mengubah sekresi sitokin, termasuk TNF- α , dan meningkatkan faktor transkripsi, seperti faktor nuklear kappa beta. Terapi lini pertama adalah benzatin penisilin untuk sifilis primer, sekunder, laten awal, dan sifilis laten akhir dan penisilin G intravena untuk neurosifilis dengan hanya 4% pasien yang menerima doksisisiklin untuk alergi penisilin yang terdokumentasi atau dilaporkan. (Ren, *et al.*2021)

Tes untuk sifilis kurang dapat diandalkan pada pasien HIV. Pasien HIV dengan sifilis sekunder mungkin memiliki antibodi nontreponemal negatif palsu (RPR atau VDRL) mungkin oleh karena fenomena prozon, di mana disregulasi kekebalan terkait HIV menyebabkan peningkatan secara besar-besaran dari titer, cukup tinggi merusak uji. Seperti pada banyak koinfeksi lainnya, dampak klinis koinfeksi HIV dan sifilis adalah dua arah; sama seperti HIV mengubah perjalanan infeksi sifilis, sifilis juga berdampak buruk terhadap perkembangan dan penularan penyakit HIV, dan dikaitkan dengan penurunan jumlah sel T CD4 + dan peningkatan viral load HIV (AD Lipworth *et al.*, JM Zenilman., 2019).

Interaksi antara sifilis dan infeksi HIV adalah kompleks. Gambaran klinis sifilis bervariasi antara yang terinfeksi HIV dan yang tidak terinfeksi HIV. Orang yang terinfeksi HIV lebih mungkin hadir dengan lebih dari 1 *chancre* dan dengan yang lebih besar atau *chancre* yang lebih dalam pada sifilis primer. Beberapa penelitian menunjukkan sifilis bersifat sementara meningkatkan viral load HIV dan menurunkan sel T CD4 + dihitung selama infeksi, dengan resolusi



setelah pengobatan. Perubahan itu dapat memfasilitasi penularan HIV oleh pasien koinfeksi dengan sifilis. Efek sifilis pada perkembangan hingga terjadi AIDS atau kematian belum ditemukan. Sifilis juga terkait dengan penularan HIV, sehingga pasien laki-laki dengan sifilis yang tidak diketahui terinfeksi HIV harus dites HIV. Tes serologis untuk sifilis harus diulang setiap tahun setelahnya mereka yang aktif secara seksual, atau lebih sering (setiap 3 hingga 6 bulan) jika diindikasikan (tergantung pada risikonya perilaku). Infeksi HIV juga dikaitkan dengan infeksi berulang sifilis (AD Lipworth *et al.*, JM Zenilman ., 2019).

Orang yang terinfeksi HIV dengan sifilis dapat mengalami “*neurorelapse*,” yang berarti pengembangan neurosifilis setelah pengobatan yang sesuai untuk sifilis laten primer, sekunder, atau awal, dan penurunan titer nontreponemal yang konsisten dengan penyembuhan. Infeksi HIV kadang-kadang dapat mempersulit diagnosis serologis sifilis dan tindak lanjutnya, karena tanggapan serologis yang tidak biasa telah diamati pada orang yang terinfeksi HIV dengan sifilis. Hasil tes serologis negatif palsu dalam pengaturan fenomena prozon dan sifilis seronegatif telah dilaporkan. Juga, reaksi serofast (yaitu, hasil tes nontreponemal yang reaktif secara terus-menerus, bahkan setelah perawatan yang sesuai) dapat terjadi. Ketika sifilis dicurigai secara klinis dan serologi tidak reaktif, biopsi kulit dapat berguna secara diagnostik, seperti halnya mikroskop lapangan gelap, atau reaksi berantai polimerase (Tes berbasis PCR) untuk *Treponema pallidum* jika tersedia. (JM Zenilman ., 2019)

Rekomendasi pengobatan CDC untuk sifilis tidak tergantung pada



status infeksi HIV, dan didukung oleh data yang terbatas yang menunjukkan bahwa hasil tidak membaik dengan pengobatan yang lebih intensif atau berkepanjangan. Titrasi mungkin menurun lebih lambat pada orang yang terinfeksi HIV yang diobati secara tepat, khususnya pada mereka yang memiliki titer lebih rendah pada diagnosis awal. Dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV, orang yang terinfeksi HIV dengan sifilis primer atau sekunder harus memiliki tindak lanjut yang lebih sering (*Centers for Disease Control and Prevention.*, 2021)

6. Pemeriksaan Penunjang

Diagnosis sifilis tergantung pada kecurigaan klinis yang dikombinasikan dengan uji laboratorium yang secara langsung atau tidak langsung mendeteksi infeksi *Treponema pallidum*. Apabila secara klinis didapatkan kecurigaan untuk sifilis, pemberian terapi tidak harus menunggu keluarnya hasil laboratorium. Hal ini dikarenakan bahwa serologi bisa negatif hingga 30% dari pasien dengan sifilis primer. (*European Centre for Disease Prevention and Control.*, 2019)

Deteksi Langsung *Treponema pallidum*

Untuk diagnosis sifilis primer atau sekunder, deteksi langsung spirochetes *Treponema pallidum* dari lesi eksudat atau di dalam jaringan lebih disukai dan dikonfirmasi, tetapi tidak tersedia di semua pengaturan klinis. Deteksi langsung terutama berguna selama sifilis primer ketika serologi mungkin tidak belum reaktif. Pilihan untuk deteksi langsung termasuk histopatologi pewarnaan (silver stain atau imunohistokimia), mikroskop lapangan gelap, antibodi fluoresen langsung, dan *polymerase chain reaction*.



Baik mikroskop lapangan gelap maupun uji reaksi berantai polimerase tidak tersedia secara luas. (Whiting *et al*, 2023)

Mikroskop Lapang Pandang Gelap

Bila tersedia, pemeriksaan mikroskopik lapang pandang gelap adalah tes diagnostik pilihan dalam *chancres*. Pemeriksaan lapang pandang gelap akan sering positif sebelum tes serologis menjadi reaktif. Namun mikroskop ini tidak dapat digunakan untuk menguji lesi oral, dikarenakan *treponema* nonpatogen secara normal terdapat dalam rongga mulut dan dapat menjadi salah interpretasi sebagai *Treponema pallidum*. Jumlah organisme *Treponema pallidum* pada lesi sifilis sekunder kecuali lesi *patch* mukosa dan kondiloma lata umumnya tidak cukup untuk memungkinkan diagnosis dengan mikroskop ini. Kewaspadaan harus diperhatikan ketika mengumpulkan dan menangani spesimen untuk metode ini, karena lesi sifilis yang cocok untuk pemeriksaan lapang pandang gelap sangat infeksius. Spesimen lapang pandang gelap disiapkan dengan menghilangkan krusta dari permukaan lesi, membersihkan permukaan lesi dengan kasa yang dibasahi dengan larutan *saline*, memeras pangkal lesi dengan 2 jari untuk menginduksi keberadaan eksudat. Lalu dikumpulkan eksudat dengan kaca *slide*, ditutup *cover glass*. Jika jumlah eksudat tidak cukup untuk mencegah *slide* mengering sebelum pemeriksaan mikroskopis harus ditambahkan satu tetes normal *saline* sebelum menutup *slide* dengan *cover*. *Slide* diperiksa dalam 5 hingga 20 menit oleh ahli mikroskop terlatih, menggunakan mikroskop lapang pandang gelap, untuk melihat keberadaan organisme dengan morfologi dan motilitas khas *Treponema pallidum*. Sensitivitas metode ini sekitar 74% hingga 79%, tetapi menurun seiring menit berlalu karena *treponema* mati tidak dapat menunjukkan



motilitas yang diperlukan untuk diagnosis. Pemberian antibiotik topikal sebelumnya pada lesi dapat menghasilkan spesimen lapang pandang gelap negatif palsu. (JM Zenilman ., 2019)



Gambar 10. Mikroskop Lapang pandang gelap menunjukkan treponema. (JM Zenilman ., 2019)

Uji Antibodi Fluoresensi Langsung

Metode ini melibatkan aplikasi dan fiksasi etanol spesimen ke slide mikroskop, diikuti dengan pewarnaan dengan baik antibodi monoklonal atau poliklonal yang terkonjugasi secara fluoresen untuk *Treponema pallidum* dan pemeriksaan keberadaan fluoresen spirochetes. Studi yang mengevaluasi antibodi poliklonal untuk DFA pada sifilis. Tes ini menunjukkan sensitivitas tinggi dan spesifisitas yang tinggi, masing-masing 84% hingga 87% dan 91% hingga 100%. (Theel *et al*,2020)

Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologis tidak penting untuk diagnosis sifilis, yang dalam banyak kasus dapat dilakukan atas dasar temuan klinis, pengujian serologis, dan, untuk lesi yang sesuai, dan jika tersedia, mikroskop lapang pandang gelap. Namun, dalam kasus yang tidak biasa atau patut dipertanyakan, pemeriksaan histologis dapat berguna (James WD., 2016).

Tes Serologi



Tes serologis untuk sifilis meliputi tes nontreponemal, yang mendeteksi antibodi IgG dan IgM terhadap bahan lipoid yang dilepaskan dari sel inang yang rusak dan kemungkinan dari *Treponema pallidum*, dan tes treponemal, yang mendeteksi antibodi terhadap *Treponema pallidum* itu sendiri. Diagnosis serologis yang akurat untuk sifilis membutuhkan kedua jenis tes ini. Skrining lini pertama biasanya dilakukan dengan tes non treponema yang mendeteksi antibodi anti kardiolipin seperti *rapid plasma reagin* (RPR) dan tes *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) yang populer secara global. Tes-tes ini lebih murah dibandingkan dengan tes treponemal, tetapi tes ini mendeteksi antigen kardiolipin yang juga terjadi pada banyak kondisi selain sifilis seperti penyakit autoimun dan malaria. Oleh karena itu, mengkonfirmasi RPR atau VDRL positif awal dengan tes spesifik treponemal yang mendeteksi antibodi terhadap *Treponema pallidum* diperlukan. Beberapa contoh tes spesifik treponemal tipikal adalah uji *Treponema pallidum haemagglutination* (TPHA), *Treponema pallidum Agglutination Assay* (TPAA), dan *Fluorescent Treponemal Antibodi Absorption test* (FTA-Abs). Tes-tes ini mahal, berbasis laboratorium, membutuhkan pasokan listrik yang berkelanjutan, reagen dan staf terlatih, dan jarang tersedia di luar laboratorium rujukan. Sebagai akibatnya di banyak negara, pengobatan didasarkan pada hasil RPR yang mengarah pada pengobatan berlebihan pada pasien positif palsu secara biologis. (Y Jafari *et al.*, 2013, JM Zenilman ., 2019)

Uji Serologis Nontreponemal

Dua tes nontreponemal yang paling banyak digunakan adalah VDRL dan *Rapid Plasma Reagin Test* (RPR). Tes ini digunakan baik untuk mendiagnosis sifilis, dan untuk memantau respon terhadap pengobatan. VDRL



dan RPR mulai menjadi reaktif 4 hingga 5 minggu setelah infeksi. Tes serologis yang termasuk dalam kelompok ini mendeteksi imunoglobulin yang merupakan antibodi terhadap bahan-bahan lipid sel-sel *Treponema pallidum* yang hancur. Antibodi ini dapat timbul sebagai reaksi terhadap infeksi sifilis. Namun antibodi ini juga dapat timbul pada berbagai kondisi lain, yaitu pada infeksi akut (misalnya: infeksi virus akut) dan penyakit kronis (misalnya: penyakit otoimun kronis). Oleh karena itu, tes ini bersifat non-spesifik, dan bisa menunjukkan hasil positif palsu. Tes non-spesifik dipakai untuk mendeteksi infeksi dan reinfeksi yang bersifat aktif, serta memantau keberhasilan terapi. Karena tes non spesifik ini

jauh lebih murah dibandingkan tes spesifik treponema, maka tes ini sering dipakai untuk skrining. Jika tes non spesifik menunjukkan hasil reaktif, selanjutnya dilakukan tes spesifik treponema untuk menghemat biaya. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Tes non treponemal termasuk *Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)*, *the Rapid Plasma Reagen (RPR)*, dan *the Tolidine Red Unheated Serum Test (TRUST)*. Tes treponemal termasuk serum fluorescent uji penyerapan antibodi treponema, *Treponemal Enzyme Immunoassay (EIA)* or *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, *Chemiluminescence Immunoassay (CLIA)*, IgG atau IgM immunoblot test untuk *Treponema pallidum*. (Janier *et al*, 2020)

VDRL adalah tes untuk mendeteksi imunoglobulin (Ig) G dan IgM APA (Ab terhadap kardiolipin) yang dibentuk oleh inang sebagai respons terhadap bahan lipoid yang dilepaskan oleh sel inang yang rusak pada awal infeksi dan lipid dari permukaan sel treponema itu sendiri. Serokonversi terjadi sejak 21



hari pajanan sampai sekitar 6 minggu setelah infeksi. (Shah *et al*, 2019)

Sensitivitas 100% sekitar 12 minggu, dan kembali menjadi tidak reaktif dalam 25% hingga 30% kasus selama sifilis laten lanjut. Hasil dapat bersifat kualitatif (reaktif /non-reaktif) atau kuantitatif. Hasil kuantitatif dilaporkan sebagai titer, yang mengacu pada pengenceran serum serial dengan faktor 2 (1: 2, 1: 4, 1: 8, dan seterusnya). Titer yang dilaporkan merupakan sampel paling encer yang memberikan hasil reaktif. Titer RPR dan VDRL tidak dapat dibandingkan secara langsung, dan bahkan untuk pengujian yang sama, titer yang dilaporkan mungkin sedikit berbeda antara laboratorium. Karena pentingnya menggunakan titer nontreponemal untuk menilai respons terhadap pengobatan, titer untuk setiap orang yang didiagnosis dengan sifilis harus diperoleh pada hari perawatan. Tanpa titer pengobatan satu hari, sangat sulit untuk menafsirkan titer berikutnya untuk menentukan apakah orang tersebut telah merespons pengobatan dengan tepat. (*Centers for Disease Control and Prevention.*, 2021).

Setelah pengobatan sifilis dini, titer Non treponema yang diambil pada hari ke-0 (misalnya VDRL dan/atau RPR) akan menurun ≥ 2 kali pengenceran (penurunan titer antibodi empat kali lipat) dalam waktu 6 bulan. Namun, sekitar 15% pasien dengan sifilis dini dan tanpa infeksi HIV tidak mengalami penurunan titer empat kali lipat dalam waktu 6 bulan, dan tidak diketahui signifikansinya. Pasien-pasien ini perlu dites lagi dalam waktu 12 bulan. Pada sifilis lanjut (laten), respons serologis non treponema sering tidak ditemukan. Pada pasien sifilis laten akhir yang tidak terinfeksi HIV dengan tes non treponema reaktif, yang tetap stabil dalam kisaran titer rendah, tindak lanjut setelah pengobatan umumnya tidak diindikasikan. Peningkatan ≥ 2 kali



pengenceran (peningkatan titer antibodi empat kali lipat) pada tes non treponema, tanpa adanya gejala klinis, menunjukkan adanya infeksi ulang atau kekambuhan sementara. Pengobatan harus diberikan sesuai dengan pedoman di atas untuk sifilis laten (dini jika <1 tahun; terlambat jika ≥ 1 tahun). (Jeniar M, *et al*, 2020)

Hasil tes non treponema negatif palsu (bersama dengan tes treponema positif) dapat terjadi terutama pada sifilis awal karena fenomena prozone (kelebihan antibodi) ketika menggunakan serum yang tidak diencerkan. Pengenceran serum untuk tes nontreponema harus dilakukan pada setiap kasus tes treponema positif, setidaknya hingga 1:8 atau lebih baik 1:16. Tes ulang dengan tes treponema dan tes non treponema diperlukan pada serum kedua ketika hasil yang tidak sesuai ditemukan pada pasien tanpa gejala. Tes non treponema dan tes treponema yang negatif sementara (reaktif pada tes berikutnya) kadang-kadang telah dilaporkan pada sifilis sekunder (disebut sifilis malignan). Diagnosis kemudian harus didukung oleh pemeriksaan lapangan gelap, PCR *Treponema pallidum*, histologi dan/atau histokimia. (Jeniar M, *et al*, 2020)

Uji Serologis Treponemal

Tes treponemal mendeteksi antibodi terhadap protein *Treponema pallidum*.¹⁷ *Treponema pallidum Particle Agglutination Test* (TPPA), *Microhemagglutination Treponema pallidum* (MHA-TP), *Flouresent Treponemal Antibody Absorption Assay* (FTA-ABS), *Treponema pallidum Hemagglutination Assay* (TPHA), dan berbagai tes enzim treponemal. Tes-tes ini, yang menggunakan seluruh atau fragmen dari *Treponema pallidum*. Dibandingkan dengan tes nontreponemal, tes-tes ini lebih rumit untuk dilakukan, tetapi



memiliki sensitivitas yang lebih tinggi pada stadium primer dan laten lanjut dan spesifisitas sedikit lebih tinggi. (O, Byene et al, 2019)

