



Terapi Sifilis Terkini

Ummi Rinandari, Endra Yustin Ellista Sari

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sifilis adalah penyakit menular seksual yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Treponema pallidum*. Penularan sifilis biasanya melalui kontak seksual dengan pasangan terinfeksi, kontak langsung dengan lesi terinfeksi, transfusi, dan jarum suntik. Sifilis dapat disembuhkan pada tahap awal infeksi, tetapi apabila tidak mendapat pengobatan adekuat dapat menjadi infeksi sistemik dan berlanjut ke fase laten. Pengobatan sifilis yang efisien sangat penting untuk mengontrol sifilis secara efektif.

Kata kunci: Penyakit menular seksual, sifilis, terapi

ABSTRACT

Syphilis is a sexually transmitted disease caused by a bacterial infection, *Treponema pallidum*. Transmission of syphilis is usually through sexual contact with an infected partner, direct contact with infected lesions, transfusions, and injection needles. Syphilis can be cured in the early stages of infection, but if it is not given adequate treatment it can become a systemic infection and progress to the latent phase. Efficient syphilis treatment is essential to control syphilis effectively. **Ummi Rinandari, Endra Yustin Ellista Sari. Current Syphilis Therapy.**

Keywords: Sexually transmitted disease, syphilis, therapy

PENDAHULUAN

Sifilis adalah penyakit menular seksual yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Treponema pallidum*. Sifilis mempunyai sifat perjalanan penyakit yang kronik, dapat menyerang semua organ tubuh, menyerupai berbagai penyakit (*great imitator disease*), memiliki masa laten yang asimtomatik, dapat kambuh kembali, dan dapat ditularkan dari ibu ke janin yang menyebabkan sifilis kongenital.¹

Sifilis tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Insidens sifilis di dunia meningkat bervariasi menurut letak geografik. Berdasarkan *Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR)* terdapat 5,6 juta kasus sifilis pada laki-laki dan perempuan usia 15-49 tahun.² Setelah menurun pada tahun 2000, jumlah kasus sifilis di Amerika Serikat meningkat dan sekarang melebihi 55.000 kasus baru setiap tahun. Terdapat 30.644 kasus sifilis primer dan sekunder pada tahun 2017, meningkat 76% sejak tahun 2013. Kasus sifilis kongenital sebanyak 918 kasus, meningkat 154% dibandingkan tahun 2013.³

Penularan sifilis biasanya melalui kontak

seksual dengan pasangan terinfeksi, kontak langsung dengan lesi terinfeksi, transfusi, dan jarum suntik. Sifilis juga meningkatkan risiko penularan dan transmisi virus *human immunodeficiency virus (HIV)*.^{1,4,5} Sifilis dapat disembuhkan pada tahap awal infeksi, tetapi apabila tidak mendapat pengobatan adekuat dapat menjadi infeksi sistemik dan berlanjut ke fase laten.^{1,4} Gejala penyakit sifilis sangat berkurang sejak ditemukannya penisilin pada tahun 1940-an.³ Pengobatan sifilis yang efisien sangat penting untuk mengontrol sifilis secara efektif.^{6,7}

Pedoman pengobatan sifilis terbaru antara lain dari pedoman *The International Union Against Sexually Transmitted Diseases (IUSTI)* dari Eropa,⁸ *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* dari Amerika Serikat,⁹ dari Inggris,¹⁰ pedoman *World Health Organization (WHO)*⁵ dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.¹¹ Menurut berbagai pedoman tersebut modalitas terapi sifilis berdasarkan stadium. Terapi sifilis terdiri dari terapi lini pertama dan terapi alternatif pada kondisi tertentu seperti kehamilan dan alergi.^{1,5,8-11} Sampai saat ini penisilin masih merupakan

antibiotik yang paling efektif, apabila regimen pengobatan lini pertama tidak dapat diberikan, dapat diberikan terapi alternatif sebagai pengganti.^{5,12}

Pemilihan terapi sifilis penting karena *T. pallidum* dapat menetap dalam cairan serebrospinal (CSS) dan akuos humor yang sulit diakses oleh beberapa jenis obat; *T. pallidum* juga sulit dikultur dalam media buatan, sehingga tidak ada *gold standard* untuk menilai penyembuhan, oleh sebab itu harus berdasarkan perubahan titer serologi sifilis.^{7,12} Regimen terapi sifilis masih kontroversial, terutama pada populasi tertentu dan penilaian respons terapi berdasarkan serologi masih menjadi tantangan.⁷

Tinjauan pustaka ini membahas mengenai terapi sifilis berdasarkan stadium, terapi neurosifilis, sifilis kardiovaskular, ibu hamil dan sifilis kongenital, serta peranan hasil pemeriksaan serologi sifilis terhadap terapi.

SIFILIS

Sifilis pertama kali ditemukan setelah penjelajah Eropa kembali dari Amerika pada

Alamat Korespondensi email: ummirinandari@gmail.com

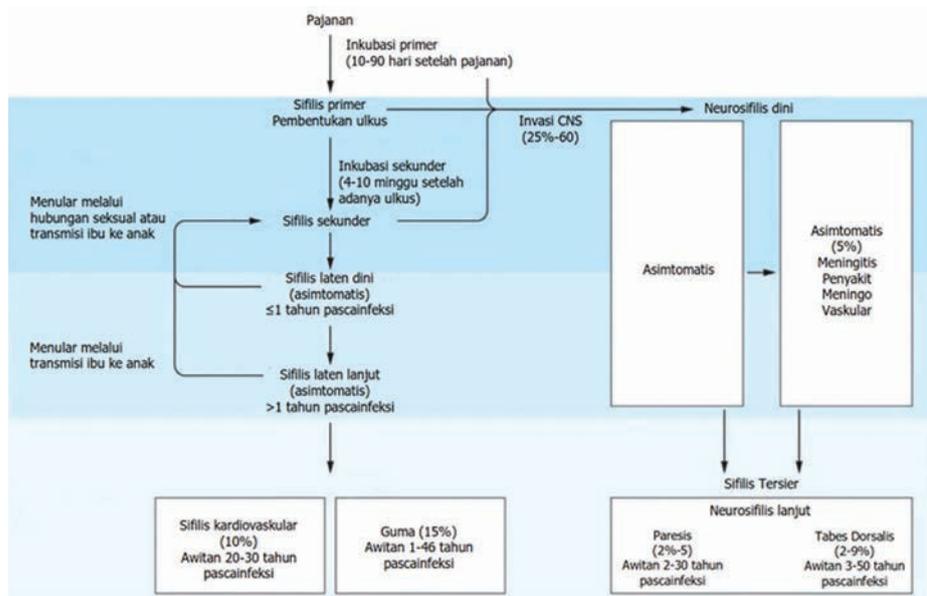


akhir abad ke-15. Penyakit ini muncul pertama kali di daerah Mediteranian dan secara cepat menjadi endemik, hingga kini sifilis telah

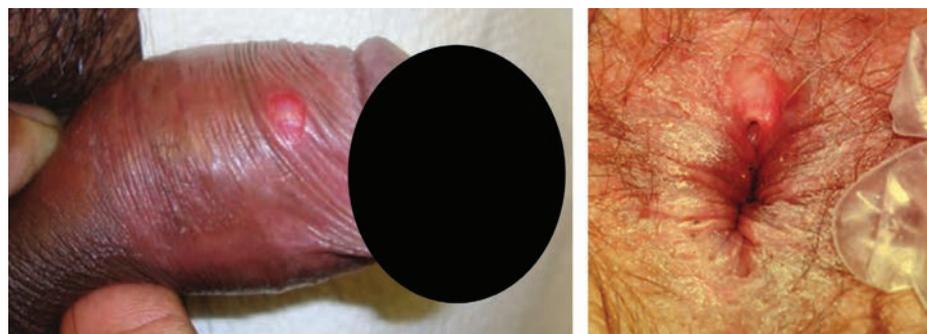
menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas selama lebih dari 500 tahun.² Awalnya sifilis disebut *Italian disease* (penyakit

Italia), *French disease* (penyakit Perancis) karena disebarkan oleh pasukan Perancis yang kembali dari invasi Eropa. Pada 1530, nama sifilis pertama kali digunakan oleh dokter dan penyair Italia Girolamo Fracastoro sebagai judul puisinya yang menggambarkan kerusakan akibat penyakit sifilis di Italia. *Treponema pallidum* pertama kali diidentifikasi oleh Fritz Schaudinn dan Erich Hoffmann pada 1905.¹³

Belum ada data insidens sifilis secara spesifik, namun menurut *World Bank Economic* prevalensi sifilis di negara berpenghasilan tinggi sebesar 0,2% dan sekitar 0,3%-1,3% pada negara berpenghasilan rendah sampai sedang.² Insidens sifilis di Indonesia sebesar 0,61%.¹⁴ Jumlah kasus sifilis di Jawa Tengah tahun 2017 sebanyak 181 kasus.¹⁵



Gambar 1. Perjalanan penyakit sifilis¹⁶



Gambar 2. Ulkus sifilis pada penis (kiri).⁴ Ulkus sifilis pada perianal (kanan).¹⁸



Gambar 3. Ruam sifilis sekunder di telapak tangan dan kaki¹⁴



Gambar 4. Kondiloma lata perivulva dan perianal pada sifilis sekunder¹⁴

Perjalanan penyakit sifilis bervariasi (Gambar 1).⁵ Sifilis terdiri dari beberapa stadium yang diklasifikasikan menurut gejala dan waktu sejak infeksi awal (Tabel 1). Penentuan stadium yang tepat penting karena dapat menilai sejauh mana infeksi *T. pallidum* serta untuk menentukan durasi terapi.¹² Sifilis dibagi menjadi sifilis stadium dini dan lanjut pada orang dewasa dan sifilis kongenital pada bayi. Sifilis stadium dini terbagi menjadi sifilis primer, sekunder, dan laten dini, sedangkan yang termasuk sifilis stadium lanjut adalah sifilis laten lanjut dan sifilis tersier (gumma, sifilis kardiovaskular, ataupun neurosifilis).^{1,4,10}

