



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Proses belajar berkelanjutan di era pandemi COVID-19

Perbandingan pencapaian PASI-75 *narrowband ultraviolet B* dengan metotreksat oral pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat

Terapi *Conditioned Medium-Wharton's Jelly-Mesenchymal stem cell* pada ulkus trofik kusta tipe multibasilar lepromatosa

Sifilis maligna pada pasien yang terinfeksi human immunodeficiency virus

Tata laksana komplikasi lanjut luka bakar di bidang dermatologi

Aplikasi terapi oksigen hiperbarik dalam penyembuhan luka kronis

Serologi sifilis pada infeksi *human immunodeficiency virus (hiv)*

Diagnosis dan pilihan terapi terkini prurigo nodularis

MDVI	Vol. 48	No. 2	Hal. 50 - 94	Jakarta April 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	--------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Proses Belajar Berkelanjutan di Era Pandemi COVID-19 *Rizky Lendl Prayogo* 50

ARTIKEL ASLI

Perbandingan Pencapaian PASI-75 *Narrowband* Ultraviolet B dengan Metotreksat Oral pada Psoriasis Vulgaris Derajat Sedang-Berat 51 - 55

Jeffrey Giantoro, Fajar Waskito, Sunardi Radiono*

LAPORAN KASUS

Terapi *Conditioned Medium-Wharton's Jelly-Mesenchymal Stem Cell* pada Ulkus Trofik Kusta Tipe Multibasilar Lepromatosa 56 - 61

Nathasia, Sukmawati Tansil Tan*

Sifilis Maligna pada Pasien yang Terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* 62 - 68

Lita Setyowatie, Galuh Dyah Puspitasari, Santosa Basuki*

TINJAUAN PUSTAKA

Tata Laksana Komplikasi Lanjut Luka Bakar di Bidang Dermatologi 69 - 76

Dini Daniaty, Shannaz Nadia Yusharyahya, Larisa Paramitha, Irma Bernadette Simbolon Sitohang*

Aplikasi Terapi Oksigen Hiperbarik dalam Penyembuhan Luka Kronis 77 - 82

Duma Wenty Irene Sinambela, Oratna Ginting*

Serologi Sifilis pada Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) 83 - 87

Mufqi Handaru Priyanto, Melani Marissa, Wresti Indriatmi*

Diagnosis dan Pilihan Terapi Terkini Prurigo Nodularis 88 - 94

Riris Asti Respati, Windy Keumala Budianti*

PROSES BELAJAR BERKELANJUTAN DI ERA PANDEMI COVID-19

Pandemi COVID-19 mengubah berbagai aspek kehidupan. Bagi tenaga kesehatan, hal tersebut tidak hanya memengaruhi cara merawat pasien dan melakukan riset, tetapi juga cara belajar dan mengajarkan pendidikan kedokteran. Salah satu pilar penting bagi seorang dokter untuk mengembangkan ilmu pengetahuannya adalah melalui proses belajar berkelanjutan. Proses tersebut secara konstan mengalami perubahan, baik meliputi proses pengajaran residen dermatologi dan venerologi, maupun bagi dokter spesialis dermatologi dan venerologi yang ingin mengikuti pelatihan dan pembaharuan terkini.

Pandemi COVID-19 memaksa seluruh komunitas medis, tidak terbatas di bidang dermatologi dan venerologi, untuk meninggalkan kebiasaan lama dalam mengikuti proses belajar secara tatap muka. Berbagai konferensi di seluruh dunia yang dijadwalkan untuk dilaksanakan pada paruh awal tahun 2020 mengalami pembatalan atau penundaan. Sarana pembelajaran berbasis daring melalui *platform digital* dapat menjadi salah satu solusi. Media

Dermato-Venereologica Indonesiana (MDVI) saat ini ikut bertransformasi dan bertransisi ke *Open Journal System (OJS)*. Hal tersebut bertujuan agar MDVI, melalui lamannya www.ojs.perdoski.id, dapat menjadi salah satu *platform digital* yang mudah diakses bagi pembaca di seluruh Indonesia untuk meningkatkan pengetahuan di bidang dermatologi dan venerologi.

Dalam edisi kedua di tahun 2021 ini, kami memuat berbagai artikel asli, laporan kasus, dan tinjauan pustaka mengenai psoriasis vulgaris, ulkus trofik pada morbus Hansen, sifilis dengan komorbid infeksi HIV, luka bakar, luka kronis, dan prurigo nodularis. Kami akan berupaya untuk terus beradaptasi dan mengikuti perkembangan zaman agar dapat membantu pembaca menjalani proses belajar berkelanjutan.

*Rizky Lendl Prayogo
Tim Editorial MDVI*

SEROLOGI SIFILIS PADA INFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Mufqi Handaru Priyanto, Melani Marissa, Wresti Indriatmi*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

ABSTRAK

Sifilis merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi human immunodeficiency virus (HIV) dan begitupun sebaliknya. Hingga saat ini, deteksi sifilis dengan atau tanpa koinfeksi HIV menggunakan tes serologi masih menjadi pilihan utama, terutama di negara-negara berkembang. Tes serologi yang rutin digunakan meliputi tes nontreponemal dan treponemal. Dalam menegakkan diagnosis, klinisi seringkali merujuk pada tes serologi tersebut. Hasil tersebut perlu menjadi perhatian karena manifestasi klinis dan tes serologi sifilis pada HIV sering tidak biasa. Hal ini diduga akibat respons imun pada infeksi HIV yang dapat mengubah perjalanan alamiah sifilis. Beberapa hasil tes serologi sifilis pada koinfeksi HIV dapat menunjukkan hasil yang tidak biasa meliputi negatif palsu, serokonversi, dan fenomena serofast. Sebagai dokter spesialis dermatologi dan venereologi yang bersinggungan langsung dengan infeksi menular seksual khususnya sifilis dan HIV, penting untuk mengetahui berbagai kondisi tersebut baik dari manifestasi klinis serta pemeriksaan serologis yang tidak biasa. Sehingga sebagai klinisi kita mampu mewaspadai, mengenali, dan melakukan tata laksana koinfeksi kedua infeksi tersebut secara paripurna, sehingga dapat mencegah terjadinya kegagalan terapi.

Kata kunci: HIV, serologi, sifilis

SYPHILIS SEROLOGY IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

ABSTRACT

Syphilis is one of the sexually transmitted infections (STIs) associated with an increased risk of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Serologic test for syphilis detection in patients with or without HIV coinfection is still the primary option in developing countries. The serological tests used include nontreponemal and treponemal tests. Unfortunately, clinical manifestations and syphilis serologic tests in people with HIV are often unusual. It might be caused by the aberrant immune response in HIV infection that changes the natural course of syphilis. The results from the syphilis serological test on HIV coinfection might give false-negative results, the occurrences of seroconversion, and serofast phenomena. As a dermatovenereologist who deals directly with sexually transmitted infections, especially syphilis and HIV, it is essential to know these conditions from unusual clinical manifestations and serological tests. So as clinicians, we are able to be aware, identify, and manage the coinfection of these two infections completely to prevent therapeutical failure.

Keywords: HIV, serology, syphilis

Korespondensi:

Jl. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta Pusat;
Telp: 021-31935383/089676076730;
Email: mufqipriyanto@gmail.com

PENDAHULUAN

Sifilis merupakan penyakit infeksi yang telah ada sejak lama, namun upaya pengendalian penyakit tersebut sering kali tidak efektif terutama pada populasi risiko tinggi.¹ Berdasarkan telaah sistematik oleh Kalichman dkk. tahun 2011 dari 37 penelitian mengenai koinfeksi sifilis dan HIV, prevalensi terjadinya sifilis pada infeksi HIV mencapai 9,5%.²

Koinfeksi sifilis dan HIV dapat mengubah manifestasi klinis, respons serologis, efektivitas terapi, dan menyebabkan komplikasi. Tes serologi sifilis dapat sulit diinterpretasikan pada pasien seropositif HIV akibat respons imun yang tidak biasa. Hingga saat ini, belum jelas apakah koinfeksi HIV memang secara bermakna mengubah respons serologi sifilis.^{1,3,4} Pada tinjauan pustaka ini, dibahas berbagai macam hasil tes serologi sifilis pada koinfeksi HIV yang tidak mengikuti pola alamiah sesuai perjalanan penyakitnya.

SIFILIS PADA HIV

Epidemiologi

Infeksi menular seksual (IMS), termasuk sifilis, berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi HIV pada populasi homoseksual maupun heteroseksual.⁴ Laporan di Amerika Serikat tahun 2016 menyebutkan bahwa dari seluruh kasus sifilis yang dilaporkan berdasarkan status HIV positif, sebanyak 47% merupakan homoseksual; 10,7% lelaki heteroseksual; dan 4,1% perempuan.⁵ Survei Terpadu Biologi dan Perilaku (STBP) di Indonesia tahun 2011 melaporkan prevalensi sifilis dengan koinfeksi HIV pada wanita pekerja seks (WPS) dan homoseksual lebih tinggi dibandingkan tanpa koinfeksi HIV (berurutan 16,7% vs 9,47% dan 23,8% vs 16,67%).⁶

Patogenesis

Koinfeksi sifilis dan HIV memiliki efek sinergis dua arah yang memfasilitasi terjadinya paparan, penularan, dan perubahan perjalanan penyakit pada kedua infeksi tersebut. Terdapat mekanisme patogenitas secara molekuler yang menjelaskan peran spiroketa sebagai fasilitator transmisi HIV, yaitu peningkatan regulasi ekspresi gen pada lesi genital dan inflamasi antara lain koreseptor CCR5, makrofag, dan limfosit T yang berfungsi saat awal masuknya paparan HIV.⁷ Pada infeksi HIV juga terjadi disfungsi pembentukan antibodi akibat berkurangnya fungsi sel B, sehingga terjadi penurunan efektivitas eradikasi *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).¹

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis sifilis yang tidak khas akan sering ditemukan pada pasien HIV.⁴ Pada pasien HIV lesi sifilis primer dapat multipel, atau lesi primer tersebut ditemukan bersamaan pada stadium sekunder.⁸

Penelitian retrospektif yang dilakukan pada pasien sifilis dengan koinfeksi HIV menyebutkan, manifestasi klinis yang dilaporkan paling banyak dijumpai pada sifilis primer adalah ulkus genital, dan pada sifilis sekunder adalah ruam. Namun, 15% dari yang terdiagnosis dengan sifilis sekunder selain terdapat ruam juga ditemukan adanya ulkus genital. Meskipun jarang, limfadenopati, keluhan *influenza-like*, dan kondiloma lata dapat dijumpai lebih banyak pada pasien sifilis primer.⁹ Sebanyak 25-40% pasien sifilis dengan HIV mengalami infeksi saraf pada fase primer atau sekunder. Pada pasien dengan sistem imunitas yang lemah, hal ini dapat berlanjut menjadi neurosifilis.¹⁰

SEROLOGI SIFILIS PADA INFEKSI HIV

Uji serologi masih dianggap akurat sebagai uji konfirmasi diagnosis sifilis dan evaluasi respons terapi pada pasien HIV.¹¹ Pemeriksaan serologi dengan tes nontreponemal *venereal disease research laboratory* (VDRL) dan *rapid plasma reagin* (RPR) merupakan uji diagnostik sifilis utama. Selain tes nontreponemal, klinisi juga harus melakukan pemeriksaan konfirmasi serologi sifilis pada pasien HIV. Hal ini dikarenakan pada pasien sifilis dengan HIV dapat memberikan respons serologi yang tidak biasa misalnya hasil positif palsu. Sehingga uji serologi sifilis yang lebih spesifik yaitu tes treponemal, misalnya *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) dan *fluorescent treponemal antibody absorption test* (FTA-ABS), akan bermanfaat untuk konfirmasi diagnosis sifilis pada pasien HIV.⁴

Tes Penapisan

Panduan yang dipublikasikan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), pasien dengan HIV direkomendasikan untuk dilakukan tes penapisan sifilis segera setelah diketahui HIV positif pertama kali, dan minimal setiap tahun setelahnya. Penapisan sifilis dapat dilakukan lebih cepat bergantung dari faktor risiko individual dan epidemiologi lokal.¹² *European AIDS Clinical Society* (EACS) juga merekomendasikan tes penapisan sifilis secara rutin pada pasien dengan HIV.¹³

Terdapat tiga pendekatan utama pada diagnostik serologis sifilis: tradisional (tes nontreponemal reaktif

dilanjutkan tes treponemal), *reverse* (tes treponemal reaktif dilanjutkan tes nontreponemal), dan algoritma *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, tes treponemal reaktif dilanjutkan dengan tes treponemal metode lainnya, tanpa tes nontreponemal).¹⁴ Penelitian yang dilakukan Chen dkk. menunjukkan kesamaan antara algoritma *reverse* dan ECDC, yang menunjukkan seroprevalensi sifilis lebih tinggi secara signifikan dibandingkan algoritma tradisional pada individu dengan HIV positif. Oleh karenanya, peneliti merekomendasikan penggunaan kedua algoritma tersebut karena sensitivitasnya lebih baik pada sifilis primer/sekunder dan laten. Sedangkan tes kuantitatif nontreponemal direkomendasikan untuk menentukan aktivitas serologis sifilis. Sayangnya, metode tradisional sering menghasilkan prevalensi sifilis yang lebih rendah pada individu dengan koinfeksi HIV.¹⁵

Terlepas dari algoritma mana yang lebih baik, sebagai klinisi penting untuk selalu mempertimbangkan faktor lain seperti perilaku seksual, riwayat kesehatan, dan riwayat pengobatan sifilis sebelumnya. Apabila dari hasil temuan klinis mengarah pada sifilis sedangkan tidak sesuai dengan hasil serologis, tes penapisan harus diulang setelah 2 hingga 4 minggu.¹⁴

Penelitian epidemiologi mengenai seropositif sifilis di China menyebutkan sebanyak 19,8% subyek positif dengan tes RPR dan TPPA (*Treponema pallidum particle agglutination*) pada pasien HIV. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap seropositif tersebut yaitu usia ≥ 40 tahun, homoseksual, dan jumlah *viral load* lebih tinggi.¹⁶

Infeksi sifilis pada HIV dapat meningkatkan konsentrasi RNA HIV dalam plasma darah, menurunkan hitung jumlah sel T CD4+, dan meningkatkan transmisi HIV.¹⁶ Bissessor dkk. menyatakan pentingnya penapisan komprehensif sifilis dan HIV dengan mempertimbangkan *cost-benefit*, antara lain pencegahan morbiditas akibat risiko dan komplikasi, besarnya biaya yang dibutuhkan akibat transmisi dan infeksi sifilis, serta potensi penularan HIV.¹⁷

Serokonversi

Serokonversi sifilis adalah hasil positif pada tes VDRL atau RPR yang pada pemeriksaan sebelumnya ditemukan hasil negatif. Serokonversi sifilis pada infeksi HIV dalam suatu penelitian multisenter di kawasan Asia-Pasifik, dilaporkan insidennya sebesar 5,38 per 100 orang dalam satu tahun. Insiden serokonversi pada heteroseksual lebih rendah daripada homoseksual (p

$< 0,001$). Pada penelitian tersebut dilaporkan beberapa faktor yang berhubungan dengan serokonversi, yaitu homoseksual, riwayat sifilis sebelumnya, dan usia yang lebih muda.¹⁸ Sedangkan Hu dkk. melaporkan angka insiden yang lebih tinggi, yaitu 18,7 per 100 orang dalam satu tahun, dengan beberapa faktor risiko meliputi penggunaan antiretrovirus (ARV), usia yang lebih tua (≥ 40 tahun versus ≤ 24 tahun), dan homoseksual.¹⁶

Terdapat temuan menarik dan bermakna mengenai serokonversi sifilis pada orang dengan HIV yang mengonsumsi HAART (*highly active antiretroviral therapy*).^{16,19} Kondisi ini serupa dengan *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS), yaitu munculnya infeksi oportunistik baru pada pasien HIV setelah memulai pengobatan ARV atau perubahan ke regimen yang lebih poten. Meskipun jarang, terdapat beberapa laporan kasus yang melaporkan kondisi ini. Pasien yang baru terdiagnosis HIV menunjukkan hasil tes nontreponemal negatif pada penapisan. Bahkan setelah munculnya lesi sifilis sekunder, tes nontreponemal masih menunjukkan hasil negatif, sehingga diduga kemungkinan terjadinya fenomena prozon, dan dilakukan biopsi pada lesi kulit serta pemeriksaan tes treponemal.²⁰

Pemberian HAART sebagai obat supresi terhadap respons proinflamasi dianggap sebagai hal yang baik karena mampu mengurangi komplikasi HIV. Namun, muncul hipotesis yang menyebutkan bahwa akibat supresi imun akan menyebabkan efek khusus termasuk peningkatan kerentanan terhadap infeksi *T. pallidum* dan manifestasi klinis yang tidak biasa.²¹ Hingga saat tinjauan pustaka ini ditulis, penemuan tersebut masih kontroversi dan terus dilakukan penelitian lebih lanjut.

Selain berpedoman pada tanda dan gejala, pasien HIV sebaiknya dilakukan tes penapisan sifilis secara rutin untuk menghindari kemungkinan terjadinya hasil negatif palsu, karena serokonversi umumnya membutuhkan waktu 4-6 minggu setelah infeksi. Apabila kemudian didapatkan hasil tes nontreponemal reaktif, diagnosis sifilis harus dikonfirmasi dengan tes treponemal.²²

Kegagalan Terapi dan Serofast

Keberhasilan terapi sifilis berpedoman pada penurunan empat kali lipat (misalnya 1:64 ke 1:16) pada titer antibodi nontreponemal atau *seroreversion* menjadi negatif. Sedangkan titer antibodi treponemal juga diharapkan menurun, namun tidak selalu berkurang empat kali lipat dan dapat menetap hingga waktu lama. Terdapat perbedaan terminologi untuk menyebut penurunan

kurang dari empat kali lipat pada titer nontreponemal 6 bulan setelah terapi. Beberapa peneliti menyebut kondisi ini dengan kegagalan terapi, sedangkan peneliti lain menyebutkan sebagai *serofast* (secara serologis tidak berespons).¹

Liu dkk. menyebutkan bahwa *serofast* merupakan kondisi tidak adanya perubahan titer, penurunan 2 kali lipat, atau peningkatan titer pada tes nontreponemal setelah dilakukan terapi.²³ particularly in patients with early syphilis. In the present study, a total of 114 eligible serofast patients treated between January 2009 and June 2016 were retrospectively analyzed. All patients were subjected to rapid plasma reagin (RPR Titer RPR awal sebelum pengobatan yang rendah ($\leq 1:8$) dikatakan berisiko lebih besar dan bermakna untuk terjadinya serofast. Rendahnya titer RPR ini mengindikasikan supresi atau malfungsi sistem imun, sehingga tidak mampu mencapai respons imun dan inflamasi yang efektif akibat kegagalan eradikasi secara cepat dan menyeluruh terhadap spirokaeta.²⁴

Sena dkk. pada telaah sistematik yang didapatkan dari sembilan penelitian, menunjukkan hubungan antara status HIV dengan hasil serologis setelah pengobatan sifilis. Pada pasien sifilis fase awal dengan koinfeksi HIV berisiko lebih tinggi secara bermakna dibandingkan tanpa HIV untuk mengalami kegagalan terapi, dan pada pasien sifilis fase lanjut/laten dengan HIV memiliki respons terhadap terapi yang lebih lama dibandingkan dengan pasien sifilis tanpa HIV.¹

Pasien HIV dengan titer RPR awal $\leq 1:16$, riwayat sifilis, dan atau jumlah sel T CD4 < 350 sel/ml harus dievaluasi ketat terhadap terjadinya kegagalan pada terapi sifilis primer.²⁵ Pada penelitian lain disebutkan bahwa sifilis primer dan titer RPR $> 1:64$ berhubungan dengan kegagalan terapi. Hubungan kegagalan terapi dengan sifilis primer menunjukkan bahwa perilaku seksual aktif menjadi faktor penting pada pajanan awal, sehingga dibutuhkan edukasi pendidikan seksual yang aman.²⁶

Kegagalan terapi yang menunjukkan peningkatan 4 kali lipat titer tes nontreponemal dalam waktu yang berkepanjangan setelah terapi, menjadi indikasi pemeriksaan cairan serebrospinal untuk mendeteksi keterlibatan saraf. Beberapa pendapat lain juga menganjurkan pemeriksaan tersebut pada pasien yang tidak menunjukkan respons serologi setelah terapi (≥ 4 kali lipat penurunan titer nontreponemal atau *seroreversion* menetap yang terjadi dalam 6 bulan terapi).²⁷ Pasien

sifilis primer dan sekunder dengan HIV harus dilakukan evaluasi klinis dan serologi untuk mendeteksi kegagalan terapi pada 3, 6, 9, 12, dan 24 bulan setelah terapi, dengan kriteria kegagalan terapi menurut CDC adalah: keluhan dan gejala yang menetap atau muncul kembali, atau pasien dengan peningkatan titer 4 kali lipat yang menetap atau lebih tinggi (> 2 minggu).¹¹

Zhang dkk. menyebutkan temuan sub tipe galur *T. pallidum* 14i/a, yang secara statistik bermakna menunjukkan proporsi lebih tinggi pada kondisi *serofast* dibandingkan kondisi kesembuhan secara serologi. Sehingga sub tipe 14i/a ini dianggap mampu menjadi prediktor penting pada peningkatan risiko *serofast*. Selain itu, kadar *chemerin* (protein multifungsi dan berperan penting pada kondisi inflamasi) yang lebih tinggi sebelum pengobatan sifilis, akan tetap tinggi pada kondisi *serofast*.²⁴

Antibodi nontreponemal berperan sangat penting pada pemantauan hasil terapi, namun mekanisme yang dapat menjelaskan secara pasti terjadinya respons serologi yang menyimpang masih belum dapat dijelaskan. *Treponema pallidum* hingga saat ini terbukti sensitif terhadap benzatin penisilin G (BP-G), dan belum ada laporan terjadinya resistensi.¹ Selain itu, tidak ada bukti yang menyebutkan manfaat terapi tambahan pada keadaan tanpa respons serologi atau kondisi *serofast*.²⁷ Temuan ini menekankan bahwa titer antibodi yang persisten bukanlah akibat terapi yang tidak adekuat, melainkan sebuah proses alternatif terhadap respons imun pada infeksi treponema.¹

KESIMPULAN

Selain karena kejadian koinfeksi sifilis dan HIV menunjukkan peningkatan, respons serologis yang tidak biasa dapat membuat diagnosis dan tata laksana kedua infeksi tersebut menjadi tidak optimal. Sebagai dokter spesialis dermatologi dan venerologi yang berhubungan langsung dengan berbagai IMS khususnya sifilis dan HIV, penting untuk mengetahui berbagai kondisi yang tidak biasa tersebut baik dari segi manifestasi klinis, maupun serologis yang meliputi serokonversi, *serofast*, hingga kemungkinan terjadinya kegagalan terapi. Tinjauan pustaka ini dibuat agar kita mampu mewaspada, mengenali, dan melakukan tata laksana koinfeksi kedua infeksi tersebut secara paripurna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, dkk. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: Rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:1-15.
2. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: Systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex. Transm. Infect.* 2011;87:183-90.
3. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1615-22.
4. Aruna S, Rama Devi D, Anuradha B. Syphilis serology among HIV-seroreactive patients. *Sch J App Med Sci.* 2014;2:50-3.
5. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016 [Internet]. Atlanta, Georgia; 2016. [disitasi 8 Juni 2019]. Tersedia di: https://www.cdc.gov/std/stats16/CDC_2016_STDS_Report-for508WebSep21_2017_1644.pdf
6. Kemenkes RI. Pedoman tata laksana sifilis untuk pengendalian sifilis di fasilitas pelayanan dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013. h. 15-21.
7. Roberts CP, Klausner JD. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:1037-46.
8. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Martinez D, Armengol P, Barberá MJ, dkk. Early syphilis: risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients. *BMC Infect Dis.* 2019;19:727.
9. Lang R, Read R, Krentz HB, Peng M, Ramazani S, Vu Q, dkk. A retrospective study of the clinical features of new syphilis infections in an HIV-positive cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2018;8:e021544.
10. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol.* 2018;18:211-218.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis [Internet]. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2015 [disitasi 8 Juni 2019]. Tersedia di: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm#syph-hiv>
12. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, dkk. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports.* 2021;70:1-187.
13. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:574-88.
14. Morshed MG, Singhb AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015;22:137-47.
15. Chen B, Peng X, Xie T, Jin C, Liu F, Wu N. The tradition algorithm approach underestimates the prevalence of serodiagnosis of syphilis in HIV-infected individuals. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:30005758.
16. Hu Q hai, Xu J jie, Zou H chun, Liu J, Zhang J, Ding H bo, dkk. Risk factors associated with prevalent and incident syphilis among an HIV-infected cohort in Northeast China. *BMC Infect Dis.* 2014;14:658.
17. Bissessor M, Fairley CK, Leslie D, Howley K, Chen MY. Frequent screening for syphilis as part of HIV monitoring increases the detection of early asymptomatic syphilis among HIV-positive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:211-6.
18. Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, dkk. Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20965.
19. Park WB, Jang H-C, Kim S-H, Kim H Bin, Kim NJ, Oh M-D, dkk. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of early syphilis in HIV-infected patients. *Sex Transm Dis.* 2008;35:304-6.
20. Alcedo S, Newby R, José Montenegro J, Rondan P, Arevalo J, Chiappe A, dkk. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with secondary syphilis: dermatologic, neurologic and ophthalmologic compromise in an HIV patient. *Int J STD AIDS.* 2019;30:509-11.
21. Rekart ML, Ndifon W, Brunham RC, Dushoff J, Park SW, Rawat S, dkk. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? *Sex Transm Infect.* 2017;93:374-8.
22. Turbadkar D, Mathur M, Gaikwad S. Prevalence of syphilis among HIV-seroreactive patients. 2007;28:91-3.
23. Liu Y, Bian Q, Zhang S, Wang J, Wang Z, Li J. Is repeated retreatment necessary for HIV-negative serofast early syphilis patients? *Exp Ther Med.* 2020;19:255-63.
24. Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang LJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One.* 2017;12:e0175477.
25. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging Era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013;13:605.
26. Kim JH, Pseudos GJ, Suh J, Sharp V. Factors influencing syphilis treatment failure and/or re-infection in HIV co-infected patients: immunosuppression or behaviors. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:2123-6.
27. Sena AC, Wolff M, Behets F, Van Damme K, Martin DH, Leone P, dkk. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis.* 2013;56:420-2.