



PERAN MIKROBIOM PADA SIFILIS

Benedikta Lauda^{1✉} Ammarilis Murastami¹

¹Departemen Dermatologi, Venereologi, dan Estitika, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta , Indonesia

²Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
Alamat e-mail: benelauda11@gmail.com

Abstrak

Sifilis adalah penyakit menular seksual kronis yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* dan dapat berkembang menjadi neurosifilis ketika menyerang sistem saraf pusat. Belakangan ini, peran mikrobiom, suatu kumpulan mikroorganisme yang hidup di tubuh manusia telah menjadi perhatian dalam memahami patogenesis sifilis. Mikrobiota genital, terutama yang didominasi oleh *Lactobacillus*, berperan menjaga keseimbangan ekosistem mukosa dan melindungi dari infeksi. Ketidakseimbangan mikrobiota atau disbiosis, seperti penurunan *Lactobacillus* dan peningkatan bakteri anaerob seperti *Prevotella* dan *Gardnerella*, terbukti meningkatkan risiko infeksi menular seksual termasuk HIV dan sifilis. Pada wanita, *Lactobacillus* membantu menjaga pH asam vagina dan menghambat inflamasi, sementara dominasi bakteri anaerob dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi yang mendukung kolonisasi patogen. Pada pria, mikrobiota penis yang kaya bakteri anaerob juga dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus turut berperan dalam progresivitas neurosifilis, dengan peningkatan genus *Akkermansia* yang berkaitan dengan aktivasi imun dan inflamasi. Hubungan kompleks antara mikrobiom, sistem imun, dan *T. pallidum* memengaruhi perjalanan penyakit serta respons terapi. Pemahaman lebih lanjut tentang peran mikrobiom ini berpotensi membuka strategi baru dalam pencegahan dan pengobatan sifilis.

Kata Kunci: mikrobiom, sifilis, infeksi menular seksual, lactobacillus.

Abstract

Syphilis is a chronic sexually transmitted infection caused by Treponema pallidum, which can progress to neurosyphilis when it affects the central nervous system. Recently, the role of the human microbiome, the community of microorganisms living in the body has gained attention in understanding the pathogenesis of syphilis. The genital microbiota, particularly those dominated by Lactobacillus, help maintain mucosal balance and protect against infection. Imbalance in the microbiota, or dysbiosis, such as a decrease in Lactobacillus and an increase in anaerobic bacteria like Prevotella and Gardnerella, has been shown to raise the risk of sexually transmitted infections, including HIV and syphilis. In women, Lactobacillus maintains an acidic vaginal pH and suppresses inflammation, while the dominance of anaerobic bacteria can trigger proinflammatory cytokine production that promotes pathogen colonization. In men, a penile microbiota rich in anaerobes has also been linked to a higher risk of infection. Recent studies suggest that alterations in the gut microbiota may contribute to the progression of neurosyphilis, with increased Akkermansia levels associated with immune activation and inflammation. The complex interaction between the microbiome, immune system, and T. pallidum influences disease progression and treatment response. A deeper understanding of this relationship may lead to new strategies for preventing and managing syphilis..

Keywords: microbiome, syphilis, sexually transmitted infection, lactobacillus.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

✉ Corresponding author :

Address : Jl. Ir Sutami 36A Surakarta
Email : benelauda11@gmail.com
Phone : +6282144676935

PENDAHULUAN

Mikrobiom merupakan kumpulan kompleks mikroorganisme, gen, beserta metabolitnya yang ada pada manusia terutama pada permukaan mukosa, saluran pencernaan dan kulit (Hopson *et al.*, 2020; Aggarwal *et al.*, 2023). Mikrobiom manusia meliputi semua bakteri, virus, jamur, archaea dan eukariota yang tinggal di dalam tubuh manusia (Budden *et al.*, 2019; Hopson *et al.*, 2020). Data mengenai penelitian mikrobiota pada sifilis masih sedikit (Mercuri *et al.*, 2022). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota usus berperan dalam perkembangan penyakit neurosifilis (NS), sebuah manifestasi sifilis yang mempengaruhi sistem saraf pusat (Wang *et al.*, 2022). Mikrobiota yang hidup berdampingan dengan berbagai penyakit menular seksual pada pasien yang sama memungkinkan terdapat peran mikrobiota dalam patogenesis sifilis. Gangguan pada keseimbangan mikrobioma vagina yang dikenal sebagai disbiosis dapat meningkatkan risiko infeksi menular seksual (IMS). Bentuk umum dari disbiosis adalah bacterial vaginosis (BV), yang ditandai dengan berkurangnya spesies *Lactobacillus* dan meningkatnya bakteri anaerob yang beragam. Kondisi ini telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap IMS termasuk human immunodeficiency virus (HIV). Hipotesis yang ada adalah kolonisasi dengan organisme terkait BV dapat menyebabkan peningkatan inflamasi pada saluran genital, sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap HIV (Tuddenham *et al.*, 2021). Keberadaan HIV menyebabkan kerentanan yang lebih besar terhadap sifilis (Fan *et al.*, 2021; Mercuri *et al.*, 2022).

Sifilis adalah penyakit menular sistemik kronis yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* (TP) (Mercuri *et al.*, 2022). Selama beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan penyakit sifilis di seluruh dunia, peningkatan insiden yang terus-menerus membuktikan bahwa sifilis masih menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat. Menurut WHO, terdapat 6 juta kasus sifilis baru di seluruh dunia pada tahun 2016 (Jancar *et al.*, 2022). Selama infeksi, TP dapat menyebar melalui banyak organ inang manusia. *Treponema pallidum* dapat menyerang sistem saraf pusat pada tahap apa pun dan menyebabkan NS pada sekitar sepertiga pasien sifilis jika tidak diobati. Neurosifilis dapat tidak menunjukkan gejala atau bermanifestasi dengan banyak gejala kejiwaan, termasuk paresis umum, sifilis meningovaskular, tabes dorsalis yang sangat

mempengaruhi kualitas hidup pasien (Mercuri *et al.*, 2022; Jancar *et al.*, 2022).

Peran mikrobiota pada NS belum dilaporkan dan hubungan antara mikrobiota dan NS juga masih kurang dipahami (Wang *et al.*, 2022). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan mengenai peran mikrobiom pada sifilis, dengan perhatian khusus pada peran mikrobiota, suatu aspek yang tidak selalu dipertimbangkan secara memadai dalam evaluasi patologi serta menganalisis komposisi komunitas bakteri mikrobiota pada pasien sifilis dan mengidentifikasi pergantian pakaia bakteri khusus untuk pasien NS sehingga dapat meningkatkan pemahaman patogenesis NS melalui pandangan mikrobiota usus dan memberikan wawasan baru untuk intervensi terapeutik untuk NS.

MIKROBIOM

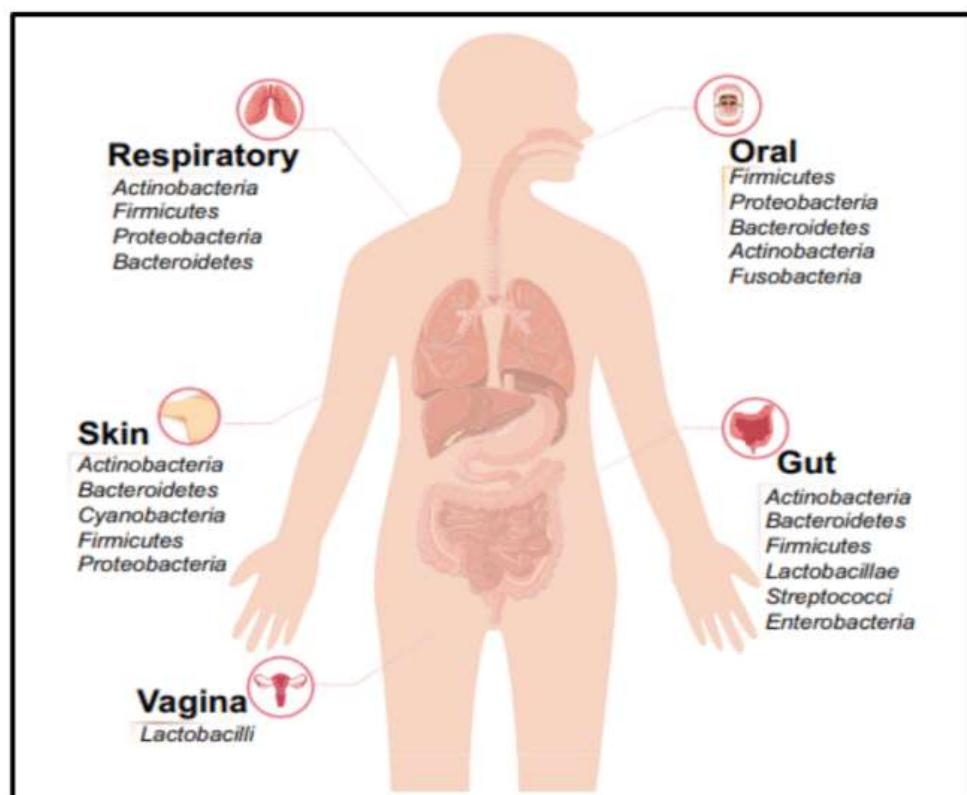
Mikrobiom berasal dari bahasa Yunani kuno yaitu “mikro” yang berarti kecil, sedangkan “bioma” yaitu kehidupan. Mikrobiom didefinisikan sebagai komunitas mikroorganisme komensal, simbiotik sekaligus patogen di dalam ruang tubuh atau lingkungan lainnya (Berg *et al.*, 2020). Mikrobiom tidak hanya mengacu pada mikroorganisme yang terlibat tetapi juga mencakup ruang aktivitasnya yang menghasilkan pembentukan ekologi tertentu (Hou *et al.*, 2022). Definisi lain mengatakan mikrobiom merupakan jumlah mikroba beserta genomnya dalam lingkungan tertentu. Mikrobiom dalam konteks ekologi merupakan suatu komunitas komensal, simbiosis dan mikroorganisme patogen dalam ruang tubuh atau lingkungan lainnya (Rowe *et al.*, 2020).