Sekitar 50-75% pasien yang berkontak dengan lesi sifilis baik primer maupun sekunder akan terinfeksi sifilis.⁴ Diagnosis sifilis stadium dini menandakan bahwa infeksi *T. pallidum* terjadi pada tahun sebelumnya. Sifilis stadium lanjut menunjukkan manifestasi infeksi yang terjadi lebih dari 1 tahun, bahkan beberapa dekade setelah infeksi awal.¹² Sifilis stadium lanjut tidak menular dan terdiri atas stadium laten lanjut dan sifilis tersier.⁴

A. Stadium Primer

Setelah masa inkubasi 10-90 hari, di lokasi inokulasi *T. pallidum* akan muncul makula merah gelap yang kemudian menjadi papul.⁵ Papul biasanya soliter. Papul tersebut kemudian menjadi ulkus atau *chancre* yang berulserasi di bagian tengah.^{1,4,10} Ulkus dapat menetap selama 1-6 minggu jika tidak diterapi, ulkus hilang setelah terapi 1-2 minggu dan sembuh tanpa sikatrik.^{1,4,17}



B. Stadium Sekunder

Pada stadium sekunder muncul manifestasi penyakit sistemik. Temuan pertama ruam makula *copper-colored*, makulopapular, simetris di tubuh dan ekstremitas.^{1,8} Biasanya menyerang telapak tangan dan telapak kaki serta folikel rambut yang menyebabkan alopesia.¹⁰ Ruam umumnya simetris dan tidak gatal.⁵ Ruam tidak gatal (*roseola sifilitika* 2-3 bulan setelah *onset* ulkus),^{8,10,19} Lesi anular

terjadi di wajah orang berkulit gelap dan kondiloma lata di area kulit yang hangat dan lembab.¹

C. Sifilis Laten

Sifilis laten merupakan sifilis dengan hasil serologi positif (seroreaktif) tanpa gejala klinis infeksi *treponemal* baik sifilis primer, sekunder, maupun tersier.^{5,9,8} Sifilis laten merupakan keadaan asimtomatik yang

biasanya berkembang dari sifilis sekunder yang sembuh spontan 3-12 minggu setelah infeksi.¹⁰ Diagnosis sifilis laten membutuhkan pemeriksaan CSS untuk menyingkirkan neurosifilis dini.¹

Sifilis laten dini terjadi pada periode 1 tahun pertama setelah infeksi.^{1,8,9} Menurut *Center for Disease Control (CDC)* sifilis laten dini adalah pasien yang memiliki sifilis laten dan sekaligus

Tabel 1. Stadium sifilis^{1,4-6,8-11,16,17,19}

Stadium	Waktu	Gejala dan Manifestasi Klinis	Keterangan
Sifilis stadium dini (terjadi dalam 1 tahun setelah infeksi) Terdiri dari stadium primer, stadium sekunder dan laten dini			
Primer	(10-90 hari) rerata 3 minggu (21 hari) ^{4,11}	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ulkus atau <i>chancre</i> tidak nyeri, pada genitalia eksterna, uretra, perineum, anus, vagina, serviks, rektum orofaring/rongga mulut, bibir, tangan, dapat asimtomatik ■ Ulkus diameter beberapa milimeter sampai 2 sentimeter, biasanya soliter, tepi teratur, batas tegas, ada indurasi, dasar bersih ■ Ulkus dapat juga multipel, nyeri, purulen dan ekstragenital^{1,5,10,17} ■ Limfadenopati regional: kenyal dan tidak nyeri 	Ulkus biasanya hilang spontan, namun penyebaran diseminasi spiroketa terjadi selama stadium ini
Sekunder	2-12 minggu ^{4,11}	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gejala sistemik: malaise, demam subfebril, nyeri tenggorokan, mialgia ■ Gejala luas termasuk makula kemerahan, demam, sakit kepala, faringitis, limfadenopati, dapat asimtomatik^{16,19,6} ■ Lesi kulit polimorf: makula, eritema, makulopapula, papuloskuamosa, likenoid, kondiloma lata, <i>patchy alopecia</i> ■ Distribusi lesi umumnya generalisata, bilateral dan mengenai kedua telapak tangan dan kaki ■ Lues maligna: Lesi berkrusta, papula atau plak berskuama yang mengalami nekrosis ■ Alopesia areata atau totalis ■ Lesi pada mukosa <i>mucous patches</i>: lidah dan sudut mulut ■ Uveitis, retinitis, otitis, meningitis, hepatitis, glomerulonefritis ■ Splenomegali, periostitis, artritis, glomerulonefritis.^{8,19} ■ Limfadenopati regional atau generalisata 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gejala awal: makula merah pucat pada tubuh, berdiameter 0,5-1,5cm (<i>roseola sifilitika</i>) biasanya pada tubuh dan ekstremitas ■ Makula diskrit berbatas tidak tegas, muncul pada telapak tangan, kaki, dahi, dan tidak gatal. ■ Kondiloma lata (lesi keabu-abuan) dapat terlihat pada mukosa genital
Sifilis laten (asimtomatik dengan temuan normal pada pemeriksaan fisik dan tes serologi reaktif)			
Laten dini	Terjadi < 1 tahun	Tidak ada (asimtomatik)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Terdapat riwayat atau serologis terbukti sifilis (peningkatan titer nontreponemal \geq 4 kali lipat atau serokonversi tes <i>treponemal</i>), terjadi kontak seksual dengan penderita sifilis tahap awal atau hanya kontak seksual dalam 12 bulan terakhir (dari kontak seksual pertama) ■ Menular melalui kontak seksual
Laten lanjut	Diagnosis sifilis >1 tahun setelah infeksi atau durasi yang tidak diketahui	Tidak ada (asimtomatik)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dianggap sifilis laten lanjut jika tidak memenuhi kriteria untuk sifilis laten dini dan bila durasi infeksi tidak diketahui ■ Tes serologi <i>treponemal</i> perlahan menurun, dapat sangat rendah sampai negatif ■ Tidak lagi menular lewat kontak seksual, tapi dapat ditularkan melalui plasenta ke janin
Sifilis tersier (neurosifilis, sifilis kardiovaskular, dan guma) Terjadi >1 tahun hingga beberapa dekade setelah infeksi primer			
Neurosifilis (infeksi sistem saraf pusat oleh <i>T. pallidum</i> , terdapat neurosifilis dini atau lanjut)			
Neurosifilis dini	Terjadi <1 tahun setelah infeksi awal, biasanya dalam waktu beberapa minggu setelah terpapar	Biasanya melibatkan meningen dan pembuluh darah: meningitis, abnormalitas saraf kranial, penyakit meningoovaskular atau <i>stroke</i>	Dapat terjadi bersamaan dengan sifilis primer ataupun sekunder
Neurosifilis lanjut	Terjadi >1 tahun setelah infeksi awal, bahkan beberapa dekade setelah infeksi primer	Biasanya melibatkan otak dan sumsum tulang belakang: paresis, demensia, atau tabes dorsalis	Lebih jarang ditemukan pada periode ini
Sifilis kardiovaskular	10-30 tahun	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aneurisma aorta (terutama aorta torakalis) ■ Keterlibatan sistem kardiovaskular termasuk dilatasi aorta, regurgitasi aorta, atau stenosis ostium 	Penyakit kardiovaskular sering terjadi karena vaskulitis vasa vasorum pada aorta toraksika asenden
Gumma	1-46 tahun	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lesi dapat berupa berupa nodul, plak ■ Terbentuk gumma (lesi granulomatosa) pada kulit, mukosa, tulang, atau di dalam organ 	
Keadaan <i>Serofast</i>	Mengikuti terapi	Tidak ada, pasien mencapai kesembuhan klinis	Antibodi nontreponemal tidak ditemukan, namun tidak secara sempurna kembali ke nonreaktif



terinfeksi sifilis untuk pertama kalinya pada tahun yang sama.⁹ Kriteria lain antara lain adanya serokonversi atau peningkatan titer tes nontreponemal sebesar 4 kali lipat atau lebih selama 2 minggu lebih; tidak ada gejala sifilis primer ataupun sekunder yang tegas atau pasangan seks terbukti memiliki sifilis primer, sekunder, atau sifilis laten dini.⁸ Selain itu, sifilis laten dini dapat diasumsikan pada pasien dengan uji treponemal dan nontreponemal reaktif serta kemungkinan paparan infeksi dalam 12 bulan sebelumnya.⁹

Sifilis laten lanjut terjadi lebih dari 1 tahun setelah infeksi pertama atau hasil tes serologi sifilis positif tanpa gejala klinis dalam rentang waktu di atas 1 tahun.^{1,8} Sekitar 25% sifilis laten akan berlanjut menjadi sifilis tersier, yang dapat mengenai sistem organ sampai 30 tahun atau lebih setelah infeksi pertama.⁵

Sifilis tersier dapat terjadi sekitar 20-40 tahun setelah infeksi pertama pada pasien yang tidak diterapi.¹⁰ Sifilis tersier muncul dengan banyak gejala klinis. Manifestasi utamanya adalah penyakit neurologi (neurosifilis), penyakit kardiovaskular (kardiosifilis), dan sifilis benigna laten atau gumma.¹ Menurut CDC, sifilis tersier mengacu pada gumma dan kardiovaskular, namun bukan neurosifilis.⁹