Tes-tes ini telah digunakan untuk mengkonfirmasi sifilis, karena mengesampingkan kemungkinan reaksi biologis positif-palsu pada tes non treponemal. Akibatnya, nontreponemal reaktif diikuti oleh hasil tes treponemal reaktif dapat mengonfirmasi diagnosis sifilis. Hasil tes harus ditafsirkan berdasarkan temuan klinis dan hasil tes serologis sebelumnya untuk menentukan apakah kasus sifilis adalah baru atau lama, dan jika lama, sebelumnya berhasil diterapi atau tidak. Orang yang pernah menderita sifilis biasanya akan memiliki hasil tes treponemal reaktif seumur hidup. Namun, 15% hingga 25% dari tes treponemal menjadi tidak reaktif antara 2 dan 3 tahun setelah pengobatan sifilis primer. Tes ini sangat spesifik dan sensitif selama fase sekunder dan fase laten lanjut. Titer uji treponemal tidak digunakan untuk memantau aktivitas penyakit. Sensitivitas rendah beberapa setelah infeksi, tetapi hampir 100% pada 12 minggu. Hasil positif palsu jarang terjadi dan terkait dengan kehamilan fisiologis, usia tua, infeksi virus, bakteri, atau protozoa, seperti leptospirosis, cytomegalovirus, hepatitis, herpes simpleks, toxoplasmosis, pneumonia, malaria, penyakit jaringan autoimun atau konektif, seperti tiroiditis, rheumatoid arthritis, sindrom Sjogren, malnutrisi, keganasan, dan kecanduan narkotika. (Suryani., 2014)

Tes serologis yang termasuk dalam kelompok ini mendeteksi antibodi yang bersifat spesifik terhadap treponema. Oleh karena itu, tes ini jarang memberikan hasil positif palsu. Tes ini dapat menunjukkan hasil positif/reaktif seumur hidup walaupun terapi sifilis telah berhasil. Tes jenis ini tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi *aktif* dan infeksi yang telah



diterapi secara adekuat. Tes treponemal hanya menunjukkan bahwa seseorang pernah terinfeksi treponema, namun tidak dapat menunjukkan apakah seseorang sedang mengalami infeksi aktif. Tes ini juga tidak dapat membedakan infeksi *T pallidum* dari Treponematoses lainnya. (M Inaje et al., 2014). Anamnesis mengenai perilaku seksual, riwayat pajanan dan riwayat perjalanan ke daerah endemis treponematoses lainnya dibutuhkan untuk menentukan diagnosis banding. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Tes Cepat Sifilis (*Rapid Test Syphilis*)

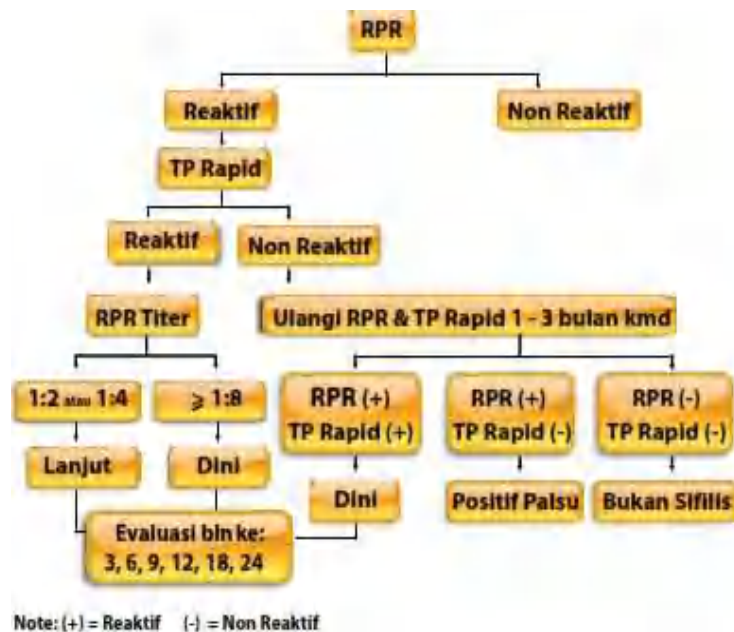
Akhir-akhir ini, telah tersedia *rapid test* untuk sifilis yaitu *TP Rapid (Treponema pallidum Rapid)*. Penggunaan *rapid test* ini sangat mudah dan memberikan hasil dalam waktu yang relatif singkat (10 – 15 menit). Jika dibandingkan dengan TPHA atau TPPA, sensitivitas *rapid test* ini berkisar antara 85% sampai 98%, dan spesifisitasnya berkisar antara 93% sampai 98%. *Rapid test* sifilis yang tersedia saat ini termasuk kategori tes spesifik treponema yang 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. (JM Zenilman., 2019)



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. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Interpretasi Hasil Tes Serologis 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. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)



Bagan 1. Alur Tes Serologi Sifilis (Pedoman Tata Laksana Sifilis
Kemenkes.,2013)



Hasil positif tes RPR perlu dikonfirmasi dengan TPHA/TP-PA/*TP Rapid*

- 1) Jika hasil tes konfirmasi non-reaktif, maka dianggap reaktif palsu dan tidak perlu diterapi namun perlu dites ulang 1-3 bulan kemudian.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Jika titer RPR tetap atau turun, tidak perlu diterapi lagi dan tes diulang tiga bulan kemudian.
- 5) Jika hasil RPR tidak reaktif atau reaktif rendah (serofast), pasien dinyatakan sembuh.
- 6) Jika titer naik, berikan terapi sebagai infeksi baru/sifilis aktif
- 7) Jika hasil RPR reaktif dan TPHA reaktif dan tidak ada riwayat terapi sifilis dalam 3 bulan terakhir, maka perlu diberikan terapi sesuai stadium.
- 8) Titer RPR <1:4 (1:2 atau 1:4) dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis laten lanjut.
- 9) Titer >1:8 dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis aktif dan diterapi.
- 10) Pada saat 3 bulan setelah terapi, evaluasi titer RPR.



11) 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. (Pedoman Tata Laksana Sifilis Kemenkes.,2013)

Tabel 2. Interpretasi hasil tes serologis Sifilis dan Tindakan (Pedoman Tatalaksana Sifilis Kemenkes.,2013)

RPR	TPHA	Titer RPR dan Riwayat		Interpretasi	Tindakan
Negatif	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
			≥1:8	Sifilis aktif/dini	Terapi sebagai sifilis dini. Evaluasi 3 bulan kemudian
Positif atau negatif	Positif	Bandingkan dengan titer 3 bulan yang lalu.		Jika turun terapi berhasil →	Tidak perlu terapi. Observasi dan evaluasi 6 bulan kemudian
Positif	Positif	Bandingkan dengan titer 3 bulan yang lalu.		Jika naik →	Terapi sesuai titer/ stadium.

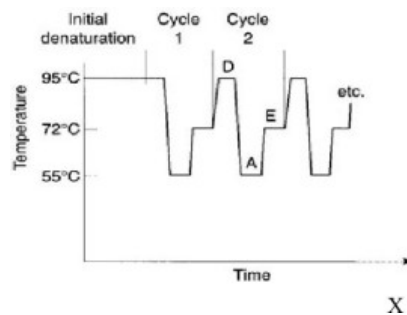
Polymerase Chain Reaction (PCR)

Polymerase chain reaction (PCR) adalah teknik ilmiah dalam biologi molekuler yang prinsip kerjanya memperbanyak (amplification) DNA invitro secara enzimatik, menghasilkan ribuan sampai jutaan salinan dari DNA tertentu secara berurutan. Polymerase Chain Reaction dikembangkan pada tahun 1984 oleh biokimia Amerika, Kary Mullis. Mullis menerima Hadiah Nobel dan Hadiah Jepang untuk mengembangkan PCR pada tahun 1993, Namun prinsip dasar dari mereplikasi sepotong DNA menggunakan dua primer sudah



pernah dijelaskan oleh Gobind Khorana pada tahun 1971. Prinsip dasar PCR secara sederhana adalah merupakan reaksi berantai satu molekul DNA digunakan untuk menghasilkan dua salinan, kemudian empat, kemudian delapan dan seterusnya. Penggandaan terus menerus ini dicapai oleh protein spesifik yang dikenal sebagai polimerase, enzim yang mampu menjadikan string bersama bangunan DNA individu untuk membentuk untaian molekul panjang. Untuk melakukan polimerase membutuhkan pasokan dari blok bangunan DNA, yaitu nukleotida yang terdiri dari empat basa adenin (A), timin (T), sitosin (C) dan guanin (G). Juga membutuhkan fragmen kecil DNA, yang dikenal sebagai primer. (Deshpande., 2010)

