



Tinjauan Kepustakaan

Pendekatan Terkini dalam Diagnosis dan Tata Laksana Neurosifilis

Current Approaches in The Diagnosis and Management of Neurosyphilis

Sekar Satiti^{1,2}, Halwan Fuad Bayuangga¹, Bardatin Lutfi Aifa¹, Luh Putu Lina Kamelia¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²KSM Saraf RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Sekar Satiti; sekar_satiti@yahoo.com

Hak Cipta © 2025 Sekar Satiti dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Neurosyphilis is a manifestation of Treponema pallidum infection involving the central nervous system which may occur at any stage of syphilis. This condition remains a global health concern with increasing incidence, particularly among individuals coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV). Its broad and often nonspecific clinical spectrum poses significant challenges for both diagnosis and management. This review discusses current approaches to the diagnosis and management of neurosyphilis based on the latest guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), and the European Guidelines. The diagnosis of neurosyphilis is established through the integration of clinical findings, treponemal and nontreponemal serologic tests, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. Parenteral penicillin G for 10–14 days remains the first-line therapy in all major international guidelines. Ceftriaxone, doxycycline, or a combination of amoxicillin and probenecid may serve as alternative regimens in patients with penicillin allergy, although penicillin desensitization is still recommended whenever feasible. Corticosteroids, such as prednisolone, may be used prophylactically to prevent the Jarisch–Herxheimer reaction. Post-treatment monitoring through periodic clinical, serologic, and CSF evaluations is essential to ensure eradication of infection and prevent reinfection. A comprehensive diagnostic approach, early detection, appropriate antimicrobial therapy, and long-term follow-up are key determinants for improving outcomes in patients with neurosyphilis.

Keywords: neurosyphilis, *Treponema pallidum*, neurosyphilis diagnosis, penicillin G, ceftriaxone

ABSTRAK

Neurosifilis merupakan manifestasi infeksi *Treponema pallidum* pada sistem saraf pusat yang dapat terjadi pada setiap tahap sifilis. Penyakit ini tetap menjadi perhatian global seiring meningkatnya insidensi sifilis, terutama pada individu dengan koinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Spektrum manifestasi klinisnya yang luas dan sering tidak spesifik menjadikan diagnosis serta tatalaksananya sebagai tantangan klinis yang signifikan. Artikel ini meninjau pendekatan terkini dalam diagnosis dan tata laksana neurosifilis berdasarkan pedoman terbaru dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *British Association of Sexual Health and HIV* (BASHH), dan *European Guidelines*. Diagnosis neurosifilis ditegakkan melalui integrasi antara gejala klinis, pemeriksaan serologis treponemal dan nontreponemal, serta analisis cairan serebrospinal (CSS). Penisilin G parenteral selama 10-14 hari tetap menjadi terapi lini pertama di seluruh pedoman internasional. Seftriakson, doksisisiklin, atau kombinasi amoksisilin dan probenecid dapat digunakan sebagai regimen alternatif pada pasien dengan alergi penisilin, meskipun desensitisasi penisilin tetap direkomendasikan bila memungkinkan. Kortikosteroid, seperti prednisolon, dapat diberikan sebagai profilaksis untuk mencegah reaksi Jarisch–Herxheimer. Pemantauan pascaterapi melalui evaluasi klinis, serologis, dan CSS secara berkala diperlukan untuk memastikan eradikasi infeksi serta mencegah reinfeksi. Pendekatan diagnostik yang komprehensif, deteksi dini, terapi yang adekuat, serta pemantauan jangka panjang merupakan kunci keberhasilan dalam meningkatkan luaran klinis pasien dengan neurosifilis.

Kata Kunci: neurosifilis, *Treponema pallidum*, diagnosis neurosifilis, penisilin G, seftriakson

1. Pendahuluan

Neurosifilis merupakan manifestasi infeksi *Treponema pallidum* pada sistem saraf pusat. Neurosifilis dapat muncul pada setiap tahap infeksi sifilis, baik dini maupun lanjut, dengan manifestasi klinis yang beragam sehingga sering menimbulkan tantangan diagnostik. Penyakit ini sering dikenal sebagai *the great imitator*, karena presentasi klinisnya menyerupai berbagai gangguan neurologis lainnya, seperti stroke, meningitis, sklerosis multipel, serta demensia. Keterlambatan dalam menegakkan diagnosis dapat

mengakibatkan tertundanya pemberian terapi dan berdampak pada prognosis pasien. Artikel ini bertujuan untuk merangkum kemajuan terkini terkait pendekatan diagnostik dan tata laksana neurosifilis.

2. Pembahasan

Epidemiologi

Neurosifilis masih menjadi tantangan kesehatan global dengan karakteristik epidemiologi yang terus berubah. Data dari *Centers*

for Disease Control and Prevention (CDC) menunjukkan peningkatan insidensi sifilis primer dan sekunder di Amerika Serikat, dari 12,6 per 100.000 penduduk pada tahun 2020 menjadi 17,7 per 100.000 pada tahun 2022, dengan rasio laki-laki terhadap perempuan sekitar 4:1.^[1] Pola serupa juga dilaporkan di China, dengan peningkatan insidensi sifilis rata-rata 4,41% per tahun, dari 30,9 per 100.000 penduduk pada 2014 menjadi 38,4 per 100.000 pada 2019.^[2] Kenaikan insidensi sifilis ini berpotensi diikuti oleh peningkatan jumlah kasus neurosifilis.

Neurosifilis, terutama pada fase awal, lebih sering dilaporkan pada individu dengan koinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dibandingkan pada individu dengan tanpa HIV.^[3,4] Di antara laki-laki dengan neurosifilis, sebagian besar merupakan laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) atau dengan laki-laki dan perempuan.^[4] Pada populasi dengan HIV, risiko neurosifilis baik simptomatik maupun asimtomatik meningkat pada mereka dengan jumlah CD4 rendah dan adanya *ribonucleic acid* (RNA) HIV yang terdeteksi di plasma.^[5,6] Sementara itu, pada individu tanpa HIV, faktor risiko neurosifilis simptomatik meliputi jenis kelamin laki-laki, usia ≥ 45 tahun, serta terapi antisifilis yang tidak adekuat.^[7]

Manifestasi Klinis Neurosifilis

Neurosifilis dapat muncul pada setiap tahap infeksi sifilis, baik primer, sekunder, maupun tersier. *Treponema pallidum* dapat menginvasi sistem saraf pusat beberapa hari setelah infeksi primer, selanjutnya menyebabkan meningitis sementara (*transient meningitis*) yang dapat mengalami resolusi spontan. Apabila *T. pallidum* tidak berhasil dieliminasi dari cairan serebrospinal (CSS), dapat terjadi meningitis persisten yang bersifat asimtomatik (neurosifilis asimtomatik). Kondisi ini berpotensi berkembang menjadi neurosifilis simptomatik, yang ditandai oleh manifestasi neurologis dengan spektrum klinis yang luas.^[8]

Neurosifilis diklasifikasikan menjadi neurosifilis awal (*early neurosyphilis*), yang muncul dalam beberapa minggu hingga tahun setelah infeksi primer, dan neurosifilis lanjut (*late neurosyphilis*) yang berkembang setelah beberapa tahun hingga dekade pascainfeksi. Neurosifilis awal ditandai dengan inflamasi meninges, yang dapat bersifat asimtomatik maupun simptomatik berupa meningitis dan sifilis meningovaskular. Meningitis asimtomatik hanya terdeteksi melalui reaksi inflamasi seluler pada CSS, sedangkan bentuk simptomatik ditandai dengan nyeri kepala, kaku kuduk, kebingungan, muntah, gangguan penglihatan (dapat bersamaan dengan sifilis okular), gangguan pendengaran (dapat berhubungan dengan otosifilis), serta paresis nervus kranialis (terutama nervus II, VII, atau VIII).^[8,9] Pada beberapa kasus, inflamasi meningeal yang terlokalisasi dapat membentuk massa granulomatosus (*gumma*).^[8] Sifilis meningovaskular umumnya muncul pada 1 hingga 10 tahun setelah infeksi primer dan ditandai dengan inflamasi lebih lanjut pada meninges yang menyebabkan arteritis pembuluh darah kecil hingga besar, sehingga menimbulkan manifestasi klinis berupa stroke atau mielopati.^[8,9]

Neurosifilis lanjut mencakup bentuk paresis umum (*general paresis*) dan *tabes dorsalis*, yang merepresentasikan keterlibatan parenkim sistem saraf akibat reaksi meningeal kronis terhadap infeksi *T. pallidum* serta destruksi jaringan neuron di sekitarnya.^[9] Paresis umum, yang juga dikenal sebagai *general paralysis of the insane* atau *dementia paralytica*, berkembang 10-20 tahun setelah infeksi primer. Kondisi ini ditandai dengan demensia kronis progresif yang disertai gangguan kepribadian dan gejala psikiatri seperti mania, depresi, atau psikosis. Pada stadium akhir, pasien dapat mengalami imobilitas, inkontinensia, dan kejang. Temuan neurologis yang khas meliputi pupil Argyll Robertson (konstriksi pupil saat akomodasi tanpa respons terhadap cahaya), hipotonia, abnormalitas refleks, serta tremor intensional pada wajah, lidah, dan tangan yang dapat menimbulkan disartria dan perubahan karakteristik tulisan tangan. *Tabes dorsalis* biasanya muncul 15-25 tahun setelah infeksi primer dan ditandai oleh nyeri tajam atau menusuk pada tungkai dan batang tubuh, ataksia, tanda Romberg positif, hilangnya refleks patela dan Achilles, gangguan sensasi

vibrasi dan posisi pada tungkai, inkontinensia urin, sendi Charcot, dan atrofi optik. Pupil Argyll Robertson juga ditemukan pada sebagian besar pasien.^[8-11]

Diagnosis Neurosifilis

Penegakan diagnosis neurosifilis memerlukan tingkat kewaspadaan yang tinggi, mengingat spektrum manifestasinya yang luas dan tidak spesifik dapat menyebabkan keterlambatan atau kesalahan diagnosis. Kecurigaan klinis yang kuat disertai dengan pemeriksaan cairan serebrospinal (CSS) merupakan kunci dalam menegakkan diagnosis neurosifilis.

Pemeriksaan serologis untuk sifilis meliputi uji antibodi nontreponemal dan treponemal. Uji nontreponemal mendeteksi antibodi terhadap antigen lipoidal, seperti kardioliipin dan lesitin, yang tidak spesifik terhadap *T. pallidum*. Antibodi tersebut juga dapat ditemukan pada berbagai kondisi lain, termasuk kehamilan, infeksi HIV, penyakit autoimun, hepatitis C, infeksi treponemal lainnya, serta imunisasi.^[12] Oleh karena itu, pasien dengan hasil uji nontreponemal positif harus selalu dikonfirmasi dengan uji spesifik treponemal untuk mengonfirmasi diagnosis sifilis.^[13] Uji nontreponemal yang sering digunakan adalah *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) dan *Rapid Plasma Reagin* (RPR). Uji ini umumnya memberikan hasil positif sekitar 6 minggu setelah terjadinya infeksi, mencapai titer puncak dalam 1-2 tahun, dan tetap reaktif dengan titer rendah pada tahap lanjut apabila infeksi tidak mendapatkan terapi.^[10] Pemeriksaan VDRL dan RPR pada serum memiliki sensitivitas 100% pada neurosifilis awal, namun turun menjadi 50-75% pada neurosifilis simptomatik/lanjut, dengan spesifisitas 90%. Pada pemeriksaan CSS, kedua uji ini memiliki sensitivitas 75% pada neurosifilis awal dan 30-70% pada neurosifilis simptomatik/lanjut, sedangkan spesifitasnya mencapai 100% apabila sampel CSS tidak terkontaminasi darah.^[9] Dengan demikian, jika didapatkan kecurigaan neurosifilis lanjut, maka uji spesifik treponemal harus selalu dilakukan.^[14] Selain perannya dalam diagnosis, titer VDRL dan RPR juga dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi dan menilai kemungkinan terjadinya reinfeksi atau kegagalan pengobatan.^[13]

Uji treponemal mendeteksi antibodi spesifik terhadap *T. pallidum* dengan berbagai teknik serologis, di antaranya *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-ABS), *T. pallidum particle agglutination assay* (TPPA), *T. pallidum hemagglutination assay* (TPHA), serta *T. pallidum enzyme immunoassay* (TP-EIA) dan *chemiluminescence immunoassay* (CIA).^[12] Pada serum, FTA-ABS dan TPHA memiliki sensitivitas tinggi, mencapai 100% pada neurosifilis awal dan sekitar 96% pada neurosifilis simptomatik/lanjut, namun spesifisitasnya hanya sekitar 60%. Pada CSS, sensitivitas FTA-ABS mencapai 100% pada neurosifilis awal dan sekitar 99% pada bentuk simptomatik/lanjut, dengan spesifitas 50-70%.⁹ Antibodi treponemal umumnya tetap reaktif seumur hidup, bahkan setelah terapi yang berhasil, sehingga hasil positif pada serum menunjukkan riwayat infeksi sifilis dan menandakan adanya potensi risiko berkembang menjadi neurosifilis.^[14] Hasil titer antibodi treponemal tidak dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi.^[13]

Konfirmasi awal diagnosis umumnya dilakukan melalui pemeriksaan serologis sifilis pada serum, menggunakan uji nontreponemal sebagai skrining dan uji treponemal untuk konfirmasi. Hasil non-reaktif pada kedua uji tersebut menyingkirkan diagnosis neurosifilis, sedangkan hasil reaktif yang disertai gejala klinis konsisten dengan neurosifilis memerlukan pemeriksaan pungsi lumbal dan analisis CSS, baik pada pasien dengan maupun tanpa HIV.^[10,13,15]

Pada pasien sifilis tanpa gejala neurologis, pungsi lumbal diindikasikan untuk menyingkirkan kemungkinan neurosifilis asimtomatik dalam kondisi tertentu, yaitu: (1) adanya manifestasi klinis yang mengarah ke sifilis okular atau otosifilis;^[15] (2) sifilis tersier, termasuk bentuk kardiovaskular dan gummatosa;^[15] (3) pasien HIV dengan sifilis lanjut disertai CD4 ≤ 350 sel/ μ L dan/atau titer VDRL atau RPR serum $<1:32$;^[15] (4) pasien dengan

kegagalan serologis (penurunan titer antibodi nontreponemal <4 kali dalam 6-12 bulan pascaterapi sifilis awal) atau dengan *serofast* (titer antibodi nontreponemal persisten rendah dalam 1-2 tahun setelah terapi sifilis awal);^[10,15] serta (5) pasien yang mendapatkan regimen terapi alternatif (seperti doksisisiklin) untuk sifilis lanjut.^[15] Analisis CSS harus meliputi pemeriksaan jumlah leukosit, kadar protein, dan uji nontreponemal (VDRL atau RPR). Bila hasil uji nontreponemal negatif, pemeriksaan tambahan dengan uji treponemal pada CSS direkomendasikan untuk memperkuat konfirmasi diagnosis.^[10,13,15]

Diagnosis neurosifilis dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria berikut: (1) Hasil uji serologi treponemal dan nontreponemal positif pada serum, (2) terdapat manifestasi klinis neurologis, dan (3) ditemukan abnormalitas pada CSS [uji nontreponemal CSS (VDRL atau RPR) positif ATAU jumlah sel >5 sel/ μ L ATAU kadar protein >45 mg/dL].^[10,13,14] Pada pasien dengan infeksi HIV, peningkatan jumlah leukosit CSS >5 sel/ μ L dapat terjadi tanpa adanya neurosifilis, sehingga direkomendasikan penggunaan *cut-off* >20 sel/ μ L untuk meningkatkan spesifisitas diagnosis neurosifilis.^[10,13] Pada pasien HIV dengan jumlah leukosit CSS antara 6-20 sel/ μ L, diagnosis neurosifilis dapat ditegakkan bila seluruh kondisi berikut terpenuhi: (1) jumlah CD4 <200 sel/ μ L, (2) kadar RNA HIV <50 kopi/mL, dan (3) pasien sedang menjalani terapi antiretroviral; maka dapat ditegakkan diagnosis neurosifilis. Apabila salah satu dari kriteria tersebut tidak terpenuhi, pemeriksaan FTA-ABS pada CSS perlu dilakukan, dan hasil reaktif mendukung penegakan diagnosis neurosifilis.^[14]

Tata Laksana Neurosifilis

Terapi lini pertama untuk neurosifilis adalah penisilin parenteral, yang tetap menjadi terapi pilihan di berbagai pedoman klinis. Terdapat beberapa perbedaan minor dalam rekomendasi terapi farmakologis neurosifilis antara pedoman CDC (Amerika Serikat),^[13] *British Association of Sexual Health and Human Immunodeficiency Virus* [BASHH] (Inggris Raya),^[10] dan Eropa.^[15] (Tabel 1). Pada pasien dengan alergi terhadap penisilin, desensitisasi diikuti dengan pemberian penisilin merupakan pendekatan terbaik untuk memastikan efektivitas terapi.^[10,13,15] Sebagai alternatif, seftriakson dapat digunakan dengan dosis 1-2 gram per hari intramuskular (IM) atau intravena (IV) selama 10-14 hari.^[3,15] BASHH merekomendasikan dosis seftriakson 2 gram per hari selama 14 hari.^[10] Regimen alternatif lainnya meliputi doksisisiklin 200 mg per oral (PO) sekali sehari selama 28 hari, atau amoksisilin 2 gram PO 3 kali sehari dikombinasikan dengan probenecid 500 mg PO 4 kali sehari selama 28 hari.^[10] Jika terapi neurosifilis terhenti selama lebih dari 24 jam, regimen pengobatan harus diulang dari awal, karena mempertahankan kadar antibiotik

treponemisidal yang adekuat secara kontinyu dalam CSS sepanjang durasi terapi sangat penting untuk memastikan efektivitas eradikasi *T. pallidum*.^[10] Semua pasien dengan neurosifilis, sifilis okular, maupun otosifilis harus menjalani pemeriksaan status HIV sebagai bagian dari evaluasi komprehensif. Terapi neurosifilis pada pasien dengan koinfeksi HIV sama dengan pada pasien tanpa HIV.^[10,13,15]

Pasien perlu mendapatkan edukasi mengenai kemungkinan munculnya reaksi terhadap terapi, khususnya reaksi Jarisch–Herxheimer, yang ditandai dengan demam akut, nyeri kepala, dan mialgia, yang biasanya membaik dalam 24 jam.^[13,15] Reaksi ini dilaporkan terjadi pada sekitar 10–25% pasien dengan sifilis stadium awal, terutama pada mereka yang menerima terapi penisilin. Meskipun umumnya bersifat ringan dan dapat membaik secara spontan, reaksi ini dapat berdampak serius pada wanita hamil dengan keterlibatan neurologis atau oftalmik, karena berpotensi menyebabkan distres janin atau persalinan prematur.^[16] Reaksi Jarisch–Herxheimer jarang ditemukan pada sifilis stadium lanjut, namun dapat bersifat fatal pada kasus neurosifilis.^[17] Pemberian kortikosteroid profilaksis, seperti prednisolon 20–60 mg sekali sehari selama 3 hari, yang dimulai 24 jam sebelum terapi antibiotik antitreponemal dapat diberikan untuk mengurangi risiko reaksi tersebut.^[10,15]

Pemantauan pascaterapi merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan neurosifilis untuk menilai keberhasilan eradikasi infeksi sekaligus mencegah reinfeksi. Evaluasi dilakukan secara menyeluruh melalui pemeriksaan klinis neurologis, analisis ulang CSS, dan uji serologi. Pemeriksaan CSS lanjutan perlu dilakukan antara 6 minggu hingga 6 bulan setelah inisiasi terapi untuk memantau penurunan jumlah leukosit dan kadar protein CSS.^[10,15] Evaluasi neurologis dan pemeriksaan serologi CSS direkomendasikan pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12 setelah inisiasi terapi; kemudian setiap 6 bulan pada pasien dengan indikasi khusus, seperti mereka yang memiliki koinfeksi HIV. Pemantauan dilakukan hingga jumlah leukosit CSS kembali normal dan hasil VDRL atau RPR dalam CSS menjadi nonreaktif.^[10,14]

Persistensi atau peningkatan titer RPR atau VDRL sebesar ≥ 4 kali lipat menunjukkan reinfeksi atau kegagalan terapi.^[10,14] Kegagalan terapi ditandai oleh peningkatan titer antibodi nontreponemal ≥ 4 kali lipat, munculnya kembali tanda dan gejala klinis, serta setelah reinfeksi dapat disingkirkan sebagai penyebab.^[10] Terapi ulang neurosifilis diindikasikan pada kondisi berikut: (1) jumlah leukosit CSS tidak kembali normal dalam waktu 6 bulan pascaterapi, (2) kadar VDRL pada CSS tidak menunjukkan penurunan ≥ 4 kali lipat (atau tidak menjadi non-reaktif bila titer awal <1:2 dalam satu tahun pascaterapi), dan (3) terdapat peningkatan jumlah leukosit CSS atau kenaikan titer VDRL CSS ≥ 4 kali lipat pada pemeriksaan tindak lanjut.^[10,14]

Tabel 1. Rekomendasi berbagai *guidelines* untuk terapi neurosifilis

<i>Guidelines</i>	Terapi lini pertama	Terapi alternatif
<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ^[13]	<i>Aqueous crystalline penicillin</i> G 18-24 juta unit IV per hari, diberikan dalam dosis terbagi 3-4 juta unit setiap 4 jam atau infus kontinyu selama 10-14 hari	<i>Procaine penicillin</i> G 2,4 juta unit IM sekali hari DAN probenecid 500 mg PO 4 kali sehari, keduanya diberikan selama 10-14 hari Data terbatas: seftriakson 1-2 gram per hari IM atau IV Seftriakson 2 gram IM atau IV per hari selama 10-14 hari
<i>British Association of Sexual Health and HIV</i> ^[10]	<i>Procaine penicillin</i> G 2,4 juta unit IM sekali hari DAN probenecid 500 mg PO 4 kali sehari, keduanya diberikan selama 14 hari <i>Benzyl penicillin</i> 10,8-14,4 gram IV per hari, diberikan dalam dosis terbagi 1,8-2,4 gram setiap 4 jam selama 14 hari	Doksisisiklin 200 mg PO 2x sehari selama 28 hari Amoksisilin 2 gram PO 3x sehari DAN probenecid 500 mg PO 3x sehari selama 28 hari
<i>European</i> ^[15]	<i>Benzyl penicillin</i> 18-24 juta unit IV per hari, diberikan dalam dosis terbagi 3-4 juta unit setiap 4 jam selama 10-14 hari	Seftriakson 1-2 gram IV per hari selama 10-14 hari <i>Procaine penicillin</i> G 1,2-2,4 juta unit IM per hari DAN probenecid 500 mg PO 4x sehari, keduanya diberikan selama 10-14 hari

IV: intravena; IM: intramuskular; PO: per oral; HIV: *human immunodeficiency virus*.

Dua studi melaporkan bahwa normalisasi kadar RPR serum merupakan prediktor keberhasilan terapi neurosifilis pada pasien dengan koinfeksi HIV yang menerima terapi antiretroviral dan

pada pasien tanpa HIV.^[18,19] Temuan ini menunjukkan bahwa pada sebagian kasus, pemeriksaan pungsi lumbal ulang untuk evaluasi CSS mungkin tidak diperlukan untuk mengonfirmasi keberhasilan

terapi.^[14]

3. Kesimpulan

Neurosifilis tetap menjadi tantangan klinis global dengan spektrum manifestasi klinis yang luas dan kompleksitas diagnostik yang tinggi. Diagnosis yang tepat memerlukan integrasi antara temuan klinis, pemeriksaan serologis, dan analisis CSS, dengan mempertimbangkan faktor khusus seperti status HIV. Penicillin G parenteral tetap menjadi terapi lini pertama, sementara regimen lain seperti seftriakson, doksisisiklin, serta kombinasi antara amoksisilin dan probenecid dapat digunakan sebagai alternatif pada pasien dengan alergi penisilin. Pemantauan pascaterapi melalui evaluasi klinis dan analisis CSS penting untuk memastikan keberhasilan terapi dan mencegah reinfeksi. Deteksi dini, terapi yang adekuat, serta pendekatan multidisipliner merupakan kunci untuk memperbaiki prognosis pasien dengan neurosifilis.

4. Daftar Pustaka

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Surveillance, 2024 (Provisional) [29 September 2025]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/sti-statistics/>.
- [2] Yue X, Gong X, Li J, Zhang J. Epidemiological trends and features of syphilis in China, 2014—2019. *Chinese Journal of Dermatology*. 2021;668-72.
- [3] Landry T, Smyczek P, Cooper R, Gratrix J, Bertholet L, Read R, dkk. Retrospective review of tertiary and neurosyphilis cases in Alberta, 1973–2017. *BMJ open*. 2019;9(6):e025995.
- [4] De Voux A, Kidd S, Torrone EA. Reported cases of neurosyphilis among early syphilis cases—United States, 2009 to 2015. *Sexually transmitted diseases*. 2018;45(1):39-41.
- [5] Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, dkk. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(3):369-76.
- [6] Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, dkk. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(12):4060-6.
- [7] Li W, Jiang M, Xu D, Kou C, Zhang L, Gao J, dkk. Clinical and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Study of 264 Cases. *BioMed Research International*. 2019;2019(1):2426313.
- [8] Marra CM. Neurosyphilis. Dalam: W. Michael Scheld RJW, Christina M. Marra, editor. *Infections of the Central Nervous System*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [9] Ropper AH. Neurosyphilis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(14):1358-63.
- [10] Kingston M, Apea V, Evans C, Fifer H, Foster K, Patrick P, dkk. BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. *International journal of STD & AIDS*. 2024;35(14):1142-60.
- [11] Allan H Ropper MAS, Joshua P Klein, Sashank Prasad. Neurosyphilis. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Edisi ke-12. New York: McGraw Hill; 2023.
- [12] National STD Curriculum: Self-Study STD Modules for Clinicians: Syphilis [diperbarui 6 April 2025]. Tersedia dari: <https://www.std.uw.edu/go/comprehensive-study/syphilis/>.
- [13] Workowski KA. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021;70.
- [14] Marra CM. Neurosyphilis [diperbarui 30 May 2024]. Tersedia dari: <https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>.
- [15] Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica G, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2021;35(3).
- [16] Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá M, dkk. The Jarisch–Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(10):1791-5.
- [17] Belum GR, Belum VR, Arudra SKC, Reddy B. The jarisch–herxheimer reaction: Revisited. *Travel medicine and infectious disease*. 2013;11(4):231-7.
- [18] Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(7):893-9.
- [19] Xiao Y, Tong M-L, Lin L-R, Liu L-L, Gao K, Chen M-J, dkk. Serological response predicts normalization of cerebrospinal fluid abnormalities at six months after treatment in HIV-negative neurosyphilis patients. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9911.