



## KETUA PENGARAH KESIHATAN MALAYSIA

Kementerian Kesihatan Malaysia  
Aras 12, Blok E7, Kompleks E,  
Pusat Pentadbiran Kerajaan Persekutuan  
62590 PUTRAJAYA

Tel.: 03-8000 8000  
Faks: 03-8889 5542

Ruj. Kami : KKM.600-27/4/13 Jld.2 ( 2 )  
Tarikh : 24 Ogos 2023

### SEPERTI SENARAI EDARAN

*YBhg. Dato' Seri / Datuk / Dato' Indera / Datin Paduka /  
Dato' / Datin / Tuan / Puan,*

### SURAT PEKELILING KETUA PENGARAH KESIHATAN MALAYSIA BIL.15./2023

### CARTA ALIR UJIAN SARINGAN DAN PENGESAHAN SIFILIS

#### 1.0 TUJUAN

Surat pekeliling ini bertujuan untuk memaklumkan berkenaan arahan penggunaan carta alir ujian saringan dan pengesahan sifilis sebagai panduan dalam mengendalikan ujian saringan dan pengesahan sifilis oleh anggota kesihatan di semua fasiliti kesihatan kerajaan dan swasta yang menjalankan ujian saringan dan pengesahan sifilis.

#### 2.0 LATAR BELAKANG

2.1 Sifilis adalah penyakit jangkitan kelamin yang disebabkan oleh *spirochete Treponema pallidum*. Penyakit ini mempunyai beberapa peringkat yang berbeza dan boleh menyebabkan masalah kesihatan yang serius sekiranya tidak dirawat. Data surveilan penyakit berjangkit menunjukkan bahawa jangkitan Sifilis telah meningkat sebanyak 34% daripada 3,462 kes pada tahun 2020 kepada 4,669 kes pada tahun 2022, dengan kadar notifikasi

meningkat dari 10.25 (tahun 2020) kepada 14.30 (tahun 2022) bagi setiap 100,000 penduduk. Daripada jumlah 4,699 kes yang dilaporkan pada tahun 2022, 79% adalah daripada golongan pesakit yang berumur 20 hingga 49 tahun.

2.2 Manakala, data dari Kajian *Integrated Bio-Behavioural Surveillance Survey* (IBBS) pada tahun 2022 telah menunjukkan bahawa prevalen jangkitan sifilis adalah tinggi terutamanya dalam kalangan *men who have sex with men* (MSM) (7.1%), *transgender* (TG) (5.7%), *female sex worker* (FSW) (1.0%) dan *people who inject drugs* (PWID) (0.7%). Kadar kes *congenital syphilis* juga menunjukkan peningkatan daripada 6.17 setiap 100,000 kelahiran hidup pada tahun 2020 kepada 9.02 setiap 100,000 kelahiran hidup pada tahun 2022.

2.3 Sehubungan dengan itu, carta alir yang dikemaskini ini diharap dapat menghasilkan proses saringan dan pengesanan jangkitan sifilis yang lebih sistematik, ringkas, cepat serta memberi keputusan ujian yang lebih tepat. Ini sekaligus dapat membantu dalam memberikan perkhidmatan penjagaan pesakit secara komprehensif meliputi aspek pencegahan, kawalan, rawatan, tindak susulan, sokongan sosial serta rujukan.

### **3.0 KUMPULAN SASARAN UNTUK UJIAN SARINGAN DAN PENGESAHAN SIFILIS**

Ujian sifilis dijalankan bagi kumpulan berikut:

- i. Pesakit yang mempunyai tanda dan gejala jangkitan sifilis;
- ii. Kumpulan berisiko tinggi seperti *men who have sex with men* (MSM), *transgender* (TG), *female sex worker* (FSW) dan *people who inject drugs* (PWID);
- iii. Ibu mengandung dan bayi yang dilahirkan oleh ibu yang dijangkiti sifilis;
- iv. Kontak kepada kes indeks positif sifilis;
- v. People living with HIV (PLHIV);
- vi. Penderma darah.



#### 4.0 KEPERLUAN MEWUJUDKAN CARTA ALIR UJIAN SARINGAN DAN PENGESAHAN SIFILIS

- 4.1 Berdasarkan perkembangan teknologi terkini, dua lagi *algorithm* telah diwujudkan dan diseragamkan sejajar dengan syor serta saranan daripada *World Health Organization (WHO)* dan *Centre for Disease Control (CDC) US*.
- 4.2 Carta alir ini memberikan panduan kepada pihak makmal berkenaan pemilihan *algorithm* yang bersesuaian serta interpretasi ujian bagi tujuan diagnosis sifilis.
- 4.3 Pemilihan *algorithm* ini hendaklah berdasarkan kepada beberapa kriteria mengikut kapasiti makmal iaitu keperluan tenaga mahir, ruang makmal, jumlah beban kerja, kos, reagen dan bahan pakai buang.
- 4.4 Disamping itu juga, penggunaan kaedah ujian *rapid diagnostic test (RDT)* sebagai ujian saringan sifilis dapat memberikan keputusan ujian yang cepat serta pemberian rawatan dapat dimulakan pada hari yang sama.

#### 5.0 KAEDAH PELAKSANAAN

- 5.1 Panduan bagi ujian saringan dan pengesahan sifilis ini digariskan seperti di **Lampiran 1**.
- 5.2 Ujian sifilis boleh dibahagikan kepada dua (2) jenis iaitu ujian *non-treponemal* dan *treponemal*:

i) **Ujian *non-treponemal*:**

- Ujian *non-treponemal* mengesan antibodi yang tidak spesifik untuk *Treponema pallidum*. Sebaliknya, ia mengesan antibodi terhadap *lipoid antigen* yang terhasil daripada tindakbalas jangkitan.
- Ujian ini dilakukan secara manual dan boleh digunakan bagi memantau keberkesanan rawatan sifilis (melalui kadar cecair / *titre value*).

- Ujian *non-treponemal* boleh dilakukan dengan kaedah:
  - i. *Rapid Plasma Reagin* (RPR)
  - ii. *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL)

ii) **Ujian *treponemal*:**

- Ujian *treponemal* mengesan antibodi yang spesifik terhadap *Treponema pallidum*.
- Secara tradisinya, ujian *treponemal* digunakan sebagai ujian pengesahan bagi keputusan positif yang dihasilkan menggunakan ujian *non-treponemal*.
- Walau bagaimanapun, ujian ini tidak akan dapat membezakan di antara jangkitan baru dan lama. Sehingga kini, ujian *treponemal* yang sedia ada di pasaran adalah untuk pengesanan *syphilis total antibody*.
- Ujian *treponemal* boleh dilakukan dengan kaedah:
  - i. *Treponema pallidum particle agglutination* (TPPA)
  - ii. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA)
  - iii. *Electrochemiluminescent immunoassay* (ECLIA)
  - iv. *Immunochromatographic Assay* bagi RDT

5.3 Surat pekeliling ini menyediakan tiga (3) carta alir ujian sifilis seperti berikut:

i) **Algorithm 1 - Carta Alir Ujian Sifilis Menggunakan 'Traditional Algorithm' (rujuk Lampiran 2)**

- Merupakan carta alir sedia ada yang diguna pakai oleh kebanyakan klinik kesihatan dan hospital.
- Menggunakan ujian *non-treponemal* sebagai ujian saringan dan diikuti dengan ujian *treponemal* sebagai ujian pengesahan.
- Penggunaan *traditional algorithm* adalah kos efektif, namun ianya kurang sensitif untuk pengesanan kes *early syphilis* dan *late/latent syphilis*.



ii) **Algorithm 2 - Carta Alir Ujian Sifilis Menggunakan 'Reverse Algorithm' (rujuk Lampiran 3)**

- Merupakan kaedah terkini yang disyorkan.
- Menggunakan ujian *treponemal* (pertama) sebagai ujian saringan, diikuti dengan ujian *non-treponemal* bagi kes yang positif.
- Ujian *treponemal* (kedua) pula akan dijalankan sekiranya terdapat percanggahan keputusan ujian di antara ujian *treponemal* (pertama) dan ujian *non-treponemal*.

iii) **Algorithm 3 - Carta Alir Ujian Sifilis Menggunakan Rapid Diagnostic Test (RDT) (rujuk Lampiran 4)**

- Menggunakan ujian *treponemal* kaedah RDT sebagai ujian saringan dan diikuti dengan ujian *non-treponemal* bagi kes yang positif.
- Kelebihan utama bagi *algorithm* ini, ianya dapat dilakukan secara *point-of-care test* (POCT) yang membolehkan pesakit mendapatkan keputusan ujian yang pantas dan rawatan dengan kadar segera.
- Spesifikasi dan prestasi kit ujian RDT sifilis hendaklah:
  - i) Telah berdaftar dengan *Medical Device Authority* (MDA) Malaysia.
  - ii) Mempunyai sensitiviti tidak kurang daripada 98.0%. Sensitiviti bermaksud keupayaan ujian mengesan antibodi sifilis dalam darah seseorang yang dijangkiti sifilis.
  - iii) Manakala, spesifisiti pula hendaklah tidak kurang dari 98.0%. Spesifisiti bermaksud keupayaan ujian mengesan darah seseorang yang bebas daripada jangkitan sifilis.
- Pemilihan kit ujian RDT sifilis bagi:
  - i) Fasiliti KKM adalah mengikut spesifikasi di atas dan diperolehi secara kontrak berpusat.
  - ii) Fasiliti bukan KKM adalah mengikut spesifikasi di atas dan diperolehi secara terus.

## 6. TANGGUNGJAWAB DAN TINDAKAN

- 6.1 Pengarah Kesihatan Negeri adalah bertanggungjawab untuk memastikan bahawa Surat Pekeliling ini diedarkan dan dilaksanakan oleh semua hospital / jabatan dan institusi perubatan serta pusat ujian sifilis kerajaan dan swasta di bawah seliaan masing-masing.
- 6.2 Pakar Patologi Negeri adalah bertanggungjawab untuk memastikan arahan dalam Pekeliling ini dipatuhi dan digunapakai bagi tujuan ujian saringan dan pengesahan sifilis.

## 7. PERTANYAAN

Sebarang pertanyaan boleh diajukan kepada:

- (i) Unit Perkhidmatan Sokongan Klinikal  
Cawangan Perkembangan Perkhidmatan Perubatan  
Bahagian Perkembangan Perubatan  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
Aras 5, Blok E1, Kompleks E  
Pusat Pentadbiran Kerajaan Persekutuan  
62590 Wilayah Persekutuan Putrajaya  
Malaysia  
Tel: 03-88906028
- (ii) Sektor HIV/STI/Hepatitis C  
Bahagian Kawalan Penyakit  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
Aras 3, Blok E10, Kompleks E  
Pusat Pentadbiran Kerajaan Persekutuan  
62590 Wilayah Persekutuan Putrajaya  
Malaysia  
Tel: 03-8883 4418 / 4419

## 8. TARIKH BERKUATKUASA

Arahan di dalam Surat Pekeliling ini adalah berkuatkuasa mulai tarikh surat ini dikeluarkan.

## 9. PENUTUP

YBhg. Dato' Seri / Datuk / Dato' Indera / Datin Paduka / Dato' / Datin / Tuan / Puan adalah bertanggungjawab untuk memastikan arahan dalam pekeliling ini dihebahkan dan dipatuhi. Komitmen dari semua profesion dan anggota kesihatan adalah amat dihargai.

Sekian, terima kasih.