Mikrobiota berasal dari kata “mikro” dan “biota” yang berarti organisme hidup pada suatu ekosistem daerah tertentu (Hou *et al.*, 2022). Mikrobiota terdiri dari kumpulan mikroorganisme yang termasuk dalam kingdom berbeda (prokariota yaitu bakteri, archaea, eukariota misalnya protozoa, jamur dan alga) sedangkan ruang aktivitasnya mencakup struktur mikroba, metabolit, elemen genetik dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang tertanam dalam kondisi lingkungan habitat (Hou *et al.*, 2022). Mikrobiota bersama dengan mekanisme pertahanan mukosa, komunitas bakteri yang kompleks dan dinamis yang berada pada struktur anatomi tubuh manusia mampu menjadi sistem pertahanan pertama

terhadap patogen yang menyerang (Tuddenham *et al.*, 2021).

Mikroba berinteraksi satu sama lain, interaksi ini terjadi antara mikroorganisme dari spesies yang sama atau antar spesies, genera, famili dan domain yang berbeda. Pola interaktif dalam jaringan ini dapat bersifat positif (mutualisme, sinergisme atau komensalisme) dan bersifat negatif (amensalisme, termasuk predasi, parasitisme, antagonisme atau kompetisi) atau

netral (jika ada tidak ada efek yang diamati) (Hou *et al.*, 2021). Sama seperti varian gen dalam genom manusia, mikrobiom dianggap sebagai perantara dari suatu kondisi sehat dan sakit dari inangnya (Kaleta & Sommer, 2018). Komposisi mikrobiota bervariasi dari lokasi tubuh manusia (**Gambar 1**). Mikrobiota terlokalisasi di rongga mulut, paru-paru, kulit dan saluran reproduksi (Anahtar *et al.*, 2018).



Gambar 1. Komposisi mikrobiota manusia di berbagai lokasi. Bakteri berada dominan di rongga mulut, saluran pernapasan, kulit, usus dan vagina (Hou *et al.*, 2022).

PERAN MIKROBIOM PADA ORGAN REPRODUKSI

Bidang penelitian mikrobiom telah berkembang secara signifikan dengan penerapan sekuisensi untuk membuat profil mikrobiota dalam beberapa tahun terakhir (Kaleta & Sommer, 2018). Mikrobiom pada organ reproduksi terbukti memiliki efek yang signifikan terhadap fungsi reproduksi pada pria dan wanita. Adanya suatu proses transfer mikroba dari ibu ke anak menjadikan para peneliti tertarik untuk mempelajari pola variasi beberapa mikrobiom reproduksi. Mikrobiom reproduksi wanita memiliki sifat yang dinamis. Pada manusia, komposisi mikrobiom bervariasi di seluruh saluran reproduksi wanita mulai dari vagina, cervix, uterus, saluran tuba dan cairan folikel. Mikrobiom

vagina manusia merupakan lingkungan yang relatif rendah keanekaragamannya, namun didominasi oleh bakteri dari genus *Lactobacillus* (Rowe *et al.*, 2020).

Lactobacillus mampu menghasilkan asam laktat dan bakteriosin dimana kedua zat tersebut berkontribusi terhadap pencegahan perkembangan bakteri dan pemeliharaan pH vagina yang rendah (pH 3,0 - 4,5) (Tuddenham *et al.*, 2021; Hartanto & Nurul Hidayati, 2021). *Lactobacillus* yang menempel pada permukaan epitel mampu menghambat patogen untuk menempel dan menginfeksi sel epitel, meningkatkan fagositosis, memfasilitasi pembersihan dan mengontrol proses inflamasi. Di samping keberadaan *Lactobacillus*, ekosistem vagina juga memiliki sel imun bawaan dan adaptif seperti makrofag, neutrofil, sel

langerhans, sel dendritik, *natural killer (NK) cells*, limfosit T dan B serta *antigen presenting cells* (APC) berupa sel dendritik dan monosit (Hartanto & Nurul Hidayati, 2021).

Terjadi perubahan homeostasis imun dan epitel ketika *Lactobacillus* tidak ada dan keanekaragaman mikroba meningkat, yang akan menginduksi berbagai mekanisme pertahanan seperti perekutan sel imun, produksi sitokin pro-inflamasi dan kemokin serta penurunan viskositas *cervicovaginal fluid* (CVF) karena produksi enzim pengurai mukus (Hartanto & Nurul Hidayati, 2021). Tidak semua *Lactobacillus* memiliki sifat protektif, contohnya adalah *L. iners* yang tidak protektif terhadap perkembangan disbiosis anaerobik (Van de Wijgert, 2017). Gangguan pada keseimbangan mikrobioma vagina yang dikenal sebagai disbiosis dapat meningkatkan risiko IMS. Bentuk umum dari disbiosis adalah BV, yang ditandai dengan berkurangnya spesies *Lactobacillus* dan meningkatnya bakteri anaerob yang beragam. Kondisi ini telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap IMS termasuk HIV, *herpes simplex virus* (HSV) dan gonore (Brotman, 2011).

Hormon estrogen diduga berperan dalam produksi glikogen oleh sel epitel vagina. Glikogen dapat dipecah menjadi glukosa dan maltosa oleh enzim amilase yang dimiliki bakteri dan manusia untuk mendukung pertumbuhan *Lactobacillus*. Setelah menurunkan pH, spesies *Lactobacillus* juga menggunakan amilase untuk mendegradasi glikogen yang ada untuk dijadikan sumber daya kehidupan serta mendukung pertumbuhannya. Perubahan kadar estrogen sepanjang siklus hidup dicerminkan oleh perubahan yang sesuai dalam mikrobiota vagina (Tuddenham *et al.*, 2021).

Ravel pada tahun 2011 membagi karakteristik suatu komunitas mikroba vagina dari sekelompok wanita usia subur yang sehat di Amerika Serikat dengan menggunakan teknologi pengurutan molekuler (Moosa *et al.*, 2020). Komunitas mikroba ini dikelompokkan menjadi lima tipe kondisi komunitas (*Community State Types/CST*), empat di antaranya didominasi oleh *Lactobacillus* (Moosa *et al.*, 2020; Tuddenham *et al.*, 2021). Berdasarkan keragaman dan kelimpahan relatif bakteri, beberapa mikrobiota vagina didominasi oleh *Lactobacillus* spp. *Community State Types* I didominasi oleh *Lactobacillus crispatus*, CST II dengan *Lactobacillus gasseri*, CST III dengan *Lactobacillus iners* dan CST V dengan *Lactobacillus jensenii*). Komunitas dengan *Lactobacillus* rendah (CST IV) terdiri dari

berbagai bakteri anaerob yang ketat dan bersifat fakultatif, komunitas ini dikarakterisasi dengan teknik molekuler dan secara kolektif disebut sebagai molecular-BV. Sejumlah faktor inang dan faktor eksogen atau perilaku pada wanita berupa hormon seks, kehamilan, ras, penggunaan kondom, sirkumsisi pada pasangan pria, menstruasi, aktivitas seksual, antibiotik, douching, penggunaan pelumas dan merokok kemungkinan besar berdampak pada mikrobiota servikovaginal (Tuddenham *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai deskripsi mikrobiota pada genital pria jauh lebih sedikit dipelajari dibandingkan dengan mikrobiota servikovaginal (Hartanto & Nurul Hidayati, 2021). Pada manusia, mikrobiom pada sperma lebih beragam dibandingkan dengan vagina meskipun kedua komunitas tersebut memiliki taksas yang sama (Rowe *et al.*, 2020). Sebagian besar penelitian melakukan swab pada sulkus koronal (lokasi yang mencerminkan mikrobiota penis), meskipun beberapa penelitian juga menggunakan sampel urin yang lebih mencerminkan mikrobiota uretra. Hasil dari swab tersebut menunjukkan bahwa mikrobiota penis umumnya mengandung bakteri yang mirip dengan yang ditemukan pada kulit termasuk *Corynebacterium* dan *Staphylococcus* spp. serta *Aerococcus* (Tuddenham *et al.*, 2021). Selain itu, mikrobiota penis mungkin mengandung bakteri anaerob misalnya *Clostridiales*, *Porphyromonas* dan banyak bakteri anaerob yang umumnya terkait dengan BV seperti *Prevotella*. Penelitian terhadap 165 subjek yang tidak dilakukan sirkumsisi memberikan hasil berupa pengelompokan mikrobiota penis menjadi 7 CST penis yang berbeda, yang ditentukan oleh komposisi bakteri dan kelimpahan absolut, CST 1-3 mengandung taksas seperti *Corynebacterium* dan *Lactobacillus*, CST 4-7 memiliki keanekaragaman yang relatif lebih besar dan kelimpahan bakteri anaerobik terkait BV, termasuk *Prevotella*, *Porphyromonas* dan *Clostridiales* (Tuddenham *et al.*, 2021).

