

TINJAUAN LITERATUR : EFEKTIVITAS *DOXYCYCLINE POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS* (DOXYPEP) SEBAGAI PENCEGAHAN SIFILIS DI TENGAH KEKHAWATIRAN RESISTENSI ANTIMIKROBA

Jovianto Reynold Andika Hidayat^{1*}

Universitas Kristen Krida Wacana¹

*Corresponding Author : jovi_jobs@yahoo.com

ABSTRAK

Insidensi sifilis global yang meningkat menuntut strategi pencegahan yang lebih efektif. Salah satu pendekatan terbaru adalah Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis (DoxyPEP), yaitu konsumsi doxycycline setelah hubungan seksual berisiko. Tinjauan ini bertujuan mengevaluasi efektivitas DoxyPEP dalam pencegahan sifilis dan menelaah implikasinya terhadap resistensi antimikroba (AMR). Literatur relevan diidentifikasi melalui PubMed/MEDLINE, PMC, serta pedoman dari CDC dan WHO, mencakup uji klinis acak terkontrol, studi observasional, dan surveilans molekuler. Hasil dari uji klinis utama (DoxyPEP, DOXYVAC, IPERGAY) menunjukkan bahwa penggunaan DoxyPEP mampu menurunkan insidensi sifilis lebih dari 70% pada laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki dan wanita transpuan. Analisis mikrobiologis dan genomik mengonfirmasi bahwa *Treponema pallidum* tetap sangat rentan terhadap doxycycline, dengan tidak adanya bukti resistensi klinis yang relevan. Namun, kekhawatiran AMR terutama berkaitan dengan seleksi *Neisseria gonorrhoeae* yang resisten dan peningkatan gen resistensi tetrasiklin dalam mikrobioma usus. Oleh karena itu, meskipun DoxyPEP merupakan strategi pencegahan yang efektif dan layak bagi populasi berisiko tinggi, implementasinya harus dilakukan secara hati-hati. DoxyPEP perlu diintegrasikan ke dalam layanan kesehatan seksual komprehensif serta didukung oleh surveilans resistensi antimikroba yang kuat untuk memantau dampak jangka panjangnya.

Kata kunci : doxycycline, DoxyPEP, pencegahan IMS, resistensi antimikroba, sifilis, *treponema pallidum*

ABSTRACT

*The increasing global incidence of syphilis calls for more effective prevention strategies. One of the latest approaches is Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis (DoxyPEP), which involves taking doxycycline after risky sexual intercourse. This review aims to evaluate the effectiveness of DoxyPEP in preventing syphilis and examine its implications for antimicrobial resistance (AMR). Relevant literature was identified through PubMed/MEDLINE, PMC, and guidelines from the CDC and WHO, including randomized controlled trials, observational studies, and molecular surveillance. Results from major clinical trials (DoxyPEP, DOXYVAC, IPERGAY) showed that DoxyPEP use reduced syphilis incidence by more than 70% in men who have sex with men and transgender women. Microbiological and genomic analyses confirm that *Treponema pallidum* remains highly susceptible to doxycycline, with no evidence of clinically relevant resistance. However, AMR concerns mainly relate to the selection of resistant *Neisseria gonorrhoeae* and the increase of tetracycline resistance genes in the gut microbiome. Therefore, although DoxyPEP is an effective and viable prevention strategy for high-risk populations, its implementation must be approached with caution. DoxyPEP needs to be integrated into comprehensive sexual health services and supported by robust antimicrobial resistance surveillance to monitor its long-term impact.*

Keywords : DoxyPEP, syphilis, *treponema pallidum*, doxycycline, antimicrobial resistance, STI prevention

