

[ISSN 2597- 6052](#)

# MPPKI

## Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia

### The Indonesian Journal of Health Promotion

Literature Review

Open Access

## Pengenalan Neurosifilis: Komplikasi Sifilis Susunan Saraf Pusat sebagai upaya Pencegahan : Literature Review

### *Introduction to Neurosyphilis: Complications of Syphilis in the Central Nervous System as a Prevention Measure : Literature Review*

Mutmainnah Ahmad<sup>1\*</sup>, Ashari Bahar<sup>2</sup><sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa, Makassar<sup>2</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar\*Korespondensi Penulis : [mutmainnahahmad79@gmail.com](mailto:mutmainnahahmad79@gmail.com)

#### Abstrak

**Latar belakang:** Neurosifilis merupakan penyakit saraf yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*. Penyakit ini merupakan bentuk komplikasi dari sifilis yang dalam tahapan infeksiya tidak menentu pada sifilis primer, sekunder, ataupun tersier. Hal ini menjadi tantangan oleh para klinisi.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengenalan neurosifilis: komplikasi sifilis susunan saraf pusat sebagai upaya pencegahan.

**Metode:** Metode yang digunakan melibatkan pencarian dan analisis artikel ilmiah yang relevan. Pertama, dilakukan identifikasi kata kunci seperti "neurosifilis," "komplikasi sifilis," "susunan saraf pusat," dan "pencegahan." Kemudian, basis data seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar digunakan untuk mencari artikel yang terkait dengan topik tersebut. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah diidentifikasi, dengan penerapan filter waktu untuk memperoleh artikel terbaru

**Hasil:** Neurosifilis pun bisa saja terjadi dini dari infeksi pertama. Manifestasi klinis dari neurosifilis pun lebih beragam dan terdapat bagian dari penyakit ini yang asimtomatik, sehingga sulit untuk terdiagnosis sedini mungkin.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menyimpulkan bahwa tatalaksana dari penyakit ini pun sangat krusial untuk diketahui agar komplikasi ini tidak berlanjut lebih parah sehingga tidak dapat memberikan dampak ataupun kerusakan yang permanen pada tubuh pasien.

**Kata Kunci:** Neurosifilis; *T. Pallidum*; Manifestasi Klinis; Diagnosis; Tatalaksana

#### Abstract

**Introduction:** Neurosyphilis is a neurological disease caused by *Treponema pallidum*. This disease is a form of complication of syphilis whose infection stages are uncertain in primary, secondary, or tertiary syphilis. This is a challenge for clinicians.

**Purpose:** This study aims to determine the introduction of neurosyphilis: a complication of central nervous system syphilis as a preventive measure.

**Method:** The method used involves searching and analyzing relevant scientific articles. First, identification of keywords such as "neurosyphilis," "complications of syphilis," "central nervous system," and "prevention." Then, databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar are used to find articles related to the topic. Searches are carried out using identified keywords, with the application of a time filter to obtain the latest articles.

**Results:** Neurosyphilis can also occur early from the first infection. The clinical manifestations of neurosyphilis are more diverse and there are parts of this disease that are asymptomatic, making it difficult to diagnose as early as possible.

**Conclusion:** This study concluded that the management of this disease is also very crucial to know so that these complications do not continue to get worse so that they cannot have a permanent impact or damage to the patient's body.

**Keywords:** Neurosyphilis; *T. Pallidum*; Clinical Manifestations; Diagnosis; Governance

## PENDAHULUAN

Berdasarkan temuan klinis, sifilis adalah penyakit infeksius sistemik yang disebabkan oleh spirochete *Treponema pallidum*, penyakitnya terbagi menjadi sifilis primer, sekunder, dan tersier. Sifilis telah menyerang manusia selama lebih dari 500 tahun dan komplikasi klinis yang merujuk pada keterlibatan susunan saraf pusat (SSP)/*central nervous system* (CNS) membuat kasus sifilis ini menjadi jauh lebih sulit (1). Keterlibatan CNS pada proses infeksi *T. pallidum* menyebabkan neurosifilis (NS) (2).

Neurosifilis merupakan manifestasi tersier dari sifilis dan merupakan komplikasi lanjut dari sifilis yang menyerang sistem saraf (3). Neurosifilis ini telah menyibukkan bidang dermatologi dan neurologi selama dua abad, namun prevalensi kasusnya tetap rendah. Neurosifilis umum terjadi pada sifilis tersier, tetapi juga dapat terjadi pada stadium lain, termasuk stadium primer. Semua bentuk neurosifilis diakibatkan oleh invasi *T. pallidum* ke sistem saraf pusat. Infeksi ini biasanya terjadi berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah infeksi pertama, dan dapat tanpa gejala selama bertahun-tahun. Penyakit ini ada di mana-mana, dan para praktisi harus dapat mengenali penyakit ini dari manifestasi klinis sekecil apa pun (4),(5).

Neurosifilis asimtomatik (ANS) terjadi pada awal infeksi CNS. Pasien ANS memiliki bukti serologis atau klinis sifilis, atau keduanya, dengan pleositosis CSF, peningkatan protein, *venereal reactive research laboratory* (VDRL) CSF reaktif atau beberapa kombinasi dari kelainan ini. Pasien ANS dengan infeksi persisten atau tanpa pengobatan berisiko untuk berkembang menjadi neurosifilis simtomatik (SNS), terutama termasuk neurosifilis meningeal, neurosifilis meningovaskular, guma intrakranial, paresis general, dan tabes dorsalis. Perawatan pasien SNS dapat menghentikan penyakit yang berkembang, tetapi akan ada sisa gejala seperti stroke dan tanda-tanda demensia, atau ataksia sensorik (proprioseptik) (6).