PERAN MIKROBIOTA GENITAL TERHADAP INFENSI MENULAR SEKSUAL

Lactobacillus melindungi saluran reproduksi dengan produksi asam laktat, yang mempertahankan lingkungan asam dengan pH sekitar 4,0 dan hidrogen peroksida, yang menghambat pertumbuhan bakteri katalase-negatif. Endoserviks berperan dalam penghalang imun bawaan melalui lapisan lendir tebal yang mengandung immunoglobulin G (IgG), IgA sekretorik, laktoperin, lisozim dan senyawa

antibakteri lainnya. Dalam lingkungan yang tenang ini, terdapat sel T yang jarang dan sel penyaji antigen di lapisan endotel pada saluran reproduksi bagian bawah. Dominasi *Lactobacillus*, khususnya *L. crispatus*, berhubungan dengan rendahnya inflamasi lingkungan mikro serviks. Sebaliknya, penggantian *Lactobacillus* dengan komunitas anaerob yang beragam dapat mengakibatkan berbagai perubahan lingkungan mikro. Salah satu tanda pertama dari BV adalah keputihan berbau busuk, yang disebabkan oleh produksi bahan kimia oleh bakteri seperti *kadaverin* dan *N-asetil putresin*. *Gardnerella*, *Prevotella* dan lainnya dapat menghasilkan sialidase, IgA protease dan asam lemak rantai pendek, masing-masing menghindari penghambatan yang dimediasi antibodi dan memodulasi sistem imun. Sel epitel dan sel penyaji antigen merespon *Prevotella*, *Mobiluncus* dan *Sneathia* dengan memproduksi sitokin proinflamasi termasuk IL-1a, IL-1b dan TNF-a. Sel penyaji antigen juga memproduksi *CXC chemokine ligand* (CXCL10), yang dapat menarik sel T CD4+ teraktivasi ke jaringan. Komunitas yang beragam dapat meningkatkan risiko penularan HIV. Komunitas yang beragam ini menjadi sangat sulit untuk diberantas setelah terbentuknya biofilm (Anahtar *et al.*, 2018). Penelitian mengenai bagaimana mekanisme mikrobiota pada genital wanita dapat meningkatkan atau mengurangi risiko terjadinya IMS lebih banyak dilakukan dibandingkan penelitian mikrobiota pada genital pria (Tuddenham *et al.*, 2021). *Lactobacillus* vagina diyakini berperan sebagai pelindung terhadap patogen IMS melalui beberapa mekanisme umum termasuk ikatan kompetitif pada sel epitel vagina, produksi bakteriosin, penghambatan langsung patogen melalui produksi metabolit, modulasi interaksi sel patogen dengan inang melalui sistem kekebalan tubuh, yaitu dengan mengontrol inflamasi pada lingkungan vagina (Tuddenham *et al.*, 2021).

Beberapa strain *Lactobacillus* yang diisolasi dari vagina memiliki ikatan erat pada sel epitel vagina dan mampu mencegah penempelan serta invasi dari sel *Neisseria gonorrhoeae* dan juga penempelan beberapa bakteri penyebab BV (*G. vaginalis* atau *Prevotella bivia*) melalui ikatan kompetitif (Tuddenham *et al.*, 2021). *Trichomonas vaginalis*, yang memerlukan penempelan pada epitel vagina untuk menyebabkan efek sitopatik dapat dicegah dengan adanya ikatan sel epitel dengan strain *L. jensenii* dan *L. gasseri*. Pada prinsipnya efek ini bergantung pada ikatan dengan sel epitel, meskipun mekanisme secara detail

masih belum jelas. Hal penting terkait dengan pencegahan mikrobiota terhadap perkembangan penyakit IMS adalah dimana patogen penyebab IMS rata-rata tumbuh lebih efisien pada pH tinggi, sehingga lingkungan vagina yang asam yang terkait dengan mikrobiota yang didominasi oleh *Lactobacillus* dapat berkontribusi pada inhibisi pertumbuhan (Tuddenham *et al.*, 2021). Penelitian yang ada menunjukkan bahwa keragaman mikrobiota vagina yang rendah, yang didominasi *Lactobacillus* dikaitkan dengan tingkat inflamasi yang lebih rendah, sedangkan keragaman mikrobiota vagina yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat inflamasi yang lebih tinggi, khususnya sel T CD4+ pada mukosa yang teraktivasi (Moosa *et al.*, 2020). Tingkat inflamasi yang rendah pada mikrobiota vagina dengan keragaman rendah yang didominasi *Lactobacillus* ini bersifat protektif, sedangkan mikrobiota vagina dengan keragaman yang lebih tinggi yang didominasi non-*Lactobacillus* dikaitkan dengan terjadinya risiko infeksi termasuk HIV (Anahtar *et al.*, 2018).

Banyak efek protektif yang sebagian juga dimediasi oleh *Lactobacillus* melalui produksi aksi metabolit berupa asam laktat. *Lactobacillus* spp telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan *N. gonorrhoeae* karena efek pengasaman oleh asam laktat. Asam laktat menyebabkan pH dan terbukti secara *in vitro* dapat menginaktivasi *C. trachomatis* (Tuddenham *et al.*, 2021). Asam laktat telah terbukti memiliki sifat antiinflamasi, yang kemungkinan berkontribusi pada efek yang menguntungkan, termasuk perlindungan terhadap HIV (Tuddenham *et al.*, 2021).

Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa mikrobiom pada organ reproduksi juga dapat memberikan dampak yang signifikan terhadap kesehatan secara umum pada pria dan wanita dimana dampak-dampak ini sering kali negatif (Rowe *et al.*, 2020). Keragaman mikroba melalui hubungan seksual telah lama diketahui dapat menimbulkan penyakit. Selama aktivitas seksual, mikrobiota genital seseorang dapat terpapar oleh mikrobiota yang berasal dari mulut, genital dan dubur pasangannya. Sebagai contoh, air mani dapat tetap berada di dalam saluran reproduksi wanita hingga 3 hari setelah senggama, hal tersebut dapat memperpanjang paparan IMS termasuk HIV. Hubungan seksual melalui vagina tanpa kondom juga dapat mengganggu kestabilan mikrobiota vagina yang didominasi oleh *Lactobacillus*, sehingga menyebabkan pergeseran ke dominasi bakteri anaerob (Tuddenham *et al.*, 2021).

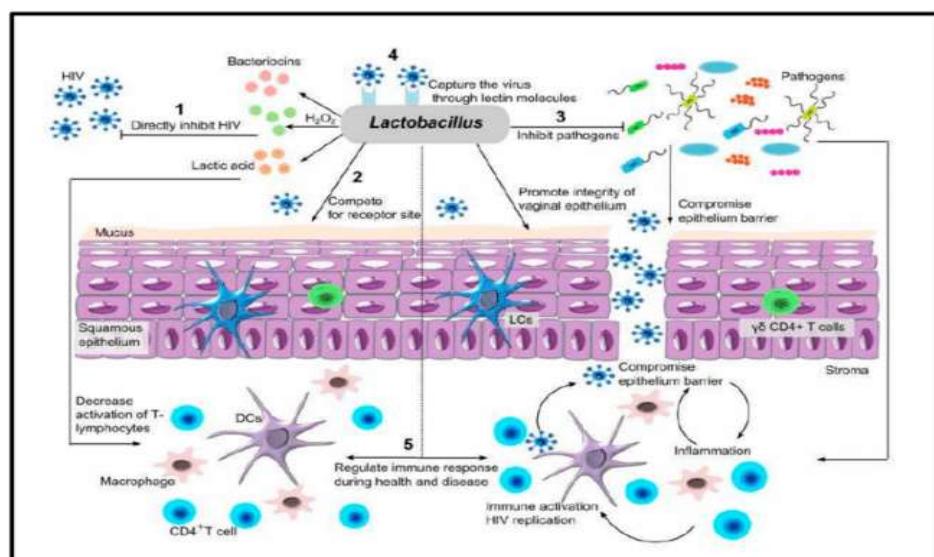
Pada pria, penelitian mengenai mekanisme potensial terkait mikrobiota genital terhadap kerentanan IMS masih sedikit diketahui, namun terdapat sejumlah data awal yang berkaitan dengan HIV (Tuddenham *et al.*, 2021). Sebuah analisis sampel yang dikumpulkan selama uji coba sirkumsisi pada laki-laki dilakukan di Rakai, menunjukkan bahwa dari 182 laki-laki yang tidak dilakukan sirkumsisi, 46 laki-laki diantaranya yang terinfeksi HIV selama masa penelitian memiliki jumlah bakteri anaerob pada penis yang jauh lebih tinggi pada awal penelitian (*Prevotella*, *Dialister*, *Mobiluncus*, *Murdochella* dan *Peptostreptococcus*) dibandingkan dengan mereka yang tidak terinfeksi. Bakteri-bakteri anaerob ini sebelumnya ada pada subjek penelitian tetapi berkurang setelah dilakukan surkumsisi. Meningkatnya kelimpahan bakteri anaerob berkorelasi dengan peningkatan sitokin proinflamasi dari swab sulkus koronal terutama interleukin-8 (IL-8) (Liu *et al.*, 2017; Tuddenham *et al.*, 2021).