D. Neurosifilis

Neurosifilis dapat terjadi pada setiap stadium infeksi sifilis, bahkan pada beberapa bulan pertama. Neurosifilis pada tahap awal memberikan gambaran asimtomatik tanpa gejala klinis, namun didapatkan abnormalitas CSS.¹⁰ Abnormalitas CSS yang biasa ditemukan antara lain sel darah putih 10-100/mm³ (hampir sebagian besar limfosit), protein 50-100 mg/dL, dan adanya antibodi reaktif

non-treponemal (*Rapid Plasma Reagin (RPR)/ Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)*).¹

Manifestasi neurosifilis umumnya dapat berupa sifilis meningoovaskular, paresis generalisata, dan tabes dorsalis.^{1,10} Manifestasi neurologis dini meliputi perubahan status mental, meningitis, *stroke*, disfungsi saraf kranial, kelainan saraf auditori, abnormalitas oftalmik (seperti uveitis, retinitis, otitis, dan papila edema), dan kelainan okular.^{5,8,9} Neurosifilis dini meningoovaskular dengan gejala arteritis fokal menyebabkan infeksi meningeal atau infark, disertai gejala prodromal lainnya seperti nyeri kepala, ketidakstabilan emosional, dan insomnia.¹⁰

Neurosifilis lanjut terjadi 10-30 tahun atau lebih setelah infeksi dan ditandai dengan tabes dorsalis dan paresis generalisata.^{5,8,9} Pada

Tabel 2. Terapi sifilis dini

Terapi Sifilis Primer, Sifilis Sekunder, dan Sifilis Laten Dini					
Holmes ¹	IUSTI (2014) ⁵	CDC (2015) ⁹	UK (2015) ¹⁰	WHO (2016) ⁵	KEMENKES RI (2016) ¹¹
BPG 2,4 juta unit IM, dosis tunggal. Alternatif: ■ Seftriakson 1 g IV/IM per hari selama 10 hari ■ Tetrasiklin 4x500 mg ■ Doksisisiklin* 2x100 selama 14 hari ■ Azitromisin 1g atau 2 gr PO dosis tunggal. Pasien HIV dan hasil pemeriksaan CSS normal: BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu selama 3 minggu	BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal Terapi lini kedua: PP 600.000 unit IM per hari selama 10-14 hari Alternatif: ■ Doksisisiklin* 2x100 mg PO selama 14 hari ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal Gangguan perdarahan: ■ Seftriakson 500 mg-1 g SC/IV per hari selama 10 hari ■ Doksisisiklin* 2x100 mg PO selama 14 hari ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal Ibu Hamil: Lini pertama: BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal. Lini kedua: PP 600.000 unit IM per hari, selama 10-14 hari	BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal Alternatif ■ PP 600.000 unit IM per hari selama 10-14 hari ■ Seftriakson 1 g-2 g SC/IV per hari selama 10 hari ■ Doksisisiklin* 2x100 mg per hari PO selama 14 hari ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal ■ Hamil dan Alergi Penisilin: ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal Bayi dan anak-anak: BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal, maksimal 2,4 juta unit Pasien HIV: BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal	BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal Alternatif: ■ PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 10 hari ■ Doksisisiklin* 2x100 mg PO per hari selama 14 hari ■ Seftriakson 500 mg IM per hari selama 10 hari ■ Amoksisilin 4x500 mg PO ditambah Probenesid 4x500 mg selama 14 hari ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal atau Azitromisin 500 mg per hari selama 10 hari ■ Eritromisin 4x500 mg PO selama 14 hari Ibu hamil: BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal pada trimester I dan II. Ketika terapi dimulai pada trimester III, ditambahkan dosis kedua BPG 2,4 juta unit IM setelah 1 minggu / hari ke-8 Alternatif: ■ PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 10 hari ■ Amoksisilin 4x500 mg PO ditambah Probenesid 4x500 mg PO selama 14 hari ■ Seftriakson 500 mg IM sekali sehari selama 10 hari ■ Eritromisin 4x500 mg PO selama 14 hari ■ Azitromisin 500 mg PO sekali sehari selama 10 hari	■ BPG G 2,4 juta unit IM, dosis tunggal atau ■ PP 1,2 juta unit IM, 10 -14 hari Alternatif: ■ Doksisisiklin* 2x100 mg PO selama 14 hari atau ■ Seftriakson 1g IM sekali sehari, selama 10-14 hari, atau ■ Azitromisin 2 g dosis tunggal PO Ibu Hamil: ■ BPG 2,4 juta unit IM dosis tunggal atau ■ PP 1,2 juta unit IM sekali sehari selama 10 hari Alternatif: ■ Eritromisin 4x500 mg PO selama 14 hari atau ■ Seftriakson 1 g IM sekali sehari selama 10-14 hari atau ■ Azitromisin 2 g PO dosis tunggal	BPG G 2,4 juta unit IM, dosis tunggal Alternatif: ■ PP 1,2 juta unit IM, 10 -14 hari ■ Doksisisiklin* 2x100 mg PO selama 30 hari Ibu Hamil dan Alergi Penisilin: ■ Desentisasi ■ Eritromisin 4x500 mg PO selama 30 hari

BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena

*Tidak boleh diberikan kepada ibu hamil/menyusui atau anak berumur kurang dari 12 tahun



paresis generalisata terjadi kehilangan neuron kortikal, penurunan ingatan dan kemampuan kognitif perlahan, mudah lupa, ketidakstabilan emosional, perubahan kepribadian, psikosis, bahkan demensia dalam 10-20 tahun

setelah infeksi pertama.^{1,10} Pada 15-25 tahun setelah infeksi pertama, neurosifilis dapat mengakibatkan tabes dorsalis dengan gejala inflamasi kolumna spinal dorsalis/radix, nyeri seperti kilat, arefleksia, parestesia, ataksia

sensoris, *charcot's joint*, *malperforans*, atrofi optik, dan perubahan pupil (misalnya, pupil *Aryll Robertson*).¹⁰

Tabel 3. Terapi sifilis laten lanjut

Terapi Sifilis Laten Lanjut					
Holmes ¹	IUSTI (2014) ³	CDC (2015) ⁹	UK (2015) ¹⁰	WHO (2016) ²	KEMENKES RI (2016) ¹¹
PG 2,4 juta unit IM sekali seminggu selama 3 minggu	BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu, dalam 3 dosis, interval 1 minggu Terapi Lini Kedua: PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 17-21 hari Alternatif: Doksisiklin* 2x100 mg per hari PO selama 21-28 hari Alergi penisilin: ■ Desensitisasi ■ Doksisiklin* 2x100 mg per hari PO selama 21-28 hari	BPG 7,2 juta unit total, dalam 3 dosis. Per dosis 2,4 juta unit IM interval 1 minggu Alergi Penisilin: ■ PP 600.000 unit sekali sehari selama 10-14 hari ■ Doksisiklin* 2x100 mg selama 28 hari ■ Tetrasiklin 500 mg selama 28 hari Ibu hamil: BPG 2,4 juta unit IM diberikan 1 minggu setelah dosis inisial Alternatif: Desensitisasi dan diterapi dengan penisilin (Tetrasiklin dan Doksisiklin* kontraindikasi pada trimester kedua dan ketiga) Bayi dan anak-anak: BPG 50.000 unit/kg IM dalam 3 dosis dengan interval 1 minggu (total 150.000 unit/kg, dosis maksimal 7,2 juta unit)	BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu selama 3 minggu (3 dosis) Alternatif: ■ PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 14 hari ■ Doksisiklin* 2x100 mg PO selama 28 hari ■ Amoksisilin 3x2 g PO ditambah probenesid 4x500 selama 28 hari	■ BPG G 2,4 juta unit IM sekali per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari) atau ■ PP 1,2 juta unit sekali sehari selama 20 hari Alternatif: ■ Doksisiklin* 2x100 PO selama 30 hari Ibu hamil: ■ BPG 2,4 juta unit IM per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari) ■ PP 1,2 juta unit IM sekali sehari selama 20 hari Alternatif: ■ Eritromisin 4x500 mg PO selama 30 hari	BPG 2,4 juta unit, IM 3 dosis, interval 1 minggu Alternatif: ■ PP 600.000 unit sekali sehari selama 10-14 hari ■ Doksisiklin* 2x100 mg PO selama 30 hari ■ Seftriakson 1g IM sekali sehari, selama 10-14 hari Hamil dan Alergi Penisilin: ■ Desensitisasi ■ Doksisiklin* 2x100 PO selama 30 hari

BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena
*Tidak boleh diberikan kepada ibu hamil/menyusui atau anak berumur kurang dari 12 tahun

Tabel 4. Terapi neurosifilis dan sifilis okuler

Terapi Neurosifilis dan Sifilis Okuler					
Holmes ¹	IUSTI (2014) ³	CDC (2015) ⁹	UK (2015) ¹⁰	WHO (2016) ²	KEMENKES RI (2016) ¹¹
■ Penisilin G kristal dalam akua 18-24 juta unit IV sekali sehari selama 10-14 hari ■ PP 2,4 juta unit IM ditambah probenesid 4x500 mg PO selama 10-14 hari Alergi penisilin: ■ Desensitisasi penisilin bila dirawat inap dengan mempersiapkan tatalaksana anafilaksis ■ Seftriakson 1 atau 2 gr IV selama 10-14 hari	Neurosifilis, sifilis okuler dan Sifilis aurikular Terapi Lini Pertama: ■ Penisilin G kristal dalam akua 18-24 juta unit IV per hari. Pemberian 3-4 juta unit setiap 4 jam, selama 10-14 hari Terapi Lini Kedua: ■ Seftriakson 1-2 g IV per hari selama 10-14 hari ■ PP 1,2-2,4 juta unit IM sekali sehari ditambah probenesid 4x500 mg selama 10-14 hari Alergi Penisilin: Desensitisasi diikuti terapi lini pertama	Penisilin G kristal dalam akua, dosis 18-24 juta unit per hari, IV dosis 3-4 juta unit setiap 4 jam selama 10-14 hari. Alternatif: PP 2,4 juta unit IM sekali sehari ditambah Probenesid 4x500 mg PO selama 10-14 hari Sifilis tersier dengan hasil pemeriksaan CSS normal: BPG total 7,2 juta unit IM diberikan 3 dosis. Tiap dosis 2,4 juta unit dengan interval 1 minggu Hamil dan Alergi Penisilin: Desensitisasi	■ PP 1,8-4 juta unit IM sekali sehari ditambah probenesid 4x500 mg PO selama 14 hari ■ BPG 10,8-14,4 g sekali sehari diberikan 1,8-2,4 g IV setiap 4 jam selama 14 hari Alternatif: ■ Doksisiklin* 2x100 mg PO selama 28 hari ■ Amoksisilin 3x2 g PO ditambah probenesid 4x500 mg PO selama 28 hari ■ Seftriakson 2 g IM/IV sekali sehari selama 10-14 hari Catatan: pemberian semua antibiotik antitreponema untuk neurosifilis harus disertai steroid; 40-60 mg selama tiga hari dimulai sejak 24 jam sebelum memulai terapi antibiotik.	Terapi neurosifilis dan sifilis okuler sama dengan terapi sifilis laten lanjut ■ BPG G 2,4 juta unit IM sekali per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari) atau ■ PP 1,2 juta unit sekali sehari selama 20 hari Alternatif: ■ Doksisiklin* 2x100 PO selama 30 hari Ibu hamil: ■ BPG 2,4 juta unit IM per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari) ■ PP 1,2 juta unit IM sekali sehari selama 20 hari Alternatif: Eritromisin 4x500 mg PO selama 30 hari	Hamil dan Alergi Penisilin: Desensitisasi

BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena
*Tidak boleh diberikan kepada ibu hamil/menyusui atau anak berumur kurang dari 12 tahun



Tabel 5. Terapi sifilis kardiovaskular dan sifilis gummatosa

Terapi Sifilis Kardiovaskular dan Sifilis Gummatosa					
Holmes ¹	IUSTI (2014) ⁸	CDC (2015) ⁹	UK (2015) ¹⁰	WHO (2016) ⁵	KEMENKES RI (2016) ¹¹
<p>Terapi sifilis kardiovaskular sama dengan terapi sifilis laten lanjut</p> <p>BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu selama 3 minggu</p>	<p>Terapi sifilis kardiovaskular sama dengan terapi sifilis laten lanjut</p> <p>BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu, dalam 3 dosis, interval 1 minggu</p> <p>Terapi Lini Kedua: PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 17-21 hari</p> <p>Alternatif: Doksisiklin* 2x100 mg per hari PO selama 21-28 hari</p> <p>Alergi penisilin: Desensitisasi Doksisiklin* 2x100 mg per hari PO selama 21-28 hari</p>	<p>Terapi sifilis kardiovaskular sama dengan terapi sifilis laten lanjut</p> <p>BPG 7,2 juta unit total, dalam 3 dosis. Per dosis 2,4 juta unit IM interval 1 minggu</p> <p>Alergi Penisilin: ■ PP 1,2 juta unit sekali sehari selama 10-14 hari ■ Doksisiklin* 2x100 mg selama 28 hari ■ Tetrasiklin 500 mg selama 28 hari</p> <p>Ibu hamil: BPG 2,4 juta unit IM diberikan 1 minggu setelah dosis inisial</p> <p>Alternatif: Desensitisasi dan diterapi dengan penisilin (Tetrasiklin dan Doksisiklin kontraindikasi pada trimester kedua dan ketiga)</p> <p>Bayi dan anak-anak: BPG 50.000 unit/kg IM dalam 3 dosis dengan interval 1 minggu (total 150.000 unit/kg, dosis maksimal 7,2 juta unit)</p>	<p>Terapi sifilis kardiovaskular sama dengan terapi sifilis laten lanjut</p> <p>BPG 2,4 juta unit IM sekali seminggu (3 dosis)</p> <p>Alternatif: ■ PP 600.000 unit IM sekali sehari selama 14 hari ■ Doksisiklin* 2x100 mg PO selama 28 hari Amoksisilin 3x2 g PO ditambah probenesid 4x500 selama 28 hari</p> <p>Catatan: pemberian semua antibiotik antitreponema untuk sifilis kardiovaskular harus disertai steroid; 40-60 mg selama tiga hari dimulai sejak 24 jam sebelum memulai terapi antibiotik.</p>	<p>Terapi sifilis kardiovaskular sama dengan terapi sifilis laten lanjut</p> <p>■ BPG G 2,4 juta unit IM sekali per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari) atau</p> <p>■ PP 1,2 juta unit sekali sehari selama 20 hari</p> <p>Alternatif: ■ Doksisiklin* 2x100 mg PO selama 30 hari</p> <p>Ibu hamil: ■ BPG 2,4 juta unit IM per minggu selama 3 minggu berturut-turut (jarak antar injeksi maksimal 14 hari)</p> <p>■ PP 1,2 juta unit IM sekali sehari selama 20 hari</p> <p>Alternatif: Eritromisin 4x500 mg PO selama 30 hari</p>	<p>Hamil dan Alergi Penisilin: Desensitisasi</p>

BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena
*Tidak boleh diberikan kepada ibu hamil/menyusui atau anak berumur kurang dari 12 tahun

Tabel 6. Terapi sifilis kongenital

Terapi Sifilis Kongenital				
Holmes ¹	IUSTI (2014) ⁸	CDC (2015) ⁹	UK (2015) ¹⁰	WHO (2016) ⁵
<p>Terbukti/kemungkinan tinggi Sifilis Kongenital:</p> <p>■ Penisilin G kristal dalam akua 100.000-150.000 unit/kg/hari diberikan dalam dosis terbagi 50.000 unit/kg IV per 12 jam selama 7 hari pertama kelahiran dan setiap 8 jam untuk hari berikutnya hingga total 10 hari, atau</p> <p>■ PP 50.000 unit/kg IM sekali sehari selama 10 hari</p> <p>Terduga/Mungkin Sifilis Kongenital:</p> <p>■ Penisilin G kristal dalam akua 100.000-150.000 unit/kg/hari diberikan dalam dosis terbagi 50.000 unit/kg IV per 12 jam selama 7 hari pertama kelahiran dan setiap 8 jam untuk hari berikutnya hingga total 10 hari, atau</p> <p>■ PP 50.000 unit/kg IM sekali sehari selama 10 hari</p> <p>■ BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal</p> <p>Kemungkinan kecil sifilis kongenital: BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal</p>	<p>Terapi Lini Pertama: BPG 150.000 unit/kg IV per hari selama 10-14 hari (diberikan 6 kali sehari setiap 4 jam)</p> <p>Jika CSS normal: ■ BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal hingga dosis maksimal dosis dewasa 2,4 juta unit, atau</p> <p>■ PP 50.000 unit/kg IM per hari selama 10-14 hari</p>	<p>Terbukti/kemungkinan tinggi Sifilis Kongenital:</p> <p>■ Penisilin G kristal dalam akua 100.000-150.000 unit/kg/hari diberikan dalam dosis terbagi 50.000 unit/kg IV per 12 jam selama 7 hari pertama kelahiran dan setiap 8 jam untuk hari berikutnya hingga total 10 hari, atau</p> <p>■ PP 50.000 unit/kg IM sekali sehari selama 10 hari</p> <p>Terduga/Mungkin Sifilis Kongenital Penisilin G kristal dalam akua 100.000-150.000 unit/kg/hari diberikan dalam dosis terbagi 50.000 unit/kg IV per 12 jam selama 7 hari pertama kelahiran dan setiap 8 jam untuk hari berikutnya hingga total 10 hari, atau</p> <p>■ PP 50.000 unit/kg IM sekali sehari selama 10 hari</p> <p>■ BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal</p> <p>Kemungkinan kecil sifilis kongenital: BPG 50.000 unit/kg IM dosis tunggal Bila lebih dari 1 hari tidak disuntik, seluruh terapi harus diulang secara penuh</p>	<p>Terapi Lini Pertama: Benzil penisilin sodium dalam akua 60-90 mg/kg sekali sehari IV (dibagi dalam dosis 30 mg/kg per 12 jam untuk 7 hari pertama kelahiran dan per 8 jam untuk hari selanjutnya hingga 10 hari</p> <p>Alternatif: PP 50.000 unit/kg sekali sehari IM selama 10 hari</p>	<p>Terbukti sifilis kongenital atau bayi yang secara klinis normal namun ibu memiliki sifilis yang tidak diterapi atau diterapi yang tidak adekuat atau sifilis yang tidak diobati regimen penisilin:</p> <p>■ Penisilin G kristal dalam akua 100.000-150.000 U/kg/hari IV selama 10-15 hari</p> <p>■ PP 50.000 U/kg/hari IM selama 10-15 hari</p> <p>Catatan</p> <p>■ Dilakukan pengawasan ketat saat pengobatan</p> <p>■ Pada bayi dengan klinis normal dan ibu memiliki sifilis yang telah diterapi dengan adekuat tanpa adanya tanda reinfeksi, WHO menyarankan untuk mengakhiri monitoring</p>

BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena



Gambar 6. Pupil Argyll Robertson pada neurosifilis¹⁸

E. Sifilis Kardiovaskular

Sifilis kardiovaskular menimbulkan manifestasi setelah periode laten 15-30 tahun.¹ Sifilis kardiovaskular hanya bergejala dan terjadi pada 10% pasien.¹⁰ Manifestasi klinisnya berupa aneurisma aorta, insufisiensi aorta, regurgitasi aorta, stenosis arteri koroner, dan yang paling jarang adalah miokarditis.^{1,8,9} Aneurisma aorta sebagian besar pada toraksika.⁸ Aorta asenden merupakan tempat predileksi dilatasi dan regurgitasi katup aorta. Selain itu, pasien juga kadang mengeluh nyeri substernal, dapat terjadi gagal jantung, stenosis ostium koroner, angina, dan aneurisma.¹⁰

F. Gumma

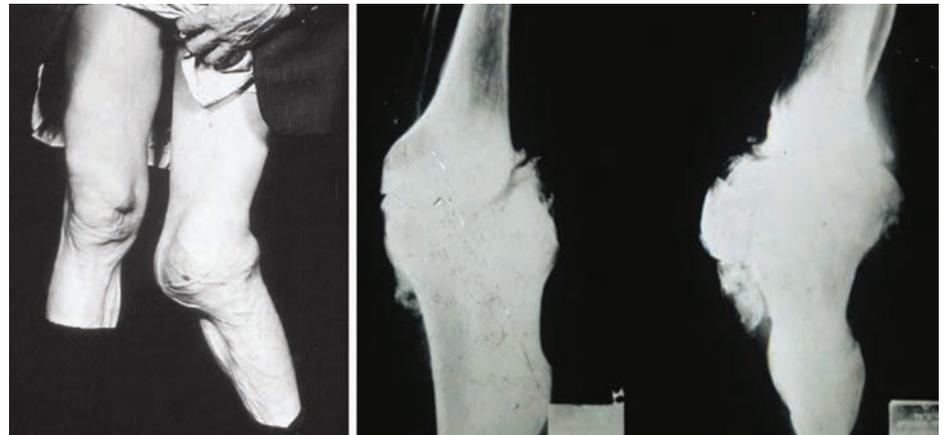
Gumma atau sifilis gummatosa atau disebut juga sifilis laten benigna merupakan proses inflamasi granulomatosa yang bisa menghancurkan jaringan. Sebagian besar lesi muncul di kulit dan tulang, namun dapat terjadi di mukosa dan beberapa visera, otot, dan struktur okuler.^{1,8-10} Menurut *United Kingdom National Guidelines* sifilis gummatosa dapat muncul mulai dari 1 tahun hingga 46 tahun setelah terinfeksi sifilis, rata-rata sekitar 15 tahun.⁸

Gejala biasanya berupa lesi gumma inflamasi yang destruktif, dapat terjadi pada seluruh organ, biasanya mengenai tulang dan kulit.¹⁰ Manifestasi klinis gumma berupa nodul, plak atau ulkus, dapat juga berupa lesi dengan nekrosis sentral.^{8,9} Sifilis gummatosa terdiri dari dua bentuk yaitu lesi nodular atau nodul ulseratif dan gumma soliter. Lesi nodular atau nodul ulseratif yaitu lesi nodular berupa nodul indurasi yang bervariasi ukurannya dan berwarna merah kecoklatan. Predileksi umumnya pada wajah, area skapula, dan ekstremitas. Jika nodul berlanjut akan membentuk nodul ulseratif. Gumma soliter terjadi pada jaringan subkutan yang kemudian secara sekunder melibatkan kulit, umumnya terdapat pada bokong, bahu, dahi, dan kulit kepala yang apabila menjadi nekrotik ditandai dengan *cold abscess*.¹

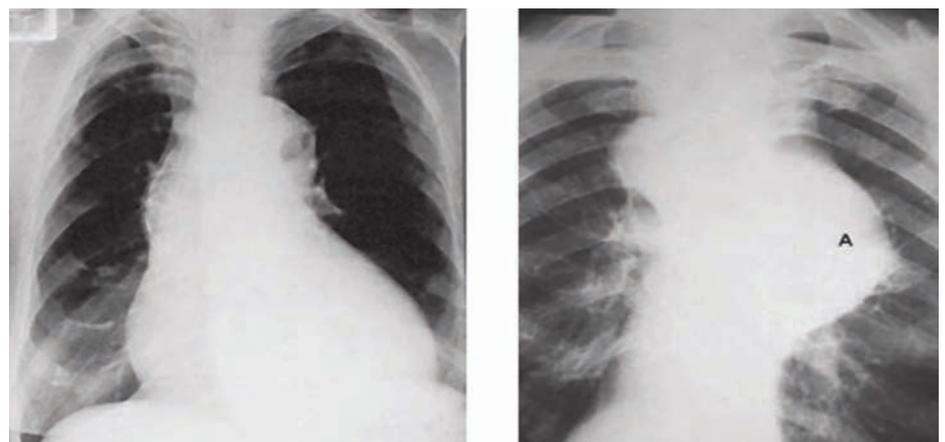
G. Sifilis pada Kehamilan dan Kongenital

Pada ibu hamil penderita sifilis, *T. pallidum* dapat ditransmisikan dari ibu ke janin melalui pembuluh darah kapiler plasenta. Manifestasi klinis sifilis pada ibu hamil berupa *Adverse*

Pregnancy Outcomes (APOs) yang terdiri dari *stillbirth*, kematian dini pada janin, bayi berat lahir rendah, prematur, kematian neonatal, infeksi pada bayi baru lahir (bayi dengan serologi reaktif).²⁰ Sifilis pada kehamilan



Gambar 5. Tabes dorsalis. Charcot's joints pada lutut (kiri). Gambaran radiologi charcot's joint (kanan)¹⁸



Gambar 7. Sifilis kardiovaskular. Gambaran radiologi menunjukkan dilatasi aorta dengan kalsifikasi linear di dinding aorta asenden (kiri). Aneurisma aorta asenden (ditunjukkan huruf A) (kanan)¹⁸



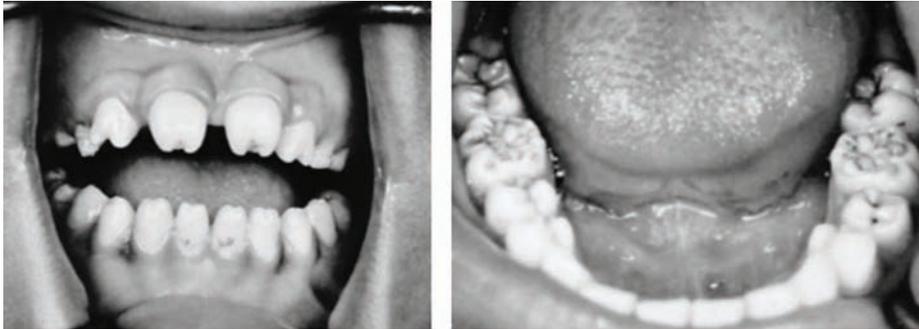
Gambar 8. Sifilis gummatosa melibatkan tulang rawan septum nasal (kiri).¹ Kerusakan tulang rawan hidung dan tulang akibat gumma (kanan).⁴



memberikan manifestasi yang sama dengan infeksi sifilis umum; mayoritas wanita hamil yang didiagnosis sifilis berada dalam tahap asimtomatis. Gejala sifilis pada kehamilan

juga dibedakan berdasarkan stadium, yaitu sifilis primer, sifilis sekunder, dan sifilis tersier. Ibu hamil terinfeksi sifilis stadium laten, tetap berpotensi menularkan infeksi pada janin.

Sifilis primer ataupun sekunder yang tidak mendapat penatalaksanaan selama kehamilan akan 100% berefek pada janin, 50% kehamilan dalam kondisi ini akan menghasilkan kelahiran prematur atau kematian perinatal.²¹



Gambar 9. Gigi Hutchinson (kiri) dan molar mulberi (kanan)¹

Sifilis laten dini pada kehamilan yang tidak diterapi dapat menyebabkan prematuritas atau kematian perinatal sekitar 40%.¹ Sepuluh persen janin yang lahir dari ibu dengan sifilis lanjut yang tidak diterapi menunjukkan tanda-tanda infeksi kongenital dan angka kematian perinatal meningkat hingga sepuluh kali lipat.²¹ Kendati sifilis jarang dapat ditularkan secara seksual setelah lebih dari dua tahun terinfeksi, wanita sifilis yang tidak diterapi dapat tetap infeksius terhadap janin yang dikandungnya hingga beberapa tahun lamanya.²¹