Ada tiga langkah utama yang terlibat dalam teknik PCR: denaturasi, penguatan, dan penyuluhan. Pada langkah pertama, DNA didenaturasi pada suhu tinggi (90-97 derajat Celsius). Kedua, penguatan primer untuk template DNA. Pada langkah ketiga, ekstensi terjadi pada akhir penguatan primer untuk membuat dan melengkap salinan untai DNA. (Palmer et al,2003)



Gambar 11. Tiga langkah utama yang terlibat dalam teknik PCR: denaturasi, annealing, dan ekstensi. (Deshpande., 2010)



Gayet-Ageron et al mengevaluasi real-time PCR assay untuk mendeteksi tpp47 gen *Treponema pallidum* diberbagai spesimen biologi dari pasien dengan sifilis primer dan sekunder. Mereka menemukan sensitivitas global 65% selama primer, 53% selama sekunder. Di antara sifilis primer, real-time PCR positif adalah 80% di penyeka lesi dan 55% dalam serum, sementara tahap sifilis sekunder 100% dalam sampel plasma. Secara umum, PCR memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi DNA treponema dalam sampel lesi ulkus dari pasien dengan sifilis primer. *Treponema pallidum* DNA dapat dideteksi dalam sampel darah dari pasien dengan sifilis laten. (Grange., 2012)

7. Terapi

Tingkat kemanjuran merupakan kriteria paling penting dalam memilih pengobatan. Pengobatan IMS yang ideal harus menghasilkan angka kesembuhan sekurang-kurangnya 90% untuk IMS dengan penyebab bakteri. Pengobatan dengan angka kesembuhan rendah (85-90%) hanya bisa digunakan dengan berhati-hati, karena kemungkinan antimikroba yang sudah resisten. Obat antimikroba dengan angka kesembuhan kurang dari 85% sama sekali tidak dianjurkan. Regimen pengobatan untuk kelompok risiko tinggi dan pelanggannya harus memiliki efektifitas mendekati 100%, dan perlu meningkatkan upaya agar dapat menjangkau kelompok populasi ini. Dapat ditempuh cara peran aktif (*participatory approach*) oleh kelompoknya, atau



oleh petugas kesehatan (*peer health educators*) (Pedoman Nasional Penanganan Infeksi Menular Seksual Kemenkes., 2015)

Berdasarkan data dari serangkaian kasus dan uji klinis dan pengalaman klinis yang panjang, penisilin adalah pengobatan yang direkomendasikan untuk semua tahap sifilis, dengan persiapan, dosis, dan lama pengobatan tergantung pada manifestasi klinis, tahap penyakit, dan usia dari pasien. Benzatin penisilin G, persiapan penicillin yang direkomendasikan untuk sebagian besar tahap sifilis, memiliki waktu paruh yang panjang, yang sangat penting secara terapi karena waktu pembagian yang lambat dari *Treponema pallidum*. Pilihan formulasi penisilin penting dalam memastikan pengobatan yang memadai. (JM Zenilman., 2019, Workowski Kimberly et al 2015)

Tabel 3. Terapi Sifilis

(Pedoman Nasional Penanganan IMS Kemenkes., 2015)

STADIUM	TERAPI	Alternatif bagi yang alergi penisilin	
		Tidak hamil	Hamil*)
Sifilis primer dan sekunder	Benzathine benzylpenicillin 2,4 juta IU, injeksi IM dosis tunggal	Doksisiklin 100 mg per oral, 2kali /hari selama 30 hari	Eritromisin 500 mg per oral, 4 kali /hari selama 14 hari
Sifilis laten	Benzathine benzylpenicillin 2,4 juta IU, injeksi IM, satu kali/minggu selama 3 minggu berturut turut	Doksisiklin 100 mg per oral, 2 kali /hari minimal 30 hari ATAU Seftriakson 1 gr, injekt IM 1 kali /hari selama 10 hari	Eritromisin 500 mg per oral, 4 kali /hari minimal 30 hari



Jika terdapat alergi penisilin dengan sifilis yang tidak hamil dan tidak memiliki neurosifilis dapat diobati dengan doksisisiklin. Wanita hamil yang alergi penisilin harus peka terhadap penisilin dan diobati dengan penisilin, yang merupakan satu-satunya obat yang diketahui mencegah penularan ibu dan untuk mengobati infeksi pada janin. Seperti dibahas sebelumnya, regimen pengobatan yang direkomendasikan CDC tidak berbeda berdasarkan status infeksi HIV seseorang. (JM Zenilman ., 2019)

Rekomendasi WHO untuk terapi sifilis dini (sifilis laten primer, sekunder, dan laten awal dengan durasi tidak lebih dari dua tahun) pada dewasa yaitu:

- 1) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis dini, pedoman WHO *Sexual Transmitted Infection* (STI) merekomendasikan benzatin penisillin G 2,4 juta unit sekali intramuskuler
- 2) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis dini, pedoman IMS WHO menyarankan penggunaan benzatin penisillin G 2,4 juta unit secara intramuskular dibandingkan prokain penisillin G 1,2 juta unit 10–14 hari secara intramuskular.
- 3) Ketika benzatin atau prokain penisilin tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin) atau tidak tersedia (misalnya karena kehabisan persediaan), pedoman WHO IMS menyarankan penggunaan doksisisiklin 100 mg dua kali sehari secara oral selama 14 hari atau seftriakson 1 gram secara intramuskular sekali sehari sekali sehari selama 10–14 hari, atau, dalam keadaan khusus, azitromisin 2 gram sekali secara oral.



- 4) Doksisiklin lebih disukai daripada seftriakson karena biayanya yang lebih rendah dan pemberiannya oral. Doksisiklin tidak boleh digunakan pada wanita hamil. (WHO Guidelines For The Treatment Of Syphilis., 2016)

Rekomendasi WHO untuk terapi sifilis lanjut (infeksi berdurasi lebih dari dua tahun tanpa bukti infeksi treponemal) pada dewasa yaitu:

- 1) Pada orang dewasa dan remaja dengan sifilis laten lanjut atau sifilis tidak diketahui, benzatin penisillin G 2,4 juta unit secara intramuskular sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut.
- 2) Interval antara dosis berturut-turut benzatin penisillin tidak boleh lebih dari 14 hari (WHO Guidelines For The Treatment Of Syphilis., 2016)

Pengobatan Sifilis pada Wanita Hamil

Rekomendasi WHO untuk terapi sifilis dini pada wanita hamil yaitu :

- 1) Pada wanita hamil dengan sifilis dini, pedoman IMS WHO merekomendasikan benzatin penisilin G 2,4 juta unit sekali intramuskular.
- 2) Rekomendasi lain : Pada wanita hamil dengan sifilis dini, pedoman IMS WHO menyarankan penggunaan benzatin penisilin G 2,4 juta unit sekali intramuskular dibandingkan prokain penisilin 1,2 juta unit secara intramuskular sekali sehari selama 10 hari.
- 3) Ketika benzatin atau prokain penisilin tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisilin di mana desensitisasi penisilin tidak



dimungkinkan) atau tidak tersedia (misal karena kehabisan persediaan), pedoman STI WHO menyarankan penggunaan, dengan hati-hati, eritromisin 500 mg oral empat kali sehari selama 14 hari atau seftriakson 1 gram intramuskuler sekali sehari selama 10-14 hari atau azitromisin 2 gram sekali peroral.

- 4) Walaupun eritromisin dan azitromisin merawat wanita hamil, mereka tidak melewati sawar plasenta sepenuhnya dan akibatnya janin tidak dirawat. Oleh karena itu perlu untuk merawat bayi yang baru lahir segera setelah melahirkan. Seftriakson merupakan pilihan mahal dan dapat disuntikkan. Doksisisiklin tidak boleh digunakan pada wanita hamil. Karena sifilis selama kehamilan dapat menyebabkan komplikasi buruk dan parah pada janin atau bayi baru lahir, kehabisan Benzatin penisilin G untuk digunakan dalam perawatan antenatal harus dihindari. (WHO Guidelines For The Treatment Of Syphilis., 2016)

Rekomendasi WHO untuk terapi sifilis lanjut pada wanita hamil yaitu :

- 1) Pada wanita hamil dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman IMS WHO merekomendasikan benzatin penisillin G 2,4 juta unit secara intramuskuler sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut tanpa pengobatan. Keterangan: Interval antara dosis berturut-turut benzatin penisillin tidak boleh lebih dari 14 hari



- 2) Rekomendasi lain : Pada wanita hamil dengan sifilis lanjut atau tahap sifilis yang tidak diketahui, pedoman IMS WHO menyarankan benzatin penisillin G 2,4 juta unit secara intramuskuler sekali seminggu selama tiga minggu berturut-turut melalui prokain penisillin 1,2 juta unit secara intramuskuler sekali sehari selama 20 hari. Ketika benzatin atau prokain penisillin tidak dapat digunakan (misalnya karena alergi penisillin di mana desensitisasi penisillin tidak dimungkinkan) atau tidak tersedia (misal karena kehabisan persediaan), pedoman STI WHO menyarankan penggunaan, dengan hati-hati, eritromisin 500 mg empat kali sehari secara oral selama 30 hari. (WHO Guidelines For The Treatment Of Syphilis., 2016)

Terapi Pada Sifilis Kongenital

Pada bayi dengan sifilis kongenital yang dikonfirmasi atau bayi yang secara klinis normal, tetapi yang ibunya menderita sifilis yang tidak diobati, sifilis yang tidak adekuat (termasuk pengobatan dalam 30 hari setelah persalinan) atau sifilis yang diobati dengan regimen non-penisilin, pedoman IMS WHO menyarankan benzil penisilin atau prokain penisilin dengan dosis:

- 1) Benzil penisilin encer 100.000 –150.000 U / kg / hari secara intravena selama 10-15 hari
- 2) Prokain penisilin 50.000 U / kg / hari dosis tunggal intramuskuler selama 10-15 hari



Keterangan: Jika *venipuncturist* tersedia, pengeceran benzil penisilin mungkin lebih disukai daripada suntikan penisilin prokain.