PENDAHULUAN

Sifilis, penyakit sistemik yang disebabkan oleh spiroketa *Treponema pallidum* subspesies *pallidum*, kembali muncul sebagai ancaman kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh

dunia.(Tantalo et al., 2025) Setelah sempat mengalami penurunan, laju infeksi baru telah meningkat secara dramatis dalam dua dekade terakhir, baik di negara berkembang maupun negara maju.(Langelier et al., 2024) Data global memperkirakan jutaan kasus baru setiap tahunnya, dengan beban penyakit yang tidak proporsional pada populasi kunci seperti laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL). (Tantalo et al., 2025) Di Amerika Serikat, misalnya, terjadi peningkatan kasus sifilis primer dan sekunder sebesar 2.140% antara tahun 2000 dan 2020, sebuah statistik yang menggarisbawahi kegagalan strategi pengendalian yang ada.(Tantalo et al., 2025)

Manifestasi klinis sifilis berkembang melalui beberapa tahapan—primer, sekunder, laten, dan tersier—yang jika tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang yang parah (Tantalo et al., 2025). Tahap primer ditandai dengan lesi ulseratif yang tidak nyeri (*chancre*), sementara tahap sekunder dapat bermanifestasi sebagai ruam di seluruh tubuh (Flores et al., 2025). Komplikasi yang paling ditakuti termasuk neurosifilis, sifilis okular yang dapat menyebabkan kebutaan, dan penyakit kardiovaskular pada tahap tersier.(Flores et al., 2025) Selain morbiditas langsung, sifilis secara signifikan meningkatkan risiko penularan dan akuisisi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Papp et al., 2024). Dampak yang paling tragis adalah sifilis kongenital, di mana infeksi ditularkan dari ibu ke janin selama kehamilan, yang dapat mengakibatkan lahir mati, kematian neonatal, atau cacat seumur hidup pada bayi yang baru lahir (WHO, 2016).

Selama beberapa dekade, pilar-pilar pencegahan sifilis dan IMS lainnya berpusat pada intervensi perilaku dan kesehatan masyarakat. Ini termasuk promosi penggunaan kondom yang konsisten dan benar, skrining rutin pada populasi berisiko, edukasi kesehatan seksual, dan pelacakan serta pengobatan pasangan seksual. (WHO, 2016) Dari sisi pengobatan, *benzathine penicillin G* yang diberikan secara intramuskular tetap menjadi terapi lini pertama yang tak tergoyahkan dan direkomendasikan secara universal oleh *World Health Organization* (WHO) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) untuk semua stadium sifilis.(WHO, 2016) Keefektifan penisilin yang berkelanjutan selama lebih dari 60 tahun merupakan anomali dalam dunia resistensi antimikroba (Cameron & Lukehart, 2014). Dalam konteks ini, doxycycline, antibiotik kelas tetrasiklin, secara historis memegang peran penting sebagai terapi alternatif utama untuk pasien sifilis dini yang memiliki alergi penisilin yang terdokumentasi.(WHO, 2023) Kemanjurannya dalam mengobati sifilis telah terbukti, menjadikannya kandidat logis untuk dieksplorasi dalam peran pencegahan (Luetkemeyer et al., 2023).

Menghadapi epidemi sifilis yang terus meningkat dan keterbatasan intervensi perilaku yang ada, komunitas kesehatan global mulai mencari strategi pencegahan biomedis baru. Dari pencarian ini, muncullah konsep *Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis* (DoxyPEP). DoxyPEP adalah strategi di mana individu berisiko tinggi mengonsumsi dosis tunggal 200 mg doxycycline secara oral, idealnya dalam 24 jam dan tidak lebih dari 72 jam setelah melakukan hubungan seksual tanpa kondom, untuk mencegah infeksi IMS bakterial seperti sifilis, klamidia, dan gonore (Luetkemeyer et al., 2023). Kemunculan DoxyPEP menandai pergeseran paradigma dalam pencegahan IMS. Ini bergerak melampaui model penghindaran risiko tradisional menuju pendekatan pengurangan dampak buruk (*harm reduction*) biomedis. Mirip dengan bagaimana *Pre-Exposure Prophylaxis* (PrEP) merevolusi pencegahan HIV, DoxyPEP menawarkan alat yang dikendalikan oleh pengguna (*user-driven*) yang dapat memisahkan aktivitas seksual dari risiko infeksi.(Luetkemeyer et al., 2023) Intervensi ini tidak hanya berpotensi mengurangi insidensi IMS tetapi juga dapat mengurangi kecemasan terkait seks, memerangi stigma, dan pada akhirnya meningkatkan kesejahteraan dan pemberdayaan seksual secara keseluruhan (CDC, 2023b).