**'MALAYSIA MADANI'**

**"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"**

*Saya yang menjalankan amanah,*



**(DATUK DR. MUHAMMAD RADZI BIN ABU HASSAN)**

s.k.

Timbalan Ketua Pengarah Kesihatan (Kesihatan Awam)  
Kementerian Kesihatan Malaysia

Timbalan Ketua Pengarah Kesihatan (Perubatan)  
Kementerian Kesihatan Malaysia

Timbalan Ketua Pengarah Kesihatan (Penyelidikan & Sokongan  
Teknikal)  
Kementerian Kesihatan Malaysia

Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi  
Program Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia

Pengarah Kanan Kesihatan Pergigian  
Program Kesihatan Pergigian  
Kementerian Kesihatan Malaysia



## **SENARAI EDARAN**

### **EDARAN DALAMAN**

Pengarah  
Bahagian Perkembangan Perubatan

Pengarah  
Bahagian Kawalan Penyakit

Pengarah  
Bahagian Pembangunan Kesihatan Keluarga

Pengarah Kejururawatan  
Bahagian Kejururawatan

Pengarah  
Makmal Kesihatan Awam Kebangsaan

Pengarah  
Institut Penyelidikan Perubatan

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Perlis

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Kedah

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Pulau Pinang

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Perak

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Selangor

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Wilayah Persekutuan Kuala Lumpur & Putrajaya

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Negeri Sembilan

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Melaka

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Johor

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Pahang

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Terengganu

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Kelantan

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Sabah

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Negeri Sarawak

Pengarah Kesihatan Negeri  
Jabatan Kesihatan Wilayah Persekutuan Labuan

Pengarah  
Hospital Kuala Lumpur

Pengarah  
Hospital Tunku Azizah, Kuala Lumpur

Pengarah  
Institut Kanser Negara

## **EDARAN LUARAN**

Ketua Pengarah Perkhidmatan Kesihatan  
Markas Angkatan Tentera Malaysia

Pengarah  
Pusat Perubatan Universiti Malaya (PPUM)

Pengarah  
Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia (PPUKM)

Pengarah  
Hospital Universiti Sains Malaysia (HUSM)

Pengarah  
Hospital Al-Sultan Abdullah Universiti Teknologi Mara (UiTM)

Pengarah  
Hospital Sultan Abdul Aziz Shah

Presiden  
Persatuan Perubatan Malaysia

Presiden  
Akademi Kedokteran Keluarga Malaysia

Presiden  
Persatuan Hospital Swasta Malaysia

Presiden  
Pertubuhan Doktor-Doktor Primary Care Malaysia

Ketua Pegawai Eksekutif  
Majlis Perubatan Malaysia

Ketua Pegawai Eksekutif  
Pihak Berkuasa Peranti Perubatan Malaysia

Consultant Medical Microbiologist  
Lablink Medical Laboratory



### LABORATORY TESTING FOR SYPHILIS SCREENING

The recommendations are intended to serve as a laboratory guide for test selection, as well as an aid to the interpretation of test results for the clinical diagnosis and treatment of syphilis. The preferred algorithm should be based on laboratory resources, including staff, costs, laboratory space, test volume and patient populations served.

#### 1.0 Diagnostic Algorithm

##### 1.1 Traditional Algorithm

- Uses non-treponemal tests for screening followed by a confirmatory treponemal test for reactive samples only.
- Less sensitive in early and late/latent disease (15% of patients with primary syphilis will be seronegative at initial presentation).<sup>1</sup>
- Lack of specificity, manually operated, subjective interpretation but cost-effective.

##### 1.2 Reverse Algorithm

- Uses automated treponemal tests first followed by non-treponemal tests for reactive samples.
- A second treponemal test (using a different method e.g. TPPA) is performed to confirm discordant results.
- Allow detection for early syphilis.
- Detect past infections that were previously undetected by the traditional algorithm.
- Less labour-intensive but costly.