- 1) Rekomendasi lain disebutkan pada bayi yang secara klinis normal dan yang ibunya menderita sifilis yang diobati secara adekuat tanpa tanda-tanda infeksi ulang, pedoman IMS WHO menyarankan pemantauan ketat terhadap bayi. Risiko penularan sifilis ke janin tergantung pada sejumlah faktor, termasuk titer ibu dari tes non-treponemal (misal RPR), waktu perawatan ibu dan tahap infeksi ibu, dan karenanya ini rekomendasi bersyarat. Jika pengobatan diberikan, benzatin penisillin G 50 000 U / kg / hari dosis tunggal intramuskuler adalah pilihan. (WHO Guidelines For The Treatment Of Syphilis., 2016)

Evaluasi Terapi dan Monitoring Pasien Sifilis

Tindak lanjut klinis dan serologis penting untuk memantau respon terhadap pengobatan. Keberhasilan pengobatan secara umum didefinisikan sebagai penurunan empat kali lipat dalam titer non-treponemal serologis (atau perubahan terhadap hasil yang tidak reaktif) setelah pengobatan yang sesuai, dengan tidak adanya tanda atau gejala sifilis yang persisten, dan dalam jangka waktu tertentu tergantung pada tahap infeksi dan status infeksi HIV dari orang yang terinfeksi. Contoh penurunan titer sebanyak empat kali lipat adalah titer 1:64 menurun menjadi 1:16, atau titer 1:16 menurun menjadi 1: 4. CDC merekomendasikan tindak lanjut dengan interval 6 bulan sampai penurunan empat kali lipat didokumentasikan, kecuali untuk orang yang terinfeksi HIV



dengan sifilis primer atau sekunder, untuk tindak lanjut pada 3, 6, 9, 12, dan 24 bulan dianjurkan, dan sifilis kongenital, untuk tindak lanjut setiap 2 sampai 3 bulan direkomendasikan. Pedoman CDC merekomendasikan tambahan klinis tingkat rendah, dan dalam beberapa kasus, evaluasi ulang atau evaluasi CSF untuk menyingkirkan infeksi SSP. Peningkatan titer empat kali lipat setelah perawatan yang tepat mengindikasikan infeksi ulang atau kegagalan pengobatan dalam beberapa kasus terkait dengan neurosifilis. Infeksi ulang harus dinilai oleh riwayat klinis dan pemeriksaan fisik. Jika kegagalan tidak dapat dikesampingkan, pasien diberikan 7,2 juta unit benzatin penisilin G G (dibagi menjadi 3 dosis mingguan); Pemeriksaan CSF harus dilakukan untuk menentukan apakah neurosifilis ada, dan, jika ada, pasien juga harus dirawat karena neurosifilis. (JM Zenilman ., 2019)

Pasien dengan sifilis dini dan telah diterapi dengan adekuat harus dievaluasi secara klinis dan serologis tiap 3 bulan selama satu tahun pertama (bulan ke 3, 6, 9, 12) dan setiap 6 bulan di tahun kedua (bulan ke 18, dan 24). Tes TPHA dan titer RPR harus dilakukan pada:

- 1) Tiga bulan setelah terapi untuk sifilis primer dan sekunder, titer RPR diperlukan untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dan mendeteksi infeksi ulang (reinfeksi). Terapi dianggap berhasil jika titer RPR turun. Jika titer tidak turun atau malah naik, kemungkinan terjadi reinfeksi dan ulangi terapi.
- 2) 3, 6, 9, 12, 18 dan 24 bulan setelah terapi



- 3) Jika titer RPR tetap sama atau bahkan turun, terapi dianggap berhasil dan pasien cukup diobservasi.
- 4) Jika titer RPR meningkat, obati pasien sebagai infeksi baru dan ulangi terapi.
- 5) Jika RPR non reaktif atau reaktif lemah (serofast) maka pasien dianggap sembuh

Pada semua stadium, ulangi terapi jika:

- 1) Terdapat gejala klinis sifilis;
- 2) Terdapat peningkatan titer RPR (misal dari 1:4 menjadi 1:8) (Pedoman tata laksana sifilis. Kemenkes .2013)

Komplikasi Terapi

Reaksi *Jarisch-Herxheimer* adalah sindrom klinis yang bersifat *self limited* ditandai demam, sakit kepala, lesi mukokutan meluas, limfadenopati lunak, faringitis, malaise, mialgia, dan leukositosis. Ini terjadi dalam 24 jam pertama setelah memulai terapi. Demam memuncak 6 hingga 8 jam setelah onset, biasanya sekitar 39°C (102,2°F), tetapi bisa setinggi 42°C. Pasien harus diingatkan tentang kemungkinan terjadinya reaksi ini sebelum menerima perawatan. Asetaminofen dapat digunakan untuk mengurangi reaksi, walaupun sangat sedikit bukti efektivitasnya. Pasien harus didorong untuk beristirahat, mempertahankan asupan cairan, dan mencari bantuan medis jika gejalanya parah. Patogenesis reaksi *Jarisch-Herxheimer* tidak diketahui, tetapi



diperkirakan merupakan hasil dari pelepasan sitokin yang dimediasi oleh pelepasan lipoprotein dari organisme *Treponema pallidum* yang mati. Pada pasien hamil, reaksi *Jarisch-Herxheimer* dapat menyebabkan persalinan prematur atau gawat janin. Reaksi anafilaksis dari pemberian injeksi penisilin merupakan keadaan darurat yang mengancam jiwa yang diterapi dengan epinefrin dan obat-obatan lain, seperti antihistamin. (JM Zenilman ., 2019)

Skrining Sifilis

Mengingat banyaknya infeksi sifilis yang tidak bergejala dan tingginya prevalensi sifilis, diperlukan skrining sifilis secara rutin untuk mengendalikan sifilis di masyarakat. Skrining sifilis dilakukan dengan pemeriksaan fisik dan tes serologis sifilis. Skrining sifilis terutama ditujukan bagi (Pedoman Tatalaksana Sifilis. Kemenkes 2013):

- 1) Semua ibu hamil. Skrining sifilis harus dilakukan sedini mungkin pada kunjungan antenatal yang pertama. Skrining diulangi pada trimester ketiga dan saat persalinan apabila termasuk dalam risiko tinggi sifilis.¹⁰ Skrining dan terapi sifilis dapat mengurangi angka kematian bayi dan kecacatan bayi. Untuk eliminasi sifilis kongenital, sangat penting untuk mencapai 100% cakupan skrining sifilis pada ibu hamil. Jika fasilitas pemeriksaan RPR dan *TP Rapid* tidak tersedia, demi perlindungan terhadap janin, dapat digunakan *rapid test*. Semua hasil *rapid test* positif, diobati sebagai sifilis aktif.



- 2) Ibu melahirkan harus diskriming sifilis, terutama apabila selama masa kehamilan belum pernah diskriming sifilis. Skriming pada saat persalinan dapat mendeteksi infeksi sehingga dapat dilakukan penanganan dini terhadap ibu dan bayinya.
- 3) Semua penjaja seks (perempuan, laki-laki, waria), karena risiko pekerjaannya harus diskriming sifilis tiap 3-6 bulan sekali.
- 4) Semua LSL yang memiliki banyak pasangan seks
- 5) Semua pasien IMS
- 6) Perempuan yang mengalami riwayat keguguran atau bayi lahir mati

Hasil skriming harus segera diberitahukan kepada pasien. Pasien harus segera diterapi sesuai hasil pemeriksaan. Pasangan seksual termasuk sasaran yang harus dilakukan skriming dan diterapi. LSL yang aktif secara seksual, harus diskriming setidaknya setiap tahun dan setiap 3 – 6 bulan apabila terdapat peningkatan risiko, seperti memiliki banyak pasangan seksual. Skriming pria HIV-positif yang aktif secara seksual harus dilakukan skriming saat pertama kali evaluasi HIV kemudian skriming dilakukan setiap tahun dan dapat lebih sering dilakukan tergantung perilaku berisikonya dan epidemiologi setempat. (Pedoman tata Laksana Sifilis.Kemenkes 2013, JM Zenilman, 2019, AG Cantor et al 2016).



