

Imunopatogenesis *Treponema pallidum* dan Pemeriksaan Serologi

Efrida, Elvinawaty

Abstrak

Sifilis adalah penyakit menular seksual yang sangat infeksius, disebabkan oleh bakteri berbentuk spiral, *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Penyebaran sifilis di dunia telah menjadi masalah kesehatan yang besar dengan jumlah kasus 12 juta pertahun. Infeksi sifilis dibagi menjadi sifilis stadium dini dan lanjut. Sifilis stadium dini terbagi menjadi sifilis primer, sekunder, dan laten dini. Sifilis stadium lanjut termasuk sifilis tersier (gumatus, sifilis kardiovaskular dan neurosifilis) serta sifilis laten lanjut. Sifilis primer didiagnosis berdasarkan gejala klinis ditemukannya satu atau lebih chancre (ulser). Sifilis sekunder ditandai dengan ditemukannya lesi mukokutaneus yang terlokalisir atau difus dengan limfadenopati. Sifilis laten tanpa gejala klinis sifilis dengan pemeriksaan nontreponemal dan treponemal reaktif, riwayat terapi sifilis dengan titer uji nontreponemal yang meningkat dibandingkan dengan hasil titer nontreponemal sebelumnya. Sifilis tersier ditemukan guma dengan pemeriksaan treponemal reaktif, sekitar 30% dengan uji nontreponemal yang tidak reaktif

Kata kunci: sifilis, *Treponema pallidum*, serologi

Abstract

Syphilis is a sexually transmitted disease that is highly infectious, caused by a spiral -shaped bacterium, Treponema pallidum subspecies pallidum. The spread of syphilis in the world has become a major health problem and the common, the number of 12 million cases per year. Infectious syphilis is divided into early and late-stage syphilis. Early-stage syphilis is divided into primary, secondary, and early latent. Advanced stage of syphilis include tertiary syphilis (gumatus, cardiovascular syphilis, and neurosyphilis) and late latent syphilis. Primary syphilis is diagnosed by clinical symptoms of the discovery of one or more chancre (ulcer). Secondary syphilis is characterized by the finding of localized mucocutaneous lesions or with diffuse lymphadenopathy. Latent syphilis without clinical symptoms of syphilis with a nontreponemal and treponemal reactive examination, history of syphilis therapy in nontreponemal test titer increased compared with the results of previous nontreponemal titers. Tertiary syphilis is found guma with reactive treponemal examination, approximately 30% of the non- reactive nontreponemal test

Keywords: *syphilis, Treponema pallidum, serologi*

Affiliasi penulis : Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Korespondensi : Efrida, email : efridasppk@yahoo.com Telp: 081266582970

PENDAHULUAN

Sifilis adalah penyakit menular seksual yang sangat infeksius, disebabkan oleh bakteri berbentuk spiral, *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Schaudinn dan Hoffmann pertama kali mengidentifikasi *Treponema pallidum* sebagai

penyebab sifilis pada tahun 1905. Schaudinn memberi nama organisme ini dari bahasa Yunani *trepo* dan *nema*, dengan kata *pallida* dari bahasa Latin.¹⁻³

Angka sifilis di Amerika terus menurun sejak tahun 1990, jumlahnya dibawah 40.000 kasus per tahun. *Center for Disease Control* (CDC) melaporkan hanya 11,2 kasus sifilis per 100.000 populasi pada tahun 2000 dan kasus ini terpusat di kota besar dan wilayah tertentu. Penyebaran sifilis di dunia telah menjadi masalah kesehatan yang besar dan umum, dengan jumlah kasus 12 juta per-tahun.⁴ Hasil

penelitian Direktorat Jenderal Pemasarakan Kementerian Hukum dan HAM, dari 24 lapas dan rutan di Indonesia didapatkan prevalensi sifilis 8,5% pada responden perempuan dan 5,1% pada responden laki-laki.⁵

Treponema pallidum subspecies *pallidum* (biasa disebut dengan *Treponema pallidum*) merupakan bakteri gram negatif, berbentuk spiral yang halus, ramping dengan lebar kira-kira 0,2 µm dan panjang 5-15 µm. Bakteri yang patogen terhadap manusia, bersifat parasit obligat intraselular, mikroaerofilik, akan mati apabila terpapar oksigen, antiseptik, sabun, pemanasan, pengeringan sinar matahari dan penyimpanan di refrigerator.⁶

Penularan sifilis biasanya melalui kontak seksual dengan pasangan yang terinfeksi, kontak langsung dengan lesi/luka yang terinfeksi atau dari ibu yang menderita sifilis ke janinnya melalui plasenta pada stadium akhir kehamilan.⁶

Sifilis dapat disembuhkan pada tahap awal infeksi, tetapi apabila dibiarkan penyakit ini dapat menjadi infeksi yang sistemik dan kronik. Infeksi sifilis dibagi menjadi sifilis stadium dini dan lanjut. Sifilis stadium dini terbagi menjadi sifilis primer, sekunder, dan laten dini. Sifilis stadium lanjut termasuk sifilis tersier (gummatous, sifilis kardiovaskular dan neurosifilis) serta sifilis laten lanjut.^{7,8}

Metode definitif untuk mendiagnosis sifilis dilakukan dengan pemeriksaan mikroskop lapangan gelap terhadap eksudat dari *chancre* pada sifilis primer dan lesi mukokutis pada sifilis sekunder serta uji antibodi fluoresens langsung. Uji serologi lebih mudah, ekonomis, dan lebih sering dilakukan. Terdapat dua jenis uji serologi yaitu: 1) uji *ontreponema*, termasuk uji *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) dan *Rapid Plasma Reagin* (RPR), 2) uji *treponema*, termasuk *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS) dan *Treponema pallidum Particle Agglutination* (TP-PA).⁶

Tinjauan pustaka ini membahas tentang *Treponema pallidum* dan sifilis, patogenesis, manifestasi klinis sifilis dan pemeriksaan laboratoriumnya.

SEJARAH

Nama *Treponema* diambil dari bahasa Yunani yaitu *trepo* dan *nema* yang artinya *turning thread* (benang bergulung). *Treponema pallidum* subspecies (sekarang disebut dengan *Treponema pallidum*) merupakan salah satu bakteri *Spirochetes* patogen dominan. *Treponema pallidum* sudah dikenal selama 500 tahun sebagai penyebab penyakit menular seksual yaitu sifilis. Sejarah sifilis sudah banyak dipelajari namun asal mula sifilis belum diketahui secara pasti.^{1,2,9} Ada dua hipotesis utama, yang pertama menyebutkan bahwa sifilis dibawa dari Amerika ke Eropa oleh awak kapal Christopher Columbus, hipotesis kedua mengatakan bahwa sifilis sebenarnya sudah ada di Eropa tetapi belum diketahui. Hipotesis ini dikenal dengan hipotesis Columbia dan pre-Columbia.¹⁰ Hasil penelitian yang diterbitkan tahun 2008 oleh Harper dan Armelagos mengatakan bahwa hipotesis yang mendekati adalah hipotesis Columbia.⁹

Sifilis pertama kali dikenal di Eropa pada abad ke-15, ketika penyakit ini muncul pertama kalinya di daerah Mediteranian dan secara cepat menjadi endemik pada saat itu.^{1,2} Awalnya sifilis disebut dengan *Italian disease* (penyakit Italia), *French disease* (penyakit Perancis), dan *great fox* membedakannya dengan *Smallpox*. Sampai abad ke-18 baru diketahui bahwa penyakit ini merupakan penyakit menular seksual. Penggambaran karakteristik sifilis terhalangi karena menyamai gejala *gonorrhoea*. Tahun 1767, John Hunter, ahli biologis ternama dari Inggris menginokulasi eksudat dari urethra pasien *gonorrhoea*, yang kebetulan juga mengidap penyakit sifilis. Penemuan oleh John Hunter ini juga diyakinkan oleh dua ahli kedokteran lainnya. Pemisahan sifat dasar *gonorrhoea* dan sifilis dilakukan pada tahun 1838 oleh Ricord, yang melaporkan hasil observasinya dengan lebih dari 2500 sampel inokulasi pasien. Pengenalan stadium sifilis dilanjutkan sampai pada tahun 1905 Fritz Schaudinn seorang ahli zoologi dari Jerman dan Erich Hoffman seorang ahli kulit menemukan sumber penyebabnya, diberi nama *Treponema pallidum* (*Spirochaeta pallida*), ordo *Spirochaetales* merupakan

bakteri gram negatif, tipis, motil, bentuk spiral. Tahun berikutnya (1906) August von Wasserman pertama kali memperkenalkan uji diagnostik serologi.¹⁻³