Neurosifilis dapat memiliki manifestasi klinis yang bervariasi, seperti meningitis sifilitik, sifilis pembuluh darah di otak, dan penyakit neurologis degeneratif seperti tabes dorsalis dan general paresis. Gejala neurosifilis dapat meliputi sakit kepala, gangguan penglihatan, kejang, gangguan keseimbangan, perubahan perilaku, dan gangguan kognitif. Komplikasi ini dapat menyebabkan kerusakan permanen pada sistem saraf pusat dan mempengaruhi kualitas hidup penderitanya (6).

Pencegahan neurosifilis menjadi sangat penting untuk mengurangi dampak penyakit ini. Pencegahan dilakukan dengan cara mencegah penularan sifilis itu sendiri melalui praktik seks yang aman, edukasi publik mengenai penyebaran penyakit menular seksual, serta melakukan skrining dan pengobatan yang tepat pada individu yang berisiko tinggi(4),(5). Upaya pencegahan yang tepat dapat membantu mengurangi angka kejadian neurosifilis dan komplikasi serius lainnya yang terkait dengan sifilis pada susunan saraf pusat.

Tujuan dari literature review ini adalah untuk menyelidiki dan menganalisis penelitian dan artikel ilmiah terbaru yang berkaitan dengan neurosifilis sebagai komplikasi sifilis pada susunan saraf pusat dan upaya pencegahan yang dilakukan. Dengan melibatkan penelitian terkini, kita dapat memperoleh pemahaman yang lebih baik tentang faktor risiko neurosifilis, gejala dan diagnosis, serta pengobatan yang efektif. Literature review ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan yang masih ada dalam bidang ini dan memberikan panduan bagi penelitian lebih lanjut. Melalui pemahaman yang lebih baik dan upaya pencegahan yang tepat, diharapkan dapat mengurangi angka kejadian neurosifilis dan meningkatkan penanganan yang lebih baik untuk penderita.

## METODE

Metode yang digunakan melibatkan pencarian dan analisis artikel ilmiah yang relevan. Pertama, dilakukan identifikasi kata kunci seperti "neurosifilis," "komplikasi sifilis," "susunan saraf pusat," dan "pencegahan." Kemudian, basis data seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar digunakan untuk mencari artikel yang terkait dengan topik tersebut. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah diidentifikasi, dengan penerapan filter waktu untuk memperoleh artikel terbaru.

Setelah mendapatkan artikel yang relevan, dilakukan evaluasi terhadap abstrak dan ringkasan artikel untuk menentukan relevansinya dengan topik penelitian. Artikel yang paling relevan dipilih untuk dipelajari secara lebih mendalam. Selain itu, referensi dari artikel yang dipilih juga diteliti untuk menemukan artikel lain yang mungkin relevan dan tidak muncul dalam pencarian awal.

Artikel yang terpilih kemudian dibaca dan dianalisis dengan cermat. Poin-poin penting seperti tujuan penelitian, metodologi, temuan, dan kesimpulan dievaluasi. Kelebihan dan kelemahan dari setiap artikel diidentifikasi untuk memberikan pemahaman yang lebih holistik.

Informasi yang diperoleh dari artikel-artikel tersebut kemudian disintesis. Tema, kesamaan, perbedaan, dan temuan utama diidentifikasi dan digabungkan untuk membentuk literature review. Hasilnya dituliskan dalam satu atau dua paragraf yang memberikan gambaran tentang neurosifilis sebagai komplikasi sifilis pada susunan saraf pusat dan upaya pencegahan yang dilakukan.

Metode ini memastikan bahwa literature review mengenai neurosifilis didasarkan pada informasi yang relevan, akurat, dan terbaru, sehingga menghasilkan pemahaman yang komprehensif tentang topik tersebut.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Neurosifilis adalah penyakit infeksi kronis pada CNS yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*, dapat terjadi selama setiap tahap sifilis dan mewakili sekitar 30% dari kasus penyakit yang tidak diobati.<sup>5</sup> Secara klinis, neurosifilis terbagi ke dalam 5 bentuk yang dijelaskan secara umum, yakni (1) neuroinvasi asimtomatik, ditandai dengan adanya invasi bakteri ke dalam CNS tetapi tidak didapatkan adanya gejala klinis, (2) neurosifilis meningeal, (3) neurosifilis meningovaskular, dengan gejala seperti penyakit stroke, (4) tabes dorsalis, ditandai dengan adanya demyelinasi traktus posterior dari kolumna spinal, (5) general paresis, ditandai dengan adanya demensia progresif (7).

Sifilis disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, *Treponema* patogen yang tidak dapat dikultur secara *in vitro*.<sup>8</sup> Bakteri *Treponema pallidum*, merupakan organisme dengan bentuk tubuh yang panjang, ramping, berbentuk gulungan yang panjangnya 6–15  $\mu\text{m}$ , dan lebarnya hanya 0,15  $\mu\text{m}$ . Organisme ini memiliki bentuk spiral teratur yang berjumlah 5 sampai 20 dan secara aktif bergerak dengan gaya rotasi, fleksi, dan gerakan bolak-balik. Studi mikroskop elektron mengungkapkan bahwa organisme ini memiliki lapisan mukopolisakarida amorf, membran luar, lapisan peptidoglikan padat elektron, dan membran sitoplasma. Tiga flagela yang memanjang dari setiap ujung organisme terletak di antara membran luar dan lapisan padat elektron. Flagella ini berputar di sekitar tubuh organisme dan menjadikan bentuk serta gaya gerakannya seperti spiral (8),(9).

*Treponema pallidum* termasuk salah satu dari lima famili dalam ordo Spirochaetales. Tiga dari famili ini bersifat patogen bagi manusia, termasuk *Treponema* (sifilis), *Leptospira* (leptospirosis), dan *Borrelia* (*louse borne relapsing fever*). Organisme yang menjadi penyebab untuk kasus sifilis endemik (*T. pallidum*), frambusia (*T. pertenue*), dan pinta (*T. carateum*) identik secara morfologis dan mirip secara antigenik. Hal ini telah dibuktikan melalui pemeriksaan homologi DNA. *Treponema pallidum* tumbuh paling baik dalam 3–5% oksigen, dan 5% karbon dioksida dalam histamin, tetapi penanamannya secara *in vitro* sulit dilakukan (9).