##### 1.3 Syphilis Rapid Diagnostic Test (Point of Care Test)

- Sensitivity varies between reported studies ranging from 94.5% to 100% and a specificity of 91.5% to 100% in one study,<sup>2</sup> whereas 85% to 98% and a specificity of 93% to 98% in another study.<sup>3</sup>

## 2.0 Limitation Of Tests

### 2.1 Non-Treponemal Tests

- i) False Positive
  - Biological false positive (e.g. autoimmune disease, acute viral infection, recent immunization, HIV infection, elderly, injection drug use, pregnancy and malignancy)
  - Laboratory technical error
- ii) False Negative
  - Early phase of primary syphilis
  - Late latent syphilis
  - Serofast patient
  - Prozone phenomenon (due to high concentration of non-treponemal antibodies)

### 2.2 Treponemal Tests

- i) Unable to distinguish syphilis from endemic treponemes:
  - Yaws: *Treponema Pallidum* Subsp. *Pertenue*
  - Bejel: *Treponema Pallidum* Subsp. *Endemicum*
  - Pinta: *Treponema Pallidum* Subsp. *Carateum*
- ii) Persists for life (85% of patients),<sup>4</sup> hence not an indicator for treatment response.
- iii) Unable to distinguish between current or past infection as the antibodies remain reactive for life.

## 3.0 Syphilis re-infection

As the antibodies from treponemal tests usually remain detectable for life after successful treatment, it is important to monitor for syphilis re-infection by using the non-treponemal titer (RPR).

## 4.0 Neurosyphilis

Further testing is required for persons with clinical signs of neurosyphilis (headache, cognitive dysfunction, difficulty coordinating muscle movements, sensory deficits, meningitis, dementia, or ophthalmic findings), with evidence of active tertiary disease affecting other parts of the body, or with treatment failure. Neurosyphilis is diagnosed with cerebrospinal fluid (CSF) tests

(leukocyte count, protein concentration, or CSF VDRL) in combination with reactive serologic tests and neurologic signs and symptoms.<sup>7</sup>

## 5.0 Laboratory Quality Assurance

It is essential that the quality of syphilis testing is maintained by ensuring internal quality control and external quality assessment program are established. Staff performing the tests should be adequately trained and competent, as well as the standard operating procedure should be developed.