TAKSONOMI

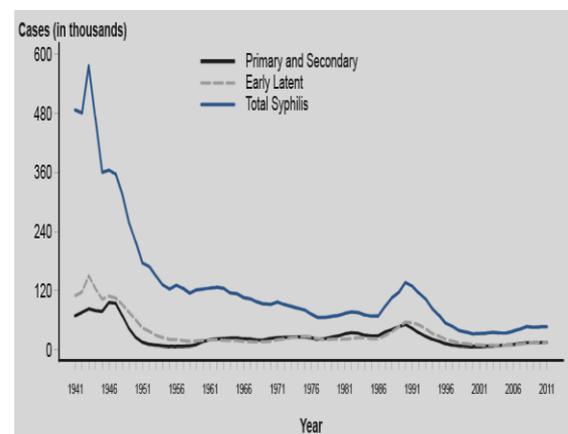
Treponema pallidum merupakan salah satu bakteri spirochaeta. Bakteri ini berbentuk spiral. Terdapat empat subspecies, yaitu *Treponema pallidum pallidum*, yang menyebabkan sifilis, *Treponema pallidum pertenue*, yang menyebabkan yaws, *Treponema pallidum carateum*, yang menyebabkan pinta dan *Treponema pallidum endemicum* yang menyebabkan sifilis endemik (juga disebut *bejel*).¹¹ Klasifikasi bakteri penyebab sifilis adalah; Kingdom: Eubacteria, Filum: Spirochaetes, Kelas: Spirochaetes, Ordo: Spirochaetales, Familia: Treponemataceae, Genus: *Treponema*, Spesies: *Treponema pallidum*, Subspecies: *Treponema pallidum pallidum*.¹¹

EPIDEMIOLOGI

Treponema pallidum merupakan bakteri patogen pada manusia. Kebanyakan kasus infeksi didapat dari kontak seksual langsung dengan orang yang menderita sifilis aktif baik primer ataupun sekunder. Penelitian mengenai penyakit ini mengatakan bahwa lebih dari 50% penularan sifilis melalui kontak seksual. Biasanya hanya sedikit penularan melalui kontak nongenital (contohnya bibir), pemakaian jarum suntik intravena, atau penularan melalui transplasenta dari ibu yang mengidap sifilis tiga tahun pertama ke janinnya. Prosedur skrining transfusi darah yang modern telah mencegah terjadinya penularan sifilis.⁴

Angka sifilis di Amerika Serikat terus menurun sejak tahun 1990, jumlahnya dibawah 40.000 kasus per-tahun. Sekitar 20% kasus adalah sifilis primer atau sekunder dan sisanya adalah laten dan tertier.⁴ *Center for Disease Control* (CDC) melaporkan hanya 11,2 kasus sifilis per 100.000 populasi pada tahun 2000 dan kasus-kasus ini terpusat di kota-kota besar dan wilayah tertentu. Angka kejadian ini merupakan hasil laporan terendah sejak pelaporan kasus sifilis dimulai (1941). Terjadi peningkatan kasus setiap tahun dari 2001-2009, meskipun angka sifilis di Amerika Serikat menurun

89,7% dari tahun 1990-2000, kemudian terjadi penurunan kasus pada tahun 2010. Angka kejadian sifilis tidak banyak berubah ditahun 2011 (gambar 1). Terjadi peningkatan kasus sifilis pada pria dari 3,0 menjadi 8,2 kasus per 100.000 populasi (2001-2011), sedangkan pada perempuan terjadi peningkatan kasus dari 0,8 menjadi 1,5 kasus per 100.000 populasi (2004-2008), menurun menjadi 1,1 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2010 dan 1,0 kasus per 100.000 populasi di tahun 2011. Berdasarkan umur, angka kejadian tertinggi terjadi pada usia 20-24 tahun yaitu 13,8 kasus per 100.000 populasi dan 25-29 tahun dengan 12,1 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2011.¹²



Gambar 1. Laporan Kasus Sifilis di Amerika Serikat, 1941-2011.¹²

Penyebaran sifilis didunia telah menjadi masalah kesehatan yang besar dan umum, dengan jumlah kasus 12 juta per-tahun.⁴ Hasil penelitian Direktorat Jenderal Pemasarakan Kementerian Hukum dan HAM, 24 lapas dan rutan di Indonesia dari 900 narapidana laki-laki dan 402 narapidana perempuan di tahun 2010, didapatkan prevalensi sifilis 8,5% pada responden perempuan dan 5,1% pada responden laki-laki.⁵

MORFOLOGI, STRUKTUR DAN FISILOGI

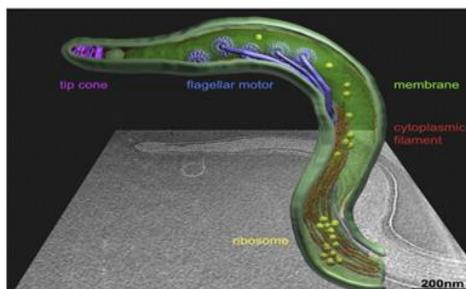
Treponema pallidum merupakan bakteri gram negatif, berbentuk spiral yang ramping dengan lebar kira-kira 0,2 μm dan panjang 5-15 μm . Lengkung spiralnya/gelombang secara teratur terpisah satu dengan lainnya dengan jarak 1 μm , dan rata-rata setiap kuman terdiri dari 8-14 gelombang. Organisme ini aktif bergerak, berotasi hingga 90⁰ dengan cepat di sekitar endoflagelnya bahkan setelah menempel pada

sel melalui ujungnya yang lancip. Aksis panjang spiral biasanya lurus tetapi kadang-kadang melingkar, yang membuat organisme tersebut dapat membuat lingkaran penuh dan kemudian akan kembali lurus ke posisi semula. Spiralnya sangat tipis sehingga tidak dapat dilihat secara langsung kecuali menggunakan pewarnaan imunofluoresensi atau iluminasi lapangan gelap dan mikroskop elektron (gambar 2).^{11,13}



Gambar 2. *Treponema pallidum* Menggunakan Mikroskop Elektron.¹⁴

Struktur *Treponema pallidum* terdiri dari membran sel bagian dalam, dinding selnya dilapisi oleh peptidoglikan yang tipis, dan membran sel bagian luar. Flagel periplasmik (biasa disebut dengan endoflagel) ditemukan didalam ruang periplasmik, antara dua membran (gambar 3). Organel ini yang menyebabkan gerakan tersendiri bagi *Treponema pallidum* seperti alat pembuka tutup botol (*Corkscrew*).¹³ Filamen flagel memiliki sarung/ selubung dan struktur inti yang terdiri dari sedikitnya empat polipeptida utama. Genus *Treponema* juga memiliki filamen sitoplasmik, disebut juga dengan fibril sitoplasmik. Filamen bentuknya seperti pita, lebarnya 7-7,5 nm. Partikel protein intramembran membran bagian luar *Treponema pallidum* sedikit. Konsentrasi protein yang rendah ini diduga menyebabkan *Treponema pallidum* dapat menghindar dari respons imun pejamu.¹⁵



Gambar 3. Struktur Sel *Treponema pallidum*.¹⁶

Treponema pallidum merupakan salah satu bakteri yang patogen terhadap manusia (parasit obligat intraselular) dan sampai saat ini tidak dapat dikultur secara invitro. Dahulu *Treponema pallidum* dianggap sebagai bakteri anaerob obligat, sekarang telah diketahui bahwa *Treponema pallidum* merupakan organisme mikroaerofilik, membutuhkan oksigen hanya dalam konsentrasi rendah (20%). Kuman ini dapat mati jika terpapar dengan oksigen, antiseptik, sabun, pemanasan, pengeringan sinar matahari dan penyimpanan di refrigerator.^{17,18} Bakteri ini berkembang biak dengan pembelahan melintang dan menjadi sangat invasif, patogen persisten dengan aktivitas toksigenik yang kecil dan tidak mampu bertahan hidup diluar tubuh *host* mamalia. Mekanisme biosintesis lipopolisakarida dan lipid *Treponema pallidum* sedikit. Kemampuan metabolisme dan adaptasinya minimal dan cenderung kurang, hal ini dapat dilihat dari banyak jalur seperti siklus asam trikarboksilik, komponen fosforilasi oksidatif dan banyak jalur biosintesis lainnya. Keseimbangan penggunaan dan toksisitas oksigen adalah kunci pertumbuhan dan ketahanan *Treponema pallidum*. Organisme ini juga tergantung pada sel *host* untuk melindunginya dari radikal oksigen, karena *Treponema pallidum* membutuhkan oksigen untuk metabolisme tetapi sangat sensitif terhadap efek toksik oksigen.^{15,19} *Treponema pallidum* akan mati dalam 4 jam bila terpapar oksigen dengan tekanan atmosfer 21%.^{20,21} Keadaan sensitivitas tersebut dikarenakan bakteri ini kekurangan superoksida dismutase, katalase, dan *oxygen radical scavengers*.¹⁹ Superoksida dismutase yang mengkatalisis perubahan anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan air, tidak ditemukan pada kuman ini.²²