Susunan saraf pusat dapat terinfeksi dalam beberapa bulan, tahun atau dekade setelah infeksi awal (Skalnaya, 2019). Di era prepenicillin, CSF (*cerebrospinal fluid*) yang umumnya dianalisis pada semua pasien dengan sifilis, menunjukkan bahwa *T. pallidum* menginvasi CSF pada awal perjalanan penyakit. Temuan ini telah dikonfirmasi di era modern: 25% hingga 40% pasien asimtomatik neurologis yang tidak diobati dengan sifilis primer, sekunder, atau laten dini memiliki pleositosis CSF dan 20% hingga 30% memiliki CSF-Venereal Disease Research Laboratory (CSF- VDRL) yang positif (8).

*Treponema pallidum* melalui pemeriksaan rutin dapat terdeteksi di CSF individu pada sifilis dini dan laten menggunakan PCR dan tes lainnya. Peneliti dari Jepang mendeteksi mikroorganisme ini terdapat pada CSF dari 28,6% pasien dengan sifilis primer dan sekunder. Hal ini mengindikasikan bahwa invasi *T. pallidum* ke CNS dapat terjadi lebih cepat. *Treponema* tidak hanya dapat menyebar ke bagian yang jauh dari tubuh, namun juga dapat menetap pada jaringan dan menyebabkan infeksi kronis lalu bermigrasi ke bagian tubuh yang lain. *T. pallidum* mampu bertahan lama di dalam organisme yang terinfeksi karena metabolismenya yang lambat dan kemampuan untuk dapat menembus jaringan yang dipisahkan oleh *blood-tissue barrier* (CNS, mata, dan plasenta) (2).

## Patogenesis

Bakteri *T. pallidum* saat ini dapat diteliti perkembangbiakannya melalui transmisi penyakit dari orang ke orang, dimana organisme masuk ke inang baru melalui mikroabrasi kulit atau melalui selaput lendir. Organisme tersebut juga dapat ditularkan melalui transfusi darah, transplantasi organ, atau secara vertikal (ibu ke janinnya). *Treponema* melintasi barrier vaskular dengan mengikat sel endotel dan kemudian melakukan penetrasi interjunctional (10).

*Treponema pallidum* dapat menginvasi CNS dalam berbagai *staging* infeksi dan menginduksi respon imun seluler dalam jumlah besar. Invasi sistem saraf terjadi selama beberapa minggu atau bulan pertama infeksi, dengan kelainan cairan serebrospinal (CSF) pada sekitar 40% pasien pada tahap sekunder. Infeksi mikroorganisme ini memiliki bentuk yang sama dengan meningitis kronis-pada komponen ventrikel, seringkali terjadi hidrosefalus, dan komponen leptomeningeal terjadi gangguan dengan keterlibatan vaskular yang terkait. Hal yang menjadi penanda adalah tingkat infiltrasi parenkim oleh organisme dan kecenderungan untuk penyakit yang mempengaruhi pembuluh darah (11),(12).

Setelah menginfeksi, bentuk infeksi dari *T. pallidum* akan menyebar ke berbagai organ termasuk sistem saraf pusat (CNS). Imunitas humoral dan seluler berperan dalam infeksi selanjutnya. Pada model kelinci, *T. pallidum* akan dibersihkan oleh tubuh dari sistem darah perifer dengan opsonisasi, diikuti proses ingesti dan fagositosis melalui aktivasi makrofag. Hal ini dimediasi oleh imunoglobulin G spesifik patogen dan tidak bergantung pada komplemen. Proses serupa mungkin terjadi pada manusia, dan aktivitas opsonisasi dalam sistem darah perifer berkurang pada

orang yang terinfeksi virus *human immunodeficiency* (HIV) dengan sifilis dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV dengan sifilis. Respon imun dominan Th1 yang terdiri dari sel CD4 dan *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) telah dideskripsikan pada lesi kulit sifilis primer dan sekunder, yang selanjutnya mendukung hipotesis bahwa makrofag yang diaktifkan IFN- $\gamma$  adalah efektor utama pada pembersihan teponema. *Treponema pallidum* memiliki beberapa mekanisme yang memungkinkannya untuk menghindari respon imun inang, termasuk membran permukaan yang relatif minimal antigen, dan adanya protein permukaan varian antigenic selama proses infeksi (10),(11).

Chemokine CXCL13 diproduksi dalam *antigen-presenting cell* dan juga berperan dalam sel B dan sel T Helper dalam cairan serebrospinal (CSF) pada penyakit neuroinfeksius. Level CXCL13 juga pada CSF pasien dengan neurosifilis bisa tinggi seperti pada pasien dengan LNB (*Lyme neuroborreliosis*).<sup>13</sup> Antibodi terhadap *T. pallidum* terdeteksi dalam 10-21 hari setelah infeksi. Apabila respon humoral tidak mengikat bakteri dalam perkembangan penyakit, maka perjalanan penyakit dapat menjadi lebih lama. Kekebalan seluler tampaknya efektif dalam mengendalikan infeksi yang dibuktikan dengan kekebalan selama *rechallenge*. Tingkat perlindungan berbanding lurus dengan tingkat respons (9).