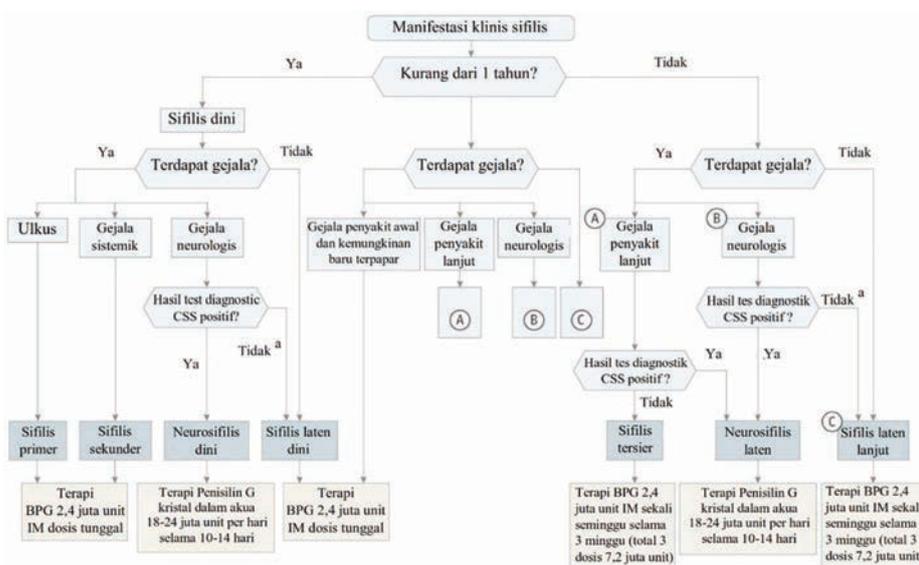


Gambar 10. Sifilis kongenital lanjut dengan gumma pada dahi dan skalp.¹⁸

Manifestasi umum sifilis kongenital adalah kematian janin dalam kandungan atau persalinan prematur pada trimester kedua atau ketiga, oleh sebab itu pemeriksaan serologis sifilis harus dilakukan pada semua ibu hamil. Bayi yang lahir dari ibu dengan serologi sifilis positif harus diperiksa gejala dan tanda sifilis kongenital dini. Tanda infeksi sifilis kongenital lanjut pada anak berusia lebih dari 2 tahun meliputi peradangan mata, telinga, dan sendi. Penting diingat bahwa banyak infeksi sifilis pada tidak memiliki gejala dan tanda khas.⁵

Sifilis kongenital dibagi menjadi stadium dini (kurang dari dua tahun) dan stadium lanjut (lebih dari dua tahun). Manifestasi sifilis kongenital dini yang tersering berupa ruam bulosa, rinitis hemoragik (*bloody snuffles*), laringitis, limfadenopati generalisata, hepatosplenomegali, kelainan tulang (periostitis dan osteokondritis), kondiloma lata, fisura perioral, glomerulonefritis, kelainan neurologis (meningitis), dan mata korioretinitis.^{5,10}

Manifestasi sifilis kongenital lanjut berupa keratitis interstitial, *Clutton's joints*, gigi *Hutchinson* dan molar mulberi, *rhagades* (fisura perioral), arkus palatal tinggi, tuli sensorineural, penonjolan mandibula, penebalan sternoklavikula, deformitas *saddle nose*, dan keterlibatan neurologis. Dapat pula terjadi tanda menyerupai gumma pada orang dewasa yang akibat inflamasi kronis dan persisten.¹⁰



Gambar 11. Algoritma yang disarankan untuk terapi sifilis. Keterangan: BPG: Benzatin penisilin G/Benzatin benzil penisilin G (BBPG), PP: Penisilin prokain/prokain benzil penisilin, CSS: cairan serebrospinal, IM: Intramuskuler, PO: Per oral, SC: *Sub Cutan*, IV: Intravena. a: beberapa klinisi akan mengobati pasien sifilis yang memiliki gejala neurologis sebagai neurosifilis meskipun hasil tes diagnostik CSS negatif.



Pada sebagian besar kasus sifilis dengan infeksi HIV gejala sifilis tidak berbeda dengan pasien HIV negatif, pada beberapa kasus dapat ditemukan ulkus genital multipel, lebih berat dan lebih lama sembuh atau persisten; ulkus oral luas; manifestasi kulit berupa lues maligna, lesi gumma pada testis dan jaringan subkutan, lesi sklerodermiformis, keratoderma, nodul dan erupsi menyerupai rubela.²²

TERAPI SIFILIS

Pengobatan sifilis berdasarkan stadium klinis (Tabel 2-6). Penisilin adalah lini pertama terapi untuk semua stadium.⁴ Terapi sifilis pada pasien HIV positif dan HIV negatif tidak berbeda.^{4,8-10} Terapi sifilis berdasarkan pada stadium infeksi dan apakah terdapat bukti keterlibatan sistem saraf pusat (Gambar 11).⁷

A. Penisilin Parenteral

Efektivitas penisilin untuk terapi sifilis telah ditentukan berdasarkan pengalaman klinis jauh sebelum uji klinis; rekomendasi penggunaannya kini tidak hanya berdasarkan uji klinis dan studi observasi, namun juga berdasarkan pengalaman bertahun-tahun.¹⁹

Treponema pallidum masih sensitif terhadap penisilin, suatu agen antimikroba yang menarget sintesis dinding sel bakteri. Belum ada laporan kasus resistensi penisilin selama lebih dari 60 tahun.²³ Penisilin parenteral telah menjadi terapi lini pertama untuk sifilis baik stadium dini maupun stadium laten karena waktu paruh golongan penisilin yang lama, sehingga efek *treponemicidal* menjadi lebih panjang, namun perlu diperhatikan risiko alergi penisilin yang mencapai 10%.⁷

Penisilin parenteral merupakan obat pilihan pada semua stadium sifilis. Preparat penisilin yang digunakan, yaitu benzatin penisilin G (BPG)/ benzatin benzil penisilin G (BBPG), penisilin prokain (PP)/ prokain benzil penisilin, dan penisilin G kristal dalam aqua. Dosis dan durasi terapi tergantung stadium dan manifestasi klinis. Terapi sifilis laten lanjut dan sifilis tersier memerlukan durasi terapi yang lebih lama.¹⁹

Benzatin penisilin G atau disebut juga benzatin benzil penisilin G merupakan bahan alami dari *Penicillium notatum* mengandung cincin *thiazolidone* yang tersambung dengan cincin beta laktam. Benzatin penisilin G memiliki efek bakterisidal terhadap berbagai macam bakteri

dan telah direkomendasikan untuk terapi sifilis selama lebih dari 70 tahun.²⁴ Benzatin penisilin G bekerja menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui penghambatan transpeptidase yang akan menghentikan pertumbuhan dan kembang biak bakteri. Efek samping Benzatin penisilin G antara lain gatal pada kulit, yang bisa menyebabkan erupsi makulopapular, dermatitis eksfoliatif, urtikaria, reaksi *serum-sickness* (demam, edema, nyeri sendi, dan kelemahan seluruh tubuh), kolitis pseudomembranosa, dan reaksi *Jarisch-Herxheimer*.²⁴

Benzatin penisilin G untuk sifilis dini menghasilkan tingkat kesembuhan tinggi dan tingkat terapi ulang rendah. Tingkat kegagalan terapi BPG sekitar 5%.⁷ Efektivitas BPG lebih baik dibandingkan regimen nonpenisilin.²⁵ Pada sifilis stadium laten jumlah penelitian yang membuktikan keberhasilannya tidak sebanyak pada stadium dini, namun tetap dinilai sebagai terapi terbaik jika dibandingkan dengan golongan lain seperti doksisiklin, seftriakson, eritromisin, dan modalitas terapi lain.⁷

Obat jenis lain yang masih satu golongan, yaitu PP atau prokain benzil penisilin, tidak jauh berbeda dari BPG. Perbedaan utama adalah PP dapat menembus sawar darah otak dan berakumulasi dalam CSS dibandingkan BPG yang memiliki kemampuan menembus sawar otak yang rendah. Penisilin prokain bertahan dalam darah selama 4 jam, kemudian akan terurai selama 15-20 jam.¹³

Kemampuan menembus sawar darah otak ini membuat PP memiliki efektivitas tinggi untuk neurosifilis, namun kelemahannya adalah memerlukan lebih dari satu tempat injeksi, sehingga dapat menyebabkan ketidaknyamanan pasien akibat nyeri dan dibutuhkan tambahan probenesid 4 kali sehari selama penggunaan PP.⁷ Penggunaan probenesid bertujuan untuk meningkatkan dan mempertahankan kadar penisilin plasma karena mekanisme urikosurik dan agen penghambat tubuler renal yang dimiliki probenesid.¹³

B. Doksisiklin

Doksisiklin merupakan terapi alternatif untuk sifilis pada pasien dengan alergi golongan penisilin. Doksisiklin bekerja menghambat pengikatan kompleks t-RNA-AA pada ribosom,

sehingga metabolisme mikroorganisme akan terganggu dan menghasilkan efek bakterisida. Doksisiklin dinilai cukup efektif untuk sifilis stadium dini, sebagai terapi alternatif pada kasus yang tidak dapat diobati dengan penisilin. Beberapa penelitian menyatakan pasien yang diterapi dengan doksisiklin memberikan respons serologis 270-400 hari setelah terapi.¹³

Dosis doksisiklin yang sering digunakan adalah 2x100 mg sehari selama 14 hari atau bisa lebih pada sifilis laten. Dengan tingkat keberhasilan serokonversi mencapai 83-100% doksisiklin juga efektif menangani penyakit menular seksual lainnya.^{26,27} Doksisiklin lebih murah dan mudah didapat dibandingkan penisilin, lebih mudah digunakan karena sediaan oral, namun penggunaan rutin selama 14 hari membuat doksisiklin rawan gagal jika kepatuhan penggunaan obat tidak terjaga, dibandingkan golongan penisilin yang hanya menggunakan dosis tunggal.^{26,7}

Pemberian doksisiklin kontraindikasi pada ibu hamil, sehingga pada pasien yang alergi penisilin dapat diberikan golongan eritromisin, seftriakson, ataupun azitromisin.⁵ Beberapa efek samping doksisiklin yang perlu diperhatikan antara lain fotosensitif dan gangguan pencernaan.²⁸

C. Seftriakson

Seftriakson merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki absorpsi oral buruk dan waktu paruh sekitar 4,6 jam. Pada tahun 1970-1980-an sudah dimulai penelitian manfaat seftriakson pada pasien sifilis dengan tingkat keberhasilan berkisar 65-100%.¹³ Cara kerja bakterisida seftriakson adalah dengan menghambat enzim transpeptidase.¹³ Seftriakson memiliki nilai toleransi paling tinggi dibandingkan antibiotik golongan lain.¹³

Beberapa studi mengenai seftriakson untuk sifilis dini menunjukkan efikasi yang sebanding dengan penisilin. Penelitian tersebut menggunakan dosis parenteral 1-2 gram sekali sehari selama 10-15 hari dengan tingkat respons serologis 65%-100%.^{29,30} Seftriakson juga terbukti memiliki kelebihan dalam mengobati berbagai bentuk neurosifilis bahkan pada pasien asimtomatis.²⁸ Gagal terapi paling banyak diamati pada pasien HIV koinfeksi sifilis laten.^{7,30} Terapi sifilis dengan



seftriakson memerlukan beberapa dosis parenteral harian, lebih rumit, dan mahal daripada BPG dosis tunggal, namun memiliki kelebihan dapat menangani infeksi menular seksual penyerta.⁷

D. Azitromisin

Azitromisin merupakan derivat eritromisin, bekerja dengan menghambat perkembangan ribosom, sehingga pembentukan asam amino penting dalam pertumbuhan bakteri akan terhambat. Azitromisin dan eritromisin digunakan sebagai terapi sifilis alternatif jika ditemukan alergi golongan penisilin.³¹

Uji klinis menunjukkan bahwa azitromisin oral (dosis tunggal 1-2 g) efektif untuk terapi sifilis dini.²⁵ Munculnya mutasi *T. pallidum* resisten azitromisin menyebabkan terbatasnya kegunaannya.^{23,32} Azitromisin memiliki risiko efek samping gastrointestinal 5 kali lipat dibandingkan BPG.^{7,33}

Penggunaan azitromisin sebagai terapi sifilis tunggal tidak terlalu direkomendasikan karena tingginya angka resistensi yang menyebabkan kegagalan terapi, selain itu harganya juga mahal di beberapa negara, harga azitromisin di Brazil lebih mahal dibandingkan BPG dan lebih sulit didapat.^{7,34} Telah dilaporkan resistensi terhadap azitromisin khususnya pada strain *T. Pallidum* yang berisi mutasi A2058G atau A2059G mengakibatkan kegagalan pengobatan klinis, sehingga dinyatakan azitromisin sudah tidak direkomendasikan sebagai alternatif pengobatan sifilis pada banyak negara dan wilayah.^{35,36}

MONITORING RESPONS TERAPI

Penilaian respons terapi sifilis tergantung tes serologi. Tingkat penurunan titer serologis dipengaruhi banyak faktor, seperti riwayat sifilis sebelumnya, stadium infeksi, nilai dasar

titer serologis, status imun, dan terapi yang diterima. Pasien yang mendapat terapi sifilis dipantau dengan uji nontreponemal.^{37,38}

Tabel 7. Tes serologi sifilis^{5,26,39}

Tes treponemal untuk mendeteksi antibodi spesifik terhadap infeksi <i>T. Pallidum</i>
<i>Treponema Pallidum</i> Haemagglutination Assay (TPHA)
<i>Treponema Pallidum</i> Particle Agglutination Assay (TPPA)
Fluorescent <i>Treponema</i> Antibody Absorbed (FTA-Abs)
Enzyme Immunoassay (EIA)
Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Chemiluminescence Assay (CIA)
Tes nontreponemal yang merupakan penanda tidak langsung untuk mengukur respons imun pejamu terhadap infeksi <i>T. Pallidum</i>
Rapid Plasma Reagin (RPR)
Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST)
Unheated Serum Reagin (USR)

A. Tes Treponemal

Tes treponemal mendeteksi antibodi terhadap komponen antigen spesifik *T. pallidum*.^{5,26,39} Antigen tes ini treponema atau fragmennya, secara langsung mendeteksi infeksi *T pallidum*, namun tidak dapat membedakan antara sifilis dan infeksi treponematosi lain karena memiliki struktur antigen hampir sama.^{4,40} Titer antibodi treponemal sebaiknya tidak digunakan untuk menilai respons terapi; hampir semua pasien dengan uji treponemal reaktif akan tetap reaktif seumur hidupnya, tanpa melihat terapi yang diperoleh atau aktivitas penyakitnya.^{1,4,19} Jika pengobatan sifilis dilakukan pada saat sifilis awal, dapat menjadi nonreaktif dalam 2 tahun, namun hanya pada 10% kasus.⁴⁰

B. Tes Nontreponemal

Tes nontreponemal mendeteksi antibodi terhadap antigen reagin kardiopalin-kolesterol-lesitin nonspesifik yang dihasilkan oleh pejamu akibat respons terhadap infeksi sifilis.^{5,26,39} Tes serologi nontreponemal, seperti VDRL atau

RPR, digunakan untuk memantau respons terapi karena berkorelasi dengan aktivitas penyakit dan hasilnya harus dilaporkan secara kuantitatif. Untuk menilai respons terhadap pengobatan harus digunakan tes serologis yang sama, karena tes nontreponemal yang berbeda tidak dapat dibandingkan.⁷

Tes serologis nontreponemal kuantitatif harus diulang pada 1, 3, 6, 12, dan 24 bulan sesudah pengobatan. Titer serologi harus dibandingkan dengan titer saat mulai pengobatan. Terapi dianggap berhasil jika penurunan titer tes serologi nontreponemal hingga 4 kali lipat (seperti penurunan dari 1:32 ke 1:8) dalam 6-12 bulan sesudah terapi untuk sifilis primer dan sekunder.⁹ Titer tes nontreponemal biasanya turun setelah terapi dan menjadi nonreaktif seiring waktu, namun pada beberapa orang, antibodi ini dapat persisten untuk waktu yang lama, dinamakan reaksi *serofast*.¹⁹ VDRL menjadi nonreaktif pada 97% pasien sifilis primer dan 77% pasien sifilis sekunder dalam 2 tahun pasca-terapi.⁷ Respons serologis terhadap terapi pada sifilis primer atau sekunder adalah jika titer VDRL turun sekitar 4 kali lipat setelah 3 bulan dan 8 kali lipat setelah 6 bulan. Respons serologis yang optimal ditemukan pada terapi penisilin.⁷ Titer VDRL mungkin tidak turun pada pasien sifilis laten lanjut dan tetap reaktif pada tingkat rendah (<1:8) selama bertahun-tahun setelah pengobatan adekuat; hasil reaktif tetap didapatkan pada 50% kasus sifilis laten lanjut pada tahun kedua setelah pengobatan.⁴¹

Pada pasien sifilis primer yang telah diterapi adekuat, tes nontreponemal dari 60% pasien akan menjadi nonreaktif empat bulan setelah pengobatan dan pada 12 bulan setelah pengobatan hampir seluruh pasien menunjukkan hasil nonreaktif.¹¹ Pasien sifilis sekunder yang telah diterapi adekuat, titer

Tabel 8. Interpretasi hasil tes serologis sifilis dan tindakan⁴²

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, berapapun 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 ≥1:8	Sifilis laten lanjut Sifilis aktif / dini
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 infeksi baru	Terapi sesuai titer / stadium

Koinfeksi dengan HIV juga dapat berkontribusi terhadap ketidakpastian terapeutik karena pasien terinfeksi HIV mungkin mengalami tingkat respons serologis lebih lambat setelah terapi.⁴³



nontreponemal dapat tetap reaktif pada titer rendah sampai ≥ 5 tahun.⁴² Pada pasien sifilis laten lanjut, hasil tes nontreponemal dapat menjadi nonreaktif, meskipun tidak diberi terapi.⁴

Kesalahan interpretasi tes nontreponemal biasanya akibat kesulitan menentukan titer, berkaitan dengan jenis tes serologik yang dipakai atau sulit memastikan reaktifitas hasil tes. Kesalahan interpretasi umumnya terjadi karena menggunakan lebih dari 1 jenis tes nontreponemal dalam memantau hasil pengobatan.^{7,39}

Interpretasi hasil tes serologis sifilis dan tindakan yang harus diambil dapat dilihat pada **Tabel 8**. Hasil positif tes RPR perlu dikonfirmasi dengan TPHA/TPPA/TP Rapid. Jika hasil tes konfirmasi nonreaktif, dianggap reaktif palsu dan tidak perlu diterapi namun perlu dites ulang 1-3 bulan kemudian. Jika hasil tes konfirmasi reaktif, dilanjutkan dengan pemeriksaan RPR kuantitatif untuk menentukan titer sehingga dapat diketahui apakah termasuk sifilis aktif atau laten serta untuk memantau respons terhadap pengobatan.⁴²

Jika hasil RPR reaktif, TPHA reaktif, terdapat riwayat terapi sifilis dalam 3 bulan terakhir dan pada anamnesis tidak ada ulkus baru, pasien tidak perlu diterapi.^{11,42} Dilakukan diobservasi terhadap pasien dan tes diulang tiga bulan kemudian. Jika titer RPR tetap atau turun, tidak perlu diterapi lagi dan tes diulang tiga bulan kemudian. Apabila hasil RPR tidak reaktif atau reaktif rendah (*serofast*), pasien dinyatakan sembuh. Jika ditemukan titer naik, berikan terapi sebagai infeksi baru/sifilis aktif.⁴²

Jika hasil RPR reaktif, TPHA reaktif, dan tidak ada riwayat terapi sifilis dalam 3 bulan terakhir, perlu terapi sesuai stadium. Titer RPR $< 1:4$ (1:2

atau 1:4) dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis laten lanjut. Titer $> 1:8$ dapat diinterpretasikan dan diterapi sebagai sifilis aktif dan diterapi.⁴²

Tiga bulan setelah terapi dilakukan evaluasi titer RPR. Jika titer RPR turun 2 tahap (misal dari 1:64 menjadi 1:16) atau lebih, terapi dianggap berhasil. Ulangi evaluasi tiap tiga bulan 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.⁴²

Respons terhadap terapi nampaknya lebih berhubungan dengan stadium sifilis dan titer awal tes nontreponemal.⁴² Sifilis stadium dini cenderung mudah turun hingga 4 kali lipat dan menjadi negatif. Titer awal yang rendah cenderung sulit turun 4 kali lipat dibandingkan titer tinggi.⁹ Kriteria kegagalan pengobatan termasuk temuan berikut ini adalah: tanda dan gejala klinis sifilis persisten, berulang, atau memberat tanpa adanya infeksi ulang; peningkatan berkelanjutan (lebih dari 2 minggu) sebesar 4 kali lipat (dua pengenceran) titer tes nontreponemal (dengan asumsi digunakan tes yang sama); kegagalan penurunan empat kali lipat (dua pengenceran) pada titer tes nontreponemal dibandingkan titer awal setelah 6-12 bulan untuk sifilis laten primer, sekunder, atau laten dini, dan setelah 12-24 bulan untuk sifilis laten lanjut atau pada sifilis yang durasinya tidak diketahui.⁴¹

KOMPLIKASI TERAPI

Reaksi *Jarisch-Herxheimer* merupakan sindrom yang timbul 12 jam setelah terapi, selanjutnya akan hilang spontan dalam 24-36 jam.⁴ Reaksi ini merupakan efek samping signifikan yang dapat terjadi dengan terapi antibiotik sifilis apapun tetapi paling umum setelah penggunaan penisilin.^{7,44} Kejadiannya

pada 1/3 sampai 2/3 pasien sifilis primer dan sekunder yang diterapi penisilin.⁴ Manifestasi termasuk demam, ruam, malaise, sakit kepala lesi mukokutan, limfadenopati yang nyeri pada penekanan, nyeri tenggorokan, malaise, dan mialgia.^{47,44} terlihat pada 10% hingga 35% pasien dan biasanya sembuh sendiri. Reaksi *Jarisch-Herxheimer* bukan suatu reaksi hipersensitivitas melainkan adanya sitokin yang dicetuskan oleh lipoprotein *T. pallidum* yang mati, sehingga terapi penisilin tidak perlu dihentikan.⁴⁷ Reaksi ini diduga akibat pelepasan lipoprotein, sitokin, dan kompleks imun dari organisme yang mati.⁴⁴ Parasetamol atau ibuprofen dapat mengatasi keluhan.⁴

Reaksi alergi penisilin dapat berupa urtikaria, angioedema, atau syok anafilaksis.¹⁹ Syok anafilaksis memiliki gejala obstruksi saluran napas atas, bronkospasme, atau hipotensi.^{8,9,19} Terapinya epinefrin (adrenalin) 1:1000 IM, 0,5 mL dilanjutkan dengan antihistamin IM/IV (contohnya difenhidramin 10 mg) dan hidrokortison IM/IV 100 mg.^{19,16} Desensitisasi penisilin merupakan pilihan dalam situasi berikut: (1) neurosifilis pada orang dengan riwayat reaksi hipersensitivitas berat terhadap penisilin; (2) sifilis tersier pada semua pasien alergi penisilin; (3) semua stadium sifilis pada wanita hamil yang alergi penisilin; dan (4) sifilis kongenital pada bayi yang alergi penisilin.^{7,9}

SIMPULAN

Sifilis merupakan infeksi menular seksual disebabkan oleh *Treponema pallidum* sub spesies *pallidum*. Manifestasi klinis tergantung stadium primer, sekunder, laten, atau tersier. Terapi sifilis berdasarkan pada stadium klinis. Penisilin adalah lini pertama terapi untuk semua stadium. Selain sebagai alat diagnostik, tes serologis juga dapat digunakan sebagai *follow-up* respons terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sparling PF, Morton NS, Daniel MM, Bernardine PH. Clinical manifestations of syphilis. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserhain JN, eds. Sexually transmitted disease. 4th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 661-84.
2. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS One. 2015;10(12):9.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2017 [Internet]. [cited 2018 Nov 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm>.
4. Katz KA. Syphilis. In: Goldsmith Lowell A, Katz Stephen I, Gilchrist Barbara A, Paller Amy S, Leffell David J, Wolff Klaus, eds. Fitzpatrick dermatology in general medicine. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2469-92.
5. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Treponema Pallidum* (syphilis). Switzerland: World Health Organization; 2016. p. 1-48.
6. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on Syphilis. JAMA. 2003;290(11):1510-4.



7. Clement ME, Okeke L, Hicks CB. Treatment of syphilis. A systematic review. *JAMA*. 2014;312(8):1905-15.
8. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tzipora GS, Potocnik M. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J EADV*. 2014;28:1581-93.
9. Workowski KA, Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. *CDC MWR Recommendations and Reports*. 2015;64(3):34-48.
10. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthakar A, Stott C, et al. UK National guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2015;27(6):421-6.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional penanganan infeksi menular seksual. Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia; 2016 .p. 27-8.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*. 2015;64(3):34-49.
13. Dayan L, Ooi C. Syphilis treatment: Old and new. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(13):2271-80.
14. Djuanda A, Natahusada EC. Sifilis. In: Daili SF, Nilasari H, Indriatmi W, dkk, eds. *Infeksi menular seksual*. 5th Ed. Badan Penerbit FKUI: Jakarta; 2017.p.393.
15. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil kesehatan Jawa Tengah 2017. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2018 .p. 77.
16. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis using modern approaches to understand an old disease. *J of Clinical Invest*. 2011;121(12):4584-92.
17. James WD, Berger TG, Elston DM. Syphilis, yaws, bejel, and pinta. In: *Andrew's disease of the skin clinical dermatology*. 11th Ed. Canada: Elsevier; 2011 .p. 54-68.
18. Kinghorn GR, Omer R. Syphilis and congenital syphilis. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Eds. *Rook's textbook of dermatology*. 9th Ed. Blackwell Publishing: United Kingdom. 2016;29:3-35.
19. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(12):1-110.
20. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: Does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(2):56713.
21. Hitti J, Watts DH. Bacterial sexually transmitted infections in pregnancy. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, dkk, Eds. *Sexually transmitted diseases*. 4th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008.p.1542-55.
22. Rowawi R, Djayakusumah TS, Achdiat PA. Sifilis. In: Hidayati AN, Daili SF, Niode NJ, Indriatmi W, Budiono ES, Barakbah J, Eds. *Manifestasi dan tatalaksana kelainan kulit dan kelamin pada pasien HIV/AIDS*. Badan Penerbit FKUI:Jakarta; 2018 .p. 22-47.
23. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria Gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*. *Sex Transm Infect*. 2011;87(suppl2):39-43.
24. Bicillin LA. Penicillin G benzathine: Dosing, indications, interactions, adverse effects and more [Internet]. [cited 2018 Nov 8]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/bicillin-la-permapen-penicillin-g-benzathine-999573#0>.
25. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose Azithromycin vs Penicillin G Benzathine for The Treatment of Early Syphilis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1236-44.
26. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: A systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
27. Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):45-9.
28. Psomas KC, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, Le Moing V. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;42(1):15-9.
29. Psomas KC, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, Le Moing V. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect*. 2012;42(1):15-9.
30. Spornraft-Ragaller P, Abraham S, Lueck C, Meurer M. Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*. 2011;16(2):47-51.
31. Pastuszczak M, Wojas-Pelc A. Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: Selection of some practical issues, based on The European (IUSTI) and US (CDC) guidelines. *Postep Derm Alergol*. 2013;30(4):203.
32. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*. 2004;351(2):154-8.
33. Bai ZG, Wang B, Yang KH, Tian JH, Ma B, Liu YL, et al. Azithromycin vs benzathine penicillin G for early syphilis. *Int J STD AIDS* 2008;19(4):217-21.
34. Fredricks DN, Marrazzo JM. Azithromycin versus penicillin for early syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:18-33.
35. Chen XS, Yin YP, Wei WH, Wang HC, Peng RR, Zheng HP, et al. High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(10):975-9.
36. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(2):583-9.
37. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):157-68.
38. Sato NS. Serologic response to treatment in syphilis. *InTech*. 2016:109-122.
39. Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: Issues and challenges. *Adv Exp Med Biol*. 2014;808:51-64.
40. Rosana Y. Pemeriksaan laboratorium mikrobiologi infeksi menular seksual. In: Daili SF, Nilasari H, Indriatmi W, dkk, eds. *Infeksi menular seksual*. 5th Ed. Badan Penerbit FKUI: Jakarta; 2017 .p. 50-3.
41. Nayak S, Acharjya B. VDRL test and its interpretation. *Indian J Dermatol Venereol*. 2012;57(1):3.
42. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman tata laksana sifilis untuk pengendalian sifilis di layanan kesehatan dasar Indonesia. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Jakarta: Kemenkes RI; 2013 .p. 21-3.
43. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1615-22.
44. Yang CJ, Lee NY, Lin YH, Lee HC, Ko WC, Liao CH, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):976-9.