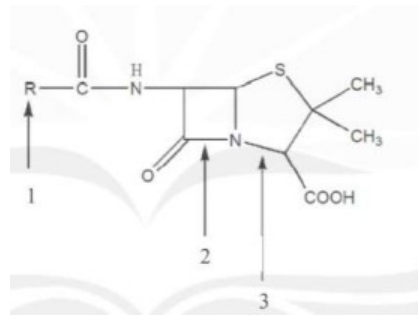
Benzatin penisilin G

Benzatin penisilin G adalah antibiotik intramuskuler yang digunakan sebagai profilaksis demam reumatik, tata laksana sifilis, dan mengobati infeksi bakteri gram positif lainnya. Benzatin penisilin G mengandung garam penisillin G dan benzatin. Obat ini berasal dari *Penicillium chrysogenum* yang ditemukan pada tahun 1928. Obat ini mulai digunakan sebagai antibiotik klinis pada tahun 1941 dan pada tahun 1943 penggunaannya telah disetujui oleh FDA. (Bicillin L-A, 2019)

Mekanisme kerja utama Benzatin penisilin G adalah menghambat pembentukan dinding sel bakteri sehingga bakteri akan lisis dan mati. Obat ini diberikan secara intramuskuler dan akan disimpan dalam otot dan dikeluarkan sedikit demi sedikit ke pembuluh darah. Eliminasi obat terutama dilakukan oleh ginjal, sehingga pasien dengan penurunan fungsi ginjal memerlukan penyesuaian dosis. (Gartlan WA, Reti K, 2019). Benzatin penisilin G banyak digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri gram positif, terutama sebagai tata laksana sifilis. Benzatin penisillin masih menjadi obat lini pertama untuk mengatasi infeksi sifilis pada ibu hamil dan untuk mencegah transmisi sifilis dari ibu ke anak. (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2015). Efek samping yang sering ditemukan adalah efek samping lokal dan reaksi hipersensitivitas. Pasien yang memiliki riwayat hipersensitivitas terhadap obat golongan sefalosporin perlu mendapat perhatian khusus saat diberikan



benzatin penisillin karena dapat terjadi reaksi silang. (Bicillin L-A ,2019, Prescribers' Digital Reference , 2019). Rumus kimia obat ini adalah C₄₈H₅₆N₆O₈S₂ (National Center for Biotechnology Information, 2021)



Gambar 12. Struktur Kimia Penisilin

Keterangan: 1. Gugus rantai samping; 2. Cincin β -laktam; 3. Cincin thiazolidine(National Center for Biotechnology Information, 2021)

Obat yang merupakan terapi pilihan untuk sifilis sampai saat ini adalah benzatin penisilin, tetapi benzatin penisilin ini memiliki kekurangan yaitu menyebabkan nyeri pada saat penyuntikan dan terdapat beberapa orang memberikan reaksi alergi terhadap penisilin. Beberapa kekurangan dari penisilin ini yang menyebabkan perlunya untuk mencari alternatif pengobatan lain yang tidak menyebabkan trauma dan obat pengganti apabila terdapat alergi terhadap penggunaan penisilin. Meskipun resistensi penisillin untuk pengobatan sifilis hampir tidak pernah dilaporkan, namun akhir-akhir ini terdapat peningkatan resistensi genotipe dan kegagalan terapi oleh golongan makrolid seperti Azitromisin. (Mathew A Beale et al., 2019)



Makrolida, seperti erythromycin dan azithromycin, dan antibiotik tetrasiklin, seperti tetrasiklin dan doksisisiklin, adalah alternatif untuk penisilin parenteral pada pasien alergi penisilin yang tidak hamil. Tetrasiklin, doksisisiklin, dan eritromisin memerlukan beberapa dosis setiap hari selama 2-4 minggu, mengurangi kemungkinan kepatuhan pasien. Sebaliknya, azitromisin memberikan alternatif oral dosis tunggal untuk Benzatin Penisilin G parenteral untuk sifilis dini. Sifilis dini telah berhasil diobati dengan azitromisin oral dosis tunggal 1 hingga 2 g dengan kemanjuran yang sama dengan BPG. Sayangnya, dengan meningkatnya penggunaan azitromisin untuk banyak infeksi, ada peningkatan yang mengkhawatirkan dalam prevalensi *Treponema pallidum* yang kebal makrolida. (Šmajš et al., 2015).

Dari sebuah studi sekuensing molekular didapatkan bahwa terdapat hubungan antara tipe molekular bakteri ini dengan resistensi terhadap makrolid. Penelitian ini menunjukkan bahwa selain genom Nichols, sebagian besar genom SS14 merupakan genom yang resisten terhadap makrolid. (Mathew A Beale et al., 2019)

Pengobatan Antibiotik Oral Alternatif

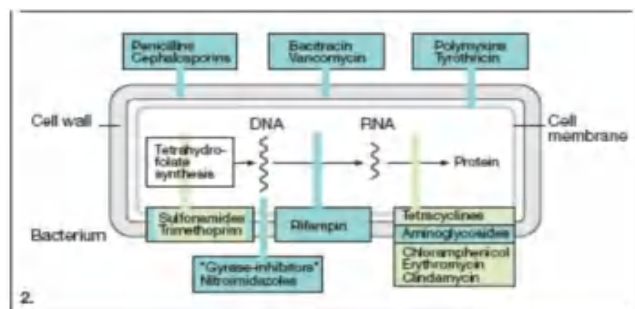
Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang mempunyai khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya pada manusia relatif kecil. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin di mana obat tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba,



tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. Dewasa ini istilah antibiotika sering digunakan secara luas, dengan demikian tidak terbatas pada obat yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, melainkan juga untuk obat-obat sintesis, seperti sulfonamida, INH, PAS, nalidiksate, dan flurokinolon. Aktivitas dan Spektrum Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakteriostatik, dan ada pula yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakterisid. Antimikroba yang tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadarnya ditingkatkan. Antimikroba dapat digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu: 1. Antimikroba yang berspektrum sempit: hanya efektif untuk jenis bakteri gram positif atau negatif saja. Contoh penisilin G, penisilin V, eritromisin, klindamisin, kanamisin, dan asam fusidat efektif terutama terhadap bakteri gram positif saja, sedangkan streptomisin, gentamisin, polimiksin B, dan asam nalidiksate khusus terhadap kuman gram negatif. 2. Antimikroba yang berspektrum luas: efektif untuk berbagai jenis mikroba. Contoh tetrasiklin aktif terhadap beberapa jenis bakteri gram positif, gram negatif, *Rickettsia*, dan *Chlamydia*. Walaupun suatu antimikroba berspektrum luas efektivitas klinisnya belum tentu seluas spektrumnya karena efektivitas maksimal diperoleh dengan menggunakan obat terpilih untuk menghadapi infeksi yang sedang dihadapi. Di samping itu, antimikroba berspektrum luas cenderung menyebabkan super infeksi oleh kuman yang resisten. (Mazzei,1993)



Mekanisme Kerja Antibiotika bekerja dengan menghambat: metabolisme sel mikroba (saingan), sintesis dinding sel mikroba, keutuhan membran sel mikroba, sintesis protein sel mikroba dan sintesis asam nukleat sel mikroba. (Lullmann, Color Atlas of Phamacology, 267)



Gambar 13. Mekanisme Kerja Antibiotik (Lullmann, Color Atlas of Phamacology, 267)

1. Menghambat metabolisme sel mikroba Mikroba membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Bila sintesis asam folat dari PABA dihambat oleh antimikroba maka kelangsungan hidupnya akan terganggu. Dengan mekanisme kerja ini diperoleh efek bakteriostatik. Contoh obat: sulfonamide, trimetoprim, asam p-aminosalisilat, dan sulfonamide
2. Menghambat sintesis dinding sel mikroba Contoh obat: penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, dan sikloserin. Dinding sel terdiri dari polipeptidoglikan, bila sintesis polipeptidoglikan dihambat maka

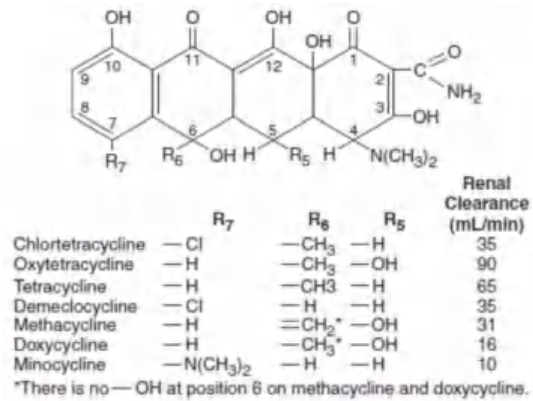


dapat menyebabkan dinding sel lisis oleh karena tekanan osmosis dalam sel yang lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan diluar sel.