Hal yang menjadi poin penting dalam patologi neurosifilis adalah (1) invasi CNS oleh *T. pallidum* dan (2) respon imunologi terkait yang ditimbulkan oleh invasi ini. Pada meningitis sifilis, komplikasi neurologis paling awal dari sifilis, invasi meninges oleh spirochete menyebabkan terjadinya infiltrasi meninges oleh limfosit dan sel plasma. Infiltrasi seluler ini terjadi melalui pembuluh darah menuju ke batang otak dan sumsum tulang belakang di sepanjang ruang Virchow-Robin. Nekrosis media dan proliferasi pembuluh darah intima meningeal kecil menyertai invasi *T. pallidum* ke dinding pembuluh darah (10).

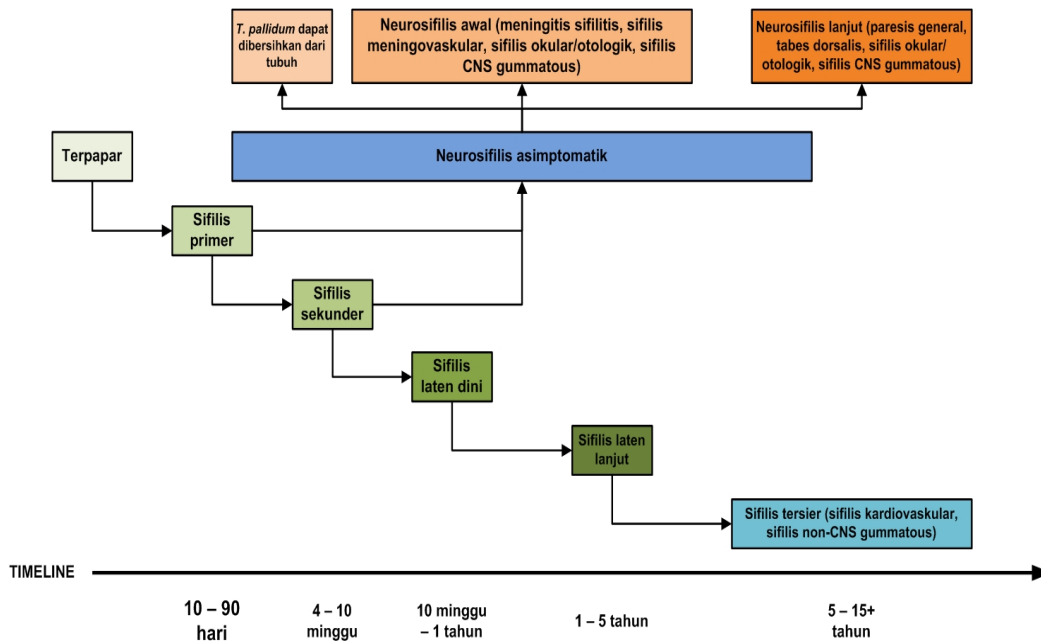
Tahap akhir neurosifilis dapat dibagi menjadi penyakit meningovaskular dan parenkim. Peradangan diamati pada persamaan sebelumnya yang diamati dengan meningitis sifilis. Lesi klasiknya adalah endarteritis obliterans pada pembuluh darah sedang dan besar yang pertama kali dideskripsikan oleh Huebner pada tahun 1874. Penebalan fibroblastik intima dan penipisan media pembuluh darah kecil disebut sebagai arteritis Nissl-Alzheimer. Bahkan tanpa adanya penyakit meningovaskular yang tampak secara klinis, kelainan aliran darah otak dapat terlihat melalui *single photon emission computed tomography* (SPECT) pada sifilis dini (9),(10).

Lesi sifilis pada otak dan sumsum tulang belakang terjadi sebagai proses sekunder. Neurosifilis parenkim ditandai dengan tabes dorsalis dan paresis general. Patologi tabes dorsalis mendominasi di radix dorsalis dan kolumna posterior medulla spinalis lumbosakral dan regio torakal yang lebih rendah (9),(10)

Saat ini temuan dominan yang diyakini adalah adanya perubahan ireversibel pada serat radix dorsalis, tetapi patogenesis yang tepat dari gangguan ini tidak diketahui. Biasanya, pada paresis general, otak mengalami atrofi dan meningen menebal pada pemeriksaan patologis; namun, otak mungkin tampak sangat normal pada sebagian kecil kasus. Bagian otak yang selanjutnya dapat mengalami kerusakan adalah korteks serebral, striatum, dan hipotalamus. Struktur korteks serebral menjadi terganggu, terjadi penurunan jumlah neuron yang menyertai proliferasi astrositik dan mikroglia. *Treponema pallidum* dapat ditemukan di korteks serebral yaitu dengan ditemukannya granulasi ependymal pada parenkim otak dan terdapat peradangan meningeal yang terutama terdiri dari sel plasma (9),(10).

### Manifestasi klinis

*Treponema* menyerang sistem saraf dalam beberapa hari setelah infeksi primer, lalu gejala akan mulai terlihat, baik cepat (1 hingga 2 tahun setelah infeksi primer) ataupun lambat. Bentuk akhir dari neurosifilis meliputi paresis general dan tabes dorsalis. Sebagian besar informasi tentang neurosifilis berasal dari era sebelum pengenalan penisilin, tetapi deskripsi klinis dari tahun 1970 hingga 1984 tidak jauh berbeda dengan periode dari tahun 1930 hingga 1940. Pasien dengan koinfeksi HIV mungkin memiliki perkembangan fitur neurologis yang lebih awal daripada orang tanpa infeksi HIV (9)



**Gambar 1.** Perjalanan penyakit sifilis yang tidak diobati berdasarkan waktu.

Pasien dengan sifilis primer dan sekunder dapat menjadi neurosifilis yang asimtomatik. Organisme dapat dibersihkan dari dalam CNS atau dapat berkembang menjadi neurosifilis awal/dini atau neurosifilis lanjut. Jika neurosifilis asimtomatik tidak terjadi maka pasien akan masuk ke fase infeksi laten yang dapat berkembang menjadi sifilis tersier. Sangat penting untuk diketahui bahwa neurosifilis asimtomatik dan neurosifilis awal/dini dapat terjadi dalam beberapa tahun setelah terinfeksi (dimodifikasi dari referensi 15).