Mikrobiota vagina mempunyai pengaruh langsung efek penghambatan terhadap HIV melalui pembentukan molekul asam laktat, H2O2, bakteriosin dan lektin (**Gambar 2**) (Petrova *et al.*, 2013). Proses tidak langsung seperti penghambatan bakteri terkait dengan perkembangan BV, aktivasi sistem kekebalan tubuh dan aktivitas pertahanan oleh sel epitel juga terjadi (Van de Wijgert, 2017). *Gardnella vaginalis* menghasilkan banyak kelas sitolisin, termasuk vaginolisin yang dapat menstimulasi protein jalur kinase pada sel epitel vagina, mengakibatkan kematian sel. *Gardnerella* spp juga

sering menghasilkan prolidase, putresin dan sialidase yang mengurangi mucus, memungkinkan adhesi mikroba dan pengembangan biofilm yang lebih baik serta berkontribusi pada pengelupasan sel epitel (Van de Wijgert, 2017).

Prevotella bivia menghasilkan prolidase, sialidase, fibrinolisin dan kolagenase. Sebuah studi mengungkapkan bahwa lipopolisakarida *P. bivia* adalah indikator terbaik peradangan vagina dan risiko HIV pada wanita yang terdiagnosa BV. Lipopolisakarida berikatan dengan *toll like receptor-4* (TLR-4) dan CD14 untuk mengaktifkan jalur sitokin *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B). Akibatnya, bakteri anaerob ini berperan penting dalam peradangan vagina yang dapat menyebabkan lemahnya pertahanan dan meningkatkan risiko HIV pada perempuan yang mengidap BV (Van de Wijgert, 2017). Keberadaan HIV menyebabkan kerentanan yang lebih besar terhadap sifilis (Mercuri *et al.*, 2017; Fan *et al.*, 2021).

Komplikasi yang sering dialami oleh pasien sifilis adalah HIV/Acquired ImmunoDefisiensi Syndrom (AIDS). Sifilis dapat meningkatkan risiko terkena HIV hingga 3-5 kali lipat (Behara & Satti, 2021; Devi *et al.*, 2021). Hal tersebut dapat terjadi karena sifilis menyebabkan suatu kondisi rusaknya epitel dan mukosa serta menginduksi aktivasi kekebalan tubuh dengan peningkatan limfosit CD4 yang teraktivasi (Behara & Satti, 2021). Adanya peningkatan CD4 ini memudahkan penularan HIV hingga pada akhirnya seiring perjalanan penyakit, kadar CD4 akan mengalami penurunan, lalu berkembang menjadi AIDS (Mercuri *et al.*, 2021; Simões *et al.*, 2022).



Gambar 2. Hipotesis mekanisme *Lactobacillus* vagina dalam mencegah infeksi HIV pada manusia (Petrova *et al.*, 2013).

PERAN MIKROBIOM PADA SIFILIS

Sejak awal tahun 2000an, prevalensi sifilis di seluruh dunia sudah mulai meningkat lagi. Menurut data epidemiologi, penyebabnya adalah tingginya angka insiden HIV. Faktanya, pada pasien yang terkena HIV, koinfeksi dengan PMS sering terjadi bersamaan. Infeksi sifilis meningkatkan risiko penularan HIV minimal 3 kali lipat, hal ini dapat disebabkan karena perilaku kebiasaan pasien PMS seperti pengabaian terhadap infeksi HIV, kemudahan menemukan pasangan seksual dan dapat dipengaruhi dari beberapa karakteristik patogenetik baik sifilis maupun HIV (Mercuri *et al.*, 2022).

Penyakit sifilis menyebabkan kerusakan epitel dan mukosa serta menginduksi aktivasi kekebalan dengan peningkatan CD4 yang diaktifkan oleh limfosit, yang memfasilitasi penularan HIV, kemudian menyebabkan penurunan jumlah CD4 dengan perkembangan yang cepat menjadi AIDS (Mercuri *et al.*, 2022). Infeksi HIV menginduksi kerentanan terhadap sifilis, presentasi klinis yang atipikal, resistensi terhadap pengobatan dan kekambuhan (Behara & Satti, 2021; Gilber *et al.*, 2021; Mercuri *et al.*, 2022). Adanya koeksistensi dari IMS yang berbeda pada pasien yang sama membuat banyak peneliti mempelajari tentang bagaimana peran mikrobiota terhadap IMS. Faktanya, mikrobiota dan sistem kekebalan tubuh dapat memodulasi IMS. Mehta dkk mempelajari tentang penyakit ulkus genital pada pasien pria dan menemukan HSV atau sifilis pada 37,3% kasus. Mikrobiota yang ditemukan diantaranya yaitu *Prevotella* spp. yang paling melimpah, kemudian secara berurutan *Anaerospaera* spp., *Anaerococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Sneathia* spp., *Peptoniphilus* spp., dan *Dialister* spp.

Interaksi antara mikrobiota dan sifilis juga berkaitan dengan inang (*host*) perempuan. Spesies *Lactobacillus* dianggap sebagai pelindung terhadap PMS melalui kompetisi, produksi asam laktat yang menurunkan pH dan produksi bakteriosin. Selain itu, kondisi fakultatif anaerob pada vagina tampaknya menghasilkan nitrosamin, sitokin dan mediator inflamasi yang dianggap dapat menurunkan hambatan terhadap infeksi (Tamarelle *et al.*, 2019; Mercuri *et al.*, 2022).

PERAN MIKROBIOM PADA PERKEMBANGAN NEUROSIFILIS

Hasil penelitian saat ini menunjukkan bahwa mikrobiota berperan dalam perkembangan

NS, suatu manifestasi sifilis yang mempengaruhi sistem saraf pusat (Osadchiy *et al.*, 2019; Cryan *et al.*, 2020; Agirman *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022). Hingga saat ini pemahaman mengenai NS secara komprehensif belum sepenuhnya dapat dipahami (Ropper, 2019). Sebuah studi tentang perubahan mikrobiota usus dalam perkembangan penyakit NS menyatakan bahwa terdapat perbedaan dalam komposisi komunitas bakteri antara pasien sifilis dengan NS dan tanpa NS. Studi ini menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus dapat berkontribusi pada progesivitas NS. Adanya kondisi ini dapat memengaruhi perkembangan penyakit dan hasil pengobatan (Wang *et al.*, 2022).

Wang dkk pada tahun 2022 di Cina melakukan penelitian pada 62 pasien sifilis dengan tujuan untuk menganalisis komposisi sekumpulan bakteri dari mikrobiota usus pada pasien sifilis serta mengidentifikasi pergantian bakteri yang spesifik pada pasien NS (Wang *et al.*, 2022). Dari penelitian tersebut diketahui bahwa terdapat perbedaan komposisi bakteri antara kelompok sifilis dengan manifestasi neurologi/NS dan tanpa manifestasi neurologi (non-NS). Pasien NS disertai dengan paralisis general memiliki jumlah bakteri *Akkermansia* lebih tinggi dibandingkan pada pasien non-NS. Genus *Akkermansia* sendiri merupakan salah satu jenis bakteri yang memiliki sifat protektif terhadap inangnya. Penurunan jumlah bakteri komensal ini dikaitkan dengan beberapa kondisi maupun penyakit seperti obesitas, diabetes mellitus dan steatosis hepar (Cani *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022). Pada kondisi tertentu, peningkatan bakteri ini berhubungan dengan penyakit alzheimer dan kejang, dimana alzheimer sendiri memiliki manifestasi *cognitive impairment*, yang juga dimiliki pada pasien dengan NS dengan paralisis general (Davis *et al.*, 2018; Angelucci *et al.*, 2019). Peningkatan dari *Akkermansia* dapat disebabkan salah satunya karena adanya restriksi kalori. Hal tersebut sesuai dengan kondisi yang dialami oleh pasien NS dengan paralisis general yang seringkali mengalami keterbatasan dalam hal intake makanan. Dilaporkan bahwa bakteri *Akkermansia* ini juga meningkatkan sel T regulator serta dapat menstimulasi produksi IL-10. Hal tersebut menjawab mengapa pasien sifilis yang tidak mengalami keterlibatan sistem saraf (non-NS) memiliki jumlah sel T regulator yang lebih rendah dibanding pasien NS, begitu pula kadar IL-10 pada pasien NS lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-NS. Berdasarkan

