

Hubungan Polimorfisme *Toll-Like Receptor 2* Dan Sifilis Okular

Ni Made Dwi Puspawati¹, I Gusti Ayu Agung Elis Indira², Aditya Permana³

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali^{1,2,3}
dwipuspawati@unud.ac.id

ABSTRAK

Sejak pandemi HIV terjadi peningkatan kasus sifilis okular. Hal ini perlu menjadi perhatian karena penyakit ini terutama dijumpai pada kelompok usia produktif, adanya risiko penyulit berupa gangguan penglihatan bahkan kebutaan, dan yang terpenting sampai saat ini pengobatan lini pertama untuk sifilis okular belum tersedia di Indonesia. Untuk itu sangat penting mengetahui faktor risiko yang mempengaruhi kejadian tersebut. Sifat genetik juga dapat berperan penting sebagai faktor risiko sifilis okular. Beberapa polimorfisme gen diperkirakan menjadi faktor risiko endogen terjadinya sifilis okular salah satunya adalah polimorfisme *Toll-like receptor 2* (TLR2). TLR memegang peranan kunci dalam garis pertahanan pertama melawan patogen karena kemampuannya untuk mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Saat ini telah diidentifikasi 10 TLR pada manusia yaitu TLR1 sampai TLR10. Beberapa TLR sangat spesifik dalam mengenali dan mengikat beberapa ligan tertentu, seperti TLR2 yang secara spesifik mengenali dan berikatan dengan lipoprotein bakteri. *Treponema pallidum*, adalah agen penyebab sifilis yang membran luarnya berupa lipoprotein sebagai penentu virulensi. Saat *T. pallidum* masuk kedalam tubuh host maka akan mengekspresikan banyak lipoprotein, kemudian merangsang sel imun bawaan melalui TLR2. Sehingga polimorfisme pada TLR2 diduga dapat merusak respon imun bawaan terhadap lipopeptida dan lipoprotein *spirochetal*. Suatu penelitian mendapatkan polimorfisme pada gen TLR2 berhubungan dengan penurunan respons terhadap stimulasi lipoprotein T47L dari *T. pallidum* dan secara signifikan berhubungan dengan neurosifilis dan sifilis okular. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh polimorfisme TLR 2 sebagai faktor risiko kejadian sifilis okular.

Kata Kunci: Polimorfisme; sifilis okular; TLR2

1. Pendahuluan

Tantangan dalam kehidupan dapat dialami oleh setiap individu di tahap perkembangan tertentu, tidak terkecuali dialami oleh remaja. Tantangan kehidupan tersebut dapat disebabkan karena permasalahan akademis, pribadi, konflik dengan orang lain di sekitarnya, atau pengalaman traumatis yang menekan kehidupan. Reaksi individu saat mengalami tantangan dan tekanan dalam kehidupan dapat berbeda-beda. Saat mengalami tantangan dan tekanan kehidupan, seorang individu dapat bereaksi positif yang tidak menyakiti diri sendiri atau menyakiti orang lain. Di sisi lain, saat mengalami tantangan dan tekanan kehidupan, seorang individu dapat juga bereaksi secara negatif, misalnya dengan menyakiti diri sendiri atau memilih untuk bunuh diri. Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) menyatakan bahwa upaya bunuh diri kerap kali disebabkan karena pengalaman kehilangan, perasaan kesepian, mengalami diskriminasi, relasi yang tidak baik, masalah finansial, mengalami penyakit kronis, mengalami kekerasan, pelecehan, serta kondisi darurat kemanusiaan lainnya.

Secara global, Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) mencatat di tahun 2019, bahwa bunuh diri menjadi penyebab kematian keempat tertinggi di kelompok remaja usia 15-29 tahun. Penelitian yang mengkaji mengenai bunuh diri di Indonesia sudah banyak dilakukan. Studi mengenai keinginan bunuh diri terhadap 89 mahasiswa di Kota Bandung menunjukkan bahwa 68,5% memiliki keinginan bunuh diri dalam kategori

rendah, 27% dalam kategori sedang, dan 4,5% dalam kategori tinggi; serta penyebab keinginan bunuh diri paling tinggi disebabkan karena masalah keluarga sebesar 18%, dan merasa tidak mampu menyelesaikan masalah sebesar 15,7% (Atqiya & Coralia, 2023). Hasil penelitian ini memberikan informasi kepada pembaca bahwa adanya keinginan bunuh diri pada mahasiswa yang bervariasi, dari tingkat rendah hingga tinggi. Studi lain pada siswa SMP dan SMA di 75 sekolah di Indonesia tahun 2015 menunjukkan bahwa kondisi kesehatan mental siswa SMP dan SMA mencakup kesepian sebesar 44,54%, cemas sebesar 40,75%, keinginan bunuh diri sebesar 7,33%, dan mengalami gejala mental emosional sebesar 60,17% (Mubasyiroh et al., 2017). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa para remaja di tingkat SMP dan SMA memiliki kondisi mental yang mengkhawatirkan. Perasaan kesepian, kecemasan dalam diri, atau masalah emosional lainnya dapat memengaruhi keinginan bunuh diri, yang selanjutnya dapat berpotensi untuk terjadinya perilaku bunuh diri.

Selain tindakan bunuh diri, menyakiti diri sendiri juga menjadi isu yang hangat di kalangan remaja. Studi terhadap 392 mahasiswa di Universitas Riau menyebutkan bahwa sebanyak 31,9% mahasiswa pernah melakukan *self-injury*, dengan 30,9% diantaranya melakukan *self-injury* ringan dan 1% melakukan *self-injury* berat (Rina et al., 2021). Penelitian ini juga menyebutkan bahwa sebanyak 26,8% memiliki risiko bunuh diri, dengan 24,5% diantaranya memiliki risiko bunuh diri pada kategori rendah dan 2,3% memiliki risiko bunuh diri pada kategori tinggi. *Self-injury* sendiri didefinisikan sebagai upaya sengaja untuk menyakiti atau melukai diri sendiri, tanpa bermaksud untuk bunuh diri. Meskipun demikian, *self-injury* bukanlah respon yang tepat dalam mengatasi sebuah permasalahan. Perilaku *self-injury* yang dilakukan secara terus menerus untuk mengatasi permasalahan dapat berpotensi pada tindakan yang berbahaya dan fatal bagi seseorang di kemudian hari.

Berbagai literatur yang coba penulis paparkan di atas menunjukkan fenomena bunuh diri dan *self-injury* yang terjadi di kalangan remaja. Seorang remaja yang melakukan bunuh diri atau *self-injury* disebabkan karena adanya masalah atau tekanan yang begitu berat dirasakan, namun tidak memiliki jalan keluar yang tepat untuk menyelesaikan masalah tersebut. Bagi sebagian remaja, memiliki relasi sosial buruk itu bukanlah menjadi masalah besar, namun bagi sebagian remaja lainnya dapat menjadi masalah besar. Sama halnya dengan, bagi sebagian remaja, mengalami kesendirian itu mungkin tidak menakutkan, namun bagi sebagian remaja lainnya dapat menjadi suatu hal yang sangat menakutkan. Bagi sebagian remaja, mendapat perundungan mungkin tidak berdampak negatif bagi dirinya, namun bagi sebagian remaja lainnya dapat berdampak negatif bagi dirinya. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi seseorang terhadap sebuah masalah dapat berbeda dengan orang lainnya. Maraknya fenomena bunuh diri dan *self-injury* yang terjadi di kalangan remaja menunjukkan bahwa remaja memilih reaksi negatif saat berada dalam titik rendah kehidupannya.

Perilaku bunuh diri dapat dijelaskan dalam tiga bidang keilmuan. Dalam kajian sosiologi, perilaku bunuh diri disebabkan karena faktor-faktor sosial (Biroli, 2018), seperti lemahnya keterikatan sosial dalam masyarakat yang menyebabkan seseorang mengalami keterasingan (alienasi); terlalu kuatnya keterikatan sosial menyebabkan rasa solidaritas tinggi untuk mengikuti aturan yang bertentangan dengan hak hidup seseorang; perubahan di masyarakat, seperti krisis ekonomi menyebabkan masyarakat menjadi resah, frustrasi, dan memilih bunuh diri; serta aturan di masyarakat yang membatasi gerak masyarakat. Dalam kajian teologi, tindakan bunuh diri merupakan tindakan yang menyangkali kedaulatan Tuhan akan kehidupan manusia dan kurangnya tingkat religiusitas (Nainggolan, 2021); (Krisnandita & Christanti, 2022). Kurang kokohnya keimanan seseorang atau kurang kuatnya penghayatan seseorang akan keyakinan yang dianut, berdampak pada lemahnya sikap berserah dan bergantung pada

Pemilik Kehidupan, serta mengambil jalan pintas yang tidak tepat, yaitu bunuh diri. Dalam kajian psikologi, tindakan bunuh diri disebabkan karena adanya distorsi kognitif, *emotional insecurity*, dan konsep diri negatif (Mukarromah & Nuqul, 2014); (Ratih & Tobing, 2016). Saat menghadapi tekanan kehidupan yang berat, seseorang dengan kondisi tersebut akan mengambil keputusan secara tidak sistematis, mudah frustrasi, tidak mampu melihat sisi baik dalam dirinya, membenci dirinya, yang pada akhirnya akan meniadakan dirinya sendiri dengan cara bunuh diri.

Sebagai antisipasi munculnya keinginan dan percobaan bunuh diri, saat mengalami tekanan dan tantangan kehidupan, remaja perlu mengembangkan kemampuan untuk bertahan yang sangat kuat. Kemampuan bertahan ini dikenal dengan istilah resiliensi. Resiliensi didefinisikan dalam berbagai konsep, yakni: Pertama, kondisi diri yang stabil dan tetap berfungsi secara sehat setelah mengalami kejadian yang buruk; Kedua, upaya sadar untuk bergerak maju secara positif dan berwawasan luas sebagai hasil pembelajaran dari pengalaman buruk yang terjadi; Ketiga, kapasitas sistem diri yang dinamis untuk berhasil beradaptasi terhadap gangguan yang mengancam kelangsungan fungsi hidup; Keempat, proses memanfaatkan sumber daya dalam diri untuk mempertahankan kesejahteraan psikologis (Southwick et al., 2014). Definisi lain menyebutkan bahwa resiliensi sebagai perbedaan karakteristik atau sifat individu; dan proses coping yang dinamis dalam menghadapi lingkungan fisik dan sosial yang selalu berubah (Allen et al., 2018). Pendapat lain menyebutkan bahwa resiliensi merupakan kemampuan beradaptasi secara positif terhadap kondisi atau kesulitan dalam kehidupan yang terjadi secara dinamis seiring berjalannya waktu dan kemampuan untuk pulih atau bangkit kembali sehingga mengalami pertumbuhan pribadi (Sisto et al., 2019).

Resiliensi memiliki lima aspek (Velickovic et al., 2010), yaitu: (1) *Having high standards, tenacity, and competence*. Aspek ini berkaitan dengan kompetensi, ketahanan, dan kegigihan dalam menghadapi tekanan; (2) *Handling negative emotions, trusting one's instincts, and perceived benefits of stress*. Aspek ini berkaitan dengan kemampuan mengatasi emosi negatif, percaya kepada insting atau naluri, dan merasakan manfaat dari situasi yang menekan; (3) *Having a positive attitude to change and secure relationships*. Aspek ini berkaitan dengan kemampuan memiliki sikap positif terhadap perubahan dan relasi yang aman dalam kehidupan; (4) *Perceived control*. Aspek ini berkaitan dengan kemampuan mengendalikan diri dan meminta bantuan pada orang lain ketika menghadapi tekanan; (5) *Spirituality*. Aspek ini berkaitan dengan keyakinan terhadap Pemilik Kehidupan saat menghadapi tekanan kehidupan. Resiliensi memiliki dua faktor pembentuk, yaitu *toughness* atau ketangguhan dan *motivation* atau motivasi (Aloba et al., 2016).

Resiliensi dapat dicapai oleh seseorang di masa remaja. Menurut Robert Havighurst, seseorang di masa remaja memiliki tugas perkembangan. Tugas perkembangan di masa remaja menunjukkan bahwa masa remaja memiliki tantangan kehidupan, yakni relasi sosial, kehidupan berkeluarga, pekerjaan atau karir, dan kematangan emosi (Manning, 2002); (Kapur, 2015). Tantangan kehidupan tersebut mungkin terbilang ringan ataupun berat. Satu hal yang pasti, seorang remaja perlu melalui setiap tantangan yang ada dengan sikap dan perilaku yang penuh tanggung jawab, dalam menyesuaikan diri atau bertahan dengan setiap tantangan kehidupan. Adanya daya tahan atau resiliensi yang optimal ini memiliki manfaat dan dampak positif bagi seseorang. Studi pada mahasiswa tingkat akhir menunjukkan bahwa ada hubungan negatif antara resiliensi dan *quarter-life crisis* (Sallata & Huwae, 2023). *Quarter-life crisis* merupakan krisis yang terjadi pada masa transisi dari remaja ke dewasa, yang menyebabkan munculnya perasaan cemas, khawatir, bingung dengan arah hidupnya atau ketidakpastian dalam kehidupan. Hasil penelitian ini memiliki makna bahwa saat

seseorang memiliki resiliensi dalam dirinya, maka *quarter-life crisis* tidak terlalu dirasakan atau tidak sempat dialami seseorang. Studi lain menemukan bahwa resiliensi memiliki hubungan positif dengan *subjective well-being* pada mahasiswa saat belajar di masa pandemi (Hayati, 2023). Artinya, adanya ketahanan atau resiliensi dalam diri memampukan seseorang menghadapi situasi sulit dan bangkit dari situasi sulit, yang pada akhirnya menyebabkan seseorang merasa bahagia, puas, dan sejahtera.

Idealnya, seorang remaja memiliki resiliensi yang memadai ketika menghadapi setiap tantangan kehidupan. Faktanya, studi terdahulu memaparkan data yang berbeda. Studi mengenai resiliensi remaja di masa Covid-19 menunjukkan bahwa tingkat resiliensi remaja tergolong sedang pada 65,4% responden (Muwakhidah & Lianawati, 2021). Penelitian ini memberikan saran agar tersedianya penanganan lanjutan untuk mengembangkan resiliensi pada remaja. Studi lain menyebutkan bahwa remaja penyintas erupsi gunung memiliki resiliensi tergolong sedang pada 71% responden (Syafrizaldi et al., 2023). Studi ini menyimpulkan bahwa remaja belum mampu bangkit pasca kejadian bencana gunung berapi. Berbagai studi yang ada ini menunjukkan bahwa resiliensi pada usia remaja, akibat permasalahan kehidupan yang dialami, belumlah optimal. Belum optimalnya resiliensi di masa remaja, perlu menjadi perhatian bersama. Di sisi lain, studi menunjukkan bahwa 75% remaja keluarga nelayan dengan tingkat pendapatan rendah memiliki resiliensi dengan kategori tinggi (Nur'aeni et al., 2024). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa remaja yang tinggal dalam keluarga nelayan memiliki sumber daya sosial, fisik, dan dukungan sosial yang mendukung remaja dalam membentuk resiliensi. Studi lain menyebutkan bahwa tingkat resiliensi remaja korban *cyberbullying* termasuk dalam kategori tinggi, karena mampu menghadapi masalah dengan menggunakan strategi coping yang tepat, adanya dukungan sosial, dan keyakinan diri yang baik (Mubaroq et al., 2024). Berbagai studi literatur tersebut menunjukkan tingkat resiliensi yang berbeda pada remaja dengan berbagai tantangan dalam kehidupannya. Perbedaan berbagai hasil penelitian ini menarik minat peneliti untuk mengkaji bagaimana sesungguhnya tingkat resiliensi di kalangan remaja. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini ingin mengetahui tingkat resiliensi di kalangan remaja awal. Hasil penelitian ini dapat memberi gambaran mengenai tingkat resiliensi di kalangan remaja awal dan menjadi dasar pijakan bagi penelitian selanjutnya mengenai intervensi psikologi dengan topik resiliensi di kalangan remaja awal.

2. Hasil dan Pembahasan

Toll-like receptor (TLR) merupakan reseptor membran yang biasanya diekspresikan pada sel sentinel seperti makrofag dan sel dendritik. TLR memegang peranan kunci dalam garis pertahanan pertama melawan patogen karena kemampuannya untuk mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) (Arifin et al., 2023; Patel et al., 2021).

Pattern recognition receptors (PRR) merupakan komponen kunci dari kekebalan bawaan karena kemampuannya untuk merespon paparan infeksi dan memunculkan kaskade pensinyalan intraseluler yang pada akhirnya akan menghilangkan patogen dan sel yang terinfeksi. Semua PRR adalah protein yang dikodekan oleh *germline* yang dapat mengenali berbagai macam molekul asing (misalnya, lipid, karbohidrat, peptida, dan asam nukleat) yang biasa ditemukan pada patogen tetapi berbeda dari molekul inang dan disebut sebagai PAMP (Li & Wu, 2021). Aktivasi PRR menghasilkan aktivasi transkripsi hilir dan ekspresi berbagai mediator inflamasi. Selain itu, pensinyalan PRR juga mengarah pada pemicuan berbagai proses yang terlibat dalam *autophagy*, kematian sel, pemrosesan sitokin, dan fagositosis (Lin et al., 2025).

TLR dikategorikan sebagai jenis protein transmembran integral tipe I, biasanya terdiri dari tiga domain yaitu domain N-terminal (NTD) yang terletak di luar membran, domain transmembran heliks tunggal tengah yang melintasi membran, dan domain C-terminal (CTD) yang terletak di sitoplasma (Mayslich et al., 2022). Hingga saat ini terdapat 222 TLR yang telah diidentifikasi pada invertebrata dan 28 TLR pada vertebrata, namun manusia hanya memiliki 10 TLR yaitu TLR1 sampai TLR10 (Patel et al., 2021). Bergantung pada fungsi dan lokasinya di dalam sel inang, TLR dikategorikan lebih lanjut menjadi dua jenis sebagai berikut:

1. TLR yang diekspresikan dalam bentuk aktif di permukaan sel, dengan ektodomain NDT berada diluar dan berikatan dengan ligan asing. Adapun jenis TLR yang diekspresikan di permukaan sel seperti TLR1, 2, 4, 5, 6, dan 10 (Kopp, Vogel, Tjonneland, & Andersen, 2018).
2. Selain itu, TLR juga dapat ditemukan di intraseluler. Secara spesifik TLR intraseluler dapat ditemukan di retikulum endoplasma (ER), endosom, dan lisosom. Adapun beberapa jenis TLR intraseluler meliputi TLR3, 7, 8, dan 9 (Wang, Yi, & Liu, 2015).

Beberapa TLR sangat spesifik dalam mengenali dan mengikat beberapa ligan tertentu, seperti TLR2 untuk lipoprotein, *lipotechoic acid* (LTA), peptidoglikan (PG), *zymosan* dan porin, TLR3 untuk dsRNA yang berasal dari virus, TLR4 untuk lipopolisakarida (LPS) yang berasal dari bakteri gram negatif dan taksol yang berasal dari tanaman, TLR5 untuk protein flagellin bakteri gram negatif, dan TLR7 untuk senyawa sintetis antivirus - imidazoquinolin dan loxoribine (Ruiz et al., 2016; Yan et al., 2023).

Sampai saat ini, patogenesis seluler dan molekular dari sifilis okular masih belum diketahui secara pasti. Infeksi sifilis secara sistemik diawali dengan masuknya bakteri *Treponema pallidum* melalui mukosa maupun kulit yang mengalami mikro abrasi. Bakteri ini kemudian akan bermultiplikasi di jaringan lokal dan kemudian menyebar ke seluruh tubuh, termasuk sistem saraf pusat, melalui jaringan limfe atau pembuluh darah. Bakteri jenis ini memiliki kemampuan untuk menimbulkan undulasi di seluruh tubuh melalui kemampuan multiplikasi flagella dari filamen dan motornya secara internal (Edmondson & Norris, 2021).

Pada kasus sifilis okular, bakteri *Treponema pallidum* harus menembus *blood-ocular barriers*, yang merupakan *blood-aqueous barrier* pada segmen anterior mata dan *blood-retinal barrier* pada segmen posterior mata. Selain itu, beberapa penelitian terakhir menunjukkan adanya kemungkinan penyebaran ke mata melalui migrasi transendotel dari bagian tubuh lain yang sudah terinfeksi sebelumnya (Tantalo et al., 2023). Hal ini dimungkinkan karena *Treponema pallidum* memiliki beberapa molekul adhesi seperti Tp0751 atau *pallilysin*, yang mampu berikatan dengan laminin, fibrinogen, fibronektin dan kolagen sehingga memungkinkan bakteri ini untuk berikatan dengan endotel vaskuler, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Lebih lanjut, diketahui bahwa *Treponema pallidum* juga dapat berikatan dengan *intercellular adhesion molecule* 1 (ICAM-1) yang diekspresikan oleh sel endotel mata (Tiecco et al., 2021).

Pada membran sitoplasma *Treponema pallidum* terdapat sejumlah lipoprotein, tetapi tidak diekspresikan ke membran luar sehingga sulit dapat dikenali sistem imun pejamu. Saat berada didalam tubuh host, *Treponema pallidum* akan mengekspresikan banyak lipoprotein. Lipoprotein ini dapat menginduksi ekspresi mediator inflamasi melalui pengenalan TLR2 sebagai heterodimer dengan TLR1 atau TLR6 (Gong et al., 2023; Zeng, Liu, & Bao, 2021). Dalam analisis *microarray* kulit dari pasien dengan sifilis sekunder, ditemukan adanya peningkatan regulasi TLR1 dan TLR2. (Huang et al., 2020).

Adanya SNP salah satunya pada protein TLR2 diketahui dapat merusak respon imun bawaan terhadap lipopeptida dan lipoprotein *spirochetal*. SNP G>A pada gen TLR2

pada posisi 2258 (TLR2_G2258A dengan referensi nomor identifikasi SNP rs5743708) terjadi pada 3-9% orang Kaukasia dan berhubungan dengan penurunan pensinyalan sel sebagai respons terhadap stimulasi lipoprotein T47L *T. pallidum* (Badawi, Rahman, Shering, Ogden, & Lindsay, 2016; Grillová et al., 2020; Roberts, Ledvina, Sempowski, & Frelinger, 2014)

Marra et al pada tahun 2014 meneliti apakah SNP pada TLR1, 2, atau 6 berhubungan dengan neurosifilis atau tidak. Mereka melakukan studi kasus kontrol pada 456 pasien sifilis yang terdaftar dalam studi abnormalitas CSF pada sifilis yang dilakukan di Seattle sejak Maret 1997 hingga Agustus 2013. Mereka menemukan bahwa SNP yang terjadi pada TLR2 (G>A pada posisi basa 2258) secara signifikan berhubungan dengan neurosifilis dan sifilis okular. (Marra et al., 2014). Selain itu, mereka juga menemukan bahwa meskipun jumlah subjek terlalu kecil untuk melakukan analisis multivariat terkait polimorfisme TLR2, hubungan antara neurosifilis yang ditentukan secara laboratorium dan klinis dengan genotipe TLR2 yang kurang terlihat pada kelompok secara keseluruhan ditemukan secara konsisten dalam subkelompok yang terinfeksi HIV (untuk neurosifilis yang terdefinisi secara laboratorium, OR 7,62 [1,44-40,20], p=0,017; untuk neurosifilis terdefinisi secara klinis, OR 8,91 [1,89-42,02], p=0,006) (Marra et al., 2014). Temuan dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan sifilis yang memiliki SNP dalam gen TLR1 (T>G pada posisi basa 1805), TLR2 (G>A pada posisi basa 2258) dan TLR6 (C>T pada posisi basa 745) memiliki risiko untuk mengalami perkembangan menjadi sifilis okular dan atau neurosifilis (Marra et al., 2014).

3. Simpulan

Insiden sifilis okular sampai saat ini terus meningkat. Perlu dikaji dan diteliti lebih lanjut mengenai faktor risiko endogen penyakit ini mengingat belum tersedianya pengobatan lini pertamanya di Indonesia serta dampaknya berupa gangguan penglihatan yang permanen bahkan dapat menyebabkan kebutaan. *T. pallidum* yang merupakan agen penyakit sifilis, memiliki lipoprotein sebagai faktor virulensi -nya. Lipoprotein ini dapat menginduksi ekspresi mediator inflamasi melalui TLR2 karena TLR2 memiliki kemampuan yang spesifik dalam mengenali lipoprotein suatu bakteri. Adanya polimorfisme pada TLR 2 akan menyebabkan pengenalan respon respon imun bawaan terhadap lipopeptida dan lipoprotein *spirochetal* menjadi terganggu, hal ini dibuktikan pada beberapa penelitian yang menemukan polimorfisme TLR2 menyebabkan penurunan pensinyalan sel sebagai respons terhadap stimulasi lipoprotein T47L dari *T. pallidum* dan secara signifikan berhubungan dengan terjadinya neurosifilis dan sifilis okular.

4. Daftar Rujukan

- Arifin, J., Massi, M. N., Biakto, K. T., Bukhari, A., Noor, Z., & Johan, M. P. (2023). Randomized controlled trial of vitamin d supplementation on toll-like receptor-2 (tlr-2) and toll-like receptor-4 (tlr-4) in tuberculosis spondylitis patients. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 18(1), 983. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04445-6>
- Badawi, A., Rahman, S., Shering, M., Ogden, N., & Lindsay, R. (2016). Toll-like receptor cascade and gene polymorphism in host&pathogen interaction in Lyme disease. Journal of Inflammation Research, 91. <https://doi.org/10.2147/JIR.S104790>
- Centers for Disease Control, U., & Division of STD Prevention, P. (2019). CDC Call to Action: Let's Work Together to Stem the Tide of Rising Syphilis in the United States.

- Edmondson, D. G., & Norris, S. J. (2021). In Vitro Cultivation of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum*. *Current Protocols*, 1(2). <https://doi.org/10.1002/cpz1.44>
- Gu, X., Gao, Y., Yan, Y., Marks, M., Zhu, L., Lu, H., ... Zhou, P. (2020). The importance of proper and prompt treatment of ocular syphilis: a lesson from permanent vision loss in 52 eyes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(7), 1569–1578. <https://doi.org/10.1111/jdv.16347>
- Huang, T., Yang, J., Zhang, J., Ke, W., Zou, F., Wan, C., ... Zheng, H. (2020). MicroRNA-101-3p Downregulates TLR2 Expression, Leading to Reduction in Cytokine Production by *Treponema pallidum*-Stimulated Macrophages. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(8), 1566–1575.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.12.012>
- Jaiswal, A. K., Tiwari, S., Jamal, S. B., de Castro Oliveira, L., Alves, L. G., Azevedo, V., ... Soares, S. C. (2020a). The pan-genome of *Treponema pallidum* reveals differences in genome plasticity between subspecies related to venereal and non-venereal syphilis. *BMC Genomics*, 21(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6430-6>
- Kopp, T. I., Vogel, U., Tjønneland, A., & Andersen, V. (2018). Meat and fiber intake and interaction with pattern recognition receptors (TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10) in relation to colorectal cancer in a Danish prospective, case-cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(3), 465–479. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx011>
- Kreisel, K. M., Spicknall, I. H., Gargano, J. W., Lewis, F. M. T., Lewis, R. M., Markowitz, L. E., ... Weinstock, H. S. (2021). Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2018. *Sexually Transmitted Diseases*, 48(4), 208–214. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001355>
- Li, D., & Wu, M. (2021). Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- Lin, M., Wang, D., Chen, Y., Chen, G., Zhou, Y., Ou, J., & Xiao, L. (2025). PRR promotes hypertensive renal injury by activating Wnt/β-catenin signaling and inflammation infiltration in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1871(1), 167517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2024.167517>
- Marra, C. M., Sahi, S. K., Tantalo, L. C., Ho, E. L., Dunaway, S. B., Jones, T., & Hawn, T. R. (2014). Toll-like receptor polymorphisms are associated with increased neurosyphilis risk. *Sexually Transmitted Diseases*, 41(7), 440–446. <https://doi.org/10.1097/OLQ.000000000000149>
- Mayslich, C., Grange, P. A., Castela, M., Marcelin, A. G., Calvez, V., & Dupin, N. (2022). Characterization of a *Cutibacterium acnes* Camp Factor 1-Related Peptide as a New TLR-2 Modulator in In Vitro and Ex Vivo Models of Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5065. <https://doi.org/10.3390/ijms23095065>
- Nwaobi, S., Ugoh, A. C., Iheme, B. C., Osadolor, A. O., & Walker, R. K. (2023). Through the Eyes: A Case of Ocular Syphilis. *Cureus*, 15(11), 1–4. <https://doi.org/10.7759/cureus.48236>
- Patel, S. P., Petroni, G. R., Roszik, J., Olson, W. C., Wages, N. A., Chianese-Bullock, K. A., ... Slingluff, C. L. (2021). Phase I/II trial of a long peptide vaccine (LPV7) plus toll-like receptor (TLR) agonists with or without incomplete Freund's adjuvant (IFA) for resected high-risk melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9(8), e003220. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003220>
- Tantalo, L. C., Lieberman, N. A. P., Pérez-Mañá, C., Suñer, C., Vall Mayans, M., Ubals, M., ... Mitjà, O. (2023). Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*: an in-vitro study. *The Lancet Microbe*, 4(12), e994–e1004. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00219-7)
- Tiecco, G., Antoni, M. D., Storti, S., Marchese, V., Focà, E., Torti, C., ... Quiros-Roldan, E. (2021, November 1). A 2021 update on syphilis: Taking stock from

- pathogenesis to vaccines. *Pathogens*, Vol. 10. MDPI.
<https://doi.org/10.3390/pathogens10111364>
- Wang, B.-G., Yi, D.-H., & Liu, Y.-F. (2015). TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chinese Journal of Cancer*, 34(3), 19. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0020-z>
- Yan, W., Yu, W., Shen, L., Xiao, L., Qi, J., & Hu, T. (2023). A SARS-CoV-2 nanoparticle vaccine based on chemical conjugation of loxoribine and SpyCatcher/SpyTag. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253, 127159. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127159>
- Zeng, X., Liu, X., & Bao, H. (2021). Sulforaphane suppresses lipopolysaccharide- and Pam3CysSerLys4-mediated inflammation in chronic obstructive pulmonary disease via toll-like receptors. *FEBS Open Bio*, 11(5), 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13118>