Presentasi klinis dari neurosifilis telah berubah dalam 40 tahun terakhir. Saat ini, keluhan yang biasanya dirasakan oleh pasien pada neurosifilis simtomatik adalah kejang atipikal, penurunan kualitas penglihatan, stroke, gangguan cemas, dan gangguan kepribadian. Bentuk awal NS dapat muncul dengan meningitis, sakit kepala, penglihatan kabur atau, seperti pada kebanyakan kasus, tanpa gejala. Hal tersebut terjadi dalam tahun pertama setelah infeksi awal (9),(14).

Pasien dengan keterlibatan meningeal (*aseptic meningitis*) memiliki gejala seperti nyeri kepala, fotofobia dan kaku kuduk dan dapat berkomplikasi sampai pada *cranial nerve palsy* (16). Kerusakan pada meningeal yang berkepanjangan (meningitis kronik) akan menyebabkan kerusakan pada parenkim otak (*parenchymatous neurosyphilis*). Terjadinya kerusakan pada upper brainstem dan sisterna akan menyebabkan terjadinya pupil *Argyll Robertson* (pupil kecil, irregular, yang tidak reaktif terhadap cahaya tetapi reaktif terhadap akomodasi) (16),(17).

Neurosifilis meningovaskular dapat memberikan kerusakan pada pembuluh darah yang memperdarahi otak atau medulla spinalis, seperti stroke iskemik, dan tergantung dari regio pembuluh darah yang terlibat sehingga megakibatkan defisit neurologis yang berbeda. Neurosifilis juga harus selalu menjadi diagnosis banding pada pasien dengan stroke iskemik yang tidak diketahui penyebabnya, khususnya pada pasien muda (16).

Bentukan lain dan lebih lanjut dari neurosifilis adalah paresis general dan tabes dorsalis. Paresis general merupakan proses peradangan dari meningitis kronik yang tidak terobati, dan dapat membentuk suatu gejala seperti demensia (17). Pola bicara yang repetitif juga merupakan ciri khas dari neurosifilis.18 Jika tidak diobati, gangguan tersebut berkembang menjadi keadaan mental dan fisik yang buruk, seringkali dengan kejang. Saat ini, general paresis dapat ditandai dengan klinis psikosis, depresi, perubahan kepribadian, atau demensia progresif yang mencolok (5).

Tabes dorsalis terjadi akibat adanya keterlibatan kerusakan organ pada radix ganglia dorsalis dan kolumna posterior (17). Tabes ditandai dengan abnormalitas gait, yakni gait ataxia disertai tanda Romberg yang positif (terjatuh pada satu sisi saat berdiri dengan kaki rapat dan mata tertutup) dan dalam banyak kasus juga dapat terjadi pupil *Argyll Robertson*. Gaitnya dapat juga dikenali dengan sebutan "*stamp and stick*" sound, yaitu kakinya menapak dengan begitu keras lalu menghentakkan tongkat ke lantai agar posisi tubuhnya stabil. Bunyi dan irama gaya berjalan tabetik ini masih menjadi manifestasi klinis dari seseorang dengan neurosifilis tabes dorsalis, akan tetapi sekarang lebih sering disebabkan oleh bentuk lain dari ataksia sensorik seperti neuropati diabetik atau sklerosis multipel vertebra (5).

Pasien dengan tabes dorsalis memiliki gejala sensorik positif dan negatif yang meningkat dengan nyeri tabetik seperti sensasi tersengat listrik dan kehilangan sensorik yang nyata. Hilangnya persepsi nyeri dan proprioseptif dapat membuat pasien tidak menyadari kerusakan sendi yang berulang dan parah, sehingga menyebabkan kerusakan sendi (yaitu, sendi Charcot) (5),(17).

Kasus tabes dorsalis lebih jarang terjadi dibandingkan dengan general paresis karena alasan yang tidak diketahui. Dalam serangkaian 161 pasien dengan neurosifilis di Afrika Selatan, hanya 2 yang memiliki tabes dan 13 memiliki bentuk mielopati lainnya.5 Namun, meski memiliki bentuk manifestasi yang berbeda, semua manifestasi klinis neurosifilis mewakili spektrum dari proses patofisiologis yang sama, serta tanda dan gejalanya dapat tumpang tindih pada suatu kasus (19).

### Penunjang Diagnostik

Tes serologi darah dan CSF untuk neurosifilis diklasifikasikan sebagai non-*Treponemal* (tes menggunakan *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL] atau teknik *rapid plasma reagin* [RPR]) atau *the fluorescent treponemal antibody absorption* [FTA-ABS] dan teknik terkait). Perkiraan sensitivitas dan spesifitas serologi tergantung pada pilihan kontrol, prevalensi dan stadium sifilis, keakuratan diagnosis laboratorium dan klinis yang digunakan sebagai referensi (5).

Tes CSF-VDRL memiliki spesifitas yang tinggi, namun sensitivitasnya 30 sampai 70%. Sebaliknya, tes *Treponemal CSF*, *The fluorescent treponemal antibody absorption CSF* (CSF-FTA-ABS), lebih sensitif daripada CSF-VDRL, tetapi spesifitasnya kurang. Sensitivitas tes *Treponemal CSF* lebih besar dari 90% ketika tes CSF-VDRL reaktif pada suatu kasus, namun lebih rendah apabila didapatkan hanya berdasar pada temuan klinis (20).

