



การติดเชื้อซิฟิลิสและเอชไอวี

วารางมุน มั่นสกุล พ.บ.,ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ, อ.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว^{1*}

¹ สาขาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: warangmun@gmail.com

Vajira Med J 2016; 60(2): 147-158

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.14>

บทคัดย่อ

โรคซิฟิลิสและโรคเอชไอวี/เอดส์ต่างเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โรคซิฟิลิสเคยระบาดเมื่อ 80 ปีก่อน การรักษาโรคด้วยการฉีด เพนิซิลลินและการรณรงค์ควบคุมโรคทำให้การระบาดของโรคลดลงมาก จากสถานการณ์การระบาดของโรคเอชไอวี/เอดส์ทำให้โรคซิฟิลิสเกิดการระบาดอุบัติซ้ำ การทบทวนวรรณกรรมนี้ เพื่อเป็นประโยชน์ทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อโรคทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน พบว่า โรคซิฟิลิสทำให้มีการติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้น ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคซิฟิลิสในผู้ป่วยเอชไอวีอาจรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย เกณฑ์การวินิจฉัยโรคและการรักษาโรคซิฟิลิสในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเอชไอวีเหมือนกันกับในผู้ป่วยทั่วไป เพนิซิลลินในรูปแบบของยาฉีด ยังเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก การให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ทำให้การรักษาซิฟิลิสประสบความสำเร็จเพิ่มมากขึ้น และลดความเสี่ยงต่อการเกิดซิฟิลิสระบบประสาท คู่เพศสัมพันธ์จำเป็นต้องได้รับการแจ้งเตือน ตรวจประเมินอาการและได้รับการรักษา การติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยควรมีระยะเวลานานขึ้น มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโรคซิฟิลิสด้วยเพนิซิลลิน ceftriaxone หรือ doxycycline หลายการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียมกัน



Syphilis and HIV Infection

Warangkana Munsakul MD, FRCPT*

¹ Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: warangmun@gmail.com

Vajira Med J 2016; 60(2): 147-158

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.14>

Abstract

Syphilis and HIV infection, both are sexually transmitted diseases. After outbreak in 80 years ago, penicillin treatment and aggressive syphilis control public health campaigns led to decrease in syphilis cases. Since HIV/AIDS era, the numbers of syphilis cases were upswing. This article intends to review how to manage syphilis that is re-emerged in cases of HIV co-infection. Syphilis infection was associated with elevated risk of HIV infection. Clinical manifestation is more severe in syphilis and HIV co-infection patients. Diagnosis and treatment among individuals with HIV infection who also have syphilis are usually the same as among individuals without HIV infection who acquire syphilis. Parenteral penicillin is the preferred drug for treating persons in all stages of syphilis. The use of highly active antiretroviral therapy may reduce syphilis serologic failure rates among HIV-infected patients who have syphilis. Antiretroviral therapy decreases neurological complications of syphilis. Persons exposed sexually to syphilis patients should be evaluated clinically and serologically and treated. After treatment, clinical and serologic evaluation should be performed longer than in non HIV-infected patients. Penicillin, ceftriaxone and doxycycline can be used as an efficient treatment, and no significant differences in serological response.

Keyword: Syphilis, HIV infection

บทนำ

โรคซิฟิลิสเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ชนิดหนึ่ง เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Treponema pallidum* subspecies *Pallidum* อยู่ใน order Spirochaetales, family Spirochaetaceae มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.2 ไมครอน ยาว 6-20 ไมครอน มีรูปร่างเป็นเกลียว (spirochete) มี flagella สามารถมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ darkfield (DF) หรือ phase-contrast microscopy การย้อมด้วย gram's stain จะย้อมติดสีแดงแต่ไม่ชัดเจน (atypical gram negative) เป็นเชื้อแบคทีเรียที่ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อ (artificial media) หรือในเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง (tissue culture) สามารถเพาะเลี้ยงเชื้อได้ในอัมชะของกระต่าย (Intratesticular inoculation of rabbits, rabbit infectivity testing; RIT) ใช้เวลาแบ่งตัว 30 ชั่วโมง^{1,2}

ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบการระบาดของโรคซิฟิลิสตั้งแต่ปี พ.ศ. 2484 การรักษาโรคด้วยยาเพนิซิลลินและการควบคุมโรคอย่างเคร่งครัดทำให้การระบาดของโรคลดลง¹ ในช่วงปีพ.ศ. 2533-2543 พบมีอุบัติการณ์ 2.1 ต่อประชากรแสนคน แต่อัตราการติดเชื้อซิฟิลิสได้กลับสูงขึ้นตั้งแต่ปี 2544 เป็นต้นมา ปี 2556 มีรายงานอุบัติการณ์สูงถึง 5.3 ต่อประชากรแสนคน ซึ่งสูงขึ้นมากกว่า 2 เท่าที่พบในปี 2543 และพบการติดเชื้อซิฟิลิสมากขึ้นในกลุ่มชายรักชาย³ อุบัติการณ์ที่สูงขึ้นเกิดจากการมีเพศสัมพันธ์ที่มีความเสี่ยง เช่น การมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ปลอดภัย การมีคู่นอนหลายคน การใช้สารเสพติดโดยเฉพาะแอมเฟตามีน⁴⁻⁶ ในประเทศไทยพบว่าปี 2556 มีรายงานผู้ป่วย 2,369 ราย คิดเป็น 3.67 ต่อประชากรแสนคน⁷ ในปี 2559 ตั้งแต่วันที่ 1 ม.ค.-13 พ.ค. 2559 พบผู้ป่วย 1,359 ราย คิดเป็น 2.08 ต่อประชากรแสนคนมากที่สุดที่จังหวัด ตรัง จันทบุรี ศรีสะเกษ สุราษฎร์ธานี และ เชียงใหม่⁸

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) เชื้อนี้จะทำลายระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ทำให้ร่างกายสูญเสียความสามารถในการต่อสู้กับเชื้อโรคซึ่งจะทำให้เกิดการติดเชื้อโรคติดต่ออวัยวะต่าง ๆ รวมถึงมะเร็งบางชนิด สามารถติดต่อได้ทางเพศสัมพันธ์ร้อยละ 70-80 และจากมารดาสู่ทารกร้อยละ 5-

10⁹ หรือทางการสัมผัสเลือดหรือสารคัดหลั่งที่มีเชื้อ ยังไม่มีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้ แต่การเข้ายาด้านไวรัสสามารถยับยั้งหรือชะลอการดำเนินโรคได้ สามารถลดอัตราการตายและการเจ็บป่วยได้อย่างชัดเจน

ในปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสอย่างทั่วถึง และมีผลการรักษาที่ดีมาก โดยเฉพาะตั้งแต่ปี พ.ศ.2557 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557¹⁰ ให้เริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย โดยไม่คำนึงถึงระดับภูมิคุ้มกัน CD4 ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้เร็วขึ้น และได้เริ่มยาด้านไวรัสก่อนที่จะมีภูมิคุ้มกันต่ำ จึงทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี สุขภาพแข็งแรงและมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น

ผลของโรคซิฟิลิสต่อการติดเชื้อเอชไอวี (Effect of syphilis on HIV infection)

การมีแผลที่อวัยวะเพศทำให้มีการติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้นทั้งทางเพศสัมพันธ์และการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก^{11,12} มีหลายการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อเอชไอวีสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคซิฟิลิส^{11,13} Solomom และคณะรายงานการศึกษาผู้ป่วย 2,499 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีด้วยยา emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อเอชไอวีเป็น 8.0 รายต่อ 100 person-years ในผู้ป่วยที่เป็นซิฟิลิส และพบเป็นเพียง 2.8 รายต่อ 100 person-years ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นซิฟิลิส (hazard ratio 2.6 (95% confidence interval 1.6-4.4; p < .001)¹¹

หลายการศึกษาพบว่า การติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับซิฟิลิสทำให้ระดับภูมิคุ้มกัน CD4 ต่ำลง และระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด (viral load) สูงขึ้น¹⁴⁻¹⁶ โดยพบว่าระดับภูมิคุ้มกัน CD4 เมื่อเป็นโรคซิฟิลิสและแม้ภายหลังการรักษาโรคแล้ว ลดลงกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีมีปริมาณสูงขึ้นระหว่างที่เป็นโรคซิฟิลิสร่วมด้วยร้อยละ 27.6 พบว่าปัจจัยที่ทำให้ปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้นคือ ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส¹⁴ Jarzebowski และคณะรายงานระดับภูมิคุ้มกัน CD4 ในระหว่างที่เป็นโรคซิฟิลิสมีระดับลดลง แต่ลดเพียงชั่วคราว และระดับภูมิ

ต้านทาน CD4 กลับสูงขึ้นได้หลังการรักษาซิฟิลิส ระดับปริมาณไวรัสเอชไอวีมีปริมาณสูงขึ้นระหว่างที่เป็นโรคซิฟิลิส ร้อยละ 27.3 แม้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีระดับไวรัสน้อยกว่า 500 copies ต่อ มล.¹⁵ ดังนั้นผู้ป่วยมีโอกาสแพร่เชื้อเอชไอวีได้มากขึ้น

ลักษณะอาการทางคลินิกและการดำเนินโรคของซิฟิลิส

แบ่งเป็นระยะต่าง ๆ ตามระยะเวลาการติดเชื้อและอาการทางคลินิกของผู้ป่วย สรุปลักษณะอาการ การวินิจฉัย รวมถึงถึงลักษณะอาการที่พบในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ ดังในตารางที่ 1 การดำเนินโรคแสดงไว้ในรูปที่ 1¹

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{1,2}

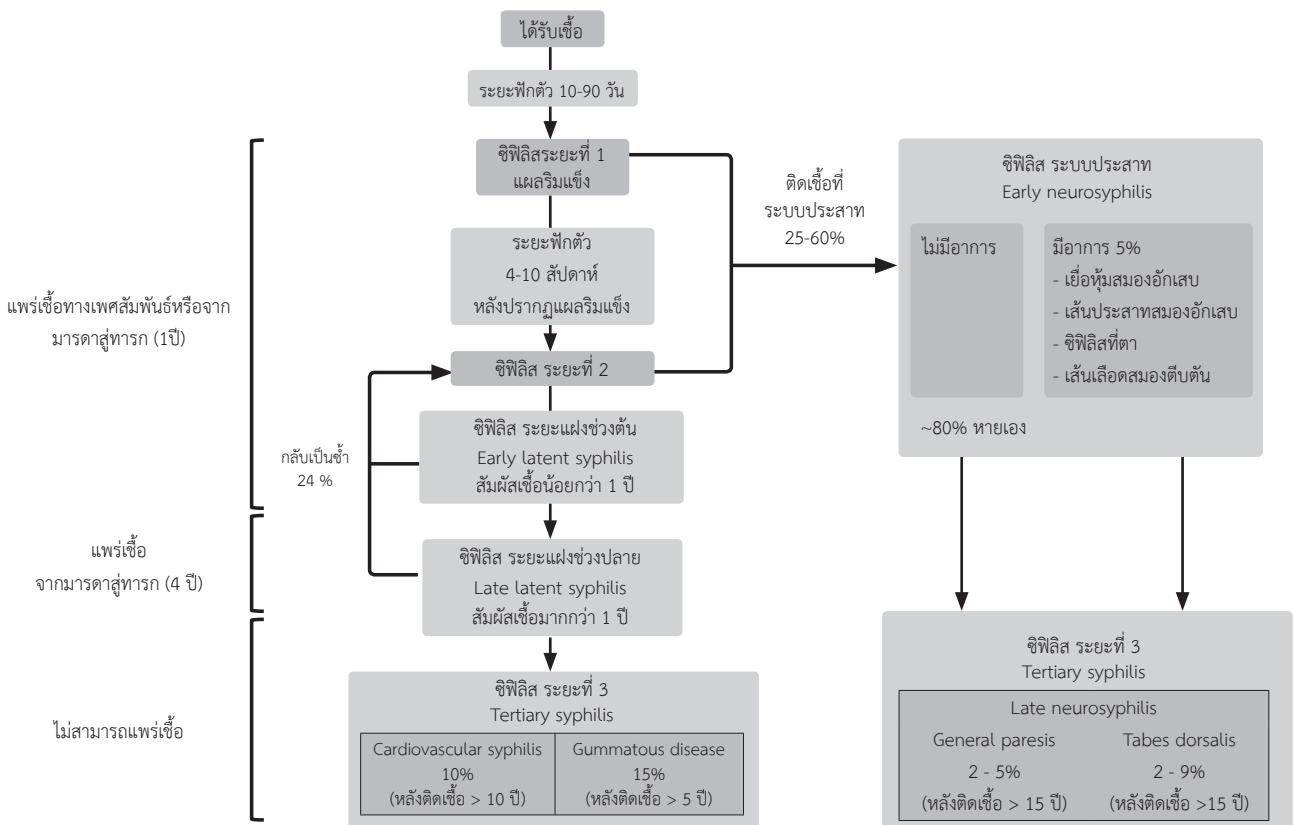
1. Direct Examination for Spirochetes คือ การตรวจหาเชื้อโดยตรงจากสิ่งส่งตรวจ

1.1 Darkfield Microscopy การตรวจหาเชื้อโดยใช้

กล้องจุลทรรศน์ชนิด darkfield สามารถทำได้เร็ว แต่ผู้ต้องมีความเชี่ยวชาญ การสะกิดบริเวณแผลหรือผื่นมาตรวจมัก จะพบเชื้อ ซึ่งการตรวจพบเชื้อ *T. Pallidum* จากกล้องจุลทรรศน์ถือว่าเป็น definitive diagnosis

1.2 Direct fluorescent antibody test for *T. pallidum* (DFA-TP) การใช้แอนติบอดีต่อ *T. pallidum* ติดสลาการเรืองแสงทำปฏิกิริยากับตัวเชื้อ *T. pallidum* ในตัวอย่างตรวจ แล้วนำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดเรืองแสง (fluorescent microscope) ทำได้ค่อนข้างยาก จึงไม่ได้ใช้ในงานตรวจประจำวันทั่วไป

1.3 Polymerase Chain Reaction Detection of *T. pallidum* การศึกษา meta-analysis พบว่าความไวและความจำเพาะของ PCR ที่ป้ายจากแผล genital ulcer swabs มีค่าประมาณร้อยละ 80 และ 95 ตามลำดับ การใช้ PCR มีประโยชน์ในกรณีที่การตรวจทางภูมิคุ้มกันให้ผลลบ²⁵ การใช้ PCR ช่วยให้การวินิจฉัย primary syphilis ได้รวดเร็วและแม่นยำ²⁶



รูปที่ 1: แสดงการดำเนินโรคซิฟิลิส (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิง 1)

2. Serologic Tests การตรวจหาแอนติบอดี

2.1 Nontreponemal antibody test หรือ non-specific treponemal antibody test หรือ reagin test เป็นวิธีตรวจหาแอนติบอดีที่ไม่จำเพาะต่อแอนติเจนของ *T. pallidum* โดยตรวจหาแอนติบอดีต่อสาร phospholipid โดยใช้ cardiolipin ซึ่งสกัดจากกล้ามเนื้อหัวใจวัวเป็นแอนติเจนร่วมกับ cholesterol และ lecithin นิยมเรียกแอนติบอดีนี้ว่า anti-cardiolipin antibody ได้แก่ venereal disease research laboratory (VDRL) และ rapid plasma reagin (RPR) ใช้ช่วยวินิจฉัยโรค การดำเนินโรคและติดตามการรักษาโรค

2.2 Treponemal antibody tests หรือ specific treponemal antibody test เป็นวิธีตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อ *T. pallidum* ในซีรัมและ CSF สามารถตรวจได้ทั้งแอนติบอดีชนิด IgM และ IgG หรือทั้ง 2 ชนิดรวมกัน (total antibodies) การตรวจพบแอนติบอดีชนิด IgG หรือ total antibodies บ่งชี้ถึงร่องรอยการติดเชื้อซิฟิลิส ซึ่งอาจยังมีเชื้ออยู่หรือไม่มีเชื้อแล้ว ดังนั้นจึงไม่เหมาะสำหรับใช้ติดตามผลการรักษา หรือติดตามการดำเนินโรค ได้แก่ *T. pallidum* Haemagglutination test (TPHA), Micro-Haemagglutination Assay for *T. pallidum* (MHA-TP), *T. pallidum* Passive Particle Agglutination test (TPPA), Fluorescent Treponemal Antibody absorption test (FTA-ABS test), Treponemal Enzyme Immunoassay (EIA), Chemiluminescence Immunoassay (CIA), IgG immunoblot test for *T. pallidum*.

การวินิจฉัย

วินิจฉัยจากลักษณะอาการของผู้ป่วยตามระยะของโรคร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สรุปรายการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสตามระยะต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1

ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีสามารถใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยวินิจฉัยโรคซิฟิลิสอย่างมีความถูกต้องและเชื่อถือได้ รวมทั้งใช้ติดตามการรักษาได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผล nontreponemal serologic test อาจสูงหรือต่ำกว่า

ที่ควรเป็น หรืออาจมี titer ที่แกว่งได้ หากอาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ไปในทางเดียวกัน อาจให้การรักษาซิฟิลิสไปในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง หรือพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเช่น การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) หรือตรวจ PCR หากผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาท ต้องตรวจร่างกายระบบประสาทให้ครบถ้วน และต้องนึกถึง neurosyphilis ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอ²⁸

Marra และคณะรายงานผู้ป่วยเอชไอวีมีกมีเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังสูงมากขึ้น (>5 เซลล์/มม³) เป็นชนิด mononuclear เด่น ดังนั้นการวินิจฉัย neurosyphilis หากใช้เกณฑ์ที่มากกว่า 20 เซลล์/มม³ จะช่วยให้วินิจฉัยได้แม่นยำขึ้น²⁹

การรักษา

แนวทางการรักษาโรคซิฟิลิสในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ เหมือนกันกับการรักษาในผู้ป่วยทั่วไป การใช้ยาปฏิชีวนะเพนิซิลลินในรูปแบบของยาฉีด เป็นมาตรฐานการรักษาโรคนี้ การเลือกใช้ชนิดของยาเพนิซิลลิน (benzathine, aqueous procaine หรือ aqueous crystalline) ขนาดของยาและระยะเวลาที่ให้ยา ขึ้นกับระยะของโรค หากมีข้อห้ามในการใช้ยาเพนิซิลลินอาจให้การรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ เช่น doxycycline, tetracycline hydrochloride, azithromycin หรือ ceftriaxone หรือหากจำเป็นต้องใช้ยา benzathine penicillin เช่นในหญิงตั้งครรภ์ ต้องทำ desensitized ยาเพนิซิลลิน สรุปรายการรักษาโรคซิฟิลิสดังในตารางที่ 2

การรักษาคู่เพศสัมพันธ์ (Management of Sex Partners)²⁸

เชื้อ *T. pallidum* สามารถติดต่อผ่านจากคนสู่คน โดยการสัมผัสโดยตรงกับแผลซิฟิลิส บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ภายนอกช่องคลอด ปากทวารหนัก หรือที่ทวารหนัก ริมฝีปากและในช่องปาก ดังนั้นคู่เพศสัมพันธ์ที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคซิฟิลิสระยะที่ 1, 2 และระยะแฝงช่วงต้น ควรได้รับการประเมินอาการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการและรับการรักษา ในกรณีต่อไปนี้

ตารางที่ 1:

สรุปเกณฑ์การวินิจฉัยโรควิถีสิส^{1, 17-24, 27-29}

การวินิจฉัยระยะโรค	ลักษณะอาการทางคลินิก	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ			ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์
		Direct Examination for T. pallidum	Non treponemal test	Treponemal test	
<p>ระยะที่ 1</p> <p>Primary syphilis</p>	<p>เกิดจากการสัมผัสเชื้อ การแบ่งตัวของเชื้อเกิด การอักเสบเป็นผื่น (macule) ตุ่ม (papule) และแผลใน 1-2 สัปดาห์ เรียกแผลริมแข็ง (chancere)</p> <p>ลักษณะเฉพาะคือขอบนูนแข็ง ก้นแผลเรียบ ไม่มีหนอง ไม่เจ็บ มักมีแผลเดียว เกิดตำแหน่งที่เชื้อเข้าสู่ร่างกาย เช่น อวัยวะสืบพันธุ์ รอบทวารหนัก ในช่องปาก หรือ ริมฝีปาก อาจพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้แผลโตขึ้น แผลอยู่นาน 3-6 สัปดาห์ หายได้เองแม้ไม่ได้รับการรักษา¹</p>	<p>พบเชื้อจากแผลโดย้อม Darkfield Microscopy หรือ PCR</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>	<p>การเกิดแผลหลายอัน (multiple chancere) พบบ่อยขึ้น^{17,18} มีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบด้วยมากถึง 1.7%²³</p>
<p>ระยะที่ 2</p> <p>Secondary syphilis</p>	<p>เกิดอาการหลังติดเชื้อ 2-8 สัปดาห์ ผื่น mucocutaneous macular, papular, follicular, papulosquamous หรือ pustular rash ตามลำตัว แขน ขา และฝ่ามือ ฝ่าเท้า อาจมีไข้ อ่อนเพลีย ปวดข้อ ต่อมน้ำเหลืองโตทั่ว ๆ ตัว</p> <p>ผื่น condylomata lata พบเป็นแผลบริเวณผิวหนังที่มีความชื้น anogenital หรือที่ปาก มีลักษณะ ขึ้น สีขาวเทา ไม่เจ็บ</p> <p>ผมร่วง (patchy alopecia) ขนคิ้ว ขนตาร่วง</p>	<p>พบเชื้อจากผื่นหรือแผล โดย้อม darkfield microscopy</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>	<p>พบแผลที่อวัยวะเพศ (genital ulcer) มากกว่า¹⁸ อาการรุนแรง หรือแผลขนาดใหญ่ Lues maligna (ulceronodular syphilis)^{19,22}</p>

<p>ระยะแฝง Latent syphilis</p>	<p>ระยะแฝงช่วงต้น (early latent) ไม่มีอาการ และตรวจไม่พบรอยโรค สัมผัสเชื้อน้อยกว่า 1 ปี หรือมีประวัติเป็นระยะที่ 1 หรือ 2 ภายใน 1 ปี</p> <p>ระยะแฝงช่วงปลาย (late latent) สัมผัสเชื้อมากกว่า 1 ปี 50-70% อาจไม่มีอาการเลย และอาจหายจากโรคได้เอง บางรายมีอาการกลับเป็นซ้ำ (relapse) โดยมีขึ้นซ้ำได้</p>	<p>Seroconversion ใน 1 ปี หรือ Titer สูงขึ้น ≥ 4 เท่า</p> <p>Seroconversion ใน 1 ปี หรือ Titer สูงขึ้น ≥ 4 เท่า</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p> <p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>
<p>ระยะที่ 3 Tertiary syphilis</p>	<p>พบได้ 40% ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา เพื่อจะค่อย ๆ ทำลายอวัยวะภายในของร่างกาย ปรากฏอาการหลังได้รับเชื้อ 5-30 ปีหรือยาวนานกว่านั้น cardiovascular syphilis มีพยาธิสภาพที่หัวใจ aortic regurgitation และหลอดเลือด เช่น aortitis, syphilitic aneurysms gummatous syphilis มีแผลลักษณะเป็น necrotizing granulomatous lesion ที่บริเวณผิวหนัง เยื่อ กระจกตา ตับ</p>	<p>พบเชื้อจากแผล skin biopsy โดยย้อม silver, immunofluorescence (DFAT-TP), หรือ immunohistochemical staining หรือพบ <i>T. pallidum</i> DNA ในเนื้อเยื่อโดยทำ PCR</p>	<p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p> <p>Reactive (เลือด หรือซีรัม)</p>
<p>ซิฟิลิส ระยะบ่งประสาท Neurosyphilis (Early neurosyphilis, Tertiary syphilis) ตั้งในภาพที่ 1</p>	<p>ไม่มีอาการ (Asymptomatic neurosyphilis) พบมี CSF ผิดปกติ WBC, protein สูงขึ้น</p> <p>มีอาการทางระบบประสาท 1. เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (syphilitic meningitis) CSF WBC, protein สูงขึ้น 2. เส้นเลือดสมองตีบตัน (meningovascular) 3. การทำลายเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง (parenchymatous syndromes) สูญเสียการทำงานของสมองส่วน frontal และ temporal lobes ทำให้เสีย cognitive function เรียก general paresis หากมีการสูญเสียการทำงานของเซลล์ประสาทที่ไขสันหลัง (demyelinating process in the posterior spinal cords) ทำให้เกิดอาการเดินผิดปกติ (ataxic, wide-based gait และ foot slap) เรียก tabes dorsalis</p>	<p>พบ <i>T. pallidum</i> DNA ใน CSF โดยทำ PCR พบเชื้อในเนื้อเยื่อสมอง nervous tissue โดยทำ silver, immunofluorescence (DFAT-TP) หรือ immunohistochemical staining</p>	<p>Reactive (CSF, เลือด หรือซีรัม)</p> <p>Reactive (CSF, เลือด หรือซีรัม)</p>

มีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบด้วยมากถึง 1.7%²³ บ่งชี้ถึงการเกิด neurosyphilis คือ ภาวะภูมิคุ้มกันต้านทาน CD4 ต่ำกว่า 350 ตัว/มล. rapid plasma reagin (RPR) titer > 1:128 และเพศชาย²⁴ การวินิจฉัย neurosyphilis ใช้เกณฑ์ CSF WBC > 20 เซลล์/มม³ จะช่วยให้วินิจฉัยได้แม่นยำขึ้น²⁵

ตารางที่ 2:

การรักษาโรคซิฟิลิสในระยะต่าง ๆ ของโรค^{1, 27, 28}

ระยะของโรคซิฟิลิส	การศึกษา		หมายเหตุ
	First line option	Alternative option*	
ซิฟิลิสระยะที่ 1 (Primary syphilis)	Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ครั้งเดียว (ให้แบ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และ อาจลดอาการปวดจากการฉีด โดยผสมกับ 1% Lidocaine ที่ไม่มี Epinephrine จำนวน 0.5-1 มล.)	Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน หรือ Tetracycline 500 mg กินวันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน	นิยมใช้ Doxycycline มากกว่า Tetracycline เนื่องจากยาผ่านเข้าเส้นหลังได้ดีกว่า และอาการคลื่นไส้น้อยกว่า
ซิฟิลิสระยะที่ 2 (Secondary syphilis)	ซิฟิลิสระยะแฝงช่วงต้น (ไม่เกิน 1 ปี) (Early latent syphilis)	Azithromycin 2 gm กินครั้งเดียว หรือ Ceftriaxone 1-2 gm ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 1 ครั้ง นาน 10-14 วัน หรือ Erythromycin 500 mg กินวันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน	Azithromycin มีรายงานพบเชื้อ T. pallidum ที่ดื้อยา ไม่แนะนำให้ใช้ใน ชายรักชาย ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี และหญิงตั้งครรภ์ Ceftriaxone มีโอกาส cross reaction กับผู้ที่แพ้ penicillin ได้ร้อยละ 10 Erythromycin การรักษาล้มเหลวสูง ยาผ่าน blood-brain barrier และ placental barrier ได้ไม่ดี
ซิฟิลิสระยะแฝงช่วงปลาย (เกิน 1 ปี) (Late latent syphilis)	ซิฟิลิสระยะแฝง ไม่ทราบระยะเวลา (Latent syphilis of unknown duration)	Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ ติดต่อกัน	ศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC) รับรองการใช้ Doxycycline และ Tetracycline เป็น alternative option ใน late latent syphilis และ latent syphilis of unknown duration
แผลซิฟิลิสระยะที่ 3 (Gummatous syphilis)	ซิฟิลิสระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular syphilis)	Procaine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ Probenecid 500 มก. กินวันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร นาน 10-14 วัน หรือ Ceftriaxone 2 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง นาน 10-14 วัน	Ceftriaxone ผ่านเข้าเส้นหลังได้ดี มีโอกาส cross reaction กับผู้ที่แพ้ penicillin ได้ร้อยละ 10
ซิฟิลิสระบบประสาท (Neurosyphilis)			

*กรณีแพ้ยาเพนิซิลลิน หรือไม่สามารถให้ยาเพนิซิลลินในสูตรแนะนำ (first-line)

1. บุคคลที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสระยะที่ 1, 2 และระยะแฝงช่วงต้น ภายใน 90 วัน ก่อนผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคซิฟิลิส ควรได้รับการรักษาแบบซิฟิลิสระยะที่ 1 แม้ว่าการตรวจหาแอนติบอดีจะมีผลลบ

2. บุคคลที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสระยะที่ 1, 2 และระยะแฝงช่วงต้น เกินกว่า 90 วัน ก่อนผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคซิฟิลิส ให้ตรวจหาแอนติบอดี ถ้าไม่สามารถตรวจหาแอนติบอดีในทันทีหรือไม่สามารถติดตามผลได้ ควรได้รับการรักษาแบบซิฟิลิสระยะที่ 1 ไปเลย แต่ถ้าผลการตรวจหาแอนติบอดีเป็นลบ ไม่จำเป็นต้องรักษา และถ้าผลการตรวจหาแอนติบอดีเป็นบวก ให้รักษาตามระยะอาการและผลเลือดที่ตรวจพบ

3. ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์โรคซิฟิลิสสูง คู่เพศสัมพันธ์ของผู้ป่วยซิฟิลิสระยะแฝงช่วงปลายที่มีค่าตรวจ nontreponemal test titer มากกว่า 1:32 แนะนำให้รักษาแบบซิฟิลิสระยะที่ 1 เพราะการที่ titer สูงอาจเป็น ซิฟิลิสช่วงต้นได้

4. คู่นอนประจำของผู้ป่วยซิฟิลิสระยะแฝงช่วงปลาย ต้องได้รับการตรวจอาการ ตรวจหาแอนติบอดี และพิจารณาการรักษาตามผลที่ตรวจได้

5. คู่เพศสัมพันธ์ของผู้ป่วยซิฟิลิส ควรได้รับการแจ้งเตือนและรับการตรวจประเมินอาการ ในกรณีที่มีเพศสัมพันธ์กับ

1) ผู้ป่วยซิฟิลิสระยะที่ 1 ตั้งแต่ช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยปรากฏอาการ

2) ผู้ป่วยซิฟิลิสระยะที่ 2 ตั้งแต่ช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยปรากฏอาการ

3) ผู้ป่วยซิฟิลิสระยะแฝงช่วงต้น ในเวลา 1 ปีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

การติดตามการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับซิฟิลิส^{28, 31}

ผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นซิฟิลิสช่วงต้นควรได้รับการตรวจอาการ และตรวจหาแอนติบอดี เพื่อติดตามการรักษาที่ 3, 6, 9, 12 และ 24 เดือนภายหลังการรักษา อาการของผู้ป่วยควรหายภายใน 3-6 เดือน และผลการตรวจหาแอนติบอดีเป็นลบ หรือ nontreponemal test titers ลดลง 4 เท่า อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 15-20 ที่ผล

nontreponemal test titer ที่ไม่ลดลง 4 เท่า ภายหลังการรักษาไปแล้ว 1 ปี บางรายมีผลบวกที่ค่าต่ำ เช่นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1:8 (serofast) บางรายมีค่า titer ที่ลดลงแต่ไม่เปลี่ยนเป็นผลลบ ซึ่งไม่นับเป็นการรักษาล้มเหลว

ผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นซิฟิลิสช่วงปลายควรได้รับการตรวจอาการ และตรวจหาแอนติบอดี เพื่อติดตามการรักษาที่ 6, 12, 18 และ 24 เดือนภายหลังการรักษา ถ้า nontreponemal test titers เริ่มที่ titer สูง (มากกว่าหรือเท่ากับ 1:32) ควรมีผลลดลง 4 เท่า ภายใน 12-24 เดือน ในผู้ป่วยที่มีค่า nontreponemal test titers ต่ำ ขณะเริ่มรักษา อาจไม่ลดลง 4 เท่า และอาจคงมีค่า titer ต่ำๆ (serofast) ถ้าผู้ป่วยมีอาการกลับเป็นซ้ำ หรือผู้ป่วยที่มี nontreponemal test titer สูงขึ้น 4 เท่า อาจเป็นการรักษาล้มเหลว หรือมีการติดเชื้อใหม่ ให้พิจารณารักษาต่อไป

ผู้ป่วยซิฟิลิสระบบประสาท การตอบสนองต่อการรักษาที่พบเร็วสุดคือเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังลดลง ส่วน CSF-VDRL จะลดลงช้ากว่า การตรวจน้ำไขสันหลังจะทำทุก 6 เดือนหลังการรักษา ถ้าเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังยังไม่ลดลง หรือน้ำไขสันหลัง ยังไม่ปกติภายใน 2 ปี ควรพิจารณาให้การรักษาใหม่ Ghanem และคณะศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและซิฟิลิสร่วมกันนั้น การให้ยาต้านไวรัสเอ็ดส์ร่วมด้วย ทำให้การรักษาโรคซิฟิลิสประสบความสำเร็จมากขึ้น หรือพบอัตราการรักษาล้มเหลวน้อยลง และมีความเสี่ยงต่อการเกิดซิฟิลิสระบบประสาทลดลง^{24,30}

การดูแลผู้ป่วยที่เคยรักษาล้มเหลวหรือการติดเชื้อใหม่³¹

1. ประเมินประวัติให้ละเอียด โดยเฉพาะคู่เพศสัมพันธ์ซึ่งอาจมีอาการ หรือกำลังรับการรักษาศิฟิลิส ทำให้เกิดการติดเชื้อใหม่ Cohen รายงานว่าร้อยละ 6 ของกลุ่มชายรักชายมีการติดเชื้อซิฟิลิสใหม่ใน 2 ปี ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อใหม่คือ การติดเชื้อเอชไอวี เชื้อชาติผิวดำ การมีคู่นอนหลายคน³² ถ้ามีการติดเชื้อใหม่ ให้รักษาแบบซิฟิลิสช่วงต้น คือ benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ครั้งเดียว

2. หากประเมินแล้ว ไม่ได้เป็นการติดเชื้อใหม่ อาจเป็นการรักษาล้มเหลว ให้ตรวจน้ำไขสันหลัง

3. ถ้าน้ำไขสันหลังปกติ ให้ benzathine penicillin

G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ ติดต่อกัน

4. ถ้าตรวจพบผิดปกติ เป็น ซิฟิลิสระบบประสาท ให้ aqueous crystalline pppenicillin G 18-24 ล้านยูนิตต่อวัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยแบ่งฉีด 3 - 4 ล้านยูนิต ทุก 4 ชั่วโมง นาน 10-14 วัน

การติดตามการรักษาโรคซิฟิลิสรวมถึงผู้ป่วยที่เป็นเอชไอวีร่วมกับซิฟิลิส มีหลายการศึกษาพบว่า เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาปฏิชีวนะต่างๆ มีผลการรักษาไม่แตกต่างกัน^{33, 35} Psomas ศึกษาพบว่าการรักษาโรคซิฟิลิสด้วย benzathine-benzyl-penicillin, ceftriaxone และ doxycycline มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน VDRL ภายหลังการรักษาไม่แตกต่างกัน และมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน³³ การศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบการรักษาด้วย ceftriaxone กับเพนิซิลลินพบว่าผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน VDRL ภายหลังการรักษาไม่แตกต่างกัน³⁵ การศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย doxycycline และเพนิซิลลินพบว่าได้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน และมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน VDRL ของผู้ป่วยภายหลังการรักษาไม่แตกต่างกัน^{34,36}

ในประเทศไทยพบมีสถิติผู้ป่วยเอชไอวีมีการติดเชื้อซิฟิลิสร่วมด้วยสูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มชายรักชาย³⁷ การดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ซึ่งมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิต อย่างมีความสุขและมีคุณภาพชีวิตที่ดี ควรมีการดูแลรักษาอย่างครบถ้วนและต่อเนื่อง นอกเหนือจากการให้ยาต้านไวรัสแล้ว การส่งเสริมการมีเพศสัมพันธ์ที่ปลอดภัย การวางแผนครอบครัว การคัดกรองและการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ร่วมด้วย ก็มีความสำคัญในการติดตามดูแลผู้ป่วยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Mandell, Douglas, and Bennett, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 2684-709.

2. Rompreuk A, Aervijitarun Y. Syphilis and Laboratory test. Thai J Hematol Transfusion Med. 2005;15:173-84.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. [internet]. 2009 [updated 2009, cited 2011 August 3]. Available from: <http://www.cdc.gov/std/stats09/default.htm>.
4. Taylor MM, Aynalem G, Smith LV, Montoya J, Kerndt P. Methamphetamine use and sexual risk behaviours among men who have sex with men diagnosed with early syphilis in Los Angeles County. Int J STD AIDS. 2007;18:93-7.
5. Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. Sex Transm Dis. 2005;32:458-63.
6. Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. AIDS. 2010;24:1907-16.
7. Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Sexually Transmitted Infection. Annual Epidemiology Surveillance Report 2013. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2013. p.98-9.
8. Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. National Disease Surveillance (Report 506) [Internet]. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2015 [cited 2015 April 29]. Available from: http://www.boe.moph.go.th/boedb/d506_1/ds_wk2pdf.php?ds=37&yr=59
9. UNAIDS Gap Report 2014. [internet] 2014 [cited 2014 Sep 15,] Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/name,97466,en.asp>.

10. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2014. Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand. Agricultural cooperative printing demonstrations of Thai Ltd. 2014.
11. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial; Clin Infect Dis. 2014; 59: 1020-6.
12. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, Wilson PE, Milner D, Molyneux ME, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. AIDS. 2006; 20: 1869-77.
13. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Rompalo AM, Ghate MV, Godbole SV, et al. High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. Sex Transm Infect. 2006; 82: 121-6.
14. Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 44: 356-9.
15. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascaux AS, Piketty C, et al. Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. Arch Intern Med. 2012; 172: 1237-43.
16. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. Sex Transm Dis. 2006; 33: 143-8.
17. French P. Syphilis. BMJ. 2007; 334: 143-7.
18. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. Sex Transm Dis. 2001; 28: 158-65.
19. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med. 1996; 72: 176-81.
20. Sands M, Markus A. Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. Clin Infect Dis. 1995; 20: 387-90.
21. Yanagisawa N, Imamura A. HIV-positive man with ulceronecrotic skin lesions. Clin Infect Dis. 2008; 47: 1068-9.
22. Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. Sex Transm Dis. 2009; 36: 512-4.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—four cities, United States, January 2002-June 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56: 625-8.
24. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS. 2008; 22: 1145-51.
25. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2013; 89: 251-6.

26. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HAS, Coutinho RA, Bruisten SM. et al. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol. 2010; 48: 497-502.
27. Kongkrerk-kiet N, Paiboosin N. Syphilis. In: Kongkrerk-kiet N, Kittiyaowamarn R, Dangsaard A, editors. Guideline to Management of Sexually Transmitted Diseases. 2015. Bangkok: Aksorn Graphic and Design Publication Limited Partnership; 2015: p. 14-21.
28. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015; 64(RR-03): 34-51.
29. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. J Infect Dis. 2004; 189: 369-76.
30. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2008; 47: 258-65.
31. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1308-11
32. Cohen SE, Chew Ng RA, Katz KA, Bernstein KT, Samuel MC, Kerndt PR, et al. Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: implications for syphilis elimination efforts. Am J Public Health. 2012; 102(1): e1-8
33. Psomas KC, Brun M, Causse M, Atoui N, Reynes J, Moing VL. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. Médecine et maladies infectieuses. 2012; 42: 15-9.
34. Tsai JC, lin YH, lu PL, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. PLoS ONE 2014; 9: e109813
35. Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, Xu XF. et al. Meta-analysis of ceftriaxone compared with เพนิซิลลิน for the treatment of syphilis. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jan; 47(1) : 6-11.
36. Salado-Rasmussen K, Hoffmann S, Cowan S, Jensen JS, Benfeld T, Gertoft T, et al. Serological Response to Treatment of Syphilis with Doxycycline Compared with penicillin in HIV-infected Individuals. Acta Derm Venereol. 2016 Aug;96(6):807-11.
37. Poajinda P, Pankam T, Patanachaiwit S, Wongkanya R, Barisri J, Unyanam A, et al. Recent HIV infected MSM had Higher Syphilis Infection. In: 13th National AIDS Conference; 29 -31 Mar 2011. Bangkok.