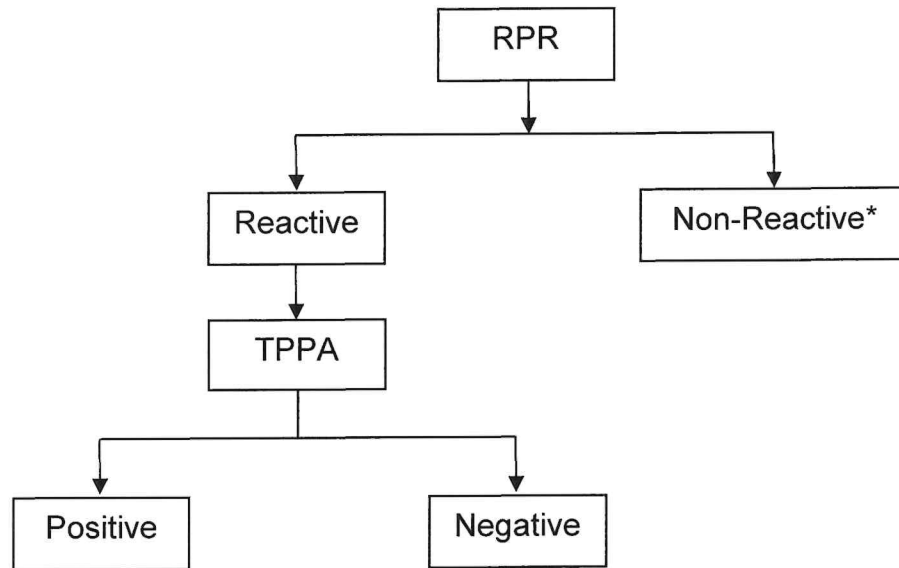
## 6.0 Syphilis Testing Performance

**Table 1: Sensitivity and specificity of syphilis testing according to disease stage.<sup>8</sup>**

TEST	Sensitivity (%) [range] for disease stage				Specificity (%[range])
	Primary	Secondary	Early Latent	Late Latent	
<b>Non-treponemal</b>					
RPR <sup>9</sup>	86 (77-99)	100	98 (95-100)	73	98
VDRL <sup>9</sup>	78 (74-87)	100	96 (88-100)	71 (34-94)	98 (96-99)
<b>Treponemal</b>					
TPPA <sup>10</sup>	88 (86-100)	100	100	94	96 (95-100)
CLIA <sup>11</sup>	98	100	100	100	99
<b>Direct detection</b>					
PCR (lesional smear) <sup>12,13</sup>	90 (80-96)	83 (80-86)			98 (96-100)



**ALGORITHM 1: SYPHILIS TESTING USING 'TRADITIONAL ALGORITHM'**



**Note:**

RPR = Rapid Plasma Reagin

TPPA = *Treponema pallidum* Particle Agglutination

\*In the absence of high-risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely.

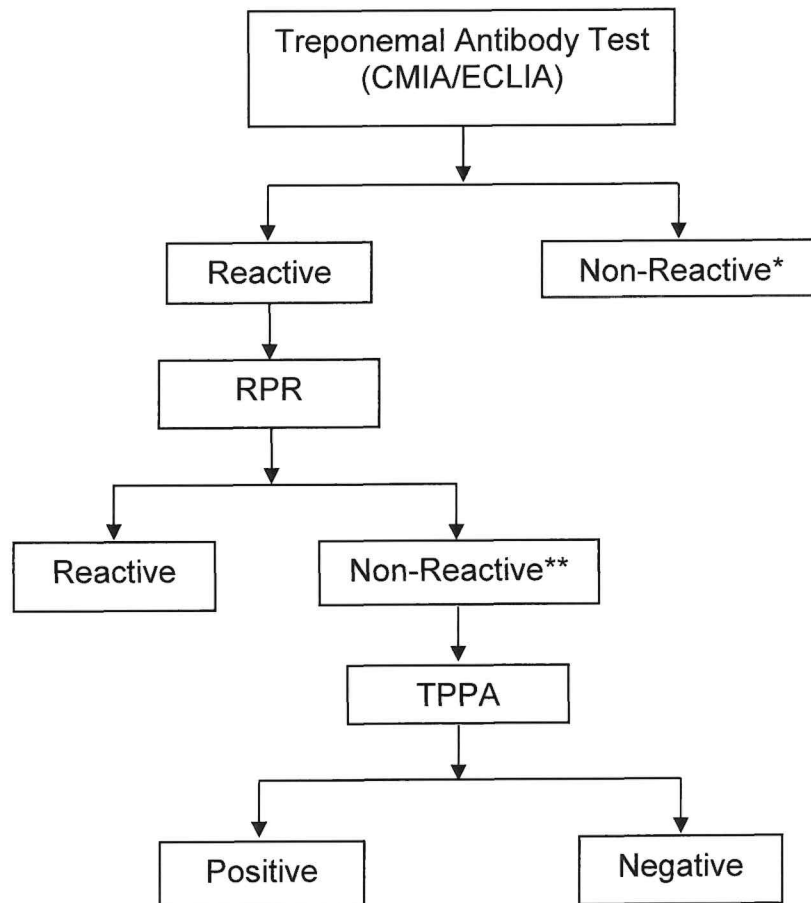
Please correlate with clinical findings.

**LABORATORY INTERPRETATION**

RPR	TPPA	Interpretation
Non-Reactive	N/A	In the absence of high-risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely. Please correlate with clinical findings. Suggest to repeat testing after 2-4 weeks if clinically indicated.
Reactive	Positive	Suggestive of syphilis infection (previously treated or untreated syphilis).
Reactive	Negative	Syphilis infection is unlikely; possible biological false positive. If at risk for syphilis, repeat the test in 2-4 weeks.