Kriteria diagnostik yang umum digunakan, dikembangkan oleh *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Amerika Serikat menyebutkan bahwa neurosifilis dapat dibagi menjadi dua kategori. Salah satunya adalah neurosifilis yang "dikonfirmasi" yang dapat didiagnosis menggunakan tes VDRL reaktif dalam cairan serebrospinal (CSF). Yang lainnya adalah neurosifilis "dugaan" yang dapat didiagnosis dengan kriteria berikut: (1) VDRL nonreaktif di CSF, (2) peningkatan protein CSF atau jumlah leukosit, dan (3) gejala atau tanda klinis sesuai dengan neurosifilis tanpa hasil penunjang yang positif (21). Menurut pedoman CDC Eropa, CSF TT (*Treponema pallidum haemagglutination assay* [TPHA]/*Treponema pallidum particle agglutination* [TPPA]) dan sintesis imunoglobulin intratekal harus dipertimbangkan dalam penegakan diagnosis penyakit ini (22).

Neurosifilis biasanya disertai dengan pleositosis CSF, yang menurun selama beberapa dekade, dan kadar protein sedikit meningkat. Pleositosis kurang spesifik pada pasien dengan infeksi HIV dibandingkan pasien tanpa infeksi HIV; terutama pada pasien terinfeksi HIV yang tidak menerima pengobatan HIV dan pada mereka dengan jumlah sel T CD4+ darah perifer yang tinggi. Tes serum non-treponemal reaktif di hampir semua kasus neurosifilis selama dan setelah tahap sekunder sifilis tetapi dapat menjadi negatif pada neurosifilis lanjut karena titer yang memudar seiring waktu, terutama setelah pengobatan (5).

Tes CSF VDRL spesifik untuk neurosifilis (kecuali kontaminasi darah) tetapi sensitivitasnya 30 sampai 70%; tingkat negatif palsu untuk tes RPR CSF mungkin lebih tinggi. Jika tes VDRL CSF negatif pada pasien dengan sindrom yang konsisten dengan neurosifilis, tes treponemal CSF dianjurkan. CSF adalah indikator sensitif dari infeksi neurosifilis yang aktif. Kelainan CSF terdiri dari (1) pleositosis hingga 100 sel/mm<sup>3</sup>, kadang-kadang lebih tinggi, yang sebagian besar diwakili oleh limfosit dan beberapa sel plasma dan sel mononuklear lainnya (jumlahnya mungkin lebih rendah pada pasien AIDS dan mereka dengan leukopenia); (2) peningkatan total protein dari 40 mg/dL menjadi 200 mg/dL; (3) peningkatan imunoglobulin G (IgG), biasanya dengan ikatan oligoklonal; dan (4) tes serologis positif. Kandungan glukosa CSF biasanya normal (5),(18).

Perubahan NS paling awal di CSF terdiri dari pleositosis dan peningkatan protein, yang dapat terjadi pada beberapa minggu pertama infeksi sebelum tes serologis positif. Kemudian, perubahan CSF bervariasi dari remisi penyakit secara spontan atau terapeutik ketika seluleritas kembali ke jumlah normal diikuti dengan normalisasi protein total, dan setelah itu konsentrasi IgG berkurang. Kemudian tes serologis positif kembali menjadi normal.18

Saat ini, kecurigaan klinis terhadap NS semakin meningkat sehingga harus segera dilakukan pemeriksaan serum VDRL dan FTA-ABS. Pungsi lumbal direkomendasikan untuk pasien dengan gejala neurologis, otologis, atau okular, terlepas dari stadium sifilis, termasuk kasus kegagalan pengobatan (pasien dengan diagnosis sifilis sebelumnya dan titer VDRL serum yang tinggi meskipun pengobatan memadai) (23). ELISA dengan sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dapat dilakukan untuk menganalisa cairan serebrospinal dan juga dapat menentukan jenis bakterinya dari antibody yang dihasilkan (24).

Menurut CDC 2018, diagnosis neurosifilis dapat diketahui melalui kriteria berikut: (a) "Possible": Seseorang dengan tes non-treponemal reaktif (mis., VDRL, RPR, atau metode serologi yang setara) dan tes treponemal reaktif (mis., TP-PA, EIA, CIA, atau metode serologi yang setara) dan gejala atau tanda klinis yang konsisten dengan neurosifilis tanpa penyebab lain yang diketahui untuk kelainan klinis ini. (b) "Likely": Seseorang dengan tes non-

treponemal reaktif (mis., VDRL, RPR, atau metode serologi yang setara) dan tes treponemal reaktif (mis., TP-PA, EIA, CIA, atau metode serologi yang setara) dengan kedua hal berikut: (1) Gejala atau tanda klinis yang konsisten dengan neurosifilis tanpa penyebab lain yang diketahui untuk kelainan klinis ini, dan (2) Peningkatan protein cairan serebrospinal (CSF) ( $>50$  mg/dL<sup>2</sup>) atau jumlah leukosit ( $>5$  sel darah putih/milimeter kubik CSF) tanpa penyebab lain yang diketahui dari kelainan ini. (c) "Verified": Seseorang dengan tes non-treponemal reaktif (mis., VDRL, RPR, atau metode serologi yang setara) dan tes treponemal reaktif (mis., TP-PA, EIA, CIA, atau metode serologi yang setara) dengan kedua hal berikut: (1) Gejala atau tanda klinis yang konsisten dengan neurosifilis tanpa penyebab lain yang diketahui untuk kelainan klinis ini, dan (2) VDRL reaktif di CSF tanpa adanya kontaminasi darah CSF (25).

Pada pemeriksaan pencitraan, MRI lebih sensitif daripada CT-Scan dalam mendeteksi infark otak, seperti yang diharapkan karena keunggulannya dalam mendeteksi lesi pada infratentorial yang kecil. Temuan MRI yang paling umum adalah infark lakuna dari otak yang terdeteksi neurosifilis. Neurovaskulitis pada gambar MRI biasanya muncul dengan area fokal dengan intensitas sinyal tinggi. Prosedur MRI yang lebih maju, termasuk perfusi, spektroskopi, dan pencitraan berbobot difusi (DWI), juga sangat berguna dalam pencitraan vaskulitis serebral (26).