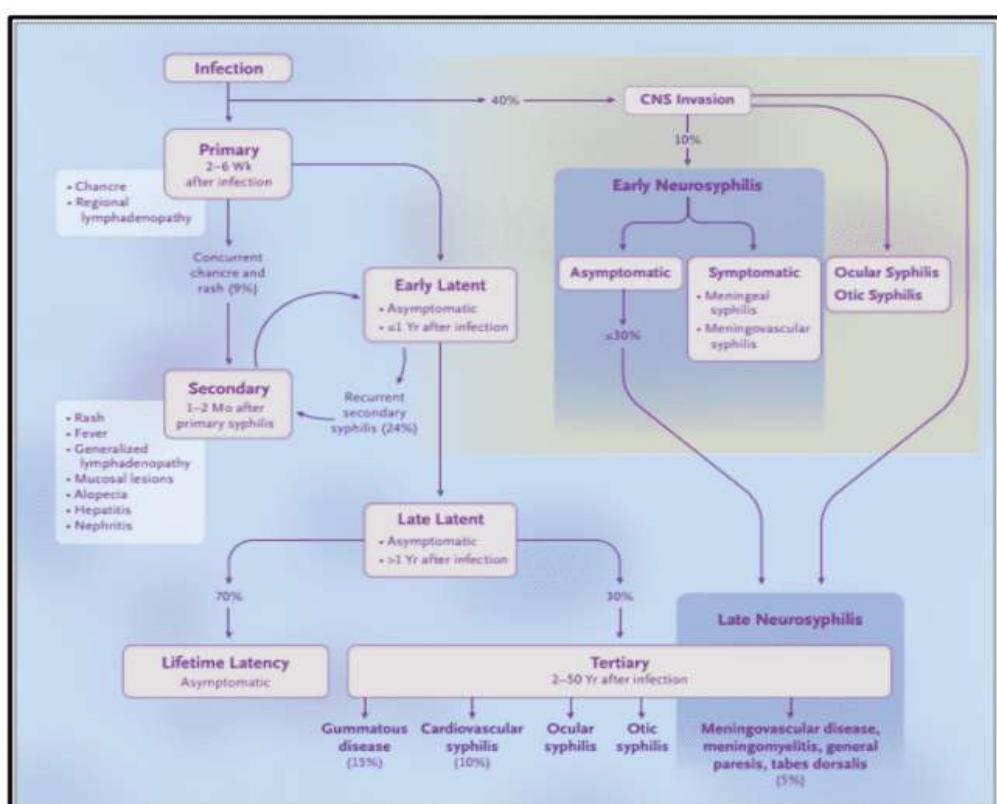
hal tersebut dapat disimpulkan bahwa presentasi Akkermansia dengan jumlah yang berlebih ini memiliki efek supportif terhadap percepatan progresivitas dari NS (Mercuri *et al.*, 2022).

SIFILIS

Definisi

Sifilis adalah PMS yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* subsp *pallidum* (*T. pallidum*) (O’Byrne & Macpherson, 2019; Ghanem *et al.*, 2020; CDC, 2021a; Luo *et al.*, 2021; Tudor *et al.*, 2023). Penyakit ini terutama ditularkan secara seksual atau secara vertikal selama kehamilan. Tanpa adanya pengobatan, sifilis dibagi menjadi tahap primer, sekunder, laten dan tersier (**Gambar 3**) (Ghanem *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2021). Sifilis primer ditandai dengan munculnya ulkus (*chancre*) pada genital atau limfadenopati inguinalis dengan kandungan bakteri yang tinggi. Secara umum, tahap ini tidak menimbulkan rasa nyeri dan dapat sembuh secara spontan (Tiecco *et al.*, 2021).

Pasien biasanya baru mencari perawatan medis ketika berada pada tahap sekunder yang ditandai dengan ruam makulopapular di kedua telapak tangan, bahu, lengan, dada, punggung, kedua telapak kaki serta kondiloma lata di daerah perianal. Sifilis sekunder sering dikaitkan dengan gejala konstitusional (demam, malaise, penurunan berat badan, anoreksia dan nyeri kepala) serta tanda-tanda meningeal. Keterlibatan hati, ginjal, gastrointestinal dan oftalmologi lebih jarang terjadi. Sifilis sekunder biasanya sembuh secara spontan dalam waktu satu hingga enam bulan. Setelah tanda dan gejala membaik, pasien memasuki fase laten yang yang dapat berlangsung selama bertahun-tahun. Sifilis laten dini (tahap tanpa gejala) dapat terjadi di antara tahap primer dan sekunder dan juga dapat terjadi setelah resolusi lesi tahap sekunder. Pada 24% pasien, sifilis laten dini ditandai oleh kekambuhan dengan lesi sekunder menular yang berulang (**Gambar 3**) (Lu *et al.*, 2021; Tiecco *et al.*, 2021).



Gambar 3. Riwayat alami sifilis yang tidak mendapatkan pengobatan (Ghanem *et al.*, 2020).

Tingginya proporsi kasus sifilis laten dini menunjukkan bahwa sifilis primer dan sifilis sekunder sering kali luput dari perhatian atau salah identifikasi. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menggunakan jangka waktu 1 tahun untuk titik batas durasi infeksi untuk

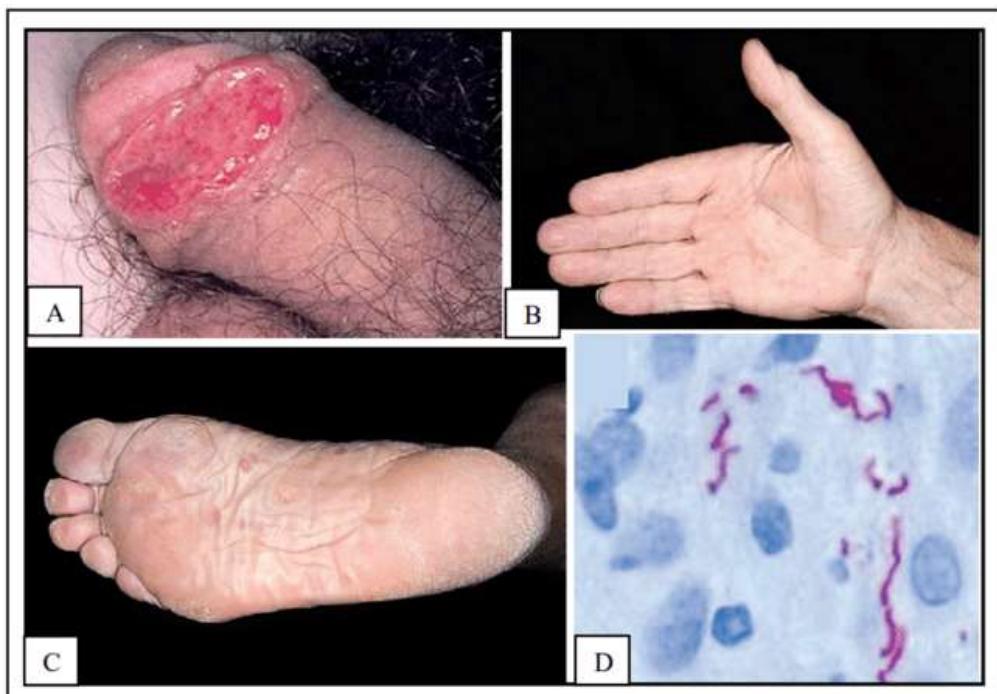
membatasi tahap laten awal dari sifilis laten lanjut karena sebagian besar kekambuhan terjadi dalam waktu 1 tahun, dengan demikian sifilis juga dapat menular pada tahap awal fase laten (CDC, 2021b; Hawley *et al.*, 2021). Pasien dalam fase laten memiliki tes serologis positif untuk sifilis dan

tidak menunjukkan gejala namun dapat sangat menular. Sekitar sepertiga pasien yang tidak diobati berkembang menjadi sifilis tersier dengan keterlibatan viseral, manifestasi kardiovaskular, penyakit gusi atau manifestasi neurologis serta lesi

kulit yang parah. Seringkali, gejala sifilis tersier terjadi 10 hingga 20 tahun setelah infeksi awal (**Tabel 1** dan **Gambar 4**) (McNamara & Yingling, 2020; Luo *et al.*, 2021).

Tabel 1. Manifestasi klinis dari setiap tahap sifilis (McNamara & Yingling, 2020)

Tahap	Onset dan Durasi	Manifestasi Klinis	Gambaran Klinis
Sifilis primer	Onset 10-90 hari setelah paparan Durasi 3-6 minggu	Ulkus tunggal; biasanya keras, bulat, dan tidak nyeri; <2 cm; dan terletak di mana <i>T. pallidum</i> memasuki tubuh	
Sifilis sekunder	Onset 4-10 minggu setelah primer Durasi bervariasi, biasanya 2 bulan	Ruam di berbagai lokasi dengan variasi morfologi terutama telapak tangan dan telapak kaki; demam; kelenjar getah bening yang membengkak; nyeri tenggorokan; rambut rontok yang tidak merata; nyeri kepala dan perubahan neurologis; penurunan berat badan; mialgia; kelelahan	
Sifilis laten	Onset pada akhir tahap sekunder Durasi 1-20 tahun	Tanpa gejala, mungkin mengalami beberapa kali kekambuhan sifilis sekunder sebelum kembali ke tahap laten	
Sifilis tersier	Dapat terjadi kapan saja atau tidak pernah terjadi	Tergantung pada organ yang terkena, gummata, kardiovaskular, sifilis okular, neurosifilis, tabes dorsalis	