Treponema pallidum tidak dapat menular melalui benda mati seperti bangku, tempat duduk toilet, handuk, gelas, atau benda-benda lain yang bekas digunakan/dipakai oleh pengindap, karena pengaruh suhu dan rentang pH. Suhu yang cocok untuk organisme ini adalah 30-37°C dan rentang pH adalah 7,2-7,4.¹⁸

PATOGENESIS DAN RESPONS IMUN

Penularan bakteri ini biasanya melalui hubungan seksual (membran mukosa vagina dan

uretra), kontak langsung dengan lesi/luka yang terinfeksi atau dari ibu yang menderita sifilis ke janinnya melalui plasenta pada stadium akhir kehamilan. *Treponema pallidum* masuk dengan cepat melalui membran mukosa yang utuh dan kulit yang lecet, kemudian kedalam kelenjar getah bening, masuk aliran darah, kemudian menyebar ke seluruh organ tubuh. Bergerak masuk keruang intersisial jaringan dengan cara gerakan *cork-screw* (seperti membuka tutup botol). Beberapa jam setelah terpapar terjadi infeksi sistemik meskipun gejala klinis dan serologi belum kelihatan pada saat itu.^{17,23} Darah dari pasien yang baru terkena sifilis ataupun yang masih dalam masa inkubasi bersifat infeksius. Waktu berkembangbiak *Treponema pallidum* selama masa aktif penyakit secara *in vivo* 30-33 jam. Lesi primer muncul di tempat kuman pertama kali masuk, biasanya bertahan selama 4-6 minggu dan kemudian sembuh secara spontan. Pada tempat masuknya, kuman mengadakan multifikasi dan tubuh akan bereaksi dengan timbulnya infiltrat yang terdiri atas limfosit, makrofag dan sel plasma yang secara klinis dapat dilihat sebagai papul. Reaksi radang tersebut tidak hanya terbatas di tempat masuknya kuman tetapi juga di daerah perivaskuler (*Treponema pallidum* berada diantara endotel kapiler dan sekitar jaringan), hal ini mengakibatkan hipertrofi endotel yang dapat menimbulkan obliterasi lumen kapiler (endarteritis obliterans). Kerusakan vaskular ini mengakibatkan aliran darah pada daerah papula tersebut berkurang sehingga terjadi erosi atau ulkus dan keadaan ini disebut *chancre*.^{24,25}

Informasi mengenai patogenesis sifilis lebih banyak didapatkan dari percobaan hewan karena keterbatasan informasi yang dapat diambil dari penelitian pada manusia. Penelitian yang dilakukan pada kelinci percobaan, dimana dua *Treponema pallidum* diinjeksikan secara intrakutan, menyebabkan lesi positif lapangan gelap pada 47% kasus. Peningkatan kasus mencapai 71% dan 100% ketika 20 dan 200.000 *Treponema pallidum* diinokulasikan secara intrakutan pada kelinci percobaan. Periode inkubasi bervariasi tergantung banyaknya inokulum, sebagai contoh 10 *Treponema pallidum* akan menimbulkan *chancre* dalam waktu 5-7 hari. Organisme ini akan muncul dalam waktu menit

didalam kelenjar limfe dan menyebar luas dalam beberapa jam, meskipun mekanisme *Treponema pallidum* masuk sel masih belum diketahui secara pasti.⁸ Thomas *dkk*, menyatakan bahwa perlekatan *Treponema pallidum* dengan sel *host* melalui spesifik ligan yaitu molekul fibronektin.

Sifat yang mendasari virulensi *Treponema pallidum* belum dipahami selengkapnya, tidak ada tanda-tanda bahwa kuman ini bersifat toksigenik karena didalam dinding selnya tidak ditemukan eksotoksin ataupun endotoksin. Meskipun didalam lesi primer dijumpai banyak kuman namun tidak ditemukan kerusakan jaringan yang cukup luas karena kebanyakan kuman yang berada diluar sel akan terbunuh oleh fagosit tetapi ada sejumlah kecil *Treponema* yang dapat tetap bertahan di dalam sel makrofag dan di dalam sel lainnya yang bukan fagosit misalnya sel endotel dan fibroblas. Keadaan tersebut dapat menjadi petunjuk mengapa *Treponema pallidum* dapat hidup dalam tubuh manusia dalam jangka waktu yang lama, yaitu selama masa asimtomatik yang merupakan ciri khas dari penyakit sifilis. Sifat invasif *Treponema* sangat membantu memperpanjang daya tahan kuman di dalam tubuh manusia.⁸

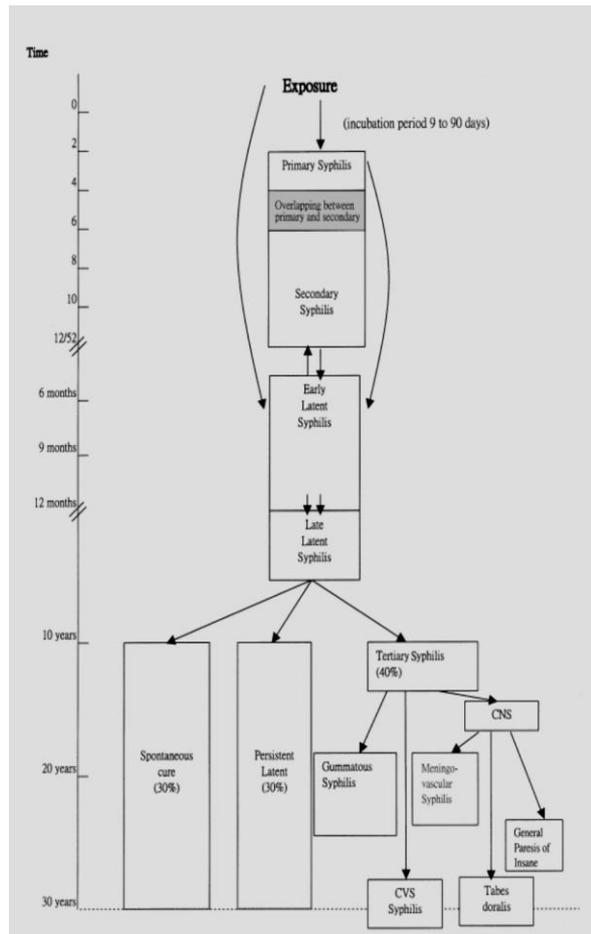
MANIFESTASI KLINIS

Perjalanan penyakit sifilis bervariasi dan biasanya dibagi menjadi sifilis stadium dini dan lanjut. Stadium dini lebih infeksius dibandingkan dengan stadium lanjut. Sifilis stadium dini terbagi menjadi sifilis primer, sekunder dan laten dini. Sifilis stadium lanjut termasuk sifilis tersier (gumatus, sifilis kardiovaskular, neurosifilis) dan sifilis laten lanjut.^{7,8}

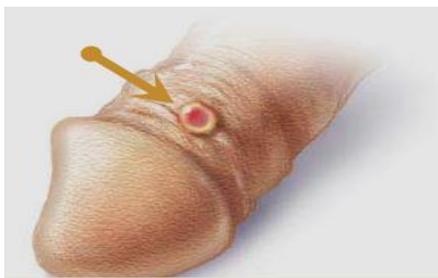
Sifilis Primer

Manifestasi klinis awal sifilis adalah papul kecil soliter, kemudian dalam satu sampai beberapa minggu, papul ini berkembang menjadi ulkus. Lesi klasik dari sifilis primer disebut dengan *chancre*, ulkus yang keras dengan dasar yang bersih, tunggal, tidak nyeri, merah, berbatas tegas, dipenuhi oleh spirokaeta dan berlokasi pada sisi *Treponema pallidum* pertama kali masuk. *Chancre* dapat ditemukan dimana saja tetapi paling sering di penis, servik, dinding vagina rektum dan anus. Dasar *chancre* banyak mengandung spirokaeta yang dapat dilihat dengan mikroskop

lapangan gelap atau imunofluoresen pada sediaan kerokan *chancre*.^{6,8}



Gambar 4. Perjalanan Penyakit Sifilis.⁷



Gambar 5. *Chancre* genital.²⁶

Ada juga morfologi lain dari variasi lesi pada stadium primer yang menyebabkan kesulitan dalam mendiagnosis. Sensitivitas gejala klasik ini hanya 31% tetapi spesifisitasnya 98%. Ukuran *chancre* bervariasi dari 0,3-3,0 cm, terkadang terdapat lesi multipel pada pasien dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS).^{2,8} Pada sifilis primer sering dijumpai limfadenopati regional, tidak nyeri dan ipsilateral terhadap *chancre*, muncul pada 80% pasien dan sering berhubungan dengan lesi genital. *Chancre* ekstrasgenital paling sering ditemukan di rongga mulut, jari tangan dan payudara. Masa inkubasi *chancre*

bervariasi dari 3-90 hari dan sembuh spontan dalam 4 sampai 6 minggu.^{6,8}



Gambar 6. *Chancre* Ekstrasgenital.²⁷

Sifilis Sekunder

Apabila tidak diobati, gejala sifilis sekunder akan mulai timbul dalam 2 sampai 6 bulan setelah pajanan, 2 sampai 8 minggu setelah *chancre* muncul. Sifilis sekunder adalah penyakit sistemik dengan spirokaeta yang menyebar dari *chancre* dan kelenjar limfe ke dalam aliran darah dan ke seluruh tubuh, dan menimbulkan beragam gejala yang jauh dari lokasi infeksi semula. Sistem yang paling sering terkena adalah kulit, limfe, saluran cerna, tulang, ginjal, mata, dan susunan saraf pusat.^{2,6} Tanda tersering pada sifilis sekunder adalah ruam kulit makulopapula yang terjadi pada 50% - 70% kasus, papula 12% kasus, makula 10% kasus, dan papula anula 6% - 14% kasus. Lesi biasanya simetrik, tidak gatal dan mungkin meluas.^{2,6,13}

Kasus yang jarang, lesi dapat menjadi nekrotik, keadaan ini disebut dengan lues maligna. Lesi di telapak tangan dan kaki merupakan gambaran yang paling khas pada 4% sampai 11% pasien. *Treponema pallidum* dapat menginfeksi folikel rambut yang menyebabkan alopesia pada kulit kepala. Bersamaan dengan munculnya lesi sekunder, sekitar 10% pasien mengidap kondilomata. Lesinya berukuran besar, muncul di daerah yang hangat dan lembab termasuk di perineum dan anus. Inflamasi lokal dapat terjadi di daerah membran mukosa mulut, lidah dan genital. Pada kasus yang jarang bisa ditemukan sifilis sekunder disertai dengan kelainan lambung, ginjal dan hepatitis. *Treponema pallidum* telah ditemukan pada sampel biopsi hati yang diambil dari pasien dengan sifilis sekunder. Glomerulonefritis terjadi karena kompleks antigen treponema- imunoglobulin yang berada pada glomeruli yang menyebabkan kerusakan ginjal. Sindroma nefrotik juga dapat terjadi. Sekitar 5% pasien dengan sifilis

sekunder memperlihatkan gejala neurosifilis termasuk meningitis dan penyakit mata.¹³



Gambar 7. Makulopapula Pada Telapak Tangan.²⁸

Sifilis Laten

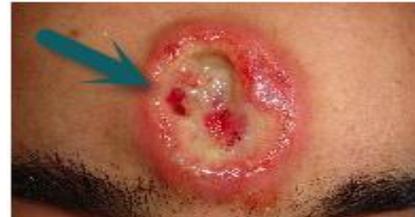
Sifilis laten atau asimtomatik adalah periode hilangnya gejala klinis sifilis sekunder sampai diberikan terapi atau gejala klinik tersier muncul. Sifilis laten dibagi lagi menjadi dua bagian yaitu sifilis laten dini dan lanjut. Pembagian berdasarkan waktu relaps infeksi mukokutaneus secara spontan pada pasien yang tidak diobati. Sekitar 90% infeksi berulang muncul dalam satu tahun, 94% muncul dalam dua tahun dan dorman selama empat tahun. Sifilis laten dini terjadi kurang satu tahun setelah infeksi sifilis sekunder, 25% diantaranya mengalami relaps sifilis sekunder yang menular, sedangkan sifilis laten lanjut muncul setelah satu tahun. Relaps ini dapat terus timbul sampai 5 tahun. Pasien dengan sifilis laten dini dianggap lebih menular dari sifilis laten lanjut. Pemeriksaan serologi pada stadium laten lanjut adalah positif, tetapi penularan secara seksual tidak.⁶

Sifilis Tersier

Sifilis tersier dapat muncul sekitar 3-15 tahun setelah infeksi awal dan dapat dibagi dalam tiga bentuk yaitu; sifilis gumatous sebanyak 15%, neurosifilis lanjut (6,5%) dan sifilis kardiovaskular sebanyak 10%. Sepertiga pasien berkembang menjadi sifilis tersier tanpa pengobatan. Pasien dengan sifilis tersier tidak menular. Sifilis gumatous atau sifilis benigna lanjut biasanya muncul 1-46 tahun setelah infeksi awal, dengan rerata 15 tahun. Karakteristik pada stadium ini ditandai dengan adanya guma kronik, lembut, seperti tumor yang inflamasi dengan ukuran yang berbeda-beda. Guma ini biasanya mengenai kulit, tulang dan hati tetapi dapat juga muncul dibahagian lain.²⁹

Guma merupakan lesi yang granulomatous, nodular dengan nekrosis sentral, muncul paling cepat

setelah dua tahun infeksi awal, meskipun guma bisa juga muncul lebih lambat. Lesi ini bersifat merusak biasanya mengenai kulit dan tulang, meskipun bisa juga muncul di hati, jantung, otak, lambung dan traktus respiratorius atas. Lesi jarang yang sembuh spontan tetapi dapat sembuh secara cepat dengan terapi antibiotik yang tepat. Guma biasanya tidak menyebabkan komplikasi yang serius, disebut dengan sifilis benigna lanjut (*late benign syphilis*).^{2,13}



Gambar 8. Guma Sifilis yang Ulser dan Soliter.³⁰

Neurosifilis merupakan infeksi yang melibatkan sistem saraf sentral, dapat muncul lebih awal, asimtomatik atau dalam bentuk sifilis meningitis, lebih lanjut sifilis meningovaskular, *general paresis*, atau tabes dorsalis. Sifilis meningovaskular muncul 5-10 tahun setelah infeksi awal. Sifilis meningovaskular ditandai dengan apati, *seizure* dan general paresis dengan dimensia dan tabes dorsalis. General paresis biasanya muncul 15-20 tahun setelah infeksi awal, sedangkan tabes dorsalis 25-30 tahun. Komplikasi yang paling sering adalah aortitis sifilis yang dapat menyebabkan aneurisma.²

DIAGNOSIS SIFILIS

Sifilis primer didiagnosis berdasarkan gejala klinis ditemukannya satu atau lebih *chancre* (ulser). Pemeriksaan *Treponema pallidum* dengan mikroskop lapangan gelap dan DFA-TP positif. Sifilis sekunder ditandai dengan ditemukannya lesi mukokutaneus yang terlokalisir atau difus dengan limfadenopati. Terkadang *chancre* masih ditemukan. Pemeriksaan mikroskop lapangan gelap dan DFA-TP positif. Sifilis laten tanpa gejala klinis sifilis dengan pemeriksaan *nontreponemal* dan *treponemal* reaktif (tanpa diagnosis sifilis sebelumnya), riwayat terapi sifilis dengan titer uji *nontreponemal* yang meningkat dibandingkan dengan hasil titer *nontreponemal* sebelumnya. Sifilis tersier ditemukan guma dengan pemeriksaan *treponemal* reaktif, sekitar 30% dengan uji *nontreponemal* yang tidak reaktif.³¹

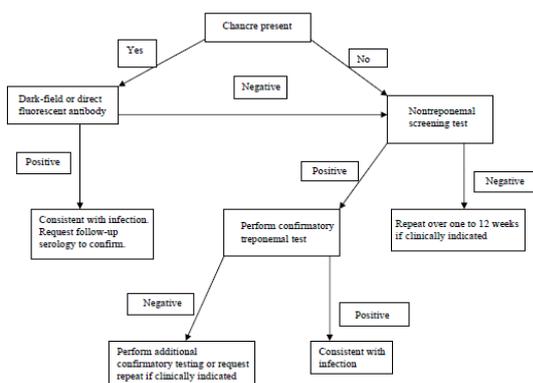
TERAPI SIFILIS

Pengobatan dilakukan dengan memberikan Antibiotika seperti Penisilin atau turunannya. Pemantauan serologik dilakukan pada bulan I, II, VI, dan XII tahun pertama dan setiap 6 bulan pada tahun kedua. Selain itu, kepada penderita perlu diberikan penjelasan yang jelas dan menyeluruh tentang penyakitnya dan kemungkinan penularan sehingga turut mencegah transmisi penyakit lebih lanjut. Bagi penderita yang tidak tahan dengan penisilin dapat diganti dengan tetrasiklin atau eritromisin, yang harus dimakan 15 hari. Sifilis yang telah menyebabkan penderita lumpuh biasanya tidak dapat diobati lagi.³¹

DIAGNOSIS LABORATORIUM

Diagnosis laboratorium sifilis telah dilaporkan secara ekstensif oleh Larsen sehingga dapat menghemat biaya dalam diagnosis sifilis, sedangkan terapi sifilis telah dikembangkan oleh Hart.² *Gold* standar untuk diagnosis sifilis adalah kultur secara *in vivo* dengan menginokulasikan sampel pada testis kelinci. Prosedur ini butuh biaya besar dan waktu yang lama sampai beberapa bulan, sehingga kultur hanya dipakai dalam hal penelitian saja.

Meskipun *Treponema pallidum* tidak dapat di kultur secara *in vitro*, ada banyak tes untuk mendiagnosis sifilis secara langsung dan tidak langsung. Belum ada uji tunggal yang optimal. Metode diagnostik langsung termasuk pemeriksaan mikroskop dan amplifikasi asam nukleat dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Diagnosis secara tidak langsung berdasarkan uji serologi untuk mendeteksi antibodi. Uji serologi dibagi dalam dua kategori yaitu uji *nontreponemal* untuk skrining dan uji *treponemal* untuk konfirmasi.³²



Gambar 9. Algoritma Pemeriksaan Sifilis Primer.³²

PEMERIKSAAN *TREPONEMA PALLIDUM* SECARA SEROLOGI

Pemeriksaan serologi biasanya dilakukan pada pasien sifilis laten dan sifilis stadium tersier, karena pada keadaan tersebut lesi pada kulit dan mukosa tidak ditemukan lagi. Pemeriksaan serologi ini berguna untuk mendeteksi antibodi terhadap *Treponema pallidum*. Ada dua jenis pemeriksaan serologi pada *Treponema pallidum* yaitu; uji *nontreponemal* dan *treponemal*. Uji *nontreponemal* biasanya digunakan untuk skrining karena biayanya murah dan mudah dilakukan. Uji *treponemal* digunakan untuk konfirmasi diagnosis.³²

Uji Serologi *Nontreponemal*

Uji *nontreponemal* yang paling sering dilakukan adalah uji VDRL dan RPR. Pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen yang terdiri dari kardiolipin, kolesterol, dan lesitin yang sudah terstandarisasi. Uji serologi *nontreponemal* ini merupakan uji yang dianjurkan untuk memonitor perjalanan penyakit selama dan setelah pengobatan, karena pemeriksaannya mudah, cepat dan tidak mahal.³²

Uji *Venereal Disease Research Laboratory*

Pemeriksaan sifilis dengan metode VDRL mudah dilakukan, cepat dan sangat baik untuk skrining. Uji VDRL dilakukan untuk mengukur antibodi IgM dan IgG terhadap materi lipoidal (bahan yang dihasilkan dari sel *host* yang rusak) sama halnya seperti lipoprotein, dan mungkin kardiolipin berasal dari *treponema*. Antibodi antilipoidal adalah antibodi yang tidak hanya berasal dari sifilis atau penyakit yang disebabkan oleh *treponema* lainnya, tetapi dapat juga berasal dari hasil respons terhadap penyakit *nontreponemal*, baik akut ataupun kronik yang menimbulkan kerusakan jaringan.³³

Prinsip Pemeriksaan

Uji *venereal disease research laboratory* (VDRL) merupakan pemeriksaan *slide microflocculation* untuk sifilis yang menggunakan antigen yang terdiri dari kardiolipin, lesitin, dan kolesterol. Antigen tersebut disuspensikan dalam

cairan bufer salin, membentuk *flocculates* ketika digabungkan dengan antibodi lipoidal pada serum atau cairan serebrospinal pasien sifilis.³³

Pengambilan Spesimen dan Penanganannya:

1. Hanya serum dan cairan serebrospinal yang digunakan sebagai spesimen.
2. Spesimen dimasukkan kedalam tabung yang bersih, kering, dan tanpa antikoagulan.
3. Setiap tabung spesimen diberi label identitas pasien dan tanggal.

Serum:

- Spesimen dibiarkan pada suhu ruangan sekitar 20 menit (membeku).
- Spesimen disentrifus 1000-1200 g selama 5 menit sampai terbentuk elemen sedimen sel.
- Serum dipindahkan ke tabung yang bersih, kering dan telah diberi label.
- Spesimen dipanaskan dengan suhu 56°C dalam *water bath* selama 30 menit pada saat pemeriksaan.
- Jika pemeriksaan spesimen ditunda lebih dari 4 jam, spesimen dipanaskan kembali pada suhu 56°C dalam *water bath* selama 10 menit.
- Spesimen harus berada di suhu ruangan, 23-29°C (73⁰-85⁰F) pada saat pemeriksaan berlangsung.
- Jika pemeriksaan ditunda lebih dari 4 jam, tabung spesimen ditutup dan disimpan pada refrigerator dengan suhu 2⁰-8⁰C. Jika pemeriksaan ditunda lebih dari 5 hari, spesimen dibekukan pada suhu dibawah -20⁰C. Hindari *freezing-thawing* spesimen.

Prosedur Pemeriksaan Kualitatif untuk Serum:

1. Suspensi antigen VDRL yang baru disiapkan untuk setiap pemeriksaan. Temperatur buffer salin, antigen, kontrol, spesimen, dan peralatan lainnya harus diantara 23⁰-29⁰C (73⁰-85⁰F).
2. Serum diambil sebanyak 50 µl dengan pipet, kemudian letakkan diatas *paraffin* atau *ceramic-ringedslide*.
3. Suspensi antigen VDRL secara perlahan-lahan disuspensikan kembali, kemudian diteteskan 17 µl

ke masing-masing *ceramic-ringedslide* yang berisi serum.

4. *Ceramic-ringedslide* diletakkan diatas *rotator*, kemudian dipusing selama 4 menit pada 180 ± 2 rpm.
5. Segera setelah pemusingan, *slide* diangkat dari *rotator* dan langsung dibaca hasilnya.
6. Slide dibaca secara mikroskopis dengan pembesaran 100X.

LAPORAN HASIL

Hasil

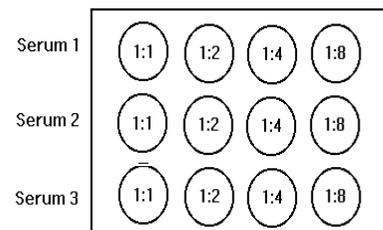
Gumpalan medium atau besar: reaktif (R)

Gumpalan kecil: reaktif lemah (W)

Tidak ada gumpalan/sedikit butiran: tidak reaktif (N)

Pemeriksaan VDRL secara Kuantitatif

1. Serum sampel diencerkan 1:8 sebanyak 3 serum spesimen diatas *slide* (gambar 10).



Gambar 10. Contoh Titration Serum

2. Larutan saline 0,9% 50 µl diletakkan pada lingkaran 2 sampai 4, jangan diaduk.
3. Serum diambil sebanyak 50 µl menggunakan pipet, kemudian diletakkan diatas lingkaran 1 dan 50 µl serum di lingkaran 2.
4. Larutan salin dan serum di lingkaran 2 dihomogenkan dengan mikropipet sebanyak 8x.
5. Ambil 50 µl dari lingkaran 2 (1:2), diletakkan ke lingkaran 3, kemudian dihomogenkan.
6. Ambil 50 µl dari lingkaran 3 diletakkan ke lingkaran 4, homogenkan. Ambil 50 µl dari lingkaran 4 dan dibuang.
7. Suspensi antigen diteteskan sebanyak 17 µl pada setiap lingkaran.
8. Letakkan *sliden* di atas *rotator*. Pusing *slide* selama 4 menit pada 180 ± 2 rpm.
9. Setelah pemusingan, *slide* langsung dibaca.

10. Jika hasil pengenceran 1:8 reaktif, lanjutkan pemeriksaan:

- 0,1 ml serum, 0,7 ml larutan saline 0,9% dihomogenkan di dalam tabung reaksi (pengenceran 1: 8).
- 50 µl larutan *saline* 0,9% diletakkan di atas *slide* lingkaran 2,3, dan 4.
- Ambil 50 µl dari larutan pengenceran 1:8, letakkan ke lingkaran 1 dan 2.
- Lakukan proses pengenceran mulai dari lingkaran 2, mengacu pada keterangan nomor 5-10.
- Periksa dengan segera menggunakan mikroskop pembesaran 100x sama seperti pemeriksaan secara kualitatif.
- Laporkan hasil dengan pengenceran tertinggi yang memberikan hasil reaktif bukan reaktif lemah, seperti Tabel 1.1 dibawah ini.

Tabel 1. Laporan Hasil VDRL Kuantitatif

	Pengenceran Serum					Hasil
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	
Tidak diencerkan (1:1)						
R	L	N	N	N	N	Reaktif, tidak diencerkan, 1 pengenceran
R	R	L	N	N	N	Reaktif, 1:2 pengenceran, 2 pengenceran
R	R	R	L	N	N	Reaktif, 1:4 pengenceran, 4 pengenceran
L	L	R	R	L	N	Reaktif, 1:8 pengenceran, 8 pengenceran
N (kasar)	L	R	R	R	N	Reaktif, 1:16 pengenceran, 16 pengenceran
L	N	N	N	N	N	Reaktif lemah, tidak diencerkan, 1 pengenceran

Interpretasi Hasil:

- Untuk mendiagnosis sifilis, hasil pemeriksaan VDRL reaktif harus digabung dengan pemeriksaan treponema reaktif lainnya seperti *fluorescent treponemal antibody absorption* dan *microhemagglutination assay for antibodies to Treponema pallidum*.
- Hasil VDRL reaktif dapat bermakna infeksi baru atau lama dengan treponema patogen, meskipun hasil reaksi positif palsu dapat juga terjadi. Hasil reaksi positif palsu dapat disebabkan oleh kesalahan laboratorium dan serum antibodi yang tidak ada hubungannya dengan sifilis.

- Hasil VDRL nonreaktif tanpa gejala klinik sifilis dapat berarti tidak terinfeksi sifilis dan pengobatan yang efektif. Apabila hasil VDRL nonreaktif disertai dengan gejala klinik sifilis, dapat berarti sifilis primer dini, reaksi *prozone* pada sifilis sekunder. Inkubasi dari infeksi sifilis tidak dapat disingkirkan dari hasil VDRL nonreaktif.

Rapid Plasma Reagin

Uji *rapid plasma reagin (RPR) 18-mm circle card* merupakan pemeriksaan makroskopis, menggunakan kartu *flocculation* nontreponemal. Antigen dibuat dari modifikasi suspensi antigen VDRL yang terdiri dari *choline chloride*, EDTA dan partikel *charcoal*. Antigen RPR dicampur dengan serum yang dipanaskan atau tidak dipanaskan atau plasma yang tidak dipanaskan diatas kartu yang dilapisi plastik.³³

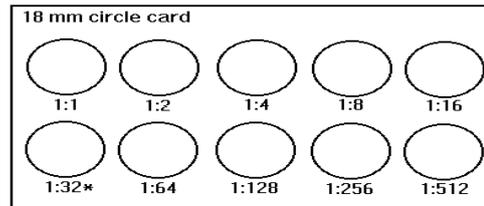
Pemeriksaan RPR mengukur antibodi IgM dan IgG terhadap materi lipoidal, dihasilkan dari kerusakan sel *host* sama seperti lipoprotein, dan mungkin kardioliipin dihasilkan dari treponema. Antibodi antilipoidal merupakan antibodi yang diproduksi tidak hanya dari pasien sifilis dan penyakit treponemal lainnya, tetapi juga sebagai respons terhadap penyakit nontreponemal akut dan kronik yang menyebabkan kehancuran jaringan. Jika di dalam sampel ditemukan antibodi, maka akan berikatan dengan partikel lipid dari antigen membentuk gumpalan. Partikel *charcoal* beraglutinasi dengan antibodi dan kelihatan seperti gumpalan di atas kartu putih. Apabila antibodi tidak ditemukan didalam sampel, maka akan kelihatan campuran berwarna abu-abu.³⁴

Pengambilan Spesimen dan Penanganannya:

- Spesimen dapat berupa serum ataupun plasma EDTA.
- Sentrifus sampel dengan kecepatan 1000-1200 x g selama 5 menit pada suhu ruangan.
- Simpan serum di suhu refrigerator (2⁰-8⁰) jika pemeriksaan ditunda. Jika pemeriksaan ditunda lebih dari 5 hari, spesimen dibekukan pada suhu -20⁰ atau lebih rendah. Hindari pengulangan *freeze-thawing* spesimen. Spesimen harus berada di suhu 23⁰C-29⁰C; 73⁰-85⁰F pada saat pemeriksaan dilakukan.

Bahan dan Material:

1. Suspensi antigen RPR
2. Kontrol serum sampel
3. Saline 0,9%
4. Diluent
5. a 18-mm circle of the RPR test card



Gambar 11. 18-mm circle of the RPR test card

Prosedur Pemeriksaan Secara Kualitatif:

- Serum atau plasma diletakkan diatas 18-mm circle of the RPR test card, sebanyak 50 µl.
- Suspensi antigen sebanyak 17 µl diteteskan ke setiap lingkaran yang berisi serum atau plasma.
- 18-mm circle of the RPR test card diletakkan diatas rotator, kemudian pusing selama 8 menit 100 ± 2 rpm.
- Nilai derajat reaktivitas dengan adanya gumpalan atau butir-butiran kasar.
- Hasil pemeriksaan dilaporkan:
 - Terdapat gumpalan: reaktif (R)
 - Sedikit butiran atau tidak ada gumpalan: tidak reaktif (N)

Prosedur Pemeriksaan Secara Kuantitatif:

- Encerkan spesimen serum yang dengan hasil tidak reaktif (sedikit butiran) pada pemeriksaan kualitatif. Periksa setiap spesimen dengan pengenceran 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, dan 1:16 (gambar 3.4).
- 50 µl salin 0,9% diteteskan diatas lingkaran no 2-5.
- 50 µl serum diteteskan diatas lingkaran 1 dan 50 µl serum di lingkaran 2.
- Homogenkan saline dengan serum pada lingkaran 2.
- Ambil 50 µl dari lingkaran 2 (1:2), diteteskan diatas lingkaran 3.
- Ambil 50 µl dari lingkaran 3 (1:4), diteteskan diatas lingkaran 4.
- Ambil 50 µl dari lingkaran 4 (1:8), diteteskan ke lingkaran 5 (1:16), homogenkan, kemudian dibuang 50 µl dari lingkaran 5.
- 17 µL suspensi antigen diteteskan ke setiap lingkaran.
- The RPR test card diletakkan di atas rotator, kemudian dipusing selama 8 menit pada 100 ± 2 rpm.

Tabel 2. Laporan Hasil Pemeriksaan RPR Kuantitatif

	Pengenceran Serum					Laporan
	Tidak diencerkan	1:1	1:2	1:4	1:8	
Rm	N	N	N	N	N	Reaktif, (1:1), atau R 1
R	R	N	N	N	N	Reaktif, (1:2), atau R 2
R	R	R	N	N	N	Reaktif, (1:4), atau R 4
R	R	R	R	N	N	Reaktif, (1:8), atau R 8

Interpretasi Hasil :

1. Mendiagnosis sifilis, hasil pemeriksaan RPR harus ditunjang dengan gejala klinis, pemeriksaan serologi yang lain, mikroskop lapangan gelap dan faktor risiko. Tanpa gabungan tersebut, hasil RPR tidak berhubungan dengan infeksi *Treponema pallidum*.
2. Hasil RPR reaktif dapat bermakna infeksi baru atau lama dengan treponema patogen, meskipun hasil reaksi positif palsu dapat juga terjadi. Hasil reaksi positif palsu dapat disebabkan oleh kesalahan laboratorium dan serum antibodi yang tidak ada hubungannya dengan sifilis.
3. Hasil RPR nonreaktif tanpa gejala klinik sifilis dapat berarti tidak terinfeksi sifilis atau pengobatan yang tidak efektif. Apabila hasil RPR nonreaktif disertai dengan gejala klinik sifilis, dapat berarti sifilis primer dini, reaksi *prozone* pada sifilis sekunder. Inkubasi dari infeksi sifilis tidak dapat disingkirkan dari hasil RPR nonreaktif.³⁴

Uji Serologi *Treponema*:

Uji serologi *treponemal* termasuk pemeriksaan serum dengan metode *Fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-ABS) dan *Treponema pallidum particle agglutination*(TP-PA) terhadap *Treponema pallidum*. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi terhadap antigen *treponemal* dan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan uji *nontreponemal*, terutama sifilis lanjut.³⁴

Fluorescent Treponemal Antibody Absorption.³⁵

Prinsip Pemeriksaan:

Pemeriksaan FTA-ABS menggunakan teknik antibodi fluoresens secara tidak langsung, sebagai pemeriksaan konfirmasi terhadap sifilis. Pemeriksaan ini menggunakan antigen *Treponema pallidum subsp. Pallidum* (strain Nichols). Serum pasien yang telah diencerkan 1:5 dengan *sorbent* (ekstrak dari kultur *Treponema phagedenis*, Reiter treponema), untuk menghilangkan beberapa antibodi treponema yang ditemukan pada sebahagian pasien, dalam hal merespons treponema nonpatogenik. Selanjutnya ditempelkan di atas *slide* yang sebelumnya telah difiksasi dengan *Treponema pallidum*. Jika serum pasien mengandung antibodi, maka antibodi tersebut akan melapisi treponema. *Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled antihuman immunoglobulin* ditambahkan, kemudian akan terbentuk ikatan dengan antibodi IgG dan IgM pasien yang melekat pada *Treponema pallidum*. Ikatan ini akan terlihat dan diperiksa dibawah mikroskop fluoresens.³¹

Sampel

Sampel yang lazim dipakai adalah serum, namun bisa juga dari cairan spinal.³⁵

Prosedur Pemeriksaan

Serum pasien diencerkan terlebih dahulu 1:5 dengan *sorbent* (ekstrak kultur *Treponema reiter* nonpatogen) untuk menghilangkan anti Treponemal antibodi nonspesifik yang dihasilkan oleh sebahagian orang untuk merespons *Treponema* nonpatogen. Kemudian sel substrat direaksikan dengan serum pasien. Serum diletakkan diatas kaca objek yang telah difiksasi dengan sel *Treponema pallidum* yang sudah mati. Jika antibodi *Treponema pallidum* ada pada serum pasien, antibodi tersebut akan melapisi sel *Treponema pallidum* yang sudah terfiksasi pada *slide*. Langkah terakhir, antiimmunoglobulin manusia yang telah dilabel dengan zat warna fluoresens seperti *fluorescein isothiocyanate (FITC)*, ditambahkan pada sediaan dan akan berikatan dengan beberapa antibodi pasien yang sudah melekat pada substrat sel *Treponema pallidum*. Jika pasien sudah pernah terinfeksi sifilis, spirokaeta akan terwarnai dan terlihat ketika diperiksa dengan mikroskop fluoresens.

Intensitas warna dinilai dengan skala negatif (tidak ada flouresen), +1 sampai +4. Spesimen dengan reaksi minimal (dibaca +1) harus diperiksa ulang.³¹

Tabel 3. Laporan Hasil Pemeriksaan FTA-ABS

Uji awal	Uji ulang	Hasil
4+		Reaktif
3+		Reaktif
2+		Reaktif
1+	>1+	Reaktif
	1+	Minimal reaktif*
	<1+	Nonreaktif
<1+		Nonreaktif
N		Nonreaktif

*Tanpa adanya riwayat klinis infeksi treponema, hasil pemeriksaan ini diragukan. Spesimen kedua harus diperiksa 1-2 minggu setelah pemeriksaan spesimen awal dan dianjurkan kelaboratorium untuk pemeriksaan serologi lainnya.

Interpretasi Hasil

Pemeriksaan FTA-ABS tidak dilakukan sebagai pemeriksaan rutin atau skrining. Sangat penting membedakan hasil positif nontreponemal dengan positif palsu nontreponemal, dan untuk mendiagnosis sifilis *late* atau *late laten*. Hasil pemeriksaan FTA-ABS reaktif, berarti infeksi treponema patogenik baru atau lama. Hasil FTA-ABS nonreaktif mengandung arti pemeriksaan nontreponemal reaktif adalah reaksi positif palsu.³¹

Treponema pallidum Particle Agglutination

Pemeriksaan TP-PA merupakan pemeriksaan serologi, mendeteksi antibodi beberapa spesies dan subspecies treponema patogenik penyebab sifilis, yaws, pinta, bejel. Pemeriksaan dengan metode ini digunakan sebagai pemeriksaan konfirmasi, pengganti pemeriksaan dengan *microhemagglutination assay for antibodies to Treponema pallidum (MHA-TP)*.³¹

Prinsip Pemeriksaan:

Prosedur pemeriksaan adalah aglutinasi pasif berdasarkan aglutinasi partikel gel yang disensitisasi dengan antigen *Treponema pallidum* oleh antibodi serum pasien. Serum yang mengandung antibodi terhadap treponema patogen bereaksi dengan partikel

gel yang disensitisasi dengan *sonicated Treponema pallidum, Nichols strain* (antigen), untuk membentuk anyaman aglutinasi partikel gel yang halus didalam *microtiter tray well*. Jika antibodi tidak ada, maka partikel akan berada pada bahagian bawah *tray well*, membentuk tonjolan padat yang tidak beraglutinasi.

Prosedur Pemeriksaan Kualitatif:

- Baris pertama dari *microplate*, 100 μL *diluent* sampel pada well 1, dan 25 μL pada well 2 sampai 4, termasuk kontrol nonreaktif.
- Tambahkan 25 μL sampel pada well 1, homogenkan. Ambil 25 μL pindahkan ke well 2, homogenkan. Lanjutkan sampai well 4. Buang 25 μL dari well 4.
- Periksa sampel serum pasien dan kontrol. Sisa serum sampel simpan disuhu -2° sampai -8°C .
- Untuk kontrol reaktif, siapkan pengenceran ganda dengan *diluent* sampel untuk melewati *endpoint titer* (contoh 1:80, 1:160, 1:320, 1:640). Pada baris pertama *tray*, letakkan 100 μL *diluent* sampel pada well A1 dan 25 μL pada well A2 sampai A10. Tambahkan 25 μL serum kontrol reaktif pada well A1, homogenkan. Ambil 25 μL dari well A1, pindahkan ke well A2, lanjutkan sampai well A10.
- 25 μL *diluent* sampel pada well 11 dan A12. Ini merupakan kontrol reagen. Tambahkan partikel gelatin yang disensitisasi pada baris A, well A4 sampai A10 dan well A11. Tambahkan 25 μL larutan kerja eritrosit yang disensitisasi ke empat well sampel serum pasien dan kontrol nonreaktif.
- 25 μL partikel gelatin yang tidak disensitisasi pada well A3, A12, dan ketiga well sampel pasien dan kontrol non reaktif.
- Inkubasi *tray* pada suhu 18° - 30°C selama 2 jam.

Pemeriksaan Secara Kuantitatif:

Sampel dengan aglutinasi yang tidak spesifik pada kontrol partikel yang tidak disensitisasi dikonfirmasi dengan pemeriksaan kuantitatif.

- Sampel *diluent* 100 μL diletakkan pada baris pertama well dan 25 μL pada well 2 sampai 12.
- Serum 25 μL ditambahkan pada well pertama, kemudian dihomogenkan.

- Serum *diluent* 25 μL dipindahkan dari well pertama ke well 2, homogenkan. Dari well 2 diambil 25 μL dipindahkan ke well 3. Lanjutkan prosedur tersebut sampai well 12. Dari well 12 diambil 25 μL , kemudian dibuang.
- Partikel yang tidak disensitisasi 25 μL diletakkan pada well 3, dan 25 μL partikel yang disensitisasi pada well 4.
- Homogenkan dengan alat otomatis vibrator selama 30 detik. Tutup *plate* dan diinkubasi selama 2 jam.
- Baca hasil titer.

Tabel 4. Kriteria Menentukan Derajat Aglutinasi

Derajat Aglutinasi	Pembacaan	Interpretasi
Partikel aglutinasi menyebar, tidak beraturan menutupi dasar well.	2+	Reaktif
Membentuk cincin besar, dengan pinggir luar yang kasar dan aglutinasi periperal	1+	Reaktif
Konsentrat partikel membentuk cincin yang padat, pinggir luar yang halus.	\pm	Indeterminate
Konsentrat partikel membentuk bulatan seperti tombol di bahagian tengah well dengan pinggir luar yang halus.	-	nonreaktif

Pembacaan dan Pelaporan Hasil:

1. Pola pengendapan partikel gelatin dibaca dengan skor aglutinasi yaitu skala – sampai 2+ seperti pada tabel 4.
2. Pengenceran terakhir dari kontrol reaktif adalah 1+ (pembacaan pengenceran terakhir). Pengenceran serum akhir didapatkan setelah penambahan semua reagen.
3. Serum kontrol nonreaktif tidak akan bereaksi pada pengenceran 1:80 dengan sel yang disensitisasi.

RINGKASAN

Sifilis adalah salah satu penyakit menular seksual yang kompleks, progresif dengan banyak stadium disebabkan oleh infeksi bakteri spirochete *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*.

Asal mula sifilis belum diketahui secara pasti, ada dua hipotesis utama yang menyebutkan bahwa sifilis dibawa dari Amerika ke Eropa oleh awak kapal Christopher Columbus, hipotesis kedua mengatakan bahwa sifilis sebenarnya sudah ada di Eropa tetapi belum diketahui. Hipotesis ini dikenal dengan hipotesis Columbia dan pre-Columbia. Hasil penelitian yang diterbitkan ditahun 2008 oleh Harper dan Armelagos mengatakan bahwa hipotesis yang mendekati adalah hipotesis Columbia.

Treponema pallidum merupakan bakteri gram negatif, berbentuk spiral yang halus, ramping dengan lebar kira-kira 0,2 µm dan panjang 5-15 µm. Bakteri yang patogen terhadap manusia, bersifat parasit obligat intraseluler, mikroaerofilik, dan tidak mampu bertahan hidup diluar tubuh host mamalia.

Penyebaran sifilis terutama disebabkan oleh hubungan seksual, kontak langsung dengan lesi yang terinfeksi. *Treponema pallidum* masuk dengan cepat melalui membran mukosa yang utuh dan kulit yang lecet, kemudian kedalam kelenjar getah bening, masuk aliran darah, kemudian menyebar ke seluruh organ tubuh. Bergerak masuk keruang intersisial jaringan dengan cara gerakan *cork-screw*. Beberapa jam setelah terpapar terjadi infeksi sistemik meskipun gejala klinis dan serologi belum kelihatan.

Perjalanan penyakit ini cenderung kronis dan bersifat sistemik. Hampir semua alat tubuh dapat diserang. Penyakit sifilis memiliki empat stadium yaitu primer, sekunder, laten dan tersier. Tiap stadium perkembangan memiliki gejala penyakit yang berbeda-beda dan menyerang organ tubuh yang berbeda-beda pula. Sifilis primer ditandai dengan papul kecil soliter, kemudian dalam satu sampai beberapa minggu, papul ini berkembang menjadi ulkus. Lesi klasik dari sifilis primer disebut dengan *chancre*, ulkus yang keras dengan dasar yang bersih, tunggal, tidak nyeri, merah, berbatas tegas, dipenuhi oleh spirokaeta dan berlokasi pada sisi *Treponema pallidum* pertama kali masuk.

Chancre dapat ditemukan dimana saja tetapi paling sering di penis, servik, dinding vagina rektum dan anus. Tanda tersering pada sifilis sekunder adalah ditemukannya ruam kulit makulopapula, papula, makula. Lesi biasanya simetrik, tidak gatal, dan mungkin meluas. Sifilis laten atau asimtomatik adalah periode hilangnya gejala klinis sifilis sekunder sampai

diberikan terapi atau gejala klinik tersier muncul. Sifilis laten dibagi lagi menjadi dua bagian yaitu sifilis laten dini dan lanjut. Pembagian berdasarkan waktu relaps infeksi mukokutaneus secara spontan pada pasien yang tidak diobati. Karakteristik pada stadium tersier ditandai dengan adanya guma kronik, lembut, seperti tumor yang inflamasi dengan ukuran yang berbeda-beda. Guma ini biasanya mengenai kulit, tulang dan hati tetapi dapat juga muncul dibahagian lain.

Ada banyak pemeriksaan untuk mendiagnosis sifilis secara langsung dan tidak langsung. Belum ada uji tunggal yang optimal. Metode diagnostik langsung termasuk pemeriksaan mikroskop dan amplifikasi asam nukleat dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Diagnosis secara tidak langsung berdasarkan uji serologi untuk mendeteksi antibodi. Uji serologi dibagi dalam dua kategori yaitu uji *nontreponemal* untuk skrining dan uji *treponemal* untuk konfirmasi. Uji *nontreponemal* yang sering dilakukan dilaboratorium ialah uji VDRL dan RPR. Pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen yang terdiri dari kardiolipin, kolesterol, dan lesitin yang sudah terstandardisasi. Uji serologi *nontreponemal* ini merupakan uji yang dianjurkan untuk memonitor perjalanan penyakit selama dan setelah pengobatan, karena pemeriksaannya mudah, cepat dan tidak mahal. Uji *treponemal* yang paling sering dilakukan adalah FTA-ABS dan TP-PA. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi terhadap antigen *treponemal* dan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan uji *nontreponemal*, terutama sifilis lanjut.

Terapi terhadap penderita sifilis dilakukan dengan memberikan antibiotika seperti Penisilin atau turunannya. Pemantauan serologik dilakukan pada bulan I, II, VI, dan XII tahun pertama dan setiap 6 bulan pada tahun kedua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Joklik, Willett, Amos, Wilfert. The spirochetes in Zinsser microbiology, 20thed, Appleton & Lange California;1992
2. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Spirochetal infections, in Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic

- Microbiology, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins. 2006. hlm. 1125-34.
3. Franzen C. Syphilis in composers and musicians—Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;(27):1151–7.
 4. Ryan KJ. Spirochetes, in Sherris Medical Microbiology, 4th ed, editor Ryan KJ, Ray CG, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York; 2004.hlm. 421-9.
 5. Aman M. Penelitian Prevalensi HIV dan Sifilis serta Prilaku Berisiko Terinfeksi HIV pada Narapidana di Lapas/Rutan di Indonesia, 2010. Direktorat Jenderal Pemasyarakatan Kementerian Hukum dan HAM (diunduh 29 Desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK www.desentralisasi-kesehatan.net/index.php?...id
 6. Prince SA, Wilson LM. Sifilis dalam Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, 6th, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2006.hlm. 1338-40
 7. Ho KK. Review on serologic diagnosis of syphilis, in social hygiene service (venereology), Department of Health, Hong Kong. 2002; (10): 10-8.
 8. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features, in *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; (12); 187–209.
 9. Phys.org. Skeletons point to Columbus voyage for syphilis origins (diunduh 29 Desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://phys.org/news/2011-12-columbus-voyage-syphilis.html>
 10. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient. facts and controversies. *J.Clin Dermatol*. 2010; (28): 533-8
 11. Jawetz, Melnick, Adelberg. Spiroketa & mikroorganisme spiral lainnya Dalam: Mikrobiologi Kedokteran, 23th ed, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2004. hlm. 338-42.
 12. Center for Disease Control and Prevention. Syphilis in 2011 sexually transmitted disease surveillance (diunduh 28 Desember 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/std/stats11/default.htm>.
 13. Lafond RE, Lukehart SA. biological basis for syphilis. *Clin. Microbiol. Rev*.2006;(19): 29.
 14. Pathogen Profile Dictionary. *Treponema pallidum*. 2010 (diunduh 1 Januari . 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ppdictionary.com/bacteria/bwum/pallidum.htm>
 15. Norris SJ. Polypeptides of *treponema pallidum*: progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles' in *Microbiological Reviews*. 1993; (57):750-79.
 16. Liu J, Howell JK, Bradley SD, Zheng Y, Zhou ZH, Norris SJ. Cellular architecture of *treponema pallidum*: novel flagellum, periplasmic cone, and cell envelope as revealed by cryo electron tomography. *Journal of Molecular Biology*. 2010; (403): 546-61.
 17. Brown WJ. Biology of *treponema pallidum*. In: *Pathophysiology of Syphilis*, HealthGuidance, (diunduh 2 Januari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.healthguidance.org/>
 18. Reynolds J. Syphilis in syphilis; etiological agent- *treponema pallidum* (diunduh 2 Januari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.austinc.edu/microbio/2421b/tp.htm>.
 19. Norris SJ, Cox DL, Weinstock GM. Biology of *treponema pallidum*: correlation of functional activities with genome sequence data. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol*. 2001; (3): 37-62.
 20. Cover WH, Norris SJ, Miller JN. The microaerophilic nature of *Treponema pallidum*: enhanced survival and incorporation of tritiated adenine under microaerobic conditions in the presence or absence of reducing compounds. In: *Sex Transm Dis*, Department of Microbiology and Immunology, UCLA School of Medicine, USA. 1982; (9): 1-8.

21. Center for Disease Control and Prevention, Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010 diunduh 31 Maret 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/std/stats11/default.htm>
22. Austin FE, Barbieri JT, Corin RE, Grigas KE, Cox CD. Distribution of superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities among *Treponema pallidum* and other spirochetes. *Infect. Immun.*1981; (33): 372-9.
23. Lukehart SA. Syphilis. In: Spirochetal Diseases, Harrison's Principles of Internal Medicine, editors Kasper DL, fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Jameson JL, 16th ed, McGraw Hills, New York. 2005.p: 977-988.
24. Plorde JJ. *Treponemal Spirochetes*, Sherris Medical Microbiology An Introduction to Infectious Diseases, 3th ed, editor Ryan KJ, Printice Hall International Inc. 1994. p; 385-90
25. Guyman LT. *Treponema pallidum*. In: The Spirochetes, Zinsser Microbiology, 20th ed, editors Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM, Appleton & Lange, California. 1992. Hlm. 657-66.
26. Riverside. Syphilis. In: Riverside Health System, MayoClinic.com (diunduh 17 Januari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.riversideonline.com>
27. Fan V. Primary syphilis. In: Syphilitic (diunduh 17 Januari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://health-syphilis.blogspot.com/2010/06/primary-syphilis.html>
28. Liew L. Syphilis-symtom and treatment. In TabletsManual.com (diunduh 17 Januari 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.tabletsmanual.com>.
29. Pommerville JC. Syphilis is a chronic infection disease. In: Alcamo's Fundamentals Of Microbiology, Body Systems Edition, Jones And Bartlett Publishers. 2010. hlm. 822-5.
30. Andrade P, Mariano A, Figueiredo A. Solitary Frontal Ulcer: A Syphilitic Gumma. *Dermatology Online Journal*, Department of Dermatology and Venereology, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal. 2010;(16): 5.
31. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clinical Microbiology Reviews.* 1995; (8): 1–21.
32. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, Canadian STI Best Practice Laboratory Guidelines. 2005; (16): No. 1
33. Kennedy EJ, BS Jr, Creighton ET. Venereal disease research laboratory (VDRL) Slide Test (diunduh 26 Februari 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK www.cdc.gov/std/syphilis/.../CHAPT8.pdf
34. Pope V, Fears BF. Serodia *treponema pallidum* passive particle agglutination (Tp-Pa) Test (diunduh 05 Februari 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK www.cdc.gov/std/syphilis/.../CHAPT10.pdf
35. George RW, Hunter EF, Fears M. 'fluorescent treponemal antibody-absorption (Fta-Abs) Test (diunduh 05 Februari 2012). Tersedia dari: URL: HYPERLINK www.cdc.gov/std/syphilis/manual.../CHAPT12.pdf