Perfusi resonansi magnetik menunjukkan aliran mikroskopis darah melalui jaringan otak. Ini memberikan ukuran aliran darah otak, volume darah otak, dan waktu transit rata-rata unit darah melalui unit jaringan. MRI dapat langsung menunjukkan peradangan dinding pembuluh darah, mungkin dengan akurasi diagnostik yang tinggi.26 Meski secara klinis dan pencitraan neurosifilis mirip dengan ensefalitis virus, skrining sifilis harus tetap dilakukan apabila MRI menunjukkan perubahan pada lobus mesiotemporal (27).

### Tatalaksana

Diagnosis dini neurosifilis sangat penting agar regimen obat yang diberikan bisa bekerja secara optimal dan mencegah terjadinya proses yang lebih lanjut (28). Secara umum, semua gejala benar-benar sembuh setelah pengobatan antibiotik pada pasien dengan neurosifilis meningeal dini, dengan pengecualian pasien terinfeksi HIV yang mungkin memiliki tanda dan gejala persisten selama lebih dari satu tahun setelah terapi tersebut. Namun, karena kerusakan parenkim otak, remisi lengkap gejala tidak selalu terjadi pada pasien dengan neurosifilis lanjut, meskipun perkembangan penyakit dapat dicegah (29).

Penicillin parenteral dapat diberikan pada semua bentuk neurosifilis. Pedoman pengobatan di Amerika Serikat, Inggris, dan Eropa sedikit berbeda dalam pemberian terapi penicillin. Penicillin G benzatin kerja lama, yang digunakan untuk mengobati tahap lain dari sifilis tidak dapat mencapai target CSF yang adekuat dan sebaiknya tidak digunakan untuk pengobatan neurosifilis. Aquoeus Penicillin G yang diberikan secara intravena dapat mencapai tingkat CSF yang adekuat dan merupakan terapi pilihan untuk penyakit ini. Meski dalam pengalaman sejarah, penicillin mungkin tidak akan memberikan efek terapi total pada neurosifilis tipe lanjut namun dapat menghentikan perkembangan peyakitnya (5),(30).

Untuk pasien dengan alergi penicillin, tes kulit dan desensitisasi direkomendasikan. Penambahan kortikosteroid telah disarankan untuk menghindari reaksi Jarisch-Herxheimer, respon inflamasi yang sering menyertai inisiasi pengobatan antimikroba pada sifilis dan yang dapat memperburuk komplikasi sifilis lainnya pada mata seperti uveitis (31).

Amerika Serikat (CDC) merekomendasikan terapi Aqueous Crystalline penicillin G, 3-4 juta unit IV setiap 4 jam atau 18-24 juta unit setiap 24 jam via infus kontinyu, selama 10-14 hari; atau, jika kepatuhan dipastikan, prokain penisilin G, 2,4 juta unit IM setiap hari, ditambah probenesid, 500 mg per oral empat kali sehari, selama 10-14 hari. Untuk wilayah Eropa, mereka menggunakan rekomendasi terapi benzylpenicillin, 3-4 juta unit IV setiap 4 jam selama 10-14 hari (alternatifnya, ada 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 empat kali sehari, selama 10-14 hari (5).

Ceftriaxone juga menjadi salah satu pilihan terapi selain benzylpenicillin untuk mengobati neurosifilis baik tahap awal maupun tahap akhir. Penelitian yang dilakukan oleh Bettuzzi, dkk sebanyak 365 pasien terhitung dari 1997-2017 yang terdiagnosis neurosifilis menyatakan bahwa keefektifan ceftriaxone sebagai pilihan terapi dalam neurosifilis memiliki kesamaan dengan benzylpenicillin. Melalui penelitian tersebut, mereka menyarankan untuk menjadikan ceftriaxone sebagai pilihan terapi alternatif setelah benzylpenicillin, terutama pada pasien yang memiliki alergi terhadap penicillin. Dosis ceftriaxone yang digunakan adalah 2 g perhari secara IV ataupun IM selama 10 – 14 hari (3), (32).

Dosis yang digunakan dalam pilihan antibiotik lainnya adalah doksisisiklin 100 mg per oral, 2 kali sehari, selama 21-30 hari. Eritromisin 500 mg peroral, 4 kali sehari, selama 30 hari. Kloramfenikol 1 g secara IV selama 14 hari, namun dapat memberikan efek samping berupa anemia aplastik ireversibel. Meski berbagai regimen antibiotik bisa diberikan, namun benzylpenicillin tetap menjadi pilihan terapi utama dalam pengobatan neurosifilis (3).



## KESIMPULAN

Studi ini menyimpulkan bahwa sebagian besar dari kasus ini menjadi sulit terdiagnosis oleh klinisi karena gejalanya yang asimtomatik. Beberapa tes yang memungkinkan untuk dilakukan dalam diagnosis neurosifilis adalah CSF-VDRL, CSF-RPR, dan CSF-FT-ABS. Namun tidak ada dari tes tersebut yang memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi sebab masing-masing memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing. Oleh karena itu, CDC mengeluarkan guideline dalam menetapkan diagnosis neurosifilis. Terapi pada penyakit ini pun memiliki beberapa regimen antibiotik yang berbeda, namun pilihan terapi utama adalah Aqueous Penisilin G, ataupun seftriakson yang dapat dijadikan sebagai regimen terapi kedua.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Smibert, Olivia, Adam W. J. Jenney, Denis W. Spelman. Management of Neurosyphilis: time for a new approach. *Internal Medicine Journal*. Royal Australian College of Physicians. 2018.48:204-206.
2. Skalnaya, A, Forminukh, R. Ivaschenko, dkk. Neurosyphilis in the modern era: Literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. Elsevier. 2019. p1-7.
3. Garcia, Buitrago, Marti Crvajal AJ, Jiemenez A, dkk. Antibiotic Therapy for Adults with Neurosyphilis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.5:1-15.
4. De Voux, Alex, Sarah Kidd, Elizabeth A Torrone. Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases United States, 2009 to 2015. *Sex Transmission Disease*. 2018. 45(1):39-41.
5. Ropper, Alan H. "Neurosyphilis." *The New England Journal of Medicine*. 2019. 381:1358-1363.
6. Li, Wurong, Meijuan Jiang, Dongmei Xu, dkk. Clinical and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective study of 264 cases. *Biomed Research International*. Hindawi. 2019. p1-6.
7. Marks, Michael, David Lawrence, Christian Kositz, dkk. Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transmission Infect*. 2018.0:1-4.
8. Marra, Christina M. Neurosyphilis. *American Academy of Neurology*. *Continuum Journal*. 2015;21(6):1714–1728.
9. Berger, Josep R, Dawson Dean. Neurosyphilis. *Neurologic Aspect of Systemic Disease*. Elsevier. 2014. 121. 98:161-1472.
10. Gonzalez, Hemil, Igor J Korálnik, Christina M Marra. Neurosyphilis. *Neuroinfectious Disease*. *Semin Neurol*. 2019. 39:448-455.
11. Wang, Cuini, Lin Zhu, Zixiao Gao, dkk. Increased Interleukin-17 in Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid of Neurosyphilis Patients. *Neglected Tropical Disease*. *PLOS*. 2014. 8. 7:1-10.
12. Carr, Jonathan. Neurosyphilis. *Practical Neurology*. South Africa. Blackwell Publishing. 2003. 3:328-341.
13. Dersch, R. T Hottentrott, M Senel, dkk. The Chemokine CXCL 13 is Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Neurosyphilis. *Fluid and Barrier of The CNS*. *Cross Mark*. 2015. 12:1-5.
14. Khamaysie, Ziad, Reuvan Bergman, Gregory Telman, dkk. Clinical and Imaging Findings in Patients with Neurosyphilis: a study cohort of a cohort review of the literature. 2013.p1-8.
15. Prahit AK, Jose AS. Neuroshypilis. In: Rodrigo H, editor. *Meningitis and Encephalitis Management and Prevention Challenges*. Houston: Springer International Publishing; 2018, p. 191-205.
16. Hobbs, Emily, Jaime H Vera, Michael Maks, dkk. Neurosyphilis in patients with HIV. *Practical Neurology*. 2018.0:1-8.
17. Halperin, John J. Neuroborreliosis and Neurosyphilis. *Neuroinfection Disease*. *Continuum*. 2018. 24:1439-1458.
18. Crozatti, Lucas Lonardoni, Marcelo Houat de Brito, Beatriz Noele Azevedo Lopes, etc. Atypical Behavior and Psychiatric Symptoms: neurosyphilis should always be considered. *Autosy Case Report*. 2015.5(3):43-47.
19. Zhang, Hui Lin, Li-Rong Lin, Gui-Li Liu, dkk. Clinical Spectrum of Neurosyphilis among HIV-Negative Patients in the Modern Era. *Karger*. 2013.226:148-156.
20. Christina M. Marra, Clare L. Maxwell, Shelia B. Dunaway, dkk. Cerebrospinal Fluid *Treponema pallidum* Agglutination Assay for Neurosyphilis Diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*. *American Society of Microbiology*. 2017.55:1885-1870.
21. Lu, Yong, Wujian Ke, Ligang Yang, dkk. Clinical Prediction and Diagnosis of Neurosyphilis in HIV-negative Patients: A case-control study. *BMC Infectious Disease*. 219. 19:1017.
22. Janier M, Hegyi V, Dupin N, dkk. European guideline on the management of syphilis. *Journal European Academy Dermatology and Venereology*. 2014.28:1581–1593
23. Boog, Gustavo Henrique Pereira, Joao Vitor Ziroldo Lopes, Joao Vitor Mahler, dkk. Diagnostic Tools for



- Neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infectious Disease*. 2021.21:568.p1-12.
24. Makarov, S O, O I Kalbus, Yu V Bukreiva, dkk. Case Report of Neurosyphilis with intratechal Synthesis of Oligoclonal Antibodies. *International Neurological Journal*. 2023.19.2:55-60.
  25. Center for Disease Control. Syphilis (*Treponema pallidum*) 2018 Case Definition. [Tersitasi 2021 16.04.2021]; diakses pada laman <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/>
  26. Cubala, Monika Czarnowska, Mariusz S Wiglusz, Wieslaw Jerzy Cubala, dkk. MR Findings In Neurosyphilis – A Literature Review with A Focus on A Practical Approach to Neuroimaging. 2013. 25:153-157.
  27. Xiang, Tao, Guoliang Li, Lan Xiao, dkk. Neuroimaging of Six Neurosyphilis cases Mimicking Viral Encephalitis. *Journal of The Neurological Science*. Elsevier. 2013. 334:164-166.
  28. Ouwens, Daey, Koedijk FDH, Fiolet ATL, dkk. Neurosyphilis in the mixed Urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neurspsychiatrica*. 2014. 53:186-192
  29. Chaline, ML., Ramy, NK. The changing face of Neurosyphilis. *International Journal of Stroke*. 2011 World Stroke Organization vol 6. April 2011. 136-143.
  30. Singh, Ameeta E. Ocular and neurosyphilis: epidemiology and approach to management. *Wolters Kluwer Health*. 2019. 32:1-7.
  31. Fathilah J, Choo MM. The Jarisch-Herxheimer reaction in ocular syphilis. *Med J Malaysia* 2003; 58:437–439
  32. Bettuzzi, Thomas, Aurelle Jordes, Olivier Robineau, dkk. Ceftriaxone Compared with Benzylpenicillin in the Treatment of Neurosyphilis in France: a Retrospective Multicentre Study. *Elsevier*. 2021.20:30857.