Dengan demikian, DoxyPEP harus dipahami bukan hanya sebagai pil, tetapi sebagai komponen dari pendekatan yang lebih holistik dan berpusat pada individu terhadap kesehatan

seksual. Bukti awal dan uji klinis yang muncul dengan cepat menunjukkan bahwa DoxyPEP sangat efektif dalam mengurangi insidensi sifilis dan klamidia (Luetkemeyer et al., 2023). Namun, keberhasilan ini diimbangi oleh kekhawatiran yang signifikan dan sah dari para ahli kesehatan masyarakat dan penyakit menular mengenai dampak jangka panjang dari penggunaan antibiotik spektrum luas secara intermiten namun meluas. Kekhawatiran utama adalah potensi DoxyPEP untuk mendorong evolusi dan penyebaran resistensi antimikroba (AMR), baik pada patogen IMS target maupun pada bakteri komensal "penonton" (*bystander bacteria*) yang menghuni tubuh manusia (Sanchez et al., 2020).

Hal ini menciptakan dilema kesehatan masyarakat yang klasik: bagaimana menyeimbangkan manfaat pencegahan penyakit yang jelas dan segera bagi individu dengan risiko AMR yang lebih abstrak, menyebar, dan berpotensi katastrofik bagi populasi di masa depan. Oleh karena itu, pertanyaan penelitian sentral yang mendasari tinjauan literatur ini adalah: Dengan mempertimbangkan data terkini mengenai resistensi doxycycline pada *Treponema pallidum* dan patogen lainnya, apakah DoxyPEP masih merupakan strategi pilihan yang direkomendasikan untuk pencegahan sifilis pada populasi berisiko tinggi?

Tinjauan ini bertujuan untuk memberikan analisis yang komprehensif dan berbasis bukti untuk menjawab pertanyaan di atas. Tujuan spesifiknya adalah: Mensintesis data efikasi klinis dari uji coba DoxyPEP yang paling relevan untuk pencegahan sifilis. Menganalisis secara kritis bukti terkini mengenai tingkat dan mekanisme resistensi doxycycline pada *Treponema pallidum*. Mengevaluasi dampak "off-target" dari DoxyPEP terhadap ekosistem antimikroba yang lebih luas, termasuk patogen lain dan mikrobioma manusia. Memberikan kesimpulan yang terinformasi mengenai posisi DoxyPEP dalam lanskap pencegahan sifilis saat ini, dengan mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat dan risiko.

METODE

Desain Studi dan Sumber Data

Laporan ini disusun sebagai tinjauan literatur naratif yang komprehensif. Proses pencarian dan seleksi artikel dilakukan secara sistematis untuk memastikan cakupan bukti yang relevan dan terkini. Sumber data utama yang digunakan meliputi basis data elektronik biomedis terkemuka seperti PubMed/MEDLINE dan PubMed Central (PMC), serta mesin pencari akademik Google Scholar. Selain itu, situs web resmi dari organisasi kesehatan masyarakat global dan nasional, terutama Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Amerika Serikat dan World Health Organization (WHO), ditinjau untuk mendapatkan pedoman klinis, laporan surveilans, dan pernyataan kebijakan terbaru.

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan istilah Medical Subject Headings (MeSH) yang relevan. Kombinasi kata kunci yang digunakan antara lain: "*Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis*", "*DoxyPEP*", "*syphilis*", "*Treponema pallidum*", "*doxycycline resistance*", "*tetracycline resistance*", "*antimicrobial resistance*", "*16S rRNA*", "*clinical trial*", "*gut microbiome*", dan "*resistome*". Istilah-istilah ini digunakan dalam berbagai kombinasi untuk memaksimