

Herpes Genitalis dengan Gambaran Klinis Tidak Khas pada Penderita AIDS

Keni Istasaputri,¹ Tony S. Djajakusumah,² Rachmadinata,² R. Rowawi²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, ²Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Dilaporkan sebuah kasus herpes genitalis dengan gambaran klinis yang tidak khas pada seorang laki-laki penderita *acquired immuno deficiency syndrome* (AIDS) berusia 27 tahun. Penderita datang dengan lesi pada pubis, korpus penis, dan skrotum bagian 1/3 atas, berupa ulkus dangkal multipel, dengan bentuk tidak teratur, tidak terdapat indurasi maupun nyeri tekan. Diagnosis kerja pada saat itu adalah ulkus genital nonspesifik yang ditegakkan setelah diagnosis banding berbagai etiologi disingkirkan melalui berbagai pemeriksaan penunjang. Pada bulan ke-6, tampak lesi baru di sekitar ulkus berupa vesikel, erosi, dan ekskoriiasi, sehingga diagnosis kerja menjadi herpes genitalis. Pada pemeriksaan serologis ulang didapatkan hasil IgM antivirus herpes simpleks (VHS) (+), dan IgG anti-VHS-2 (+). Terapi topikal diberikan kompres, sedangkan untuk terapi sistemik diberikan antibiotik yang sesuai dengan hasil tes resistensi. Terapi asiklovir sistemik dengan dosis 5x400 mg/hari diberikan setelah diagnosis kerja menjadi herpes genitalis.

Kata kunci: AIDS, herpes genitalis, terapi

Atypical Genital Herpes and Non Specific Characteristic in AIDS Patient

Abstract

A case of genital herpes with atypical clinical feature in a 27-year-old man with AIDS was reported. The patient presented with multiple shallow ulcers in the pubic area, penile shaft, and 1/3 upper scrotum, with irregular shape, without induration, nor pain. The working diagnosis of non specific genital ulcer was made after the differential diagnoses of various etiologies were eliminated through further examination. On the sixth month of follow-up, there were new lesions found around the genital ulcers, which were vesicles, erosions, and excoriations, therefore the working diagnosis turned to genital herpes. Results from second serological examination revealed positive anti HSV2 IgM, and positive anti HSV2 IgG. Topical treatment consisted of compress and systemic antibiotic was also given based on resistency test result. Then, 400 mg acyclovir 5 times daily was given after the working diagnosis of genital herpes was established.

Key words: AIDS, herpes genitalis, therapy

Pendahuluan

Ulkus genital (UG) merupakan salah satu bentuk infeksi menular seksual (IMS) yang banyak terjadi di negara yang berkembang.^{1,2} Gambaran klinis UG bervariasi sesuai dengan etiologi yang mendasari.¹⁻⁵ Herpes genitalis (HG) merupakan penyebab UG paling sering yaitu sebesar 91,9%, sifilis sebesar 7,3%, sedangkan ulkus mole, limfogranuloma venereum, maupun granuloma inguinal jarang terjadi yaitu hanya 0,8%.¹ Peningkatan terjadinya risiko transmisi *human immunodeficiency virus* (HIV) akan meningkat dengan UG,^{1,4,6,7} bahkan suatu UG kronik dapat merupakan tanda *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS).⁸

Herpes genitalis sering sekali terjadi pada penderita HIV yaitu sebesar 17%,^{4,5} sedangkan pada populasi di masyarakat hanya 8,8%.⁵ Gambaran klinis HG dapat menjadi lebih parah dan berlangsung dalam waktu yang lama pada pengidap HIV dengan jumlah CD4⁺ <200 sel/ μ L.⁹

Berikut ini dilaporkan sebuah kasus herpes genitalis dengan gambaran klinis tidak khas pada laki-laki berusia 27 tahun yang merupakan penderita AIDS.

Laporan Kasus

Seorang laki-laki, 27 tahun, pekerja Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM), Suku Sunda, Islam, SMA, duda, datang ke Poliklinik Subdivisi IMS Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin IKKK, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung pada tanggal 15 Mei 2009 dengan keluhan utama borok yang disertai nanah pada kemaluan yang tidak terasa nyeri.

Keluhan muncul 3 bulan yang lalu, berupa

papula eritema yang multipel berukuran milier pada korpus penis. Sejak 1,5 bulan yang lalu terbentuk ulkus yang tidak nyeri. Sejak 5 hari yang lalu ulkus dirasakan bertambah banyak, membesar, dan bernanah. Penderita berobat ke Klinik Mawar, diberi obat krim gentamisin 0,1% dan kaplet besar putih, namun tidak terdapat perbaikan. Penderita berobat ke Klinik Teratai dan dirujuk ke Poliklinik Subdivisi IMS IKKK RSHS Bandung.

Penderita menikah pada usia 22 tahun (5 tahun yang lalu), *coitarche* saat menikah. Istri penderita meninggal dunia satu tahun yang lalu karena infeksi paru. Saat ini penderita memiliki teman dekat wanita dan tinggal bersama-sama serumah. Hubungan seksual hanya dengan teman dekat penderita, 2–3 kali/minggu secara genitogenital dan orogenital, tanpa kondom, terakhir 3 hari yang lalu. Riwayat menggunakan narkotika suntik dan minuman beralkohol diakui sejak 7 tahun, sebanyak 1–2 kali/minggu, dan sering bertukar alat suntik. Riwayat merokok diakui sejak 10 tahun yang lalu sebanyak 10 batang/hari.

Penderita dan teman dekatnya itu dinyatakan menderita HIV sejak tahun 2007. Penularan melalui pemakaian narkoba suntik dengan pemakaian alat suntik bersamaan. Nilai CD4 bulan Desember 2007 adalah 195 sel/ μ L pada penderita dan 695 sel/ μ L pada teman dekat penderita. Nilai CD4 bulan Juni 2008 adalah 93 sel/ μ L pada penderita dan 195 sel/ μ L pada teman dekat penderita. Keduanya sampai saat ini menolak mengonsumsi obat ARV.

Pada pemeriksaan status generalis tidak ditemukan kelainan. Status venereologikus pada kulit pubis, korpus penis, dan skrotum bagian 1/3 atas tampak ulkus multipel, sebagian besar konfluen, bentuk tidak teratur, ukuran 1x1x0,2



Gambar 1 Pengamatan Hari-1, Saat Diagnosis UG Nonspesifik Ditegaskan



Gambar 2 Pengamatan Bulan Ke-5, Lesi Kulit Bertambah Luas Hingga Mengenai Skrotum, Tampak Bernanah dengan Dasar Kotor

cm s.d. 3x6x0,3 cm, batas tegas, tepi tidak meninggi, dinding landai, dasar kotor berisi pus, pada palpasi tidak terdapat indurasi maupun nyeri tekan. Pemeriksaan sediaan apus dari spesimen dasar ulkus dengan pewarnaan Gram didapatkan epitel 10–15/lpb, PMN 20–25/lpb, bakteri kokus Gram-positif, dan tidak ditemukan bakteri batang Gram-negatif dengan susunan seperti ikan beriring, sedangkan pada pewarnaan Giemsa tidak didapatkan *multinucleated giant cell*. Pemeriksaan mikroskop lapangan gelap untuk sifilis tidak dilakukan oleh karena tidak tersedianya fasilitas. Nilai CD4 pada penderita saat ini 23 sel/ μ L. Hasil pemeriksaan serologis IgM anti-VHS-1, IgM anti-VHS-2, IgG anti-VHS-1, VDRL dan TPHA nonreaktif, sedangkan IgG anti-VHS-2 reaktif.

Penderita awalnya didiagnosis sebagai UG nonspesifik karena seluruh hasil pemeriksaan serologis untuk HG, sifilis, dan sitomegalovirus hasilnya semua negatif. Penatalaksanaan pada

penderita dilakukan secara konvensional dengan kompres dan pemberian antibiotik sistemik.

Hingga pengamatan bulan ke-5, kelainan kulit tidak mengalami perbaikan. Borok pada kemaluan bertambah besar, bernanah, terasa nyeri, dan disertai demam. Penderita masih melakukan hubungan seksual dan memakai narkotika suntik. Pada bulan ke-6, timbul lesi baru pada kulit tungkai atas sebelah medial berupa erosi, ekskoriiasi, dan vesikel di sekitar ulkus genital sehingga penderita didiagnosis HG. Dilakukan pemeriksaan serologis ulangan didapatkan hasil IgM anti-VHS-1 (-), IgG anti-VHS-1 (-), IgM anti-VHS-2 (+), dan IgG anti-VHS-2 (+), sehingga diagnosis HG dapat ditegakkan dan diberikan terapi sistemik asiklovir 5x400 mg/hari. Tampak penyembuhan lesi kulit berupa makula eritema dan skuama pada kulit pubis, skrotum, korpus penis bagian 1/3 proksimal, dan tungkai atas sebelah medial.



Gambar 3 Pengamatan Bulan ke-6, Tampak Erosi, Ekskoriiasi, dan Vesikel Baru pada Kulit Tungkai Atas Sebelah Medial di Sekitar Ulkus Genital. Hasil pemeriksaan serologis ulangan didapatkan IgM anti-VHS-2 (+) dan IgG anti-VHS-2 (+), sehingga diagnosis HG dapat ditegakkan

Pembahasan

Penegakan diagnosis UG sering kali sulit,¹⁰ terutama bila gambaran klinis menjadi tidak khas.¹ Keberadaan UG dapat meningkatkan risiko transmisi HIV^{1,4,6,7} sebesar 4 kali lipat.⁴ Kerusakan mukosa genital memicu akumulasi sel-sel radang seperti limfosit T CD4⁺ dan makrofag yang merupakan sel target dari transmisi virion HIV.^{7,11,12} Seiring dengan perjalanan keadaan immunosupresi, pada 90% pengidap infeksi HIV dapat timbul kelainan kulit baik pada stadium asimtomatik maupun stadium AIDS.⁷

Ulkus genital paling sering disebabkan infeksi organisme, misalnya seperti VHS tipe 2, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis biovar-L1, L2, L3*, dan *Klebsiella granulomatis*. Keadaan immunosupresi pada penderita HIV menyebabkan UG menjadi persisten dan rekuren.¹³ Keadaan ini disebabkan oleh karena penurunan sistem imunitas seluler berupa gangguan pada fungsi sel *natural killer* dan makrofag,¹⁴ dan juga penurunan produksi sitokin seperti interferon- γ yang mempunyai peran sebagai proteksi terhadap infeksi virus.^{9,14}

Anamnesis dan pemeriksaan fisis mengenai karakteristik UG sangat penting seperti masa inkubasi, jumlahnya, ukuran, tepi, kedalaman, dasarnya, terdapat indurasi, dan ada tidaknya nyeri sangat penting dalam upaya menegakkan diagnosis UG. Sebagian besar UG ditemukan pada lokasi yang sering mengalami trauma: pada pria terdapat di preputium, frenulum, sulkus koronarius, dan glans penis; pada wanita terdapat di labia, dinding vagina, serviks, dan *fourchette*; sedangkan pada MSM terdapat di rektum dan perianal.¹

Herpes genitalis (HG) disebabkan VHS tipe 1 maupun tipe 2, dan paling banyak disebabkan VHS-2.^{8,14-16} Lesi kulit awalnya berupa papula atau vesikel multipel yang kemudian pecah membentuk ulkus. Ulkus menetap 4-15 hari dan setelahnya akan terbentuk krusta.¹⁶ Lesi kulit sering kali menjadi tidak khas berupa ulkus multipel, berbentuk herpetiformis, berukuran besar,⁹ dan jarang berupa vesikel.¹ Terdapatnya UG kronik berlangsung lebih dari 1 bulan^{7,9,11} dapat merupakan *AIDS-defining illness*.⁸

Sifilis disebabkan oleh *Treponema pallidum* (spp. *pallidum*).¹⁷⁻¹⁹ Lesi kulit pada sifilis primer berupa papula yang muncul 10-90 hari setelah infeksi dan timbul pada tempat kontak seksual.¹⁷⁻¹⁹ Ulserasi terjadi dalam 1 minggu dan

disebut ulkus durum,¹⁹ yang umumnya soliter, bentuk bulat atau oval, diameter 1 cm,^{18,19} batas tegas,¹⁹ terdapat indurasi, tidak nyeri, dan dasar bersih.¹⁸ Perjalanan sifilis bersamaan infeksi HIV juga dilaporkan mengalami perubahan,¹ seperti ulkus durum multipel, dapat terjadi kegagalan pengobatan,¹⁰ serta menjadi progresif sehingga dengan sangat cepat menjadi neurosifilis.^{7,9,11}

Ulkus mole disebabkan oleh *Haemophilus ducreyi*,²⁰ memiliki masa inkubasi 3-7 hari, tanpa disertai gejala prodormal.²¹ Lesi kulit berupa papula dengan eritema di sekelilingnya, setelah 24-48 jam terbentuk ulserasi dengan bentuk tidak teratur, diameter 1 mm-2 cm, tertutup jaringan nekrotik berwarna kuning keabuan, mudah berdarah, tidak berindurasi, dan sangat nyeri.²¹ Lesi ulkus mole bersamaan dengan HIV cenderung lebih luas, multipel, disertai gejala sistemik, dan berkembang secara agresif.¹⁰

Pemeriksaan penunjang untuk identifikasi etiologi UG^{1,2} berguna untuk dapat menentukan pengobatan yang optimal.¹ Diagnosis HG dapat ditegakkan melalui bermacam cara pemeriksaan penunjang, preparat Tzank dibuat dari apusan dasar ulkus dengan pewarnaan Giemsa untuk mencari *multinucleated giant cell*,^{3,22} namun hanya mempunyai sensitivitas sebesar 50%.²² *Polymerase chain reaction* atau PCR dapat memiliki sensitivitas mencapai 100%⁴ dan dapat dilakukan pada lesi kulit yang telah mengalami ulserasi.¹⁴ Pemeriksaan serologis *type-specific test* dapat membedakan VHS-1 dengan VHS-2 melalui deteksi antibodi terhadap glikoprotein G. Hasil negatif palsu dapat terjadi apabila pemeriksaan dilakukan terlampau dini sebelum terjadinya serokonversi pada periode *window period*. Imunoglobulin (Ig) M terbentuk setelah 6 minggu dan menurun setelah lebih dari 12 minggu setelah terjadinya infeksi,^{23,24} sedangkan IgG terbentuk setelah 10 minggu dan menetap seumur hidup.²³ Gamiel dkk.²⁵ mengungkapkan hasil pemeriksaan serologis itu tidak memiliki perbedaan bermakna pada populasi normal maupun penderita HIV. IgG anti-VHS-2 reaktif menunjukkan bahwa penderita pernah terinfeksi VHS-2, namun saat ini bukan merupakan infeksi akut.²⁶

Mikroskop lapangan gelap pada pasien sifilis masih merupakan *gold standard*.³ Pemeriksaan serologis pada sifilis terdiri atas dua jenis yaitu uji nontreponemal yaitu *venereal disease research (VDRL)* dan uji treponemal yaitu *Treponema pallidum haemagglutination assays (TPHA)*.^{3,19}

VDRL memberikan hasil positif 14 hari setelah timbul ulkus pada 50–70% penderita.¹⁹ Koinfeksi sifilis dengan infeksi HIV dapat memengaruhi hasil dari uji nontreponemal dan treponemal disebabkan respons imunologis terhadap *T. pallidum*. Keadaan tersebut menyebabkan hasil uji serologis menjadi positif palsu atau negatif palsu biologis. Hasil positif palsu biologis pada penderita infeksi HIV seropositif disebabkan aktivasi sel-sel B secara poliklonal pada awal stadium infeksi HIV, sedangkan pada HIV stadium lanjut dapat terjadi hasil negatif palsu akibat disfungsi sel B.²⁷ Hasil VDRL yang negatif palsu juga pernah dilaporkan terjadi pada penderita infeksi HIV dengan sifilis sekunder tetapi sangat jarang terjadi.²⁸ Pada ulkus mole, dengan pewarnaan Gram didapatkan bakteri Gram-negatif dengan susunan seperti ikan beriring.^{3,29} Kultur dapat dilakukan pada agar Mueller Hinton yang ditambahkan hemoglobin, serum embrio sapi 5%, koenzim, dan asam amino. Bahan pemeriksaan untuk kultur harus segera diinokulasikan karena belum tersedia media transpor yang memuaskan.²⁰

Penegakan diagnosis etiologinya berdasarkan pemeriksaan penunjang hanya sebesar 40%,^{2,7} sedangkan etiologinya pada 60% kasus tidak dapat diidentifikasi.⁸ Semula pada penderita ini didiagnosis UG nonspesifik, ditegakkan setelah dapat menyingkirkan diagnosis banding berbagai etiologi melalui beragam pemeriksaan penunjang. Diagnosis HG tidak dapat ditegakkan karena hasil pemeriksaan serologis negatif. Penderita hanya diberikan terapi topikal dengan kompres untuk mengangkat jaringan nekrotik maupun eksudat purulen dan antibiotik sistemik yang sesuai dengan hasil tes resistensi.

Pada pengamatan bulan ke-6, ketika diagnosis kerja menjadi HG, penderita diberikan terapi sistemik asiklovir 5x400 mg/hari. Penderita HIV dan AIDS memerlukan peningkatan dosis asiklovir yaitu menjadi 5x400 mg/hari selama 14 hari.^{22,30} Tampak penyembuhan lesi kulit berupa makula eritem dan skuama pada kulit pubis, skrotum, korpus penis bagian 1/3 proksimal, dan tungkai atas sebelah medial. Pengobatan dapat diperpanjang jika lesi belum mengalami penyembuhan, dan setelah itu dapat diberikan terapi supresif.³⁰ Terapi supresif ini dapat mengurangi rekurensi hingga sebesar 70–80%, yaitu berupa pemberian asiklovir 2x400 mg/hari, famsiklovir 2x500 mg/hari, atau valasiklovir 1x500 mg/hari.³¹

Perjalanan penyakit HIV dan AIDS yang disertai penurunan imunitas yang progresif telah dapat ditekan seiring dengan tersedianya obat-obatan antiretroviral (ARV).^{10,32} Terdapat 3 kelompok utama obat ARV, yaitu: 1) *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), 2) *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), dan 3) *protease inhibitor* (PI).¹¹ Kepatuhan yang tinggi sangat dibutuhkan agar virus tidak menjadi resisten dan efektivitas obat tersebut dapat dipertahankan.³³ Konseling bertujuan untuk pemberian informasi mengenai pengobatan ARV, risiko ketidakpatuhan, dan identifikasi sertaantisipasi faktor penghambat.³² Berbagai faktor penghambat antara lain masalah psikiatri dan kehidupan sosial, pengguna aktif narkotika suntik dan minuman beralkohol, kurangnya dukungan keluarga, jauhnya sarana pelayanan kesehatan, serta ketidakpercayaan akan efektivitas ARV.³⁴ Beberapa kali pertemuan konseling sering kali diperlukan, bergantung pada jenis masalah dan kebutuhan penderita.³⁵

Kotrimokzasol biasanya diberikan untuk mencegah infeksi oportunistik dan juga menilai kepatuhan penderitanya.³² Penderita ini belum mendapatkan ARV karena dinilai kepatuhannya sangat buruk. Terapi kotrimokzasol 2x960 mg/hari telah diberikan pada penderita. Berdasarkan hasil konseling *adherence* terakhir, penderita telah bersedia memulai terapi ARV di Klinik Teratai RSHS.

Tahap akhir dari infeksi HIV dan AIDS dapat menimbulkan kematian, hal ini terjadi akibat infeksi oportunistik yang berat dan menyebabkan kegagalan fungsi organ vital.^{8,12} Nilai CD4 yang rendah juga akan memudahkan infeksi berbagai organisme.¹² Pada penderita ini, nilai CD4 terakhir 11 sel/ μ l sehingga *quo ad vitam dubia ad malam*. *Quo ad functionam dubia ad bonam*, karena fungsi kulit dapat kembali normal jika kelainan kulit menyembuh, dan pada penderita ini hanya meninggalkan makula eritem. *Quo ad sanationam dubia ad malam*, karena pada 89% penderita HG dengan HIV mengalami rekurensi sebanyak satu kali atau lebih dalam satu tahun setelah terjadinya infeksi.³¹

Daftar Pustaka

1. Ballard RC. Genital ulcer adenopathy syndrome. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH, penyunting. Dalam:

- Sexually transmitted diseases. Edisi ke-4. New York: Mc Graw Medical; 2008. hlm. 1999–1209. ????????
2. Achola JON, Kihara AN, Fisher LD, Krone MR, Plummer FA, Ronald A, Holmes KK. Presumptive specific clinical diagnosis of genital ulcer disease in a primary health care setting in Nairobi. *Int J STD & AIDS*. 1996;7:201–5.
 3. Adimora AA, Hamilton H, Holmes KK, Sparling PF. Sexually transmitted disease. New York: McGraw-Hill Book Company; 1994.
 4. Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, Gangakhedkar RR, Shepherd ME. The etiology of genital ulcer disease and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis*. 1999;26(1):55–62.
 5. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, dkk. Cutaneous finding in HIV-1-positive patients: a 42-month prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:746–54.
 6. Wang Q, Mabey D, Peeling RW, Tan M, Jian DM, Yang P, dkk. Validation of syndromic algorithm for the management of genital ulcer diseases in China. *Int J STD & AIDS*. 2003;13:469–74.
 7. Stary A. Sexually transmitted diseases. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2003. hlm. 1271–94.
 8. Saavedra A, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DA, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 2008. hlm. 1927–40.
 9. Maniar J, Kamath R. HIV and HIV-associated disorders. Dalam: Tying SK, Lupi O, Hengge UR, penyunting. *Tropical dermatology*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. hlm. 255–71.
 10. Departemen Kesehatan RI. Pedoman penatalaksanaan infeksi menular seksual. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Depkes RI; 2006.
 11. Czelusta A, Yen-Moore A, Straten VM, Carrasco D, Tying SK. An overview of sexually transmitted diseases: sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:409–32.
 12. Chen TM, Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV infection and HIV-related disorders. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2003. hlm. 1199–215.
 13. Chirgwin K, DeHovitz JA, Dillon S, McCormack WM. HIV infection, genital ulcer disease, and crack cocaine use among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Am J Public Health*. 1991;81(12):1576–9.
 14. Marques AR, Strauss SE. Herpes simplex. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: Mc Graw-Hill Incorporation; 2008. hlm. 1873–84.
 15. Nilsen A, Kasubi MJ, Mohn SC, Mwakagile D, Langeland N, Haarr L. Herpes simplex virus infection and genital ulcer disease among patients with sexually transmitted infections. *Acta Dermatol Venereol*. 2007;87:355–9.
 16. Corey L, Wald A. Genital herpes. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Lawrence C, dkk., penyunting. *Sexually transmitted disease*. Edisi ke-4. New York: Mc Graw-Hill Company; 2008. hlm. 400–30.
 17. Hutapea NO. Sifilis. Dalam: Daili SF, Makes WIB, Zubier F, Judanarso J, penyunting. *Penyakit menular seksual*. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2003. hlm. 85–103.
 18. Sparkling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestation of syphilis. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Lawrence C, dkk., penyunting. Edisi ke-4. New York: Mc Graw-Hill Company; 2008. hlm. 661–81.
 19. Sanchez MR. Syphilis. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: Mc Graw-Hill Incorporation; 2008. hlm. 1955–76.
 20. Makes WIB. Ulkus mole. Dalam: Daili SF, Makes WIB, Zubier F, Judanarso J, penyunting. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2003. hlm. 104–9.

21. Lautenschlager S. Chancroid. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-7. New York: Mc Graw-Hill Incorporation; 2008. hlm. 1983-6.
22. STD/HIV Prevention training of New England. Herpes simplex virus (HSV) infections. Massachusetts: Division of STD Prevention Departement of Public Health; 2006.
23. Guerry S, Allen B, Branagan B, Kerndt P, Klausner J, Bauer H, dkk. Guidelines for the use of herpes simplex virus (HSV) type 2 serologies. Barkeley: California STD/HIV Prevention Training Cenre; 2003. hlm. 9-29.
24. Hatchette TF. Herpes simplex virus type-specific serology: where does it fit in diagnostic armanterium?. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2007;18(4):225-7.
25. Gamiel JL, Tobian AAR, Laeyendecker OB, Reynolds SJ, Morrow RA, Serwadda D, dkk. Improved performance of enzyme-linked immunosorbent assays and the effect of human immunodeficiency virus coinfection on the serologic detection of herpes simplex virus type 2 in Rakai, Uganda. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(5):888-90.
26. Goldman BD. Herpes serology for dermatologists. *Arch Dermatol.* 2000;136:1158-61.
27. Kingston AA, Vujevich J, Saphiro M, Hivnor CM, Jukic DM, Junkind-Hopkins JM, dkk. Seronegative sondary syphilis in 2 patients coinfectd with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2005;141:431-4.
28. Turbdakar D, Mathur M, Gaikwad S. Prevalence of syphilis among HIV-seroreactive patient. *Indian J Sex Transm Dis.* 2007;28(2):91-3.
29. Bogaerts J, Vuylsteke B, Tello M, Mukantabana V, Akingeneye J. Simple algorithms for the management of genital ulcers: evaluation in a primary health care centre in Kigali, Rwanda. *WHO Bull OMS.* 1995;73:761-76.
30. Daili SF, Judanarso J. Herpes genitalis. Dalam: Daili SF, Makes WIB, Zubier F, Judanarso J, penyunting. Penyakit menular seksual. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2003. hlm. 110-21.
31. Blank S. Ulcerating STDs and HIV: a cause for concern. *PRN Notebook.* 2005;10(2):2-6.
32. Departemen Kesehatan RI. Pedoman nasional perawatan, dukungan, dan pengobatan bagi ODHA. Buku pedoman untuk petugas kesehatan dan petugas lainnya. Jakarta: Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Depkes RI; 2006.
33. Byakika-Tusiime J, Orrell C, Bangsberg D. Adherence HIV anti retroviral therapy in resource-limited settings. Dalam: Volbering PA, Sande MA, Greene WC, Lange JMA, Gallant JE, Walsh CC, penyunting. *Global HIV/AIDS medicine.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. hlm. 207-12.
34. McCrossin I, Wong D. HIV-related skin diseases. Dalam: Stewart G, penyunting. *Could it be HIV?.* Edisi ke-2. Sydney: Australian Medical Publ. Company; 1994. hlm. 41-7.
35. Wanyenze R, Madra P, Ronald A. Testing and counseling. Dalam: Volbering PA, Sande MA, Greene WC, Lange JMA, Gallant JE, Walsh CC, penyunting. *Global HIV/AIDS medicine.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. hlm. 111-20.