

Laporan Kasus : Neurosifilis Asimtomatik Pada Pasien Sifilis Sekunder Dengan Koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Dia Febrina¹, Dartri Cahyawari², Nina Roslina³, Rasmia Rowawi⁴, Pati Aji Achdiat⁵

¹⁻⁵Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUP dr. Hasan Sadikin/
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia

Submitted: July 2017 |Accepted: August 2017 |Published: September 2017

Abstrak

Neurosifilis merupakan infeksi pada sistem saraf pusat yang disebabkan invasi sawar darah otak oleh Treponema pallidum yang umumnya terjadi pada pasien sifilis koinfeksi dengan human immunodeficiency virus (HIV). Neurosifilis umumnya terjadi pada sifilis tersier, tetapi dapat pula terjadi pada stadium lainnya, termasuk stadium sekunder. Diagnosis neurosifilis asimtomatik ditegakkan apabila didapatkan serum venereal disease research laboratory (VDRL) yang positif tanpa tanda dan gejala neurologis disertai satu dari karakteristik berikut pada pemeriksaan liquor cerebrospinal (LCS): (1) jumlah leukosit > 10/mm³; (2) protein total > 50 mg/dL; (3) hasil VDRL reaktif. Dilaporkan seorang pasien laki-laki berusia 35 tahun dengan sifilis sekunder koinfeksi HIV tanpa ditemukannya tanda dan gejala neurologis. Kecurigaan neurosifilis pada pasien ini disebabkan oleh kegagalan terapi pada sifilis sekunder, status HIV dengan jumlah CD4⁺ 106/mm³, dan serum VDRL 1:256. Diagnosis neurosifilis pada laporan kasus ini ditegakkan berdasarkan pemeriksaan LCS yang menunjukkan hasil VDRL yang reaktif, peningkatan jumlah leukosit dan protein total. Pasien ini diberikan penisilin G prokain 2,4 juta unit tanpa probenesid yang diberikan secara intramuskular selama 14 hari. Pada pasien sifilis koinfeksi HIV dapat dicurigai neurosifilis apabila ditemukan salah satu karakteristik berikut: (1) tidak terjadi penurunan titer VDRL setelah terapi benzatin penisilin; (2) serum VDRL/rapid plasma reagin (RPR) ≥ 1:32; (3) jumlah CD4⁺ < 350 sel/mm³. Kegagalan terapi pada sifilis sekunder dapat disebabkan oleh infeksi Treponema pallidum pada sistem saraf pusat. Simpulan, dilaporkan satu pasien usia 35 tahun dengan neurosifilis asimtomatik yang diberikan terapi penisilin G prokain 2,4 juta unit tanpa probenesid selama 14 hari. Pemeriksaan serum VDRL pada bulan ketiga pasca terapi belum mengalami penurunan titer.

Kata kunci: neurosifilis asimtomatik, HIV, sifilis sekunder, gagal terapi

Abstract

Neurosyphilis is infection of the central nervous system that caused by invasion of Treponema pallidum in blood-brain barrier that commonly occur in syphilis patient coinfection with HIV. Neurosyphilis commonly considered to be a manifestation of tertiary syphilis, although neurosyphilis can in fact occur during any stage of infection include secondary syphilis. Diagnosis of neurosyphilis is made based on reactive VDRL serum without neurological's signs and symptoms accompanied with one of this characteristics in cerebrospinal fluid (CSF): (1) leukocyte count > 10/mm³; (2) total protein > 50 mg/dL; (3) reactive VDRL. A case of secondary syphilis coinfection with HIV in a 35-year-old-male without neurological's signs and symptoms was reported. Suspicion of neurosyphilis in this patient was caused by treatment failure of secondary syphilis, HIV status with CD4⁺ count 106/mm³, and VDRL serum 1:256. The diagnosis of neurosyphilis was made based on CSF examination that showed reactive CSF VDRL, increase leukocyte count and total protein. Patient was treated with procaine penicillin G 2,4 million units intramuscularly without probenecid for 14 days. Neurosyphilis should be suspected in patient syphilis coinfection with HIV if one of the following: (1) a non-declining syphilis titre after benzathin penicillin therapy; (2) VDRL/RPR serum ≥ 1:32; (3) CD4⁺ count < 350 cells/mm³. Treatment failure for secondary syphilis can be caused by infection of Treponema pallidum in central nervous system. Conclusion, A case of asymptomatic neurosyphilis that given procaine penicillin G 2,4 millions unit for 14 days without probenecid in a 35-year-old-male was reported. Three months after therapy showed no decline in VDRL titre serum

Keywords: asymptomatic neurosyphilis, HIV, secondary syphilis, treatment failure

Pendahuluan

Sifilis adalah infeksi kronis yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* yang umum ditularkan melalui hubungan seksual.^{1,2} Sifilis memiliki empat stadium yang berbeda secara klinis yaitu stadium primer, sekunder, laten dan tersier.¹ Gambaran klinis lesi kulit pada sifilis sekunder umumnya tidak terasa gatal, berwarna merah tembaga, berdistribusi simetris dan generalisata,^{3,4} mengenai batang tubuh dan ekstremitas termasuk telapak tangan dan kaki.⁴ Meskipun demikian, dapat pula memberikan gambaran lesi asimetris dan terdistribusi lokalisata.^{2,5} Pada pasien sifilis sekunder yang disertai infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), invasi *Treponema pallidum* bersifat lebih agresif sehingga meningkatkan risiko keterlibatan neurologis yang lebih dini.⁶

Neurosifilis merupakan infeksi pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh invasi sawar darah otak oleh *Treponema pallidum*.^{1,7} Neurosifilis umum terjadi pada sifilis tersier, tetapi dapat pula terjadi pada stadium lain, termasuk stadium primer.^{1,8,9} Merritt dkk.¹⁰ mengelompokkan neurosifilis menjadi 4 jenis yaitu: (1) asimtomatik; (2) meningeal; (3) parenkimatososa; dan (4) gumatosa. Pada neurosifilis asimtomatik, tidak ditemukan tanda dan gejala kerusakan sistem saraf pusat.^{2,4}

Infeksi HIV dapat mempercepat dan mengubah perjalanan klinis neurosifilis.¹¹

Pada era setelah ditemukan penisilin, neurosifilis jarang ditemukan.⁷ Namun, sejak banyak ditemukan kasus HIV, neurosifilis banyak ditemukan dengan bentuk neurosifilis dini terutama pada pasien HIV tersebut.¹²

Berdasarkan data rawat jalan Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) RS. DR. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung periode 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2014 terdapat 1 kasus neurosifilis dengan gejala nyeri kepala hebat yang termasuk dalam tipe neurosifilis simtomatik. Pada kasus tersebut juga ditemukan pada pasien yang terinfeksi HIV. Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan bahwa pada pasien sifilis koinfeksi HIV dapat dicurigai neurosifilis apabila tidak terdapat penurunan titer VDRL sebesar empat kali dalam waktu enam bulan setelah pemberian terapi benzatin penisilin, meskipun tidak terdapat tanda dan gejala kelainan neurologis.

Laporan Kasus

Seorang pria berusia 35 tahun, karyawan spa, datang ke Poliklinik Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS), Bandung dengan keluhan utama berupa bercak kemerahan yang tidak terasa gatal pada kedua telapak tangan dan kaki. Berdasarkan anamnesis diketahui sejak tiga tahun sebelum berobat pasien mengeluh makula eritema yang telah ada sebelumnya menjadi semakin banyak dan menyebar hingga

mengenai sebagian telapak tangan dan kaki. Keluhan pertama kali disadari pasien satu bulan sebelumnya berupa makula eritema berukuran sebesar biji jagung, berjumlah sekitar dua di kedua telapak tangan yang tidak terasa gatal. Pasien berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin (SpKK), dikatakan menderita reaksi alergi, diberikan obat tablet yang diminum 2-3 kali sehari serta obat oles, tidak terdapat perbaikan, tetapi karena tidak merasa terganggu, pasien tidak melanjutkan pengobatannya.

Satu tahun sebelum berobat penglihatan mata kanan menjadi kabur. Enam bulan sebelum berobat penglihatan mata kanan menjadi semakin kabur sehingga pasien berobat ke dokter spesialis mata, dikatakan menderita uveitis posterior (pasien menyebutkan), diberikan dua macam obat minum dan obat tetes mata kemudian dirujuk ke Klinik Teratai untuk pemeriksaan HIV karena diduga infeksi oleh toxoplasma (pasien menyebutkan).

Pemeriksaan anti HIV menunjukkan hasil yang reaktif dan jumlah CD4+ sebesar 106 sel/mm³. Pasien diberikan obat antiretroviral (ARV) berupa tenofovir, lamivudin dan efavirenz dari Klinik Teratai. Pasien dirujuk ke Poliklinik IMS RSHS karena hasil pemeriksaan sifilis yang reaktif dengan titer VDRL 1:256 dan *Treponema pallidum hemagglutination assay* (TPHA) reaktif dengan titer 1:2560. Pasien ketika itu didiagnosis sifilis sekunder dan diberikan pengobatan berupa injeksi benzatin benzil penisilin 2,4 juta unit intramuskular (IM) dosis tunggal. Pasien kemudian kontrol untuk pemantauan respons pengobatan, tetapi titer VDRL tidak mengalami penurunan sebesar empat kali dalam waktu enam bulan. Hasil pemeriksaan titer VDRL setelah enam bulan terapi yaitu 1:512. Pasien kemudian dirujuk ke Poliklinik Saraf untuk dilakukan pemeriksaan komplikasi penyakitnya. Hasil jawaban konsultasi dari Departemen Ilmu Penyakit Saraf tidak



Gambar 1. Pengamatan hari ke-1 (bulan ke-6 setelah injeksi benzatin benzil penisilin)
Tampak makula hiperpigmentasi

didapatkan defisit neurologis. Hasil pemeriksaan pungsi lumbal didapatkan peningkatan jumlah sel $176/\text{mm}^3$ dan protein total 102 mg/dL, VDRL reaktif (titer 1:16).

Pasien belum menikah, *coitarche* saat berusia 21 tahun dengan teman selintas laki-laki secara anogenital tanpa menggunakan kondom. Riwayat promiskuitas dan berhubungan dengan lain jenis diakui. Pasien dapat berposisi sebagai “*top*” dan “*bottom*”, tetapi lebih sering sebagai “*top*”. Pasien jarang menggunakan kondom. Pasien sudah disirkumsisi. Riwayat mengonsumsi minuman keras dan mentato diakui oleh pasien.

Dari pemeriksaan status generalis ditemukan tanda-tanda vital dalam batas normal. Kelainan kulit pada bulan ke-6 setelah terapi injeksi benzatin penisilin didapatkan perbaikan (gambar 1). Pada pemeriksaan status dermatologikus didapatkan lesi yang regioner, pada kedua telapak tangan dan kaki tampak lesi multipel, diskret, sebagian konfluens, bentuk tidak teratur, ukuran terkecil 0,5 x 0,5 cm, ukuran terbesar 5 x 1 cm, batas tegas, tidak menimbulkan, kering, berupa makula hiperpigmentasi. Pada status venereologikus tidak ditemukan kelainan.

Pasien didiagnosis neurosifilis asimtomatik dan mendapat terapi injeksi penisilin G prokain 2,4 juta unit setiap hari IM selama 14 hari tanpa probenesid. Pada pengamatan hari ke-47 didapatkan hasil pemeriksaan titer VDRL 1:128. Pada pengamatan hari ke-100 didapatkan hasil

pemeriksaan titer VDRL 1:256. Pasien ini direncanakan pemeriksaan pungsi lumbal pada bulan ke-6 setelah terapi.

Pembahasan

Prevalensi sifilis bervariasi dalam beberapa tahun terakhir. Pada tahun 1999, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 12 juta kasus baru sifilis di seluruh dunia yang khususnya mengenai orang dewasa. Pada tahun 2000, prevalensi sifilis di Amerika Serikat (AS) mencapai angka paling rendah yaitu sebesar 2,2 kasus per 100.000 populasi. Prevalensi penyakit ini meningkat setiap tahunnya mencapai 2,97 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2005 khususnya mengenai kelompok laki-laki suka laki-laki (LSL) dan pasien yang terinfeksi HIV.⁵ Penelitian oleh Poliseli dkk.¹² melaporkan bahwa hampir 90% pasien neurosifilis adalah laki-laki, yang dapat menjadi gambaran bahwa neurosifilis dan HIV berkaitan erat dengan LSL. Neurosifilis pada pasien yang terinfeksi HIV umumnya bersifat asimtomatik yaitu sekitar 40-60% kasus.¹³ Pasien pada laporan kasus ini merupakan seorang laki-laki, LSL, dan terinfeksi HIV.

Lesi pada sifilis sekunder disebabkan oleh penyebaran *Treponema pallidum* secara hematogen dan limfogen. Sifilis sekunder memiliki manifestasi klinis yang melibatkan kelainan sistemik dan mukokutan. Gejala sistemik yang dapat terjadi berupa demam ringan, *malaise*, nyeri tenggorokan, limfadenopati, penurunan berat badan, nyeri otot, bahkan nyeri kepala yang

disebabkan oleh iritasi meningeal.^{2,14} Manifestasi klinis yang sering dijumpai pada sifilis sekunder adalah ruam makulopapular difus yang biasanya terjadi enam minggu setelah lesi primer timbul.¹¹ Lesi yang lokalisata dapat timbul pada telapak tangan dan kaki berupa papula dan plak simetris disertai skuama kolaret yang disebut *Biette's collarette*.^{1,2} Lesi biasanya tidak gatal, meskipun rasa gatal dapat timbul pada sekitar 40% pasien.¹ Pada sifilis sekunder koinfeksi HIV dapat terjadi perubahan gambaran klinis berupa ruam kulit yang tidak khas, keterlibatan organ dalam yang lebih progresif, dan berkembang lebih cepat menjadi neurosifilis.¹⁵ Diagnosis sifilis sekunder ditegakkan berdasarkan ditemukan gambaran lesi tersebut disertai hasil pemeriksaan titer VDRL yang reaktif dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan TPHA yang menunjukkan hasil reaktif. Terapi lini pertama untuk sifilis sekunder adalah benzatin penisilin 2,4 juta unit IM dosis tunggal. Pasien sifilis sekunder harus dievaluasi secara klinis dan serologis pada bulan ke-3, 6, 9, 12 dan 24 setelah terapi untuk mengetahui efektivitas terapi. Titer tes nontreponema yang tidak mengalami penurunan sebesar 4 kali lipat dalam 6 bulan setelah terapi sifilis dapat disebut sebagai kegagalan terapi.¹⁴ Pada kasus ini, pasien enam bulan yang lalu telah didiagnosis sifilis sekunder berdasarkan ditemukannya gambaran klinis berupa papula dan plak hiperpigmentasi disertai skuama yang mengenai kedua telapak

tangan dan kaki dan hasil pemeriksaan VDRL dengan titer 1:256 dan TPHA reaktif. Pasien ketika itu diberikan terapi benzatin pensilin, tetapi pada pemeriksaan bulan ke-6 titer VDRL tidak mengalami penurunan, bahkan meningkat menjadi 1:512.

Kegagalan terapi sifilis sekunder dapat disebabkan oleh reinfeksi,¹⁶ koinfeksi HIV,¹² infeksi *Treponema pallidum* pada sistem saraf pusat,¹⁴ dan resistansi obat.¹⁷ Berdasarkan beberapa penelitian terungkap bahwa infeksi HIV dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi pada sifilis sehingga dapat berlanjut menjadi neurosifilis.¹² *Centers for disease control and prevention* (CDC) merekomendasikan pemeriksaan LCS pada pasien yang terinfeksi HIV dengan sifilis laten lanjut, sifilis yang tidak diketahui durasinya, sifilis yang disertai tanda dan gejala neurologis serta pasien sifilis yang mengalami kegagalan terapi.¹⁸ Neurosifilis pada pasien HIV diduga bila titer serum VDRL/*rapid plasma reagin* (RPR) $\geq 1:32$ dan pasien dengan jumlah $CD4^+ \leq 350$ sel/mm³ sehingga pada keadaan tersebut direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan LCS.^{1,19} Pada laporan kasus ini, titer VDRL pasien tidak mengalami penurunan dalam 6 bulan setelah terapi, koinfeksi HIV dengan $CD4^+ 106$ sel/mm³ dan serum VDRL 1:256. Berdasarkan hal-hal tersebut, dilakukan pemeriksaan LCS untuk mendeteksi adanya neurosifilis.

Faktor risiko terjadinya neurosifilis adalah koinfeksi HIV bila jumlah $CD4^+$

≤ 350 sel/mm³, laki-laki, sifilis stadium lanjut, dan pasien sifilis dengan serum VDRL/RPR $\geq 1:32$.¹⁹ Sifilis dan HIV merupakan penyakit yang keduanya ditularkan melalui hubungan seksual. Sifilis dapat meningkatkan risiko transmisi HIV melalui ulkus genital yang diakibatkannya.¹¹ Neurosifilis lebih sering mengenai pasien sifilis dengan koinfeksi HIV karena pada infeksi HIV terjadi gangguan imunitas selular, fungsi makrofag dan limfosit B sehingga mengubah perjalanan alamiah penyakit sifilis. HIV dapat menginfeksi sel neuroglia dan merusak lapisan meninges sehingga memudahkan *T. pallidum* untuk melakukan penetrasi pada sawar darah otak.²⁰ Kondisi immunosupresi yang bersifat sementara pada awal infeksi *Treponema pallidum* dapat mengganggu respons pejamu terhadap HIV. Penggunaan ARV sebelum infeksi sifilis dapat mengurangi risiko neurosifilis sebesar 65%.²¹ Pada pasien ini, faktor risiko terjadinya neurosifilis adalah laki-laki, sifilis koinfeksi HIV dengan nilai CD4⁺ 106 sel/mm³.

Bentuk manifestasi yang ditimbulkan dari neurosifilis dapat berupa neurosifilis dini yang terdiri dari neurosifilis asimtomatik dan neurosifilis meningeal serta neurosifilis lanjut yang terdiri dari neurosifilis parenkimatososa dan gumatosa. Pada neurosifilis asimtomatik tidak ditemukan tanda dan gejala kerusakan sistem saraf pusat. Diagnosis neurosifilis asimtomatik ditegakkan berdasarkan pemeriksaan LCS yang menunjukkan tes

serologis VDRL yang reaktif, peningkatan jumlah leukosit dan jumlah protein total.^{2,4} Neurosifilis asimtomatik dapat mengawali perkembangan neurosifilis ke arah simtomatik dengan puncak kejadian 12-18 bulan setelah terinfeksi.³

Pada neurosifilis meningeal didapatkan tanda dan gejala meningitis seperti demam, nyeri kepala, kaku kuduk, kejang, delirium dan kelumpuhan saraf kranialis. Pada neurosifilis meningeal dapat terjadi stroke dengan manifestasi hemiparesis atau hemiplegia, afasia, dan kejang,⁴ yang disebut neurosifilis meningovaskular.^{1,9} Neurosifilis parenkimatososa terdiri dari paresis generalis, tabes dorsalis, atau campuran keduanya yang disebut taboparesis. Manifestasi klinis pada paresis generalis dapat berupa dementia yang berkembang dengan cepat dan disertai perubahan kepribadian. Pada tabes dorsalis memiliki gejala berupa ataksia sensoris, disfungsi pada usus dan kandung kemih serta tanda berupa *Argyll-Robertson pupil* dan atrofi optik.⁴ Neurosifilis gumatosa merupakan bentuk yang jarang terjadi, bahkan pada era sebelum antibiotik ditemukan. Guma dapat terjadi di manapun pada otak atau medula spinalis dan manifestasi klinis bergantung pada lokasi guma.²¹ Kelainan yang ditemukan pada LCS sama dengan bentuk neurosifilis lainnya, tetapi terdapat peningkatan tekanan intrakranial.⁴ Pada pasien ini tidak didapatkan gejala demam, nyeri kepala, kaku kuduk, kejang, delirium, dementia, perubahan kepribadian, dan tanda

-tanda defisit neurologis maupun tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial di otak.

Berdasarkan kriteria CDC, diagnosis neurosifilis ditegakkan apabila didapatkan serum VDRL yang positif disertai kelainan neurologis yang sesuai dengan gambaran klinis neurosifilis atau didapatkan satu dari karakteristik berikut pada pemeriksaan LCS: (1) jumlah leukosit $>10/\text{mm}^3$; (2) protein total $>50 \text{ mg/dL}$; (3) hasil VDRL reaktif.¹² Pada pasien yang terinfeksi HIV, jumlah leukosit umumnya meningkat lebih dari lima per mm^3 sehingga perlu nilai *cutoff* yang lebih tinggi (>20 per mm^3) untuk meningkatkan spesifisitas dalam mendiagnosis neurosifilis pada pasien koinfeksi HIV.²² Hasil pemeriksaan LCS pada pasien ini didapatkan VDRL yang reaktif dengan titer 1:16, peningkatan jumlah leukosit sebesar $176/\text{mm}^3$ dan protein total sebesar 102 mg/dL serta tidak ditemukannya tanda dan gejala neurologis sehingga diagnosis neurosifilis asimtomatik dapat ditegakkan pada pasien ini.

Berbagai kelainan pada LCS banyak ditemukan pada pasien HIV termasuk peningkatan jumlah leukosit dan protein total.²³ Walaupun diagnosis neurosifilis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan LCS, penegakkan diagnosis neurosifilis pada pasien yang terinfeksi HIV tidak mudah.^{12,24} Peningkatan jumlah leukosit dan protein total LCS pada pasien HIV dapat membantu penegakkan diagnosis neurosifilis meskipun sulit membedakan apakah disebabkan oleh infeksi HIV atau

neurosifilis.²⁵ Pada hasil pemeriksaan LCS pasien laporan kasus ini didapatkan peningkatan jumlah leukosit dan protein total yang juga dapat disebabkan oleh HIV, tetapi hasil pemeriksaan VDRL LCS memberikan hasil reaktif sehingga membantu penegakkan diagnosis pasti neurosifilis pada pasien ini.

Terapi pada neurosifilis berbeda dengan terapi yang diberikan untuk sifilis. Benzatin penisilin tidak direkomendasikan untuk terapi neurosifilis karena konsentrasinya pada LCS terlalu rendah untuk membunuh *Treponema pallidum*.²⁶ Terapi yang direkomendasikan oleh CDC untuk neurosifilis asimtomatik dan simtomatik adalah pemberian penisilin G kristalin dalam akua 18-24 juta unit per hari yang diberikan 3-4 juta unit setiap 4 jam intravena (IV) selama 10-14 hari. Jika pasien memiliki kepatuhan terapi yang baik dan tidak memungkinkan untuk rawat inap, regimen alternatif yang dapat diberikan yaitu penisilin G prokain 2,4 juta unit IM setiap hari ditambah probenesid 4 kali 500 mg per oral, keduanya diberikan selama 10-14 hari.¹⁸ Penisilin dieliminasi dengan cepat melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus ginjal sehingga menyebabkan waktu paruhnya sangat singkat yaitu sekitar 30-90 menit. Pemberian probenesid dapat menghambat sekresi penisilin oleh tubulus ginjal²⁷ dan meningkatkan konsentrasi penisilin di dalam LCS. Goh dkk.²⁸ melaporkan bahwa pada 72% pasien didapatkan kadar penisilin dengan efek treponemisidal pada LCS setelah diberikan

terapi penisilin prokain 0,6 juta unit yang ditambahkan dengan probenesid, sedangkan pada pasien yang tidak mendapat probenesid, efek treponemisidal hanya didapatkan pada 20% pasien. Pada pasien ini diberikan penisilin G prokain 2,4 juta unit yang diberikan secara IM selama 14 hari. Pasien pada laporan kasus ini tidak mendapatkan probenesid karena obat tersebut sulit didapatkan di Indonesia.

Pada neurosifilis, pengamatan lanjutan setelah terapi harus dilakukan. Pemeriksaan LCS harus diulang setiap 6 bulan hingga jumlah leukosit mencapai nilai normal jika saat terdiagnosis neurosifilis terdapat peningkatan jumlah leukosit. Pemantauan LCS digunakan untuk mengevaluasi perubahan titer VDRL dan protein total setelah terapi, tetapi kedua parameter tersebut akan mengalami penurunan lebih lambat dibandingkan jumlah leukosit. Jumlah leukosit merupakan parameter dengan sensitifitas yang baik untuk melihat efektivitas terapi. Pemberian terapi ulang harus dapat dipertimbangkan jika jumlah leukosit LCS tidak mengalami penurunan setelah 6 bulan terapi atau jika jumlah leukosit dan protein tidak mencapai nilai normal setelah 2 tahun terapi.¹⁸ Respons terapi pada pasien neurosifilis koinfeksi HIV berbeda dengan pasien yang tidak terinfeksi HIV. Penelitian oleh Marra dkk.¹⁹ melaporkan bahwa penurunan titer titer VDRL LCS pasien HIV adalah 2,5 kali lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak terinfeksi HIV setelah 1 tahun terapi. Pasien HIV

dengan jumlah sel CD4⁺ kurang dari 200 sel/mm³ akan mengalami penurunan titer VDRL LCS 3,7 kali lebih rendah dibandingkan pasien HIV dengan jumlah CD4⁺ lebih dari 200 sel/mm³. Penurunan titer VDRL/RPR pada serum dapat memprediksi apakah sudah terdapat perbaikan pada LCS setelah terapi neurosifilis.¹⁹ Hasil pemeriksaan serum VDRL pada pasien laporan kasus ini yang diperiksa satu bulan setelah terapi adalah 1:128. Serum VDRL pasien telah mengalami penurunan titer sebesar empat kali dari 1:512 menjadi 1:128. Pemeriksaan LCS akan dilakukan enam bulan setelah terapi.

Pasien dengan neurosifilis dini akan memberikan respons pengobatan yang lebih baik dibandingkan neurosifilis lanjut sehingga menghasilkan prognosis yang lebih baik tanpa meninggalkan *sequelae* neurologis.²⁹ Kegagalan terapi neurosifilis asimtomatik pada pasien yang terinfeksi HIV dapat berlanjut menjadi neurosifilis simtomatik yang dapat mengancam jiwa dengan manifestasi utama yang dapat terjadi berupa stroke.⁴ Pasien yang terdiagnosis dan mendapat terapi neurosifilis, terdapat penurunan risiko kegagalan terapi apabila telah mendapatkan ARV selama enam bulan atau lebih.²³ Bentuk neurosifilis pada pasien ini adalah neurosifilis dini yang telah mendapatkan terapi penisilin dan obat ARV. Berdasarkan hal tersebut, risiko untuk berlanjut pada kondisi yang mengancam jiwa berupa stroke lebih kecil. Penelitian oleh Dowell dkk. melaporkan bahwa angka kekambuhan neurosifilis asimtomatik pada pasien koinfeksi HIV setelah 1-2 tahun terapi yaitu sebesar 23%.³⁰

Pekerjaan pasien sebagai karyawan spa, status sebagai LSL yang sering berhubungan dengan cara anogenital, serta status HIV yang diderita oleh pasien menyebabkan pasien rentan mengalami kekambuhan dan reinfeksi.

Simpulan

Pasien sifilis koinfeksi HIV dapat dicurigai neurosifilis apabila tidak terdapat penurunan titer VDRL sebesar empat kali dalam waktu enam bulan setelah pemberian terapi benzatin penisilin, meskipun tidak terdapat tanda dan gejala kelainan neurologis.

Daftar Pustaka

1. Katz KA. Syphilis. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; 2012.hlm.2471-93.
2. Sary A. Sexually Transmitted Infections. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. Dermatology. Edisi ke-2. New York: Mosby; 2008.hlm.1239-62.
3. Kinghorn GR. Syphilis and Bacterial Sexually Transmitted Infections. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's text book of dermatology. Edisi ke-8. UK: Wiley-Blackwell; 2010.hlm.34.1-38.
4. Holmes KK, Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestations of syphilis. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, penyunting. Sexually transmitted diseases. Edisi ke-4. New York : McGraw Hill; 2008. hlm. 661-84.
5. Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, Erdag G, Chien AL. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. Int J Dermatol. 2014;53:1434-41.
6. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. Lancet Infect Dis. 2004;4:456-66.
7. Bălașa R, Bajko Z, Moțățianu A, Maier S. Pitfalls in the diagnosis of neurosyphilis - case report and literature review. Acta Medica Transilvanica. 2014;2(4):201-203.
8. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. CNS Neuroscience and Therapeutics. 2010;16:157-68.
9. James WD, Berger TG, Elston DM. Syphilis, Yaws, Bejel, and Pinta. Dalam: James WD, Berger TG, Elston DM, penyunting. Andrew's diseases of the skin clinical dermatology. Edisi ke-11. Cina: Elsevier;2011.hlm.345-359.
10. Merritt HH. *Neurosyphilis*. New York: Oxford, 1946.
11. Rajan J, Prasad PV, Chockalingam K, and Kaviarasan PK. Malignant syphilis with human immunodeficiency virus infection. Indian Dermatol Online J. 2011; 2(1):19-22.
12. Polisel R, Vidal JE, Oliveira AC, dkk. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis. Sexually Transmitted Diseases. 2008;35(5):425-29.
13. Walter T, Lebouche B, Mialhes P, dkk. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2006;43:787-90.
14. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS. 2014 European guideline on the management of syphilis. JEADV; 2014;28:1581-93.
15. Amador VR, Saavedra GA, Ramírez BC, dkk. Clinical spectrum of oral secondary syphilis in HIV-infected patients. J Sex Transm Dis. 2013;4:1-8.

16. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, dkk. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis.* 2015;5:1-15.
17. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(2):583-89.
18. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *CDC MMWR Reports.* 2015;64(3):34-48.
19. Marra CM. Neurosyphilis. *Curr Neurol and Neurosci Rep.* 2004;4:435-40.
20. Hu R, Lu C, Lu S, Hu Y, dkk. Value of CXCL13 in diagnosing asymptomatic neurosyphilis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS.* 2015:1-15.
21. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, dkk. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):258-65.
22. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *CDC MMWR Reports.* 2010;59:26-38.
23. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, dkk. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke.* 2011;6:136-143.
24. Sadeghani K, Kallini JR, Khachemoune C. Neurosyphilis in a man with human immunodeficiency virus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(8):35-40.
25. Merins V, Hahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res.* 2015;20:1-7.
26. Musher DM. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. *World J Clin Infect Dis.* 2008;47:900-2.
27. Buitrago D, Jimenez A, Conterno LO, Martí-Carvajal AJ. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis (Protocol). *The Cochrane Library.* 2014;11:1-17.
28. Goh BT, Smith GW, Samarasinghe L, dkk. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0,6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis.* 1984;60:371-3.
29. Schiff E, Lindberg M, Harlford, dkk. Neurosyphilis. *South Med J.* 2002;95:1083-87.
30. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, dkk. Response of late syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1992;93:481-8.