3. Mengganggu keutuhan membran sel mikroba Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba, seperti protein, asam nukleat, nukleotida, dan lain-lain. Contoh obat: polimiksin, gol polien serta berbagai antimikroba golongan kemoterapeutik.
4. Menghambat sintesis protein sel mikroba Untuk kehidupannya sel mikroba perlu mensintesis berbagai protein. Obat antibiotik diatas menghambat pembentukan protein, atau mengakibatkan terbentuknya protein yang abnormal dan nonfungsional. Contoh obat: aminoglikosida, makrolid, linkomisin, tetrasiklin, dan kloramfenikol.
5. Menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba. Contoh obat rifampisin, dan golongan kuinolon.

Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan suatu kelompok besar obat dengan struktur dasar dan aktivitas yang serupa. Tetrasiklin dihasilkan oleh streptomyces aureofaciens (klortetrasiklin) dan streptomyces rimosus (oksitetrasiklin). (Nonaka et al, 2005)



Gambar 14. Struktur Kimia antibiotik golongan tetrasiklin
 (Lullman, Color Atlas of Pharmacology, 267)

Tetrasiklin merupakan antimikroba dengan spektrum kerja yang luas. Tetrasiklin bersifat bakteriostatik untuk banyak bakteri gram positif, negatif, rickettsia, klamidia, mikoplasma serta untuk beberapa protozoa. Hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang bakterisid lemah. Mekanisme kerja tetrasiklin berdasarkan hambatan sintesis protein pada bakteri, yaitu dengan mencegah penambahan asam amino baru pada rantai peptida yang sedang dibuat. Tetrasiklin memasuki sel mikroba dengan cara difusi pasif atau transport aktif. (Nonaka et al, 2005, Ros et al, 1998)

Farmakokinetik

1. Absorpsi tetrasiklin secara oral sebesar 75%, absorpsi berlangsung lambat kecuali doksisisiklin dan minosiklin.
2. Konsentrasi maksimal tetrasiklin dicapai dalam 3-4 jam.



3. Didalam darah obat berikatan dengan protein plasma sebesar: doksisisiklin 90%, minoksiklin 75%, oksitetrasiklin 35%.
4. Waktu paruh dari antibiotik golongan tetrasiklin berbeda-beda, yaitu tetrasiklin: oksitetrasiklin: minosiklin: doksisisiklin = 9 : 9 : 18 : 23 jam.
5. Antibiotik tetrasiklin berdifusi buruk pada cairan serebrospinal, kecuali minosiklin.
6. Tetrasiklin diekskresi secara utuh melalui ginjal, sedangkan doksisisiklin dan minosiklin diekskresikan secara utuh melalui empedu dan tinja.

Efek Samping

Efek samping pada penggunaan tetrasiklin secara oral mual, muntah, suprainfeksi, dan lain-lain. Efek lainnya penyerapan pada tulang dan gigi yang baru terbentuk sehingga dapat menyebabkan kelainan bentuk dan hambatan pertumbuhan. Efek lainnya adalah hepatotoksik, nefrotoksik, dan fotosensitasi. (Firth et al., 2020)

Makrolida

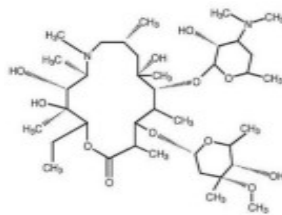
Makrolida merupakan suatu kelompok senyawa dengan ciri mempunyai cincin lakton di mana terkait gula-gula deoksi. Obat yang merupakan prototipe golongan ini adalah eritromisin yang diambil dari *Streptomyces erytheus*. Kelompok antibiotika ini terdiri dari eritromisin dengan derivatnya (klaritromisin, roxitromisin, azitromisin, dan diritromisin), spiramisin. Linkomisin



dan klindamisin secara kimiawi berbeda dengan eritromisin, tetapi mirip aktivitas, mekanisme kerja, dan pola resistensinya. Aktivitas dan Mekanisme Kerja Golongan makrolida bersifat bakteriostatik terhadap bakteri gram positif. Mekanisme kerja golongan ini menghambat sintesis protein kuman dengan cara berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50s. (Dadashzadeh.,2020, Giacani et al, 2018)

Azitromisin

Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50s. Azitromisin merupakan turunan dari klaritromisin, sehingga spektrum aktivitas dan penggunaannya hampir identik dengan klaritromisin. Azitromisin pertama kali ditemukan pada tahun 1952 oleh McGuire pada hasil metabolisme strain *Streptomyces erytheus*. (Firth et al., 2020)



Gambar 15. Struktur Kimia Azithromisin (Firth et al., 2020)



Mekanisme Kerja Azithromisin

Farmakodinamik

Azithromisin merupakan antibiotik spektrum sedang yang bersifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan kuman). Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50. Azithromisin tidak menghambat pembentukan ikatan peptide, namun lebih pada menghambat proses translokasi tRna dari tempat akseptor di ribosome ke lokasi donor di peptidil. (Firth et al., 2020)

Farmakokinetik

Azithromisin diabsorpsi baik di usus halus bagian atas, namun karena sifatnya yang basa azithromisin mudah hancur oleh asam lambung yang terdapat pada usus halus. Oleh sebab itu obat ini harus diberikan dalam bentuk kapsul salut enterik. Kadar puncaknya akan dicapai dalam waktu satu setengah jam pada orang normal dan lima jam pada penderita anuri. Waktu eliminasi yang dibutuhkan oleh obat ini cukup lama, yaitu sekitar dua sampai dengan 4 hari. 1-5% pasien yang diberikan azithromisin mengalami efek samping seperti gangguan saluran cerna, sakit kepala, dan pusing, dengan efek yang lebih buruk termasuk perpanjangan QT dan torsades de pointes. Pada tahun 2012, FDA mengeluarkan peringatan untuk mempertimbangkan



risiko gangguan irama jantung yang fatal pada pasien dengan interval QT yang memanjang dengan blok atrioventrikular kronis. (Firth et al., 2020)

Interaksi Obat

Azitromisin bekerja dengan menghambat CYP3A4 sehingga menghasilkan metabolit yang menghambat enzim sitokrom P450 sehingga meningkatkan konsentrasi berbagai obat dalam serum, seperti teofilin, antikoagulan oral, siklosporin dan merilprednisolon (Chen et al., 2013).

B. Resistensi Makrolida dan Tetrasiklin

Makrolida merupakan golongan antibiotik memiliki spektrum luas meliputi bakteri gram positif, kokus gram negatif, bakteri intraseluler (*Chlamydia* dan *Rickettsia*). Bakteri gram negatif berbentuk basil secara umum bersifat resisten terhadap antibiotik ini. Penggunaan antibiotik oral lainnya, yaitu tetrasiklin dan makrolida, sebagai terapi alternatif. Dari jumlah tersebut, resistensi makrolida telah muncul dan memiliki signifikansi klinis. (Vivian, 2019).

Mutasi pada posisi A2058G dan A2059G pada gen 23S rRNA dari *Treponema pallidum subspecies pallidum* (TPA) telah dilaporkan memberikan resistensi klinis terhadap azitromisin. Mutasi A2059G tampaknya jarang terjadi di Amerika Utara, Eropa dan Asia, sedangkan mutasi A2058G tampaknya tersebar luas di daerah-daerah ini. Oleh karena itu, azitromisin tidak dapat



direkomendasikan sebagai alternatif BPG di negara-negara ini. (Šmajš D *et al.*,2015)

Tetrasiklin adalah antibiotik spektrum luas pilihan untuk melawan bakteri IMS. Resistensi terhadap tetrasiklin diberikan oleh mutasi gen 16S rRNA yang mempengaruhi posisi 965-967 (AGA965-967TTC) di *Helicobacter pylori* (Nonaka L *et al.*,2005) , 1058 (G1058C) di *Propionibacterium spp*(Ross JI *et al.*,1998) .926–928 (AGA926-928GGA, AGC, TTC) dan 939 (A939C) di *Helicobacter pylori* (Dadashzadeh K *et al.*2014.,Gerrits *et al*, 2002) . Mutasi ini menyebabkan perubahan konformasi situs pengikatan tetrasiklin yang dikaitkan dengan resistensi. Beberapa penelitian telah melaporkan tidak adanya titik mutasi pada gen 16S rRNA DNA TPA dalam sampel dari Asia (Xiao *et al*, 2016., Wu B-RR *et al*,2014). Di Eropa, surveilans untuk resistensi doksisisiklin telah dievaluasi hanya di Italia dan Spanyol, masing-masing, 53 kasus dan 62 kasus, dan tidak ada titik mutasi yang terdeteksi pada gen ini di negara-negara ini (Giacani L *et al*, 2018 ., Fernandez-Naval C *et al*, 2019)

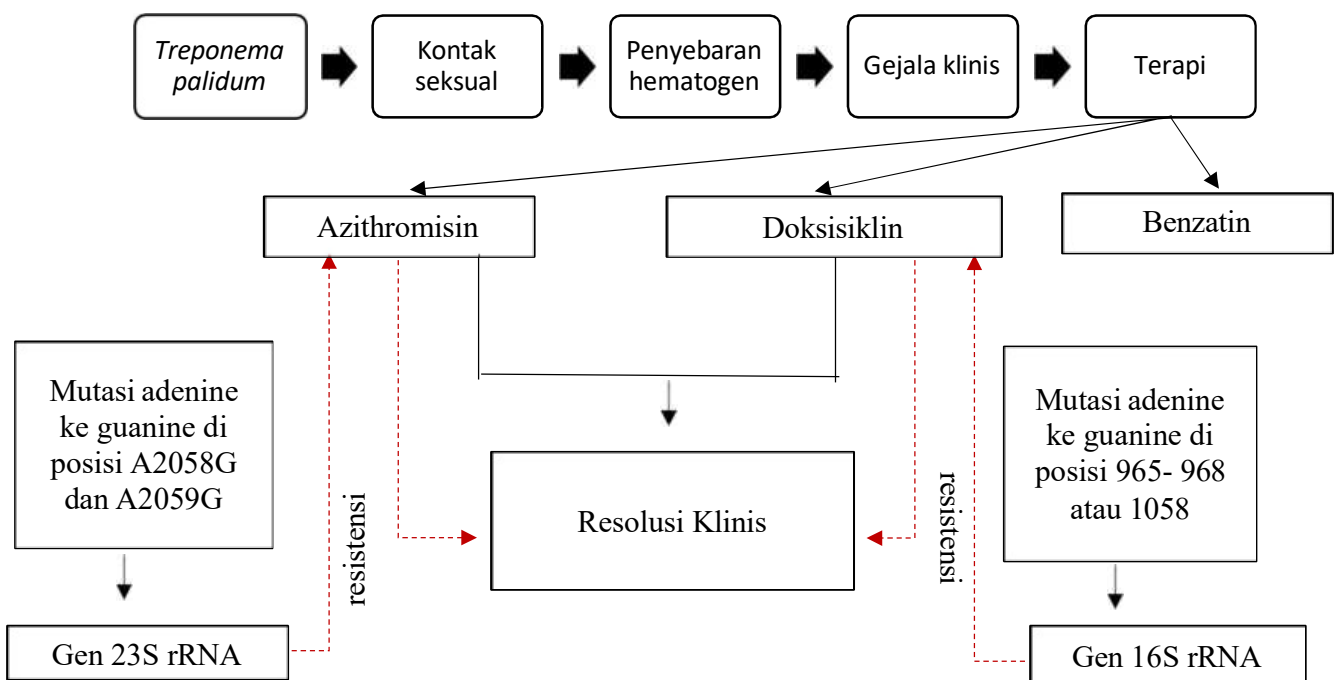
Di Prancis, penggunaan doksisisiklin untuk mengobati sifilis meningkat antara tahun 2013 dan 2017, yang disebabkan karena terganggunya rantai pasokan BPG (24-26). Perkembangan PrEP untuk mencegah transmisi penularan HIV juga menyebabkan peningkatan jumlah kasus baru IMS bakteri, termasuk sifilis (Montano *et al*, 2019., CDC STI 2015). Namun, doksisisiklin telah terbukti menurunkan kejadian infeksi klamidia dan, pada tingkat yang lebih



rendah, sifilis, bila digunakan untuk pencegahan pasca pajanan (PeP) (Molina *et al*, 2018).

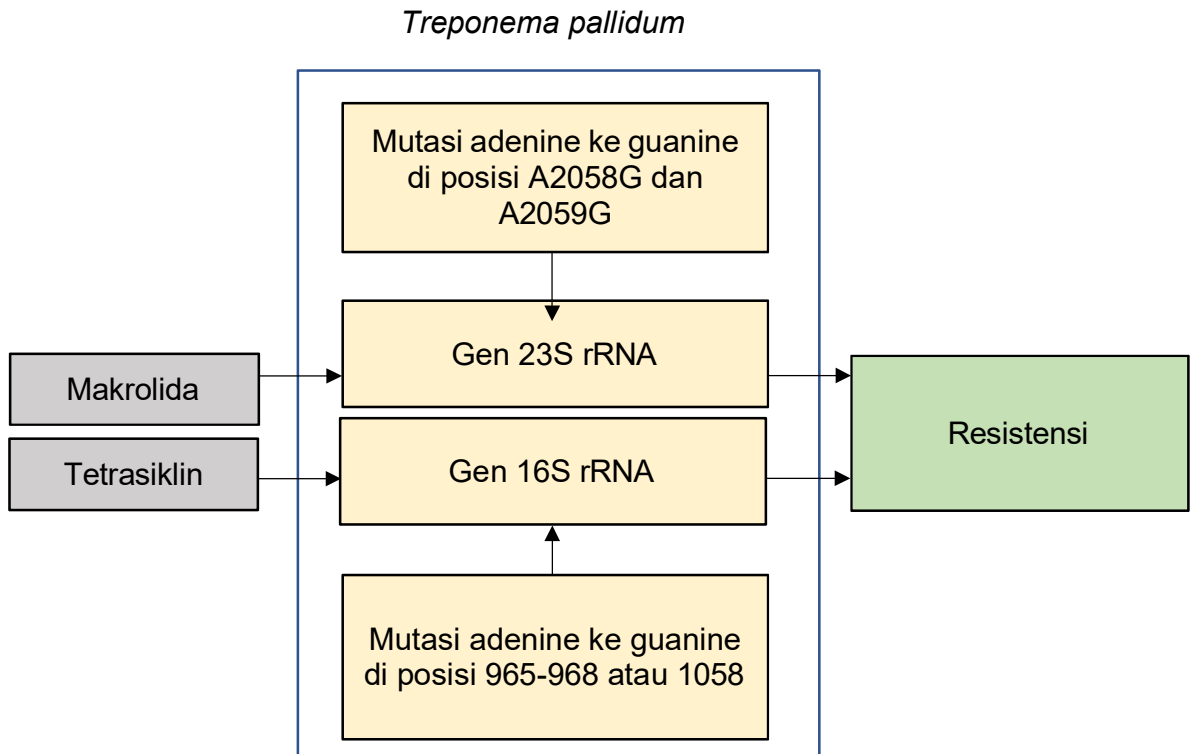
Oleh karena itu sangat penting untuk menyelidiki kemungkinan keberadaan mekanisme molekuler yang dapat mengarah pada pengembangan resistensi doksisisiklin pada strain TPA yang beredar di Indonesia.

C. Kerangka Teori






D. Kerangka Konsep



Variabel bebas : 

Variabel tergantung 

Variabel antara : 

E. Hipotesis Penelitian

Adanya mutasi gen 16SrRNA terhadap doksisisiklin dan gen 23SrRNA terhadap azitromisin pada penderita Sifilis.



F. Definisi Operasional

1. Sifilis adalah penyakit infeksi sistemik kronik yang disebabkan oleh *spirochaete*, *Treponema pallidum* subspecies Pallidum dan ditandai dengan pemeriksaan serologis (CLIA) positif
2. *Chemiluminescence Immuno Assay* (CLIA) adalah sebuah tipe immunoassay yang merupakan sebuah tes biokimia yang mengukur konsentrasi suatu substansi dalam cairan, biasanya berupa serum darah atau air seni dengan melihat reaksi antibodi terhadap antigennya
3. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) adalah pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi keberadaan material genetik dari sel, bakteri, atau virus.
4. *Azyhtromisin* adalah antibiotik spektrum sedang yang bersifat bakteriostatik (menghambat pertumbuhan kuman) yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50.
5. Doksisisilin adalah antibiotik yang menghambat sintesis protein dengan berikatan ke sub-unit ribosom 30S dan juga ke 50S.
6. Mutasi Gen adalah perubahan urutan nukleotida DNA. Pada *Treponema pallidum* terjadi perubahan dari A □ G



7. Resistensi adalah tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya