

## **Frambusia: Penyakit Tropis Terabaikan, Diagnosis dan Tatalaksananya**

Mildi Felicia,\* Roberto Suhartono

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia /  
Rumah Sakit Umum UKI, Jakarta

### **Abstrak**

Frambusia merupakan penyakit purbakala yang sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan karena masih terdapat daerah endemis di beberapa negara termasuk Indonesia. Frambusia adalah penyakit menular melalui kontak kulit dengan kulit dari seseorang penderita yang memiliki luka (lesi aktif) terhadap orang lain yang sehat. Bakteri *Treponema pallidum subspecies pertenue* merupakan agen penyebab penyakit ini. *World Health Organization* telah menetapkan frambusia sebagai salah satu penyakit infeksi tropis terabaikan yang ditargetkan mencapai eradikasi pada tahun 2020. Sama seperti penyakit lain yang disebabkan oleh infeksi *Treponema*, frambusia memiliki beberapa fase klinis perjalanan penyakit mulai dari manifestasi ringan pada kulit sampai menyebabkan kecacatan fisik permanen pada penderitanya. Diagnosis frambusia ditegakkan melalui tanda klinis dan pemeriksaan penunjang serologis. Saat ini tata laksana frambusia difokuskan melalui usaha pencapaian eradikasi. Pemberian azitromisin massal kepada seluruh masyarakat di daerah endemis merupakan tata laksana utama frambusia. Kegiatan surveilans berupa pemantauan hasil pengobatan serta penemuan dan pengobatan kasus secara aktif maupun pasif juga dilakukan setelah pemberian obat massal dilakukan, untuk memastikan upaya pencapaian eradikasi dapat tercapai.

**Kata kunci:** *Treponema pallidum subspecies pertenue*, lesi kulit, eradikasi, azitromisin.

## **Yaws: Neglected Tropical Diseases, Diagonosis and Management**

### **Abstract**

Frambusia is one of the ancient disease which is still one of health problem that has not been resolved because there are still endemic in many countries including Indonesia. Frambusia is a contagious disease that was transmitted through skin-to-skin contact from a person with a wound (active lesion) to another healthy person. *Treponema pallidum subspecies pertenue*, is a causative agent for this disease. WHO has choosen frambusia as a neglected tropical infectious diseases who will be targeted to achieve eradication in 2020. Just like other diseases caused by *Treponema* infection, frambusia has several clinical phases from mild manifestations on the skin to permanent physical disability in patients. The diagnosis of frambusia is confirmed by finding clinical signs accompanied by serological investigations. Management of frambusia was focused to eradicate itself. Azithromycin was given to all people with frambusia in endemic areas and become the best one of management frambusia. Surveillance activities in the form of monitoring the results of treatment as well as active and passive case finding and treatment were also carried out after the mass drug administration was carried out, to ensure efforts to achieve eradication could be achieved.

**Keywords:** *Treponema pallidum subspecies ertenu*, Skin lession, eradication, azithromycin.

\*MF: Penulis koresponden, Email: mildifelicia@gmail.com

## Pendahuluan

Frambusia merupakan penyakit infeksi *non-veneral* yang disebabkan bakteri *T. pallidum subspecies pertenue* dan ditetapkan *World Health Organization* (WHO) sebagai penyakit infeksi tropis yang terabaikan. Penyakit ini paling sering menginfeksi anak-anak dan menyebabkan kelainan luka pada kulit maupun jaringan lunak.<sup>1,2</sup> Beban global frambusia sangat berat, lebih dari 89 juta orang tinggal di daerah endemik dengan 100 000 kasus per tahun penderita ulkus kronis dan papiloma yang mengakibatkan gangguan fisik dan beban emosional. Frambusia banyak ditemukan di negara-negara Afrika, Asia Tenggara, dan Pasifik. Penyakit ini terjadi di daerah panas, lembab, dengan curah hujan tinggi dan terpencil, dengan keadaan personal hygiene yang buruk, suplai air bersih yang kurang serta fasilitas pelayanan kesehatan yang terbatas. Transmisi infeksi melalui kontak kulit langsung dengan penderita.<sup>3,4</sup>

Penyakit frambusia masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia, terutama di daerah yang melaporkan kasus frambusia, seperti di Provinsi Banten, Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Tenggara, Maluku, Papua, dan Papua Barat. Sementara beberapa daerah yang mempunyai riwayat endemis frambusia seperti Provinsi Aceh, Jambi, Sumatera Selatan, tidak melaporkan kejadian frambusia, tetapi belum dipastikan sebagai wilayah bebas penularan frambusia. Hasil serologi di beberapa kabupaten/kota, menunjukkan prevalensi frambusia berkisar antara 20-120 per 100000 penduduk dengan kelompok usia 1-15 tahun. Kemajuan ekonomi, peningkatan dan pemerataan pendidikan, kemajuan teknologi pengobatan, serta meningkatnya perilaku hidup bersih dan sehat berdampak pada berkurangnya kondisi yang mendukung penularan frambusia. Situasi tersebut merupakan momentum tepat untuk melanjutkan program eradikasi frambusia yang sebelumnya diharapkan tercapai pada tahun 2020.<sup>5,6</sup>

## Manifestasi Klinis

Frambusia memiliki beberapa stadium penyakit yang secara umum melibatkan kulit, tulang, dan jaringan lunak. Pada stadium awal atau lesi primer didapatkan lesi eritematosa berupa papul di sisi inokulasi setelah periode inkubasi 9-90 hari.<sup>1-3</sup> Lesi tersebut berkembang menjadi luka atau ulkus basah dalam waktu 1-2 minggu (Gambar 1). Lesi primer paling sering didapatkan pada tungkai bawah atau bokong. Jika pada stadium primer pasien tidak diberikan terapi, lesi akan sembuh dengan sendirinya dengan meninggalkan bekas luka dalam waktu 3-6 bulan.<sup>1,2,5</sup>



**Gambar 1.** Lesi primer frambusia pada kaki berupa ulkus dangkal yang basah (Dokumentasi Mildi Felicia)

Lesi primer yang mengalami remisi tanpa mendapat terapi akan memasuki stadium kedua atau lesi sekunder. Pada lesi sekunder, paling sering melibatkan kerusakan pada kulit

dan tulang. Gejala awal proses lesi sekunder yaitu pembesaran kelenjar getah bening di sekitar lesi dan gejala lainnya seperti demam dan malaise. Lesi sekunder terbentuk dekat dengan lesi primer atau di bagian tubuh lain yang tampak seperti kumpulan makula, papul, nodul, dan lesi hiperkeratotik pada tangan dan kaki. Osteoperiostitis, pada jari dan tulang panjang merupakan manifestasi yang paling sering terjadi di stadium kedua. Pemberian terapi pada tahap awal (lesi primer maupun sekunder), akan mengalami resolusi sekitar 2-4 minggu dan nyeri osteoperiostitis akan berkurang dalam waktu 48 jam sejak dimulainya pengobatan.<sup>1,2,5,7</sup>

Pasien frambusia yang tidak mendapat terapi pada tahap awal (lesi primer dan sekunder) akan berkembang memasuki fase laten. Selama fase ini, serologi pasien akan tetap reaktif tanpa tanda klinis infeksi. Fase laten ini menyulitkan upaya memutus mata rantai penularan frambusia karena penderita tetap menjadi sumber penularan baru. Bakteri frambusia dapat bertahan hingga lima tahun dalam tubuh seseorang. Jika terdapat satu kasus klinis frambusia, diperkirakan terdapat lebih dari dua penderita yang berada pada fase laten.<sup>1-3</sup>

Lebih dari 10% pasien frambusia akan berkembang menjadi fase lanjut dalam waktu 5-10 tahun sejak fase awal dengan manifestasi berupa lesi tersier, yang jarang dilaporkan. Lesi tersier bermanifestasi sebagai nodul gumatosa (*gumma*), destruktif osteitis pada maksila (*gangosa*), tulang tibia yang melengkung (*sabre shin*), atau hipertrofi periostitis yang menyebabkan eksotosis paranasal maksila (*gondou*). *Gumma* adalah benjolan menahun, lunak, ulserasi, merusak jaringan di bawahnya, yang terjadi di kulit, tulang, dan sendi. Cacat itu mengakibatkan dampak sosial ekonomi dan masalah kemanusiaan.<sup>1,2,7</sup>

## Diagnosis

Diagnosis frambusia ditegakkan dengan ditemukannya lesi kulit khas berupa: 1) papul atau papilloma, 2) luka atau ulkus yang tidak nyeri, tebal, kering atau lembab, dengan krusta berwarna kuning yang menutupi pinggiran ulkus. 3) hiperkeratosis di telapak tangan atau kaki. Selain lesi kulit tersebut, stadium lesi tulang, umur penderita, ciri dan lokasi lesi dapat dijadikan acuan diagnosis.<sup>1,3,8</sup>

Selain temuan klinis, penegakan diagnosis frambusia harus didukung pemeriksaan serologis. Sekarang ini belum ada pemeriksaan serologi spesifik untuk frambusia. Pemeriksaan serologis frambusia menggunakan cara pemeriksaan yang sama penyakit sifilis yaitu dengan *Treponema pallidum hemagglutination assay - rapid diagnostic test* (TPHA-RDT) dan dievaluasi dengan *rapid plasma reagin-veneral disease research laboratory* (RPR/VDRL) sehingga tidak dapat membedakan *Treponema pallidum* (sifilis) dengan *T. pertenue* (frambusia). Pemeriksaan serologis bermanfaat mengkonfirmasi kasus frambusia yang meragukan dan menemukan penderita dalam masa laten tanpa gejala klinis yang merupakan sumber penularan frambusia.<sup>9,10</sup>

Secara umum di Indonesia, digunakan metode *rapid diagnostic treponemal test* (RDT Test) dalam penegakkan diagnosis serologis frambusia (Gambar 2).<sup>5,9,10</sup> Sensitivitas pemeriksaan RDT mencapai 85-98% dan spesifisitas sebesar 93-98% dibandingkan TPHA atau *the serodia treponema pallidum particle agglutination* (TPPA). Pemeriksaan RDT sangat praktis digunakan di lapangan karena hanya membutuhkan sampel darah jari, hasil cepat (5-20 menit), dan dapat dilakukan di daerah dengan fasilitas terbatas. Kekurangan metode pemeriksaan RDT adalah tidak dapat membedakan antara kasus frambusia aktif dan yang sudah mendapat pengobatan. Sebab

itu, jika didapatkan hasil RDT positif pada anak usia 1-5 tahun, sebaiknya diperiksa kembali dengan pemeriksaan non treponema *rapid plasma reagin* (RPR) test untuk menilai apakah transmisi masih berlangsung.<sup>10,11</sup>



**Gambar 2.** Pemeriksaan Frambusia menggunakan *Rapid Diagnostic Treponema-Test* (RDT-T). Dokumentasi Mildy Felicia

Telah dilaporkan bahwa bakteri *Haemophilus ducreyi* menyebabkan lesi kulit berupa ulkus, memiliki gambaran sama dengan ulkus stadium awal frambusia. *Haemophilus ducreyi* dapat menyebabkan lesi pada pasien non reaktif maupun reaktif pada pemeriksaan serologis frambusia sehingga mempersulit menegakkan diagnosis pasien dengan suspek frambusia aktif (luka/ulkus). Penggunaan pemeriksaan molekular dapat membedakan pasien frambusia aktif (reaktif tes serologi) dengan lesi kulit yang disebabkan oleh *H. ducreyi*.<sup>12,13</sup>

Pada tahun 2012, WHO menetapkan frambusia sebagai salah satu penyakit tropis terabaikan yang ditargetkan untuk eradikasi pada tahun 2020. Eradikasi dianggap sebagai target yang dapat dicapai karena bukti dengan pemberian azitromisin oral dosis tunggal efektif dan aman sebagai terapi frambusia pada anak dan dewasa. *World Health Organization* telah menyusun strategi eradikasi yang dikenal dengan *Morges strategy* yang merekomendasi pengobatan massal dengan menggunakan dosis

azitromisin tunggal oral. Menurut WHO, suatu daerah dikatakan telah mendapat status eradikasi bila: 1) Tidak ditemukan kasus baru frambusia tiga tahun berturut-turut, 2) Tidak ditemukan bukti transmisi penyakit frambusia pada anak usia 1-5 tahun, dan 3) dokumentasi berupa hasil negatif PCR untuk *T. pallidum subspecies pertenue* pada suspek lesi frambusia.<sup>3,4</sup>

### Tata Laksana

Strategi yang digunakan oleh WHO untuk program eradikasi adalah pemberian azitromisin massal dengan target pencapaian >90% dari populasi yang tinggal di daerah endemik. Obat tersebut ditoleransi dengan baik dan sangat efektif. Azitromisin diberikan kepada semua masyarakat yang tinggal di daerah endemik, tanpa memandang status klinis. Program tersebut bertujuan membunuh patogen penyebab pada penderita frambusia fase aktif dan laten yang merupakan reservoir infeksi, menghentikan penularan dapat dihentikan. Strategi WHO tersebut menyarankan penggunaan PCR untuk konfirmasi diagnosis dan memonitor munculnya resistensi terhadap azitromisin setelah pengobatan masal.<sup>3,4</sup>

Bagian kedua strategi WHO untuk meningkatkan efektifitas program eradikasi adalah pelaksanaan *follow up* pengobatan massal dengan melakukan survei penemuan kasus aktif setiap 3-6 bulan. Termasuk pemberian obat kepada pasien teridentifikasi sebagai kasus aktif pada survei dan kepada orang yang kontak dengan pasien tersebut (*total target treatment*). Bagian kedua ini bertujuan mencapai eradikasi dengan deteksi dini pasien yang terlewat saat pemberian obat massal sebelumnya, pasien yang kambuh atau tidak terobati saat infeksi laten dan pasien frambusia pendatang yang berasal dari luar daerah/perbatasan yang belum mendapat azitromisin. Bagian ketiga yang tidak kalah penting adalah penguatan

pada sistem kesehatan dan komunitas untuk surveilans dan tatalaksana pasien yang datang ke fasilitas kesehatan.<sup>3,4</sup>

### Terapi dengan Penisilin

Studi awal yang dilakukan di Haiti memperlihatkan bahwa penatalaksanaan berbasis penisilin memiliki efikasi yang tinggi dan penatalaksanaan tersebut diadopsi sebagai standar global penatalaksanaan semua penyakit endemik treponema.<sup>1,2</sup> Semua regimen yang berbasis penisilin efektif untuk penatalaksanaan frambusia, namun *long-acting intramuscular benzathine benzylpenicillin* merupakan regimen yang paling banyak digunakan. Dosis yang digunakan lebih kecil dibanding dosis yang direkomendasikan untuk penatalaksanaan sifilis (1,2 juta unit untuk dewasa dan 600 ribu unit untuk anak).<sup>1,2</sup> Jarang ditemukan laporan kegagalan terapi berbasis penisilin, namun ketidakmampuan membedakan antara kegagalan terapi dengan infeksi berulang frambusia membuat data yang ada sulit diinterpretasi terutama di daerah dengan tingkat endemik yang tinggi. Sama dengan sifilis, tidak ada bukti tentang resistensi penisilin pada frambusia meskipun penisilin telah menjadi lini pertama terapi frambusia lebih dari 50 tahun.<sup>14,15</sup>

Selama pertengahan abad ke-20, banyak laporan tentang keberhasilan penatalaksanaan berbasis penisilin pada frambusia dan penyakit endemik treponema lainnya. Pada tahun 1949, *World Health Assembly* membuat resolusi untuk mendukung usaha mengontrol dan mengeliminasi penyakit endemik treponema termasuk frambusia.<sup>7</sup> *World Health Organization* dan UNICEF memimpin program global eradikasi frambusia pada rentang waktu tahun 1952 hingga 1964 menggunakan tatalaksana berbasis penisilin. Pada saat itu, strategi yang direkomendasikan bermacam-macam, tergantung pada prevalensi kasus

aktif frambusia daerah masing-masing.<sup>2-4</sup> Meskipun akhirnya eradikasi belum tercapai saat itu, namun program tersebut secara signifikan menurunkan angka prevalensi frambusia global sebesar 98%. Sesuai dengan berjalannya waktu, didapatkan peningkatan insiden frambusia di beberapa negara pada tahun 1970an, dan hal tersebut membuat *World Health Assembly* mengeluarkan resolusi pada tahun 1978, yang berdampak upaya perbaikan untuk mengontrol insidens frambusia dinegaranya masing-masing.<sup>3,4</sup>

### Terapi dengan Azitromisin

Meskipun dilaporkan efektif, terapi frambusia dengan penisilin tetap memiliki kesulitan dalam beberapa hal. Penisilin bentuk injeksi membutuhkan tempat penyimpanan yang dingin untuk menjaga kualitas obat dan petugas terlatih untuk memberikan injeksi yang tidak selalu tersedia di daerah tepencil.<sup>14,15</sup> Pemberian injeksi penisilin juga harus memperhatikan risiko reaksi anafilaktik serta persediaan *benzathine benzylpenicillin* yang mulai berkurang beberapa tahun belakangan, sehingga fasilitas kesehatan sulit untuk mendapatkannya.<sup>14,15</sup>

Azitromisin adalah golongan antibiotik makrolid oral, yang sebelumnya digunakan efektif terhadap pengobatan sifilis dengan tingkat kesembuhan yang sama dengan *benzathine benzylpenicillin*.<sup>14,15</sup> Dengan tingkat kesamaan genetik antara sifilis dan frambusia, azitromisin merupakan pilihan menarik untuk studi alternatif pengobatan frambusia. Pada penelitian di Papua Nugini terhadap pasien frambusia fase awal secara acak dan dikelompokkan menjadi kelompok yang mendapat azitromisin dosis tunggal dan kelompok yang mendapat injeksi *benzathine benzylpenicillin*, dilaporkan kelompok pasien yang mendapat azitromisin dosis tunggal memiliki tingkat kesembuhan mencapai >95% dan tidak jauh berbeda dengan tingkat

kesembuhan pasien yang mendapat injeksi *benzathine benzylpenicillin*.<sup>16</sup> Penelitian yang dilakukan di Ghana juga mendapatkan hasil yang sama bahwa pemberian azitromisin dosis tunggal sama efektifnya dengan pemberian dosis tunggal injeksi *benzathine benzylpenicillin*.<sup>15</sup>

Semua penelitian awal ini menggunakan pasien frambusia dengan status fase awal/aktif dan menggunakan dosis 30mg/kgbb (maksimal 2 g).<sup>16</sup> Pada penelitian *cohort longitudinal* yang dilakukan di Papua Nugini, pengobatan dengan azitromisin memperlihatkan tingkat kesembuhan pada pasien frambusia fase laten sama dengan pada frambusia fase aktif sehingga menjawab pertanyaan yang sering muncul yaitu tentang efektifitas azitromisin dosis rendah (20mg/kgbb, maksimal 1 g).<sup>17</sup> Efektifitas azitromisin dosis rendah dan dosis standar juga dibandingkan pada uji coba acak terkontrol pada pasien dengan fase aktif dan laten yang dilakukan di Papua Nugini dan Ghana. Dilaporkan bahwa tingkat kesembuhan pasien yang menerima dosis rendah sama dengan pasien yang menerima dosis standar.<sup>16</sup> Berdasarkan studi di atas, terlihat bahwa azitromisin dosis rendah efektif untuk terapi frambusia, meskipun dosis 30 mg/kgbb tetap dijadikan dosis standar pelayanan.

Berbeda dengan penisilin, resistensi azitromisin telah ditemukan pada infeksi *T. pallidum*. Resistensi tersebut dimediasi oleh satu dari dua mutasi pada 23s r-DNA. Pada penggunaan azitromisin skala luas, kegagalan terapi dan genotipe resisten terhadap azitromisin dapat terjadi pada infeksi frambusia.<sup>18,19</sup>

### **Pengobatan Massal dengan Azitromisin**

Rekomendasi WHO tentang pemberian obat massal azitromisin merupakan bagian dari *surgery, antibiotics, facial cleanliness and environmental improvement (SAFE)*

strategi. Pemberian obat massal azitromisin sudah memperlihatkan keamanan dan bukti yang kuat menghasilkan keuntungan signifikan menurunkan angka mortalitas anak.<sup>20</sup>

*The Morges strategy* menekankan pemberian pengobatan massal menggunakan azitromisin pada daerah endemik frambusia. Setelah tahap pertama pemberian obat massal (*total community treatment-TCT*) diperlukan tindak lanjut usaha mengobati kasus aktif dan kontak (*total targeting treatment-TTT*). Belum ada bukti jelas untuk dijadikan acuan pengambilan keputusan mengenai kapan pergantian antara TCT dan TTT. Tampaknya, kombinasi antara TCT dan TTT merupakan cara terbaik karena mampu mencakup secara lebih luas pasien frambusia fase aktif maupun laten.<sup>3,4,21</sup>

Penilaian awal mengenai efektivitas pemberian obat massal menggunakan azitromisin dilakukan di kawasan Pasifik dan Afrika Barat. Studi yang dilakukan di Kepulauan Salomon, dengan memberikan pengobatan massal berupa azitromisin dosis 20 mg/kg dosis tunggal kemudian di-*follow up* pada bulan ke 6 dan 18. Terjadi penurunan bermakna prevalensi kasus aktif frambusia maupun laten, yang terlihat pada bulan ke 6 dan 18 setelah pengobatan obat massal.<sup>22</sup> Di Ghana, pemberian obat massal azitromisin 30 mg/kgbb dosis tunggal yang dilakukan pada satu distrik dan dipantau setelah 12 bulan pemberian obat didapatkan hasil yang sama seperti di Kepulauan Salomon yaitu, penurunan signifikan kasus frambusia aktif maupun laten di distrik tersebut.<sup>23</sup>

Evaluasi terlengkap pengobatan massal yang menggunakan azitromisin menurut *Morges strategy* WHO dilakukan di Lihir, Papua Nugini. Pada studi tersebut lebih dari 15000 pasien mengikuti pengobatan massal pada tahap awal, kemudian dilakukan surveilans selama 6 bulan dan pengobatan terhadap kasus baru serta kasus kontak. Pada

tahap awal tersebut didapatkan penurunan prevalensi kasus frambusia fase aktif maupun laten. Langkah awal tersebut termasuk sukses, namun penghentian transmisi belum tercapai. Transmisi frambusia masih tetap berlangsung melalui pendatang yang masuk ke daerah tersebut dan dari individu yang tidak mendapatkan azitromisin saat pengobatan massal berlangsung. Tiga puluh enam bulan setelah studi dilakukan, ditemukan satu pasien yang gagal pengobatan azitromisin. Pasien tersebut telah mendapat pengobatan azitromisin sejak 30 bulan sebelumnya, namun pada bulan ke 36 didapatkan hasil klinis dan bukti serologis yang menunjukkan kegagalan pengobatan. Berdasarkan uji molekular, didapatkan hasil resistensi azitromisin pada pasien tersebut. Selain itu, beberapa kasus kontak juga terdeteksi pada bulan ke 36 dan 42 yang resistens terhadap azitromisin. Meskipun pengobatan dengan *benzathine benzylpenicillin*. berhasil menangani kasus yang resisten terhadap azitromisin, risiko yang muncul terhadap resistensi azitromisin dapat menjadi ancaman pada usaha eradikasi frambusia saat ini.<sup>1</sup>

## Kesimpulan

Telah ditemukan kemajuan besar dalam usaha penegakan diagnosis dan tata laksana frambusia dalam beberapa dekade terakhir ini. Hal itu terlihat bahwa pada tahun 2012, WHO menetapkan frambusia sebagai salah satu penyakit infeksi tropis terabaikan yang ditargetkan mencapai eradikasi pada tahun 2020. Batas waktu sudah terlampaui, tetapi tetap diperlukan usaha keras setiap negara yang tercatat sebagai daerah endemis frambusia untuk berupaya mengeradikasi infeksi frambusia. Penemuan kasus secara aktif maupun pasif wajib dilaksanakan oleh setiap penyedia layanan kesehatan di setiap daerah endemis dan melakukan tata laksana secara tepat termasuk terhadap orang yang kontak dengan pasien, sehingga dapat mencegah transmisi antar orang di daerah tersebut.

Azitromisin efektif dan menjadi pilihan pengobatan oral yang mudah untuk mengobati pasien frambusia dan digunakan pada pemberian obat massal sebagai usaha pencapaian eradikasi frambusia. Kasus resisten terhadap azitromisin memerlukan survailans terus-menerus dalam mendukung usaha eradikasi frambusia secara keseluruhan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan usaha pemberian obat massal, diantaranya menentukan berapa kali pemberian obat massal tersebut dilakukan dan total cakupan populasi yang harus dicapai untuk menghentikan transmisi frambusia.

## Daftar Pustaka

1. Marks M, Mitja O, Solomon AW, Asiedu KB, Mabey DC. Yaws. Br Med Bull.2015; 113:91–100
2. Lebari D, Higgins SP, Marks M. Yaws. Int J STD & AIDS.2015; 26: 696–703.
3. World Health Organization. Eradication of yaws-The Morges Strategy. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87:189-94.
4. World Health Organization. Eradication of Yaws-A guide for programme manager. Geneva:World Health Organization. 2018.
5. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Nomor 8 Tahun 2017. Tentang Eradikasi Frambusia.
6. Mitjà O, Marks M, Konan DJP, Ayelo G, Gonzalez-Beiras C, Boua B, *et al*. Global epidemiology of yaws: a systematic review. Lancet Glob Health. 2015;3: 324–31.
7. Marks M, Solomon AW, Mabey DC. Endemic treponemal diseases. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014;108: 601–7.
8. Mitja O, Hays R, Lelngi F, Laban N, Ipai A. Short report: challenges in recognition and diagnosis of yaws in children in Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg. 2011;85:113–6.
9. Marks M, Goncalves A, Vahi V, Sokana O, Puiahi E. Evaluation of a rapid diagnostic test for yaws infection in a community surveillance setting. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:1-5.
10. Ayove T, Hounieci W, Wangnapi R, Bieb SV, Kazadi W, Luke LN, *et al*. Sensitivity and specificity of a rapid point-of-care test for active yaws: A comparative study. Lancet Glob. Health. 2014;2:415–21.

11. Kositz C, Butcher R, Marks M. Images in clinical tropical medicine new diagnostics for yaws. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96: 3–4
12. Marks M, Chi KH, Vahi V, Pillay A, Sokana O, Pavluc A, *et al.* *Haemophilus ducreyi* associated with skin ulcers among children, Solomon Islands. *Emerging Infect Dis.* 2014;20:1705–7.
13. Mitja O, Lukeheart SA, Pokowas G, Moses P, Kapa A, Godones C, *et al.* *Haemophilus ducreyi* as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2014;2:235-41.
14. Mitja O, Hays R, Ipai A, Penias M, Paru R. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2012;379 342–7.
15. Kwakye-Maclean C, Agana N, Gyapong J, Nortey P, Ballard R, Aryee E, *et al.* A single dose azithromycin versus Intramuscular benzathine penicillin for the treatment of yaws. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:51-4.
16. Marks M, Mitja O, Bottomley C, Kwakye C, Houinie W, Adwere P, *et al.* Comparative efficacy of low-doses azithromycin versus standard-doses azithromycin for patient with yaws : A randomised non-inferiority trial in Ghana and Papua New Guinea. *Lancet Glob Health.* 2018;6: 401-10.
17. Mitja O, Gonzales C, Godornes C, Kolmau R, Houinei W, Abel H, *et al.* Effectiveness of single-dose azithromycin to treat latent yaws: A longitudinal comparative cohort study. *Lancet Glob Health.* 2017;5:1268-74.
18. Smajs D, Pospisilova P. Macrolide resistance in yaws. *Lancet.* 2018;391:1555-6.
19. Mitja O, Godornes C, Houinei W, Kapa A, Paru R, Abel H, *et al.* Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment : A longitudinal study. *Lancet Lond Engl.* 2018;391:1599-607.
20. Salomon AW, Holland MJ, Alexander NDE, Massae PA, Aguirre A, Molina S, *et al.* Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N Engl J Med.* 2004 ; 351:1962–71.
21. Dyson L, Marks M, Crook OM, Sokana O, Bishop A, Mabey DCW. Targeted treatment of yaws with household contact tracing : How much do we miss ?. *Am J Epidemiol.* 2017;187:129-33.
22. Marks M, Sokanam O, Nachakim E, Puiahi E, Kilua G, Pillay A, *et al.* Prevalence of active and latent yaws in Salomon Island 18 months after azithromycin mass drug administration for trachoma. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10:1-9.
23. Abdulai AA, Agana-Nsiire P, Biney F, Kwakye-Maclean C, Kyei-Faried S, Amponsa AK, *et al.* Community-based mass treatment with azithromycin for the elimination of yaws in Ghana —Results of a pilot study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:1-16.