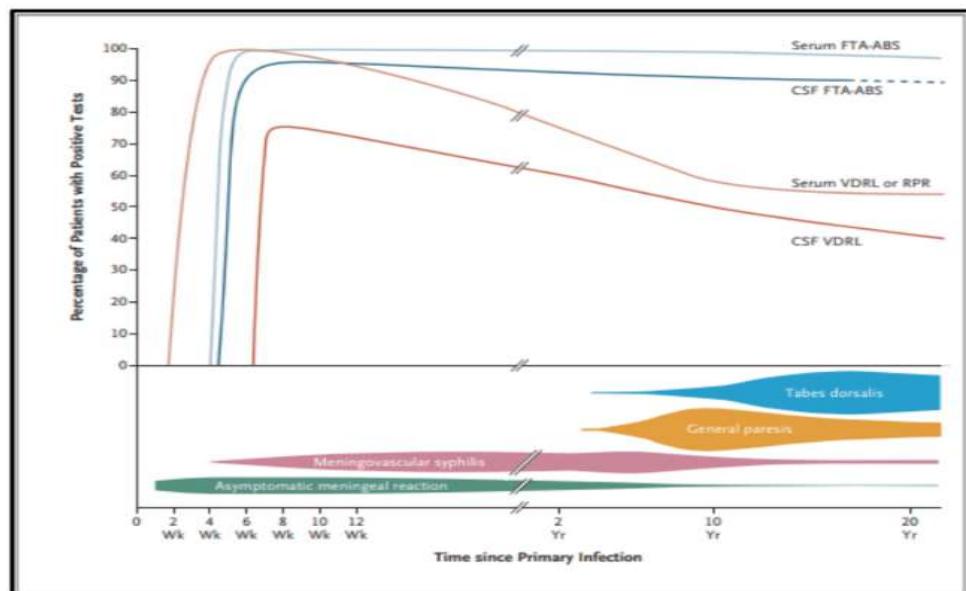


Gambar 4. A. Ulkus (chancre) sifilis dengan dasar yang bersih dan tepi meninggi. B,C. Plak bersisik pada telapak tangan dan telapak kaki. D. Bakteri dengan tampilan corkscrew yang merupakan karakteristik dari *Treponema pallidum* melalui pemeriksaan imunohistopatologi sampel biopsi dari lesi (Ghanem *et al.*, 2020).

Salah satu manifestasi klinis dari sifilis adalah NS (Gonzalez *et al.*, 2019; Jancar *et al.*, 2022). Neurosifilis adalah penyakit saraf pusat yang progresif dan merusak sistem saraf pusat (SSP) yang dapat berkembang pada setiap tahap infeksi sifilis. Menurut beberapa studi, setengah dari kasus NS dilaporkan terjadi pada pasien dengan pasien HIV. Keterlibatan neurologis tanpa gejala atau gejala dapat terjadi pada semua stadium sifilis. Invasi SSP oleh TP disertai dengan *cerebrospinal fluid* (CSF) yang tidak normal pada 50% orang setelah infeksi dini, bahkan tanpa adanya gejala klinis (NS asimtotik). Kelainan CSF ini biasanya hilang setelah diberikan terapi yang direkomendasikan untuk sifilis dini (Hawley *et al.*, 2021). Seringkali penyakit ini muncul dengan gejala yang bervariasi dan seringkali tidak spesifik. *Treponema* menyerang SSP pada hari-hari pertama setelah infeksi. Neurosifilis adalah penyakit SSP yang destruktif dan progresif, meskipun jarang terjadi pada tahap awal. Dalam manifestasinya, penyakit ini dapat berkembang segera setelah minggu atau bulan pertama setelah infeksi dan dapat diikuti dengan gejala asimtotik selama berbulan-bulan hingga

bertahun-tahun dan hanya menunjukkan CSF kelainan seperti pleositosis, peningkatan konsentrasi protein atau reaktivitas VDRL. Jika tidak diobati, sekitar 20%-30% pasien mengalami NS simptomatis (Gonzalez *et al.*, 2019; Jancar *et al.*, 2022).

Treponema pallidum menyerang sistem saraf dalam beberapa hari setelah infeksi primer dan setelahnya. Neurosifilis dapat dikategorikan sebagai asimptomatis atau simptomatis dan bersifat dini (1 hingga 2 tahun setelah infeksi primer) atau laten. Bentuk selanjutnya mencakup paresis general dan tabes dorsalis (Tudor *et al.*, 2023). Pasien dengan koinfeksi HIV memiliki perkembangan manifestasi neurologis lebih awal dibandingkan pasien tanpa koinfeksi HIV, serta pengobatan yang tidak lengkap. Pada kurva untuk tes FTA-ABS pada CSF, garis putus-putus menunjukkan hasil tes yang tidak pasti pada NS lanjut (**Gambar 5**). Pada panel bawah, ketebalan area berwarna menunjukkan prevalensi setiap bentuk NS. Persentase pasien dengan hasil tes nontreponemal serumnya tetap reaktif lebih rendah jika pasien telah diobati untuk sifilis dibandingkan jika pasien tidak diobati (Ropper, 2019).



Gambar 5. Gambaran serologis dan klinis dari neurosifilis awal dan lanjut (Ropper, 2019).

Epidemiologi

Peningkatan insiden sifilis di dunia telah terjadi dalam beberapa tahun terakhir. Penyakit ini diperkirakan menyebabkan enam juta infeksi setiap tahunnya dengan jumlah kasus yang sangat banyak berada di negara endemik, negara berpenghasilan rendah dan juga pada populasi pria yang berhubungan seks dengan pria (LSL) (Tsuboi *et al.*, 2021; Chaudhry *et al.*, 2023). Negara-negara berpenghasilan tinggi memiliki epidemi sifilis yang terkonsentrasi pada populasi tertentu misalnya LSL, transgender dan pekerja seks, negara dengan penghasilan rendah masih memiliki tingkat endemik sifilis di antara populasi umum mereka.⁴³ Sejak dilakukan eradicasi pada akhir tahun 1990-an, insiden sifilis terus meningkat di seluruh kelompok etnis. Persentase peningkatan terbesar dari tahun 2017 hingga 2018 dialami oleh pria berusia 20 hingga 34 tahun, pria kulit hitam, LSL dan pengguna narkoba. Insiden pada semua perempuan dan perempuan usia subur juga meningkat (masing-masing 172,7% dan 165,4%) dari tahun 2014 hingga 2018.³⁹ Pada tahun 2021, CDC melaporkan peningkatan besar dalam jumlah kasus sifilis hingga 51,5 kasus per 100.000 orang di semua populasi (termasuk LSL, wanita, pria yang berhubungan seks dengan wanita dan pria yang tidak memiliki pasangan seksual yang tidak diketahui), jumlah yang sebelumnya telah menurun selama tiga puluh tahun di Amerika Serikat (Chaudhry *et al.*, 2023).

Neurosifilis saat ini jarang terjadi dibandingkan dengan era sebelum penggunaan penisilin, namun 3,5% dari pasien dengan ciri-ciri klinis atau oftalmologis sifilis dalam seri

kontemporer memiliki NS berdasarkan temuan CSF.²⁹ Angka kejadian NS dalam berbagai rangkaian telah diperkirakan mencapai 0,47 hingga 2,1 kasus per 100.000 populasi. Di Amerika Serikat, di 10 negara bagian dengan pelaporan kasus rutin, prevalensi NS adalah 1,8% di antara orang-orang dengan sifilis awal. Dalam beberapa seri, terdapat koinfeksi dengan HIV pada setengah pasien dengan sifilis dan NS diperkirakan terjadi dua kali lipat lebih banyak pada orang dengan koinfeksi HIV dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV (Ropper, 2019).

Patofisiologi

Treponema pallidum memiliki tingkat replikasi yang lambat (sekitar 33 jam) dengan regulasi gen yang dinamis dimana hal tersebut berfungsi untuk kolonisasi, distribusi dan invasi pada inang (Lu *et al.*, 2021; Hawley *et al.*, 2021). *Treponema pallidum repeat genes* (Tpr) menyandikan protein yang berperan dalam mediasi perlekatan ke jaringan inang dan berfungsi sebagai porin. Protein Tpr bersifat imunogenik salah satunya adalah Tpr K. Variasi antigenik melalui konversi gen selama infeksi menjadi mekanisme yang digunakan TP untuk menghindari inang respon imun, memungkinkan untuk infeksi yang berkepanjangan dan persistensi bahkan dalam kasus respon inang yang kuat (Tiecco *et al.*, 2021).

Invasi monolayer sel endotel dan membran yang utuh merupakan fitur virulensi utama dari bakteri. *Treponema pallidum* adalah salah satu dari sedikit patogen yang mampu melintasi sawar endotel khusus seperti sawar retina, plasenta dan sawar darahotak. Hal ini terjadi melalui protein TP

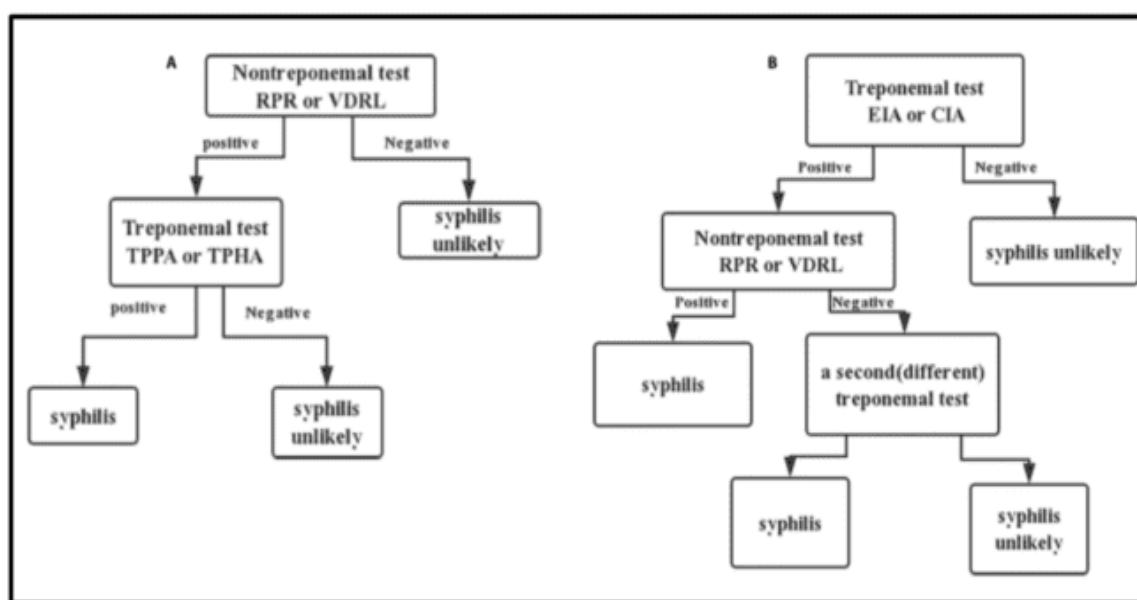
Tp0751, adhesin vaskular pengikat inang yang berinteraksi dengan sel endotel mikrovaskuler serta makrovaskuler (termasuk sel endotel otak) melalui reseptor endotel bernama LamR.46 Strain neuroinvasif masih menjadi hipotesis (TP 14a/a dan 14d/f), meskipun telah dibahas secara luas. Strain tersebut telah digambarkan memiliki potensi neuroinvasi yang lebih besar, hal ini menyebabkan TP lebih mampu menghindari respon imun inang dalam SSP bila dibandingkan dengan strain lain pada manusia. *Treponema pallidum* dapat menginduksi ekspresi C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) (co-reseptor utama untuk masuknya HIV) pada monosit pada lesi sifilis, meningkatkan penularan HIV-1 makrofag-tropik (Tiecco *et al.*, 2021).

Diagnosis

Saat ini, pemeriksaan serologis merupakan metode utama yang digunakan untuk mendiagnosis sifilis. Terdapat dua algoritma yang umum digunakan untuk diagnosis serologis sifilis yaitu algoritme tradisional dan algoritma serologi urutan terbalik (**Gambar 6**) (Luo *et al.*, 2021).

Secara tradisional, pemeriksaan diawali dengan *non treponemal test* (NTT) seperti RPR atau VDRL, kemudian diikuti oleh *treponemal test* (TT) tertentu, namun banyak laboratorium di Amerika dan Eropa telah mengadopsi prosedur baru yang disebut algoritma serologi urutan terbalik. Algoritma kebalikannya menggunakan

satu TT (*chemoluminescence assays/CIA* atau *enzyme immunoassay/EIA*) dengan antigen rekombinan untuk menyaring sampel yang dicurigai, kemudian sampel positif diikuti dengan RPR kuantitatif atau TPA. Jika hasil dari kedua metode ini tidak konsisten, maka spesimen diuji ulang menggunakan uji treponema lain (Lu *et al.*, 2021). Diagnosis laboratorium NS didasarkan pada hasil serologi serum dan CSF yang abnormal dan peningkatan jumlah sel darah putih CSF serta tingkat protein, namun tes ini tidak sempurna serta tidak mempunyai tolok ukur. Serologi darah dan tes CSF tes untuk NS diklasifikasikan sebagai VDRL/RPR/FTA-ABS. Perkiraan sensitivitas serologis dan spesifitasnya bergantung pada pilihan kontrol, prevalensi dan stadium sifilis, keakuratan diagnosis laboratorium dan klinis digunakan sebagai referensi. Neurosifilis biasanya disertai pleositosis CSF yang menurun selama beberapa dekade (O'Byrne & Macpherson, 2019). Tes serum nontreponemal hampir reaktif semua pada kasus NS selama dan setelah tahap sekunder sifilis, namun dapat menjadi negatif pada NS lanjut karena berkurangnya titer dari waktu ke waktu, terutama setelah pengobatan (**Gambar 5**). Tes CSF VDRL sensitivitasnya sekitar 30 hingga 70%, tingkat negatif palsu untuk tes CSF RPR mungkin lebih tinggi, jika CSF VDRL hasilnya negatif pada pasien dengan gejala yang konsisten dengan NS, tes treponemal CSF disarankan.



Gambar 6. (A) Algoritma pemeriksaan tradisional, (B) Algoritma serologi urutan terbaik (Luo *et al.*, 2021).

Tatalaksana dan Pencegahan

Hal yang harus dipertimbangkan ketika akan menggunakan penisilin G adalah tahap dan

manifestasi klinis yang sedang dialami pasien (**Tabel 2**).

Tabel 2. Pedoman pengobatan sifilis (McNamara & Yingling, 2020).

Tahap	Pilihan Pertama	Pilihan Lain	Keterangan
Primer, sekunder, laten awal	Penisilin G benzathine, 2,4 juta U IM dosis tunggal	Tetrasiklin, 4x500 mg PO selama 14 hari ATAU Doksisiklin 2x100 mg PO selama 14 hari	Evaluasi serologis dan evaluasi klinis HIV dilakukan 6 bulan dan 12 bulan setelah diagnosis ditegakkan dan pada 3 bulan di daerah dengan prevalensi tinggi
Laten (>1 tahun)	Penisilin G benzathine, 2,4 juta U IM mingguan selama 3 minggu	Tetrasiklin 4x500 mg PO selama 28 hari ATAU Doksisiklin, 2x100 mg PO selama 28 hari	Pertimbangkan evaluasi oftalmik dan CSF evaluasi jika ada gejala neurologis
Tersier	Penisilin G benzathine, 2,4 juta U IM mingguan selama 3 minggu	Tetrasiklin 4x500 mg PO selama 28 hari ATAU Doksisiklin, 2x100 mg PO selama 28 hari	Evaluasi serologis dan evaluasi klinis HIV dilakukan 6 bulan dan 12 bulan setelah diagnosis ditegakkan pada semua pasien
Hamil	Penisilin G parenteral benzathine dengan dosis sesuai tahap infeksi	Tidak ada pilihan lain	Pengobatan harus dilakukan 30 hari sebelum persalinan. Titer serologis pada usia kehamilan 28-32 minggu dan saat melahirkan
Riwayat kontak	Penisilin G benzathine, 2,4 juta U IM	Tetrasiklin, 4x500 mg PO selama 14 hari ATAU Doksisiklin 2x100 mg PO selama 14 hari	-

Dosis yang digunakan adalah 2,4 juta U yang disuntikkan secara intramuskular (IM). Bayi dan anak-anak dengan sifilis primer dan sekunder dosis penisilin G benzathine adalah 50.000 U/ kg IM, hingga dosis dewasa 2,4 juta U dalam dosis tunggal. Pada tahap laten dan tersier dapat diberikan penisilin G benzathine 2,4 juta U IM setiap minggu selama 3 minggu.⁴⁶ Pengobatan sifilis dini dapat mencegah perkembangan NS. Pedoman pengobatan di Amerika Serikat, Inggris dan Eropa sedikit berbeda (**Tabel 3**) (Ropper, 2019). Penisilin mungkin tidak memperbaiki sindrom NS lanjut tetapi biasanya menghentikan perkembangannya. Pada pasien dengan alergi penisilin, tes kulit dan desensitivasi direkomendasikan. Seftriakson, tetrasiklin atau doksisiklin efektif dalam pengobatan neurosifilis,

namun penisilin lebih disarankan.³⁴ Individu yang menerima pengobatan, terutama pada tahap sifilis primer dan sekunder, harus diberi edukasi mengenai efek samping seperti reaksi Jarisch-Herxheimer yaitu demam, mialgia dan nyeri kepala dalam 24 jam pertama pengobatan (McNamara & Yingling, 2020).

Pendekatan klasik untuk pencegahan dapat berupa skrining, pengobatan, layanan kesehatan untuk pasangan seksual dan pendidikan. Semua hal tersebut hingga saat ini masih menjadi dasar untuk pengendalian sifilis. Intervensi ini bagaimanapun juga harus tetap digunakan pada saat ini. Profilaksis HIV sebelum pajanan merupakan sebuah strategi pencegahan HIV yang sangat efektif (Ghanem *et al.*, 2020).

Tabel 3. Rekomendasi pengobatan neurosifilis (Ropper, 2019)

Wilayah Geografis	Panduan Tatalaksana
Amerika (CDC)	Penisilin G yang diencerkan dalam air, 3-4 juta unit IV setiap 4 jam atau 18-24 juta unit setiap 24 jam terus menerus selama 10-14 hari atau jika kepatuhan pasien dapat diketahui secara pasti, prokain G, 2,4 juta unit IM tiap hari ditambah probenesid 500 mg oral 4x/hari, selama 10-14 hari
Inggris	Penisilin G prokain, 1,8-2,4 juta unit IM setiap 24 jam, ditambah probenesid, 500 mg per oral setiap 6 jam, atau benzilpenisilin, 1,8-2,4 g IV setiap 4 jam, selama 14 hari; disarankan juga pemberian, prednisolon, 40-60 mg setiap hari selama 3 hari, dimulai 24 jam sebelum dosis penisilin pertama
Eropa	Benzilpenisilin, 3-4 juta unit IV setiap 4 jam selama 10-14 hari (sebagai alternatif, terdapat bukti lemah untuk ceftriaxone, 1-2 g IV setiap hari selama 10-14 hari); atau penisilin G prokain, 1,2-2,4 juta unit IM setiap 24 jam, ditambah probenesid, 500 mg per oral 4x/hari, selama 10-14 hari

SIMPULAN

Gangguan atau perubahan dalam mikrobiota dapat berpengaruh pada disbiosis yang dapat meningkatkan risiko IMS diantaranya BV, kondisi ini dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap HIV. Disbiosis dapat menyebabkan peningkatan inflamasi pada saluran genital sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap HIV. Keberadaan HIV menyebabkan kerentanan yang lebih besar terhadap sifilis. Perubahan pada mikrobiota juga berkontribusi pada perjalanan sifilis, terutama NS, yang berpotensi memperdalam pemahaman kita tentang penyakit ini, namun masih tetap dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat menjelaskan secara jelas terkait mikrobiom terhadap implikasi klinis dari sifilis. Peningkatan pengetahuan mengenai peran mikrobiota dapat mengarah pada keberhasilan strategi pencegahan terhadap penyebaran baru sifilis dan PMS lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, N., Kitano, S., Puah, G. R. Y., Kittelmann, S., Hwang, I. Y., Chang, M. W. (2023). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical reviews*, 123(1), 31–72. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
- Agirman, G., Yu, K. B., Hsiao, E. Y. (2021). Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*, 374(6571), 1087–1092. <https://doi.org/10.1126/science.abi6087>
- Anahtar, M. N., Gootenberg, D. B., Mitchell, C. M., Kwon, D. S. (2018). Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell host & microbe*, 23(2), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013>
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
- Behara, S. K., Satti, S. A. B. (2021). A cross-sectional descriptive study of clinical and serological prevalence of syphilis infection in people living with HIV and its effect on CD4+ T cells. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 42(2), 106–110. https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_68_19
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., Charles, T., et al. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Brotman, R. M. (2011). Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *The Journal of clinical investigation*, 121(12), 4610–4617. <https://doi.org/10.1172/JCI57172>
- Budden, K. F., Shukla, S. D., Rehman, S. F., Bowerman, K. L., Keely, S., Hugenholtz, P., et al. (2019). Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *The Lancet. Respiratory medicine*, 7(10), 907–920. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30510-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30510-1)
- Cani, P. D., Depommier, C., Derrien, M., Everard, A., de Vos, W. M. (2022). Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(10), 625–637. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00631-9>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021a). Sexually transmitted disease surveillance 2019. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021b). Syphilis. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines.
- Chaudhry, S., Akinlusi, I., Shi, T., Cervantes, J. (2023). Secondary syphilis: pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic testing. *Venereology*, 2(2), 65–75.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, 19(2), 179–194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
- Davis, A. P., Stern, J., Tantalo, L., Sahi, S., Holte, S., Dunaway, S., Marra, C. M. (2018). How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals With Neurosyphilis?. *Clinical infectious diseases*, 66(3), 363–367. <https://doi.org/10.1093/cid/cix799>
- Devi, M., Purwoko, I.H., Nugroho, S.A., Aryani, I.A., Budiamal, S. (2021). Diagnosis, treatment, and prognosis of syphilis in HIV patient. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research*,

- 5(11), 1054–64. <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i11.416>
- Fan, L., Yu, A., Zhang, D., Wang, Z., Ma, P. (2021). Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infection and drug resistance*, 14, 2851–2862. <https://doi.org/10.2147/IDR.S320648>
- Ghanem, K. G., Ram, S., Rice, P. A. (2020). The Modern Epidemic of Syphilis. *The New England journal of medicine*, 382(9), 845–854. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1901593>
- Gilbert, L., Dear, N., Esber, A., Iroezindu, M., Bahemana, E., Kibuuka, H., et al. (2021). Prevalence and risk factors associated with HIV and syphilis co-infection in the African Cohort Study: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1123. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06668-6>
- Gonzalez, H., Koralnik, I. J., Marra, C. M. (2019). Neurosyphilis. *Seminars in neurology*, 39(4), 448–455. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688942>
- Hartanto, F., Nurul Hidayati, A. (2021). The role of microbiome in sexually transmitted infections. *International Journal of Research Publications*, 84.
- Hawley, K. L., Montezuma-Rusca, J. M., Delgado, K. N., Singh, N., Uversky, V. N., Caimano, M. J., et al. (2021). Structural Modeling of the *Treponema pallidum* Outer Membrane Protein Repertoire: a Road Map for Deconvolution of Syphilis Pathogenesis and Development of a Syphilis Vaccine. *Journal of bacteriology*, 203(15), e0008221. <https://doi.org/10.1128/JB.00082-21>
- Hopson, L.M., Singleton, S.S., David, J.A., Basuchoudhary, A., Prast-Nielsen, S., Klein, P., et al. (2020). Chapter Five - Bioinformatics and machine learning in gastrointestinal microbiome research and clinical application. *The Microbiome*. Academic Press.p.141–78.
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Jancar, N., Simões, M., Gonçalves, F., Duro, J., Aguiar, P. (2022). Neurosyphilis: The Great Imitator. *Cureus*, 14(12), e32747. <https://doi.org/10.7759/cureus.32747>
- Kaleta, C., Sommer, F. (2018). Role of the microbiome in food allergy. *Gastroenterologe*, 1.
- Kojima, N., Klausner, J. D. (2018). An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Current epidemiology reports*, 5(1), 24–38. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0138-z>
- Liu, C. M., Prodger, J. L., Tobian, A. A. R., Abraham, A. G., Kigozi, G., Hungate, B. A., et al. (2017). Penile Anaerobic Dysbiosis as a Risk Factor for HIV Infection. *mBio*, 8(4), e00996-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00996-17>
- Lu, S., Zheng, K., Wang, J., Xu, M., Xie, Y., Yuan, S., et al. (2021). Characterization of *Treponema pallidum* Dissemination in C57BL/6 Mice. *Frontiers in immunology*, 11, 577129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.577129>
- Luo, Y., Xie, Y., Xiao, Y. (2021). Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 574806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806>
- McNamara, M., Yingling, C. (2020). The Reemergence of Syphilis: Clinical Pearls for Consideration. *The Nursing clinics of North America*, 55(3), 361–377. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.06.009>
- Mehta, S. D., Green, S. J., Maclean, I., Hu, H., Bailey, R. C., Gillevet, P. M., Spear, G. T. (2012). Microbial diversity of genital ulcer disease in men enrolled in a randomized trial of male circumcision in Kisumu, Kenya. *PloS one*, 7(7), e38991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038991>
- Mercuri, S. R., Moliterni, E., Cerullo, A., Di Nicola, M. R., Rizzo, N., Bianchi, V. G., Paolino, G. (2022). Syphilis: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. *The new microbiologica*, 45(1), 28–34.
- Moosa, Y., Kwon, D., de Oliveira, T., Wong, E. B. (2020). Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 467. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
- O'Byrne, P., MacPherson, P. (2019). Syphilis. *BMJ*, 365, 14159. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4159>
- Osadchiy, V., Martin, C. R., Mayer, E. A. (2019). The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications.

- Clinical gastroenterology and hepatology*, 17(2), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>
- Petrova, M. I., van den Broek, M., Balzarini, J., Vanderleyden, J., Lebeer, S. (2013). Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS microbiology reviews*, 37(5), 762–792. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12029>
- Ropper, A. H. (2019). Neurosyphilis. *The New England journal of medicine*, 381(14), 1358–1363. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
- Rowe, M., Veerus, L., Trosvik, P., Buckling, A., Pizzari, T. (2020). The Reproductive Microbiome: An Emerging Driver of Sexual Selection, Sexual Conflict, Mating Systems, and Reproductive Isolation. *Trends in ecology & evolution*, 35(3), 220–234. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.11.004>
- Simões, L. A., Mendes, J. C., Silveira, M. R., Costa, A. M. G. D., Lula, M. D., Ceccato, M. D. G. B. (2022). Factors associated with HIV/syphilis co-infection initiating of antiretroviral therapy. *Revista de saude publica*, 56, 59. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003904>
- Tamarelle, J., Thiébaut, A. C. M., de Barbeyrac, B., Bébéar, C., Ravel, J., Delarocque-Astagneau, E. (2019). The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 25(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.019>
- Tiecco, G., Degli Antoni, M., Storti, S., Marchese, V., Focà, E., Torti, C., et al. (2021). A 2021 Update on Syphilis: Taking Stock from Pathogenesis to Vaccines. *Pathogens*, 10(11), 1364. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111364>
- Tsuboi, M., Evans, J., Davies, E. P., Rowley, J., Korenromp, E. L., Clayton, T., et al. (2021). Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *The Lancet. Global health*, 9(8), e1110–e1118. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00221-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00221-7)
- Tuddenham, S., Ravel, J., Marrazzo, J. M. (2021). Protection and Risk: Male and Female Genital Microbiota and Sexually Transmitted Infections. *The Journal of infectious diseases*, 223(12 Suppl 2), S222–S235. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa762>
- Tudor, M.E., Al Aboud, A.M., Leslie, S.W., Gossman, W., Haddad, L.M. (2023). Syphilis (Nursing). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 1.
- Van de Wijgert, J. H. H. M. (2017). The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *PLoS medicine*, 14(12), e1002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>
- Wang, G., Zou, D., Lu, X., Gu, X., Cheng, Y., Qi, T., et al. (2022). Gut Microbiota Alteration in Disease Progression of Neurosyphilis. *Infection and drug resistance*, 15, 6603–6612. <https://doi.org/10.2147/IDR.S389155>