

HEMOGLOBIN DAN LAJU ENDAP DARAH SEBAGAI PARAMETER PROGRESIVITAS PADA PENYAKIT HIV KOINFEKSI SIFILIS

*Primadhanty Bhadra¹, Mardiana¹, Adniana Nareswari¹, Halim Perdana¹, Yan Ajie Nugroho²,
Endra Yustin Ellistasari¹*

¹*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

²*Bagian/SMF Ilmu Patologi Klinik*

FK Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr.Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Kombinasi infeksi HIV dengan sifilis dapat menyebabkan manifestasi yang buruk pada perjalanan penyakit maupun keberhasilan pengobatan. Infeksi HIV dan sifilis seringkali disertai berbagai kelainan hematologis. Diperlukan parameter hematologis yang sederhana dan murah untuk memantau perkembangan kedua penyakit tersebut.

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional tentang hemoglobin (Hb) dan laju endap darah (LED) sebagai parameter untuk progresivitas penyakit HIV dengan koinfeksi sifilis, dilakukan di RSUD dr. Moewardi Surakarta pada November - Desember 2018, dengan 100 pasien HIV, sebagian besar laki-laki (60%), berusia 31-40 tahun (36%). Sebanyak 25 pasien didapatkan koinfeksi sifilis. Data dianalisis menggunakan SPSS® Statistical Software versi 19.0. Hubungan antara Hb dan LED dengan CD4 dan durasi terapi antiretroviral (ART) menggunakan tes Spearman. Uji beda dilakukan untuk mengetahui perbedaan bermakna nilai Hb dan LED dengan VDRL dan TPHA reaktif dan non rf.

Uji beda nilai Hb dan LED dengan VDRL dan TPHA didapatkan perbedaan bermakna antara VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif ($p < 0,05$). Tidak terdapat korelasi antara CD4, ART dengan Hb dan LED ($p > 0,05$). Hemoglobin dan LED dapat digunakan sebagai parameter laboratorium yang sederhana dan murah untuk menilai risiko terjadinya koinfeksi sifilis pada pasien dengan infeksi HIV.

Kata kunci: *hemoglobin, HIV; HIV disertai sifilis, laju endap darah.*

HEMOGLOBIN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE AS PARAMETERS FOR THE PROGRESSION IN HIV WITH SYPHILIS COINFECTION DISEASES

ABSTRACT

The combination of HIV with syphilis infection caused poor manifestations in the progression of the disease and treatment. HIV and syphilis infection often accompanied by various hematological changes. Simple and inexpensive hematological parameters are needed to monitor the progression of both diseases.

This study is cross sectional study to investigate whether hemoglobin (Hb) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as parameters for the progression of HIV and HIV associated syphilis. It was conducted in dr. Moewardi General Hospital Surakarta, Central Java from November until December 2018 with 100 HIV patient as a subject, most of the patients were men (60%), at the age of 31-40 y.o (36%). A total of 25 patients were found co-infected with syphilis. The data were analyzed using SPSS® Statistical Software, version 19.0. Relationship between Hb and ESR with CD4 count and duration of antiretroviral therapy (ART) using the Spearman test. Paired tests were performed to determine the significant differences in the values of Hb and LED with reactive and non-reactive VDRL and TPHA.

Paired test of Hb and LED values with VDRL and TPHA showed a significant difference between reactive and non-reactive VDRL and TPHA ($p < 0.05$). There was no correlation between CD4, ART with Hb and ESR ($p > 0.05$). Hemoglobin and ESR can be used as simple and inexpensive laboratory parameters to assess the risk of co-infection with syphilis in patients with HIV.

Keywords: *Erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, HIV, HIV associated syphilis.*

Korespondensi:

Jl. Kol. Soetarto No. 132,
Surakarta

Telp: 0271-634848

Email: prims_geemb@yahoo.com

PENDAHULUAN

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan masalah global hingga saat ini. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan lebih dari 70 juta orang telah terinfeksi virus HIV dan sekitar 35 juta orang telah meninggal karena HIV pada akhir 2017.¹ Cina, India dan Indonesia merupakan tiga negara dengan jumlah pasien HIV terbanyak di wilayah Asia.² Di Indonesia sejak tahun 1987 hingga 2014 didapatkan 150.296 orang terinfeksi virus HIV dan 55.799 orang dalam status *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS).³ Mekanisme yang tepat tentang faktor-faktor yang berkontribusi pada hilangnya sel CD4 + T secara dramatis pada infeksi HIV hingga saat ini masih belum teridentifikasi dengan baik meskipun telah melalui penelitian selama bertahun-tahun.⁴

Sifilis merupakan infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *spirochete Treponema pallidum*. Sifilis telah menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas selama lebih dari 500 tahun. Kasus sifilis pada pasien HIV ditemukan meningkat dalam beberapa tahun terakhir ini, sehingga menjadi perhatian baru sebagai penyakit menular seksual koinfeksi HIV.^{5,6} *World Health Organization* pada 2010 memperkirakan terdapat 11 juta kasus baru sifilis per tahun di seluruh dunia, sedangkan di Asia Tenggara diperkirakan sebanyak 3 juta kasus.⁷ Survei terpadu perilaku biologik (STPB) di Indonesia pada tahun 2011 melaporkan, bahwa prevalensi sifilis pada populasi wanita pekerja seks (WPS) dengan infeksi HIV adalah 16,7%. Prevalensi sifilis dalam populasi laki-laki HIV-positif yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) adalah 23,8%. Prevalensi infeksi sifilis secara statistik terbukti berkorelasi positif dengan prevalensi HIV.⁸ Infeksi sifilis dapat mengakibatkan terjadi pansitopenia pada sel darah pasien, oleh sebab itu beberapa parameter hematologis misalnya neutrofil, hemoglobin, limfosit dan monosit memerlukan pemantauan secara cermat dalam perjalanan penyakit sifilis. Parameter hematologis merupakan indikator yang baik untuk memantau kondisi kesehatan dan perjalanan penyakit, sehingga akan membantu dalam diagnosis dan perawatan pasien.⁹

Kelainan hematologis secara etiologi bersifat multifaktor. Hal tersebut dapat disebabkan oleh efek langsung HIV itu sendiri, manifestasi infeksi sekunder, manifestasi neoplasma atau efek samping terapi. Menentukan etiologi secara tepat dan menentukan perubahan hematologi pada pasien HIV akan menghasilkan pengobatan yang holistik dan meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁰ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fransiska dan Kurniawaty,¹¹ ditemukan bahwa salah satu komplikasi hematologi yang paling sering pada pasien HIV berupa rendahnya kadar hemoglobin (Hb) pasien (anemia). Hal ini menyebabkan kapasitas angkut oksigen tidak mampu mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh. Penelitian lain oleh Kathuria S¹² melaporkan penggunaan Hb untuk memonitor laju per-

kembangan penyakit dan memprediksi prognosis pada pasien dengan HIV. Didapatkan hasil bahwa Hb berkorelasi dengan penurunan jumlah *cluster of differentiation 4* (CD4).¹³

Selain dengan menggunakan Hb, penelitian oleh Mcroft dkk¹³ menyarankan penggunaan laju endap darah (LED) sebagai parameter alternatif dari CD4. Infeksi kronis pada HIV dapat menyebabkan penurunan jumlah limfosit CD4 dan peningkatan konsentrasi protein plasma. Keduanya ini dapat menyebabkan peningkatan LED, sehingga LED juga dapat dijadikan sebagai prediktor inflamasi dan penanda prognostik mendampingi CD4. Laju endap darah sangat murah dan tersedia di pusat kesehatan manapun sehingga dapat dengan mudah dilakukan hanya dengan pelatihan minimal.^{14,15} Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara Hb dan LED dengan jumlah CD4 pada pasien HIV serta perbedaan bermakna Hb dan LED dengan peningkatan titer VDRL dan TPHA pada pasien HIV dengan sifilis.

METODE

Penelitian *cross sectional* ini dilakukan di Rumah Sakit Umum dr. Moewardi Surakarta (RSDM) sejak November hingga Desember 2018. Subjek penelitian diambil secara *random sampling* dari *voluntary counseling and testing* (VCT) RSDM. Penentuan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus besar sampel untuk *cross sectional*:

$$N = \frac{Z \alpha^2 \text{Sen} (1 - \text{Sen})}{d^2 P}$$

Dengan N = besar sampel, $Z\alpha = 1,96$ (nilai $Z\alpha$ yang ditetapkan pada penelitian diagnostik dengan keluaran sentifitas ialah sebesar 1,96) [ditetapkan], Sen = sensitivitas yang diinginkan dengan nilai diagnostiknya (90%) [ditetapkan oleh peneliti], d = ketepatan / presisi penelitian (0,1) [ditetapkan oleh peneliti], P = proporsi penyakit (karena belum diketahui angka kejadian prevalensi pasti pasien HIV, maka diambil nilai P sebesar 0,5)

Didapatkan hasil perhitungan $N = 1,96^2 \times 0,9 \times 0,1 / 0,1^2 \times 0,5 = 69,1488$. Sehingga dibutuhkan sampel minimal sebanyak 70 pasien dan pada penelitian ini menggunakan sampel sebesar 100 pasien.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu semua pasien yang terdiagnosis infeksi HIV, berusia >18 tahun, disertai infeksi kronis yaitu tuberkulosis, hepatitis, dll. dan kelainan darah herediter (disingkirkan melalui anamnesis) dan bersedia mengikuti penelitian ini. Kriteria eksklusi yaitu semua pasien HIV <18 tahun yang disertai riwayat infeksi kronis, yaitu tuberkulosis, hepatitis, dll. dan kelainan darah herediter (disingkirkan melalui anamnesis) dan menolak untuk dilakukan pemeriksaan darah.

Pengambilan sampel

Darah vena diambil 4 ml dari setiap subjek mengikuti teknik aseptik, 2 ml dimasukkan dalam wadah dengan antikoagulan EDTA dan 2 ml dalam wadah tanpa antikoagulan. Plasma dari wadah tanpa antikoagulan digunakan untuk diagnosis sifilis menggunakan tes *venereal disease research laboratory* (VDRL) dan *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) dan seluruh darah pada wadah dengan EDTA digunakan untuk tes hitung darah lengkap.

Pemeriksaan laboratorium

Semua subjek dengan infeksi HIV dilakukan pemeriksaan sifilis untuk pemeriksaan VDRL baik secara kualitatif maupun kuantitatif, yang bertujuan untuk melihat fase (aktif atau laten) sifilis menggunakan reagen VDRL dan pemeriksaan TPHA menggunakan *rapid immunochromatographic test* untuk antibodi dari *Treponema pallidum*. Pemeriksaan hematologis Hb menggunakan Advia 120 dengan metode *flowcytometry*, sedangkan untuk CD4 menggunakan *Fascanto analyzer* dan untuk LED digunakan *Electa ESR analyzer*.

Analisis statistik

Data dianalisis menggunakan SPSS® *statistical software* versi 19. Uji *Kolmogorov-Smirnov* dilakukan untuk mengetahui normalitas sebaran tiap data, hasil uji tersebut menunjukkan distribusi data LED yang tidak normal. Analisis hubungan Hb dan LED dengan CD4 dan durasi pemberian ART menggunakan uji Spearman. Untuk mengetahui perbedaan bermakna antara Hb dengan VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif digunakan uji independent sample T-test, dan untuk mengetahui perbedaan bermakna antara LED dengan VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif digunakan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 60 laki-laki (60%) dan 40 perempuan (40%) dengan infeksi HIV berusia 18 hingga 60 tahun. Infeksi HIV paling banyak terjadi pada usia antara 31-40 tahun (36%), dengan jenis pekerjaan terbanyak adalah wiraswasta, 72 pasien menunjukkan CD4 > 200 sel/mL (72%) dan sebanyak 25 pasien (25%) terdiagnosis sifilis (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik pasien HIV di poliklinik VCT Rumah Sakit Umum dr. Moewardi Surakarta periode November - Desember 2018

Karakteristik	Total (N=100)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
<20	4	4
20-30	23	23
31-40	36	36
41-50	27	27
51-60	10	10
Jenis Kelamin		
Laki-laki	60	60
Perempuan	40	40
CD 4 (sel/mL)		
>200	72	72
≤ 200	28	28
HIV dengan sifilis		
Dengan Sifilis	25	25
Tanpa Sifilis	75	75
Lama minum obat antiretroviral		
<1 tahun	24	24
1-5 tahun	51	51
>5-10 tahun	23	23
>10 tahun	1	1

Berdasarkan uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa data Haemoglobin mempunyai nilai $p=0,147$ ($> 0,05$) yang berarti data terdistribusi normal. Skor LED $p=0,(<0,05)$ yang berarti data terdistribusi tidak normal. Nilai p tidak sama dan variabel dependen tidak normal, maka uji yang digunakan adalah uji non parametrik yaitu korelasi *Spearman*.

	Uji normalitas					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hb	0,077	100	0,147	0,987	100	0,425
LED	0,159	100	0,000	0,835	100	0,000

Analisa korelasi Hb dengan CD4 dan durasi pemberian ART menggunakan uji *Spearman* didapatkan nilai koefisien korelasi (p (rho)) sebesar 0,133 dan nilai $p=0,188$ yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara Hb dengan CD4, begitu juga Hb dengan durasi pemberian ART tidak didapatkan adanya korelasi ($p=0,678$). Hasil analisa LED dengan CD4 dan durasi pemberian ART didapatkan hasil CD4 ($p=0,791$) dan durasi pemberian ART ($p=0,300$) dimana tidak ditemukan adanya korelasi yang bermakna (Tabel 2).

Tabel 2. Korelasi Hb dan LED dengan CD4 dan durasi pemberian antiretroviral

Parameter		p (rho)	Nilai p
Hb	CD 4	-0,133	0,188
	Durasi ART	-0,042	0,678
LED	CD 4	0,027	0,791
	Durasi ART	0,105	0,300

Pada kelompok pasien HIV disertai sifilis, dilakukan uji beda untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antara Hb dan LED dengan TPHA dan VDRL reaktif dan non-reaktif. Kadar Hb normal pada dewasa muda secara klinis berkisar antara 12-16 g/dL sedangkan LED normal adalah <10 mm/jam pada laki-laki dan <15 mm/jam pada perempuan. Nilai VDRL dan TPHA pada individu yang sehat adalah non reaktif.

Tabel 3. Uji beda nilai Hb dan LED dengan TPHA dan VDRL reaktif dan non-reaktif

Parameter		VDRL & TPHA		Nilai P
		Reaktif	Non-reaktif	
Hb	Mean±SD	12,35±1,65	13,22±1,48	0,017
	Mean±SD	26,04±19,70	15,91±10,30	
LED	Mean±SD	26,04±19,70	15,91±10,30	0,039
	Mean±SD	26,04±19,70	15,91±10,30	

Berdasarkan analisa dengan uji beda, didapatkan nilai rerata Hb pada VDRL dan TPHA reaktif sebesar 12,35±1,65 dan non-reaktif sebesar 13,22±1,48 dengan nilai $p=0,017$ yang berarti adanya perbedaan yang bermakna nilai Hb antara VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif, demikian juga dengan nilai LED dimana didapatkan perbedaan yang signifikan VDRL dan TPHA reaktif (rerata=26,04±19,70) dan non-reaktif (rerata=15,91±10,30) dengan nilai $p=0,039$.

DISKUSI

Infeksi HIV sering kali disertai dengan perubahan hematologis. Berbagai kondisi hematologis yang terjadi dapat bermanifestasi menjadi berbagai gejala yang mengganggu kualitas hidup bahkan mengancam kehidupan. Kelainan hematologis juga dapat menghambat terapi terhadap

infeksi primer, infeksi oportunistik atau keganasan.¹² Parameter hematologis penting sebagai alat pemantauan untuk menilai pengobatan dan prognosis pada infeksi HIV. Banyak penanda alternatif telah diusulkan, termasuk jumlah total limfosit, jumlah limfosit, hematokrit, Hb, LED dan tingkat ekspresi CD38 pada sel CD8 tetapi hanya sedikit dari pemeriksaan ini yang diterima untuk penggunaan rutin di banyak pusat pelayanan medis.¹³

World Health Organization (WHO) menyarankan penggunaan jumlah CD4 sebagai parameter laboratorium dalam penatalaksanaan infeksi HIV. Kapasitas untuk mengukur jumlah CD4 tidak tersedia secara luas terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Tes laboratorium sederhana berbiaya rendah misalnya LED, *total lymphocyte count* (TLC) dan parameter darah lengkap lainnya perlu dievaluasi sebagai alternatif parameter untuk jumlah CD4.¹⁴ Infeksi HIV menyerang sel darah terutama sel CD4, dan selain itu juga memiliki efek buruk pada sel darah lain yaitu sel darah merah dan trombosit serta sel darah putih lainnya. Penelitian terdahulu melaporkan kelainan darah yang sering terjadi pada pasien HIV yaitu penurunan kadar Hb dimana hal ini berkorelasi dengan penurunan kadar CD4. Infeksi HIV selain menyebabkan penurunan CD4 juga menginduksi respons inflamasi fase akut, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi plasma (protein fase akut positif yaitu protein C reaktif, haptoglobin dan glikoprotein asam). Laju endap darah adalah tes hematologi non-spesifik yang sangat sensitif, yang mencerminkan perubahan dalam pola protein plasma terutama fibrinogen, protein C-reaktif dan imunoglobulin (protein fase akut) yang terjadi terutama sebagai respons terhadap proses inflamasi dan keganasan. Laju endap darah dapat berfungsi sebagai penanda prediktif yang berguna pada kondisi penyakit yang menyebabkan peningkatan protein plasma, misalnya fibrinogen, imunoglobulin dan protein C-reaktif.^{14,15} Penelitian oleh Vázquez EG dkk.¹⁶ (2001) menunjukkan bahwa konsentrasi Hb mungkin tidak terkait dengan status kekebalan tubuh berdasarkan jumlah CD4. Tetapi kemungkinan ini perlu ditelusuri lebih lanjut. Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara CD4 dengan Hb dan LED.

Infeksi HIV yang terjadi bersamaan dengan infeksi sifilis dapat sangat berbahaya. Semua pasien HIV-positif harus diskriminasi secara teratur untuk sifilis. Sifilis *carrier* dapat meningkatkan penularan penyakit yang lain, hal ini mungkin dapat disebabkan karena peningkatan dari insidens ulkus genital. Sifilis dapat muncul dengan ciri-ciri non-tipikal pada pasien HIV-positif dimana dapat terjadi sifilis primer dengan gejala yang lebih berat dan sebagian besar disertai dengan penyakit sekunder. Infeksi sekunder yang terjadi mungkin lebih agresif dan terjadi peningkatan tingkat keterlibatan neurologis dan oftalmik awal.¹⁰ Penelitian oleh Ifeanyi dkk.⁹ (2018) dan Fowler dkk.¹⁷ (2018) menyatakan bahwa Hb dan LED memiliki perubahan yang signifikan dalam infeksi sifilis, terutama ketika dikaitkan

dengan HIV. Perubahan hematologis yang terkait dengan ini mencerminkan aktivasi kekebalan yang berkorelasi dengan aktivasi sitokin termasuk interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Pada kondisi inflamasi kronis dapat kita temukan IL-6 dan TNF- α yang dapat menyebabkan kerusakan endotel. Selain itu, pada kondisi inflamasi kronis juga terjadi perubahan viskositas plasma, peningkatan agregasi sel darah merah dan gangguan aliran darah mikro vaskuler.¹⁸ Pada penelitian ini ditemukan 25 pasien yang terinfeksi sifilis dari 100 pasien HIV, pada uji beda nilai Hb dan LED dengan VDRL dan TPHA didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif ($p < 0,05$).

Durasi pemberian obat ART dilaporkan memiliki pengaruh besar pada peningkatan kadar Hb yang sering kali rendah pada saat infeksi akut. Pada penelitian oleh Kathuria S¹² dkk. (2016) dan Kibaru EG dkk.¹⁹ (2018) menyatakan bahwa kelainan hematologis berubah secara signifikan dalam waktu 6 bulan terapi antiretroviral dengan peningkatan kadar Hb yang signifikan. Hal tersebut disebabkan efektifitas pada pemberian obat ART dimana terjadi peningkatan CD4 dan penurunan *viral load* sehingga proses hematopoiesis dapat berjalan dengan efektif.^{12,19} Hasil ini berbeda dengan penelitian kami, yang tidak ditemukan korelasi antara Hb dan LED dengan durasi ART. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh karena keterbatasan jumlah sampel, di samping itu sampel dengan ART dan tanpa ART tidak dipisah, sehingga tidak dapat dibedakan kadar Hb dan LED pada awal infeksi dan setelah mendapat terapi.

SIMPULAN

Pada penelitian ini, secara statistik tidak didapatkan korelasi bermakna antara Hb dan LED dengan jumlah CD4 pada pasien HIV. Berdasarkan analisa dengan uji beda, didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara nilai Hb dan LED pada VDRL dan TPHA reaktif dan non-reaktif. Oleh sebab itu disimpulkan bahwa Hb dan LED dapat dijadikan indikator untuk menilai risiko terjadinya koinfeksi sifilis pada pasien dengan infeksi HIV. Parameter hematologis tersebut dapat digunakan sebagai evaluasi perjalanan penyakit pada pusat kesehatan dengan sumber daya dan kelengkapan peralatan yang terbatas. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel lebih banyak untuk melihat korelasi yang lebih bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Urban population growth, Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. 2015. [Disitasi 30 Januari 2019]. Tersedia di: <https://www.who.int/data/gho>.
2. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) data 2017. Program HIV/AIDS [Internet]. 2017;1-248. Tersedia di: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin AIDS_2.pdf. Situasi dan Analisis HIV-AID. 2014: 1-6.
4. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep*. 2013;5(1): 26-30.
5. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(1):24-38.
6. Gomes NCRC, Meier DAP, Pieri FM, Alves E, Albanese SPR, Lentine EC, dkk. Prevalence and factors associated with syphilis in a reference center. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:27-34.
7. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. World Health Organization Press, 2012:1-28.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman tata laksana sifilis untuk pengendalian sifilis di layanan kesehatan dasar. Direktorat Jenderal Pengendali Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2013;1.
9. Ifeanyi Obeagu E. Determination of haematological changes associated with syphilis in subjects in umudike, Abia State, Nigeria. *Cohesive J Microbiol Infect Dis*. 2018;1:8-11.
10. Karumudi UR, Augenbraun M. Syphilis and HIV: A dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:456-66.
11. Fransiska YY, Kurniawaty E. Anemia pada Infeksi HIV. *J Major*. 2015;4(9):123-8.
12. Kathuria S, Bagga PK, Malhotra S. Hematological manifestations in HIV infected patients and correlation with CD4 counts and anti retroviral therapy. 2016;3:3495-8.
13. Mocroft A, Bofill M, Lipman M, Medina E, Borthwick N, Timms A, dkk. CD8+, CD38+ Lymphocyte Percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1997;14(2):158-62.
14. Nwabuko OC. Relationship between some hematologic parameters (ESR, CDC) and CD4-positive lymphocyte count in HIV sero-positive anti-retroviral-naïve individuals with tuberculosis co-infection. *J Blood Lymph*. 2018;08:1-10.
15. Sharma A, Mathews S, Srivastava D, BalaYadav R. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease. *J Lab Physicians*. 2013;5:34-7.
16. Vázquez EG, de Górgolas M, Guerrero ML. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status and virus load in non-hospitalized HIV-infected patients. *Rev Esp Quimioter*. 2001;14:264-8.
17. Fowler W. The erythrocyte sedimentation rate in syphilis. *Sex Transm Infect*. 2008;52:309-12.
18. Lowe DM, Mrcp MBB. ESR in HIV: A neglected parameter?. *AIDS*. 2010;24:2773-5.
19. Kibaru EG, Nduati R, Wamalwa D, Kariuki N. Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: Retrospective study. *AIDS Res Ther*. 2015;12:1-8.