

[Referat]

SIFILIS

Syphilis

**Aninta Rahmandari Balich¹, Eddy Tjiahyono², Rafika Surya Putra Pratama¹,
Rizki Oktabiriya¹, Septi Rismala Ekayanti¹, Tasya Rasyidah¹**

¹ Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

² Departemen Ilmu Penyakit Kulit & Kelamin RSUD Sayidiman Magetan, Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi: Aninta Rahmandari balich. Alamat email: j510215320@student.ums.ac.id

ABSTRAK

Sifilis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh Treponema Pallidum dan mempunyai beberapa sifat, yaitu perjalanan penyakitnya sangat kronis, dalam perjalanannya dapat menyerang semua organ tubuh, dapat menyerupai banyak penyakit, mempunyai masa laten, dapat kambuh kembali (rekuren), dan dapat ditularkan dari ibu ke janinnya sehingga menimbulkan kelainan kongenital. Selain itu ke bayinya dan melalui hubungan seksual, sifilis juga ditularkan melalui luka, transfusi darah dan jarum suntik. Menurut statistik Centers for Disease Control and Prevention (CDC), terdapat 88.042 laporan diagnosis baru sifilis pada tahun 2016. Dari seluruh kasus sifilis, 27.814 adalah sifilis primer dan sekunder. Sifilis primer didiagnosis berdasarkan gejala klinis ditemukannya satu atau lebih chancre. Sifilis sekunder ditandai dengan ditemukannya lesi mukokutananeus yang terlokalisir atau difus dengan limfadenopati, serta masih dapat ditemukan chancre. Diagnosis sifilis laten berdasarkan tes serologis karena biasanya tidak ditemukan gejala klinis. Diagnosis sifilis tersier berdasarkan gejala klinis yang paling sering adalah ditemukan gumma. Terapi sifilis berdasarkan stadium infeksi dan keterlibatan sistem saraf pusat.

Kata Kunci: Sifilis, Infeksi Menular Seksual, Treponema Pallidum

ABSTRACT

Syphilis is an infectious disease caused by Treponema Pallidum and has several characteristics, namely the course of the disease is very chronic, in its course it can attack all organs of the body, it can resemble many diseases, has a latent period, can recur (recurrently), and can be transmitted from mother to mother. fetus, causing congenital abnormalities. Apart from mother to baby and through sexual intercourse, syphilis is also transmitted through wounds, blood transfusions and needles. According to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statistics, there were 88,042 reports of new diagnoses of syphilis in 2016. Of all syphilis cases, 27,814 were primary and secondary syphilis. Primary syphilis is diagnosed based on clinical symptoms and the presence of one or more chancres. Secondary syphilis is characterized by the discovery of localized or diffuse mucocutaneous lesions with lymphadenopathy, and chancres can still be found. The diagnosis of latent syphilis is based on serological tests because clinical symptoms are usually not found. The diagnosis of tertiary syphilis is based on the most common clinical symptom, which is gumma. Syphilis therapy is based on the stage of infection and involvement of the central nervous system.

Keywords: Syphilis, Sexually Transmitted Infections, Treponema Pallidum

PENDAHULUAN

Infeksi Menular Seksual (IMS) sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat terbesar. Sifilis merupakan salah satu penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh infeksi bakteri Treponema Pallidum, sangat kronik dan bersifat sistemik. Pada perjalanannya

dapat menyerang hampir semua alat tubuh, dapat menyerupai banyak penyakit, mempunyai masa laten, dan dapat ditularkan dari ibu ke janin (Tudor, 2023).

Penularan sifilis biasanya melalui kontak seksual dengan pasangan yang terinfeksi, kontak langsung dengan lesi/luka yang terinfeksi atau dari

ibu yang menderita sifilis ke janinnya melalui plasenta pada stadium akhir kehamilan. Sifilis dapat disembuhkan pada tahap awal infeksi, tetapi apabila dibiarkan penyakit ini dapat menjadi infeksi yang sistemik dan kronik. Infeksi sifilis dibagi menjadi sifilis stadium dini dan lanjut. Sifilis stadium dini terbagi menjadi sifilis primer, sekunder, dan laten dini. Sifilis stadium lanjut termasuk sifilis tersier (gummatous, sifilis kardiovaskular dan neurosifilis) serta sifilis laten lanjut. Istilah untuk penyakit ini disebut dengan penyakit “raja singa” (Hook, 2017)

PEMBAHASAN

Sifilis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Treponema Pallidum* dan mempunyai beberapa sifat, yaitu perjalanan penyakitnya sangat kronis, dalam perjalanannya dapat menyerang semua organ tubuh, dapat menyerupai banyak penyakit, mempunyai masa laten, dapat kambuh kembali (rekuren), dan dapat ditularkan dari ibu ke janinnya sehingga menimbulkan kelainan kongenital (Tudor, 2023).

Menurut statistik Centers for Disease Control and Prevention (CDC), terdapat 88.042 laporan diagnosis baru sifilis pada tahun 2016. Dari seluruh kasus sifilis, 27.814 adalah sifilis primer dan sekunder. Pada tahun 2016, sebagian

besar kasus sifilis terjadi di kalangan gay, biseksual, dan laki-laki lain yang berhubungan seks dengan laki-laki. Pria berusia 20 hingga 29 tahun memiliki angka tertinggi terkena sifilis primer dan sekunder. Pada kalangan pekerja seks, kejadian sifilis aktif di seluruh dunia pada tahun 2019 adalah 10,8%. Dari tahun 2008 hingga 2012, angka sifilis kongenital menurun, namun kejadian pada orang dewasa meningkat sebesar 38%. Pada tahun 2016, 628 kasus sifilis kongenital dilaporkan, dengan angka 8,0 kali dan 3,9 kali lebih tinggi pada bayi yang lahir dari ibu berkulit hitam dan Hispanik, dibandingkan dengan ibu ras kulit putih (Hook, 2017).

Menurut World Health Organization (WHO) tahun 2016 angka kejadian sifilis masih tinggi yaitu mencapai 5,6 juta kasus sifilis di dunia pada remaja dan dewasa (usia 15-49 tahun). Menurut laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), di Indonesia terdapat 7.055 kasus sifilis baru pada tahun 2018 yang terjadi pada populasi waria, lelaki seks lelaki (LSL), wanita penjaja seks (WPS), dan pengguna napza suntik (penasun) (Kemenkes, 2017).

Treponema pallidum diidentifikasi sebagai agen penyebab sifilis pada tahun 1905 oleh ilmuwan

Jerman, dan satu tahun kemudian, tes pertama untuk mendiagnosis infeksi ini, tes Wasserman, dikembangkan. Sifilis dianggap sebagai penyakit menular seksual, karena sebagian besar kasus ditularkan melalui kontak vagina, anogenital, dan orogenital. Infeksi ini jarang tertular melalui kontak non seksual, seperti kulit ke kulit, atau melalui transfer darah (transfusi darah atau berbagi jarum suntik). Penularan vertikal terjadi secara transplasenta, mengakibatkan sifilis kongenital (Maria Tudor et al, 2023).

Infeksi sifilis telah dikaitkan dengan faktor perilaku dan faktor lainnya, termasuk: banyak pasangan seks atau anonim; aktivitas seksual yang berhubungan dengan penggunaan obat-obatan terlarang; mencari pasangan seks melalui internet dan dinamika jaringan seksual berisiko tinggi (Peeling RW et al, 2017).

Sifilis dapat diklasifikasikan menjadi sifilis didapat dan sifilis kongenital. Sifilis didapat terdiri atas stadium primer, sekunder, dan tersier, serta periode laten. Pada masing-masing sifilis terdapat manifestasi klinis tersendiri. Pada Sifilis Primer Manifestasi klinis awal sifilis adalah papul kecil soliter, kemudian dalam satu sampai beberapa minggu, papul ini berkembang menjadi ulkus. Lesi klasik dari sifilis primer disebut dengan chancre,

ulkus yang keras dengan dasar yang bersih, tunggal, tidak nyeri, merah, berbatas tegas, dipenuhi oleh spirokaeta dan berlokasi pada sisi T. pallidum pertama kali masuk. Chancre dapat ditemukan dimana saja tetapi paling sering di penis, servik, dinding vagina rektum dan anus. Dasar chancre banyak mengandung spirokaeta yang dapat dilihat dengan mikroskop lapangan gelap atau imunofluoresen pada sediaan kerokan chancre (Peeling RW et al, 2017;Djuanda, 2016; Widaty et al, 2017).

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

lues maligna. Lesi di telapak tangan dan kaki merupakan gambaran yang paling khas pada 4% sampai 11% pasien. *T. pallidum* dapat menginfeksi folikel rambut yang menyebabkan alopecia pada kulit kepala. Bersamaan dengan munculnya lesi sekunder, sekitar 10% pasien mengidap kondilomata. Lesinya berukuran besar, muncul di daerah yang hangat dan lembab termasuk di perineum dan anus. Inflamasi lokal dapat terjadi di daerah membran mukosa mulut, lidah dan genital (Peeling RW *et al*, 2017 ; Djuanda, 2016).

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

Pemeriksaan serologi pada stadium laten lanjut adalah positif, tetapi penularan secara seksual tidak (Peeling RW *et al*, 2017 ; Widaty *et al*, 2017).

Sifilis tersier dapat muncul sekitar 3-15 tahun setelah infeksi awal dan dapat dibagi dalam tiga bentuk yaitu; sifilis gumatous sebanyak 15%, neurosifilis lanjut (6,5%) dan sifilis kardiovaskular sebanyak 10%. Sepertiga pasien berkembang menjadi sifilis tersier tanpa pengobatan. Pasien dengan sifilis tersier tidak menular. Sifilis gumatous atau sifilis benigna lanjut biasanya muncul 1-46 tahun setelah infeksi awal, dengan rerata 15 tahun. Karakteristik pada stadium ini ditandai dengan adanya guma kronik, lembut, seperti tumor yang inflamasi dengan ukuran yang berbeda-beda. Guma ini biasanya mengenai kulit, tulang dan hati tetapi dapat juga muncul dibagian lain. Guma merupakan lesi yang granulomatous, nodular dengan nekrosis sentral, muncul paling cepat setelah dua tahun infeksi awal, meskipun guma bisa juga muncul lebih lambat. Lesi ini bersifat merusak biasanya mengenai kulit dan tulang, meskipun bisa juga muncul di hati, jantung, otak, lambung dan traktus respiratorius atas. Lesi jarang yang sembuh spontan tetapi dapat sembuh secara cepat dengan terapi antibiotik yang tepat. Guma biasanya tidak menyebabkan komplikasi yang serius, disebut

dengan sifilis benigna lanjut. Neurosifilis merupakan infeksi yang melibatkan sistem saraf sentral, dapat muncul lebih awal, asimtomatik atau dalam bentuk sifilis meningitis, lebih lanjut sifilis meningovaskular, general paresis, atau tabes dorsalis. Sifilis meningovaskular muncul 5-10 tahun setelah infeksi awal. Sifilis meningovaskular ditandai dengan apati, seizure dan general paresis dengan dimensia dan tabes dorsalis. General paresis biasanya muncul 15-20 tahun setelah infeksi awal, sedangkan tabes dorsalis 25-30 tahun. Komplikasi yang paling sering adalah aortitis sifilis yang dapat menyebabkan aneurisma (Peeling RW et al, 2017; Djuanda, 2016; Widaty et al, 2017).

Sifilis Kongenital Merupakan penyakit yang didapatkan janin dalam uterus dari ibu yang menderita sifilis. Infeksi sifilis terhadap janin dapat terjadi pada setiap stadium sifilis dan setiap masa kehamilan. Dahulu dianggap infeksi tidak dapat terjadi sebelum janin berusia 18 minggu, karena lapisan Langhans yang merupakan pertahanan janin terhadap infeksi masih belum atrofi. Tetapi ternyata dengan mikroskop elektron dapat ditemukan *T. pallidum* pada janin berusia 9-10 minggu (Peeling RW et al, 2017).

Pada sifilis yang didapat, *T. pallidum* masuk ke dalam kulit melalui mikrolesi atau

selaput lendir, biasanya melalui sanggama. Kuman tersebut membiak, jaringan bereaksi dengan membentuk infiltrat yang terdiri atas sel-sel limfosit dan sel sel plasma, terutama di perivaskular, pembuluh pembuluh darah kecil berproliferasi di kelilingi oleh *T. pallidum* dan sel-sel radang. *Treponema* tersebut terletak di antara endotelium kapiler dan jaringan perivaskular di sekitarnya. Enarteritis pembuluh darah kecil menyebabkan perubahan hipertrofik endotelium yang menimbulkan obliterasi lumen (enarteritis obliterans). Kehilangan pendarahan akan menyebabkan erosi, pada pemeriksaan klinis tampak sebagai stadium I (Menaldi, 2019; Barakbah, 2018).

Sebelum stadium I terlihat, kuman telah mencapai kelenjar getah bening regional secara limfogen dan membiak. Pada saat itu terjadi pula penjarangan hematogen dan menyebar ke semua tampak kemudian. Multiplikasi ini diikuti oleh reaksi jaringan sebagai stadium II, yang terjadi enam sampai delapan minggu sesudah stadium I. Stadium I akan sembuh perlahan-lahan karena kuman di tempat tersebut jumlahnya berkurang, kemudian terbentuklah fibroblas-fibroblas dan akhirnya sembuh berupa sikatriks. Stadium II juga mengalami regresi perlahan-lahan dan lalu

menghilang (Menaldi, 2019; Barakbah, 2018).

Tibalah stadium laten yang tidak disertai gejala, meskipun infeksi yang aktif masih terdapat. Sebagai contoh pada stadium ini seorang ibu dapat melahirkan bayi dengan sifilis kongenital (Menaldi, 2019).

Kadang-kadang proses imunitas gagal mengontrol infeksi sehingga *T.pallidum* membiak lagi pada tempat stadium I dan menimbulkan lesi rekuren atau kuman tersebut menyebar melalui jaringan menyebabkan reaksi serupa dengan lesi rekuren stadium II, yang terakhir ini lebih sering terjadi daripada yang terdahulu. Lesi menular tersebut dapat timbul berulang-ulang, tetapi pada umumnya tidak melebihi dua tahun, 3-10 tahun (Menaldi, 2019).

Stadium laten dapat berlangsung bertahun-tahun, rupanya treponema dalam keadaan dorman. Meskipun demikian antibodi tetap ada dalam serum penderita. Keseimbangan antara treponema dan jaringan dapat berubah, sebabnya belum jelas, mungkin trauma merupakan salah satu faktor presipitasi. Pada saat itu muncullah stadium III berbentuk guma. Meskipun pada guma tersebut tidak dapat ditemukan *T.pallidum*, reaksinya hebat karena bersifat destruktif dan berlangsung bertahun-tahun. Setelah mengalami masa laten yang

bervariasi guma tersebut timbul di tempat-tempat lain (Menaldi, 2019; Barakbah, 2018).



Gambar 1. Regio scrotum dan penis Nodula dengan permukaan halus, agak lembab. Papula, krusta yang tidak gatal pada telapak tangan dan telapak kaki (Barakbah, 2018)

Treponema mencapai sistem kardiovaskular dan sistem saraf pada waktu dini, tetapi kerusakan terjadi perlahan-lahan sehingga memerlukan waktu bertahun-tahun untuk menimbulkan gejala klinis. Penderita dengan guma biasanya tidak mendapat gangguan saraf dan kardiovaskular, demikian pula sebaliknya. Kira-kira dua pertiga kasus dengan stadium laten tidak memberi gejala (Menaldi, 2019; Barakbah, 2018).

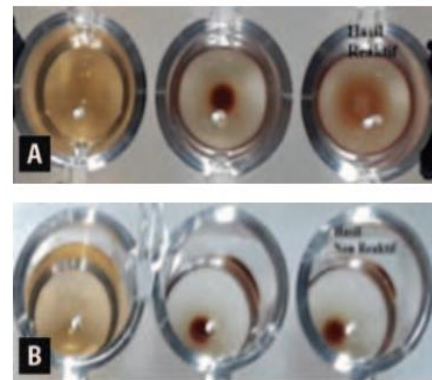
Diagnosis sifilis dibuat berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium. Anamnesis yang penting pada pasien

adalah partner seksual penderita serta riwayat penyakit sebelumnya (Kingston M et al, 2015).

Gold standar untuk diagnosis sifilis adalah kultur, ada banyak tes untuk mendiagnosis sifilis secara langsung dan tidak langsung.

1. *Treponema Pallidum* Haemagglutination Assay (TPHA)

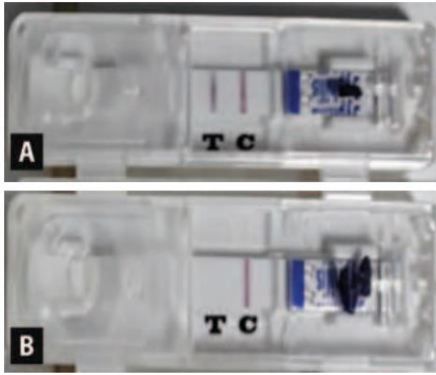
Pemeriksaan TPHA menerapkan teknik hemaglutinasi tidak langsung (indirek hemaglutinasi) untuk mendeteksi antibodi spesifik terhadap *T. pallidum*. Pemeriksaan memakai sel darah merah unggas/domba yang dilapisi komponen *T. pallidum*. Prinsip TPHA adalah adanya antibodi *T. pallidum* akan bereaksi dengan antigen treponema yang menempel pada eritrosit unggas/domba, sehingga terbentuk aglutinasi dari eritrosit tersebut. Sampel pada pemeriksaan ini berupa serum ataupun cairan serebrospinal. Hasil positif ditandai gumpalan-gumpalan eritrosit dengan gambaran seperti permadani, hasil negatif menunjukkan adanya titik merah di tengah dasar (Aliwardani, A et al. 2021).



Gambar 2. Hasil pemeriksaan kualitatif TPHA
 (a) Reaktif, (b) Non-reaktif
 Sumber : (Aliwardani, A et al. 2021)

2. *Treponema Pallidum* Rapid (TP Rapid)

TP Rapid termasuk pemeriksaan spesifik treponema, mendeteksi antibodi spesifik berbagai spesies treponema, sehingga tidak dapat membedakan infeksi aktif dan non-aktif sifilis (terapi berhasil), serta tidak dapat dipakai menilai hasil pengobatan. Keuntungan TP Rapid adalah mudah, relatif singkat (10- 15 menit), spesimen berupa serum, plasma atau whole blood, tidak memerlukan alat khusus, laboratorium khusus, ataupun tenaga terampil dan dapat disimpan dalam suhu ruangan. Faktor yang memengaruhi hasil adalah saat pembacaan karena pembacaan >20 menit memberikan hasil positif palsu (Aliwardani, A et al. 2021).



Gambar 3. Hasil pemeriksaan TP Rapid (a) Reaktif, (b) Non-reaktif.
Sumber : (Aliwardani, A et al. 2021)

3. Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)

Pemeriksaan VDRL memberikan hasil reaktif pada 4-5 minggu setelah infeksi. Prinsip VDRL adalah mengukur antibodi IgM dan IgG terhadap materi lipoidal yang merupakan produk sel inang yang rusak. Pemeriksaan VDRL merupakan pemeriksaan slide microflocculation menggunakan antigen terdiri dari kardiolipin 0,03%, lesitin + 0,21% dan kolesterol 0,9%. Spesimen dapat berupa serum tanpa antikoagulan atau cairan serebrospinal. Pemeriksaan VDRL terdiri dari pemeriksaan kualitatif dengan hasil pembacaan reaktif, reaktif lemah, dan non-reaktif, serta pemeriksaan kuantitatif yaitu dalam bentuk titer, misalnya 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, dan seterusnya. Pemeriksaan VDRL

kualitatif sebagai tahap awal sebelum dilanjutkan pemeriksaan kuantitatif. Pemeriksaan VDRL kuantitatif dengan pengenceran serum serial bertujuan untuk mengevaluasi hasil pengobatan. Hasil pemeriksaan VDRL reaktif harus digabung dengan pemeriksaan treponema reaktif lainnya. Hasil VDRL reaktif dapat bermakna infeksi baru atau lama dengan treponema patogen, meskipun hasil positif palsu biologi dapat terjadi. Hasil VDRL non-reaktif tanpa disertai gejala klinis sifilis dapat berarti pasien tidak terinfeksi sifilis atau pasien telah mendapat pengobatan yang efektif, sedangkan hasil VDRL non-reaktif disertai gejala klinis dapat berarti sifilis primer dini atau fenomena prozone pada sifilis sekunder (Aliwardani, A et al. 2021).

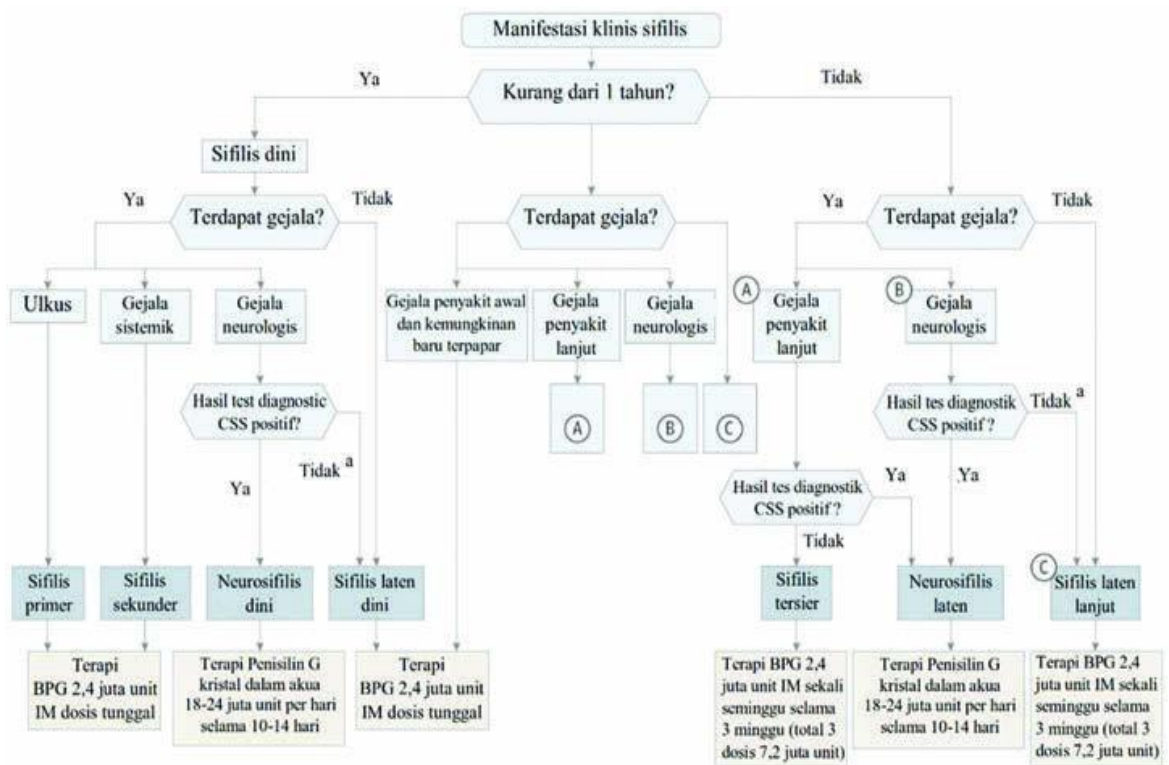
4. Rapid Plasma Reagin (RPR)

Pemeriksaan RPR merupakan pemeriksaan makroskopis menggunakan kartu flocculation non-treponema. Antigen dibuat dari modifikasi suspensi antigen VDRL terdiri dari choline chloride, EDTA, dan partikel charcoal Antigen RPR dicampur serum atau plasma yang tidak dipanaskan di

atas kartu yang dilapisi plastik. Prinsip pemeriksaan RPR adalah mengukur antibodi IgM dan IgG terhadap materi lipoidal yang dihasilkan dari kerusakan sel inang. Jika di dalam sampel ditemukan antibodi, maka akan berikatan dengan partikel lemak dari antigen membentuk gumpalan. Partikel charchoal beraglutinasi dengan antibodi dan akan terlihat seperti

gumpalan di atas kartu putih. Apabila antibodi tidak ditemukan dalam sampel, maka akan terlihat campuran berwarna abu-abu. Sampel untuk pemeriksaan RPR dapat berupa serum ataupun plasma EDTA (Aliwardani, A et al. 2021).

Terapi sifilis berdasarkan pada stadium infeksi dan apakah terdapat bukti keterlibatan sistem saraf pusat.



Gambar 4. Alogaritma yang disarankan untuk terapi sifilis

Pencegahan yang dapat dilakukan yaitu:
 Hindari berhubungan sex dengan lebih dari satu pasangan
 Menjalani screening test bagi anda dan pasangan anda
 Hindari alkohol dan obat-obatan terlarang
 Gunakan kondom ketika berhubungan

Sexual Sifilis tidak bisa dicegah dengan membersihkan daerah genital setelah berhubungan seksual.

KESIMPULAN

Sifilis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh Treponema Pallidum. Pergaulan

bebas berperan penting dalam penularan penyakit, karena sifilis lebih sering terjadi pada orang yang berganti-ganti pasangan. Manifestasi klinis syphilis tergantung pada stadium. Diagnosis syphilis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Terapi pilihan pada syphilis yaitu dengan menggunakan preparat Benzatin penisilin G.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliwardani, A et al. 2021. Pemeriksaan serologi untuk diagnosis sifilis. *Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia. CDK-298/ vol. 48 no. 11 th. 2021*
- Barakbah J, Pohan SS, Sukanto H, Martodihardjo S, Agusni I Lumintang H, dkk. 2018. Atlas: penyakit kulit dan kelamin. Surabaya: Pers Universitas Airlangga ; 2018. hal. 211-212
- Cherneskie, T. 2006. An Update and Review of the Diagnosis and Management of Syphilis. *Region II STD/HIV Prevention Training Center. New York: 2006.*
- Djuanda, A. 2016. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (7th ed.). Badan Penerbit FKUI.
- Hook EW. 2017. Syphilis. *Lancet. Apr 15;389(10078):1550-1557. [PubMed]*
- Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W. 2019. Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. Edisi ke 7. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Soepardiman L. 2010. Kelainan pigmen. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editor. Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. Edisi ke 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; hal.289-95.
- Maria E. Tudor¹ et al. 2023. Syphilis. StatPearls [Internet]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534780/>
- Mattei, P.L., Beachkofsky, T.M., Gilson, R.T., Wisco, O.J. 2012. Syphilis: A Reemerging Infection. *American Family Physician. 2012; 86(5): 433-440*
- Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. 2006. Spirochetal infections, in Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins. 2006. hlm. 1125-34
- Ratnam S. 2005. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol, Canadian STI Best Practice Laboratory Guidelines.*
- Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. 2017. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers. Oct 12;3:17073. doi: 10.1038/nrdp.2017.73. PMID: 29022569; PMCID: PMC5809176.*
- Public health England. 2012. Serological Diagnosis of syphilis. *Virology. 44(1.3): 1-12.*
- Public Health England. 2015. Syphilis Serology. *Virology. 44(2): 1-23.*
- Tudor ME, Al Aboud AM, Leslie SW, et al. 2024. Syphilis. [Updated 2023 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Widaty, S. et al. 2017. Panduan praktik klinis (S. et al Widaty (ed.)). PERDOSKI