N/A = Not applicable

**ALGORITHM 2: SYPHILIS TESTING USING 'REVERSE ALGORITHM'**



**Note:**

CMIA = Chemiluminescence Immunoassay

ECLIA = Electrochemiluminescence Immunoassay

\*In the absence of high-risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely.

Please correlate with clinical findings.

\*\* Check for previous TPPA result. If TPPA is positive, no need to proceed.

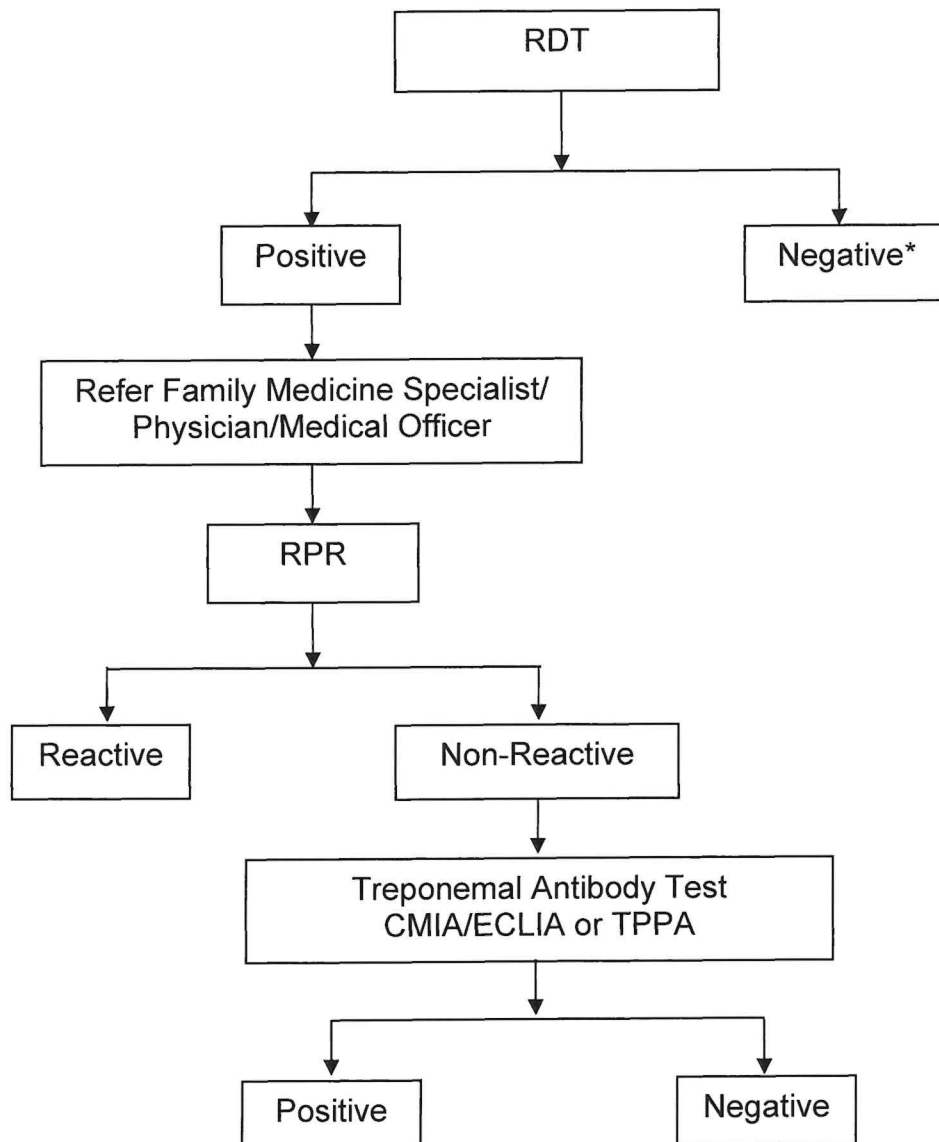
## LABORATORY INTERPRETATION

Treponemal Antibody Test	RPR	TPPA	Interpretation
Non-Reactive	N/A	N/A	In the absence of high risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely. Please correlate with clinical findings. Suggest to repeat testing after 2-4 weeks if clinically indicated.
Reactive	Reactive	N/A	Consistent with syphilis (past or current).
Reactive	Non-Reactive	Positive	Suggestive of syphilis infection (previously treated or untreated syphilis).
Reactive	Non-Reactive	Negative	Syphilis unlikely. If at risk for syphilis, repeat test in 2-4 weeks.

N/A = Not applicable



### ALGORITHM 3 : SYPHILIS TESTING USING 'RAPID DIAGNOSTIC TEST (RDT)'



**Note:**

RDT = Rapid Diagnostic Test

RPR = Rapid Plasma Reagin

CMIA = Chemiluminescence Immunoassay

ECLIA = Electrochemiluminescence Immunoassay

TPPA = *Treponema pallidum* Particle Agglutination

\*In the absence of high-risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely.

Please correlate with clinical findings.

## LABORATORY INTERPRETATION

<b>RDT</b>	<b>RPR</b>	<b>Treponemal Antibody test/ TPPA</b>	<b>Interpretation</b>
Negative	N/A	N/A	In the absence of high risk behaviour/exposure, syphilis is unlikely. Please correlate with clinical findings. Suggest to repeat testing after 2-4 weeks if clinically indicated.
Positive	Reactive	N/A	Consistent with syphilis (past or current).
Positive	Non-Reactive	Positive	Suggestive of syphilis infection (previously treated or untreated syphilis).
Positive	Non-Reactive	Negative	Syphilis unlikely. If at risk for syphilis, repeat test in 2-4 weeks.

N/A = Not applicable

## REFERENCES

1. Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, *et al.* Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: Diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med* 1989;**65**:239–43.
2. Bazzo ML, *et al.* Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. *Sex Transm Infect* 2017;**93**:S46–S50. doi:10.1136/sextrans-2017-053177.
3. WHO Guideline for the treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). WHO, Geneva, Switzerland, WHO 2016.
4. WHO Guideline on Syphilis screening and treatment for pregnant women. WHO, Geneva, Switzerland. [www.who.int/publications/i/item/9789241550093](http://www.who.int/publications/i/item/9789241550093), WHO 2017.
5. Australian Government Department of Health. 2020. Syphilis Laboratory Case Definition (LCD). <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-phln-syphilis.htm>
6. Theel ES, Katz SS, Pillay A. 2020. Molecular and direct detection tests for *Treponema pallidum* subspecies pallidum: a review of the literature, 1964– 2017. *Clin Infect Dis* 71:S4–S12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa176>.
7. Centres for Disease Control and Prevention. Syphilis Diagnosis and Treatment Guidelines 2017.
8. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol.* 2021 Sep 20;**59**(10):e0010021. doi: 10.1128/JCM.00100-21. Epub 2021 May 12. PMID: 33980644; PMCID: PMC8451404.
9. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. 1995. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1–21. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1>.
10. Ratnam S. 2005. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 16:45–51. <https://doi.org/10.1155/2005/597580>.

11. Young H, Pryde J, Duncan L, Dave J. 2009. The Architect Syphilis assay for antibodies to *Treponema pallidum*: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. *Sex Transm Infect* 85:19–23. <https://doi.org/10.1136/sti.2008.031872>.
12. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, Morini JP, Deleuze J, Pantoja C, Bianchi A, Lassau F, Avril MF, Janier M, Dupin N. 2012. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 50:546–552. <https://doi.org/10.1128/JCM.00702-11>.
13. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. 2011. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol* 33:433–460. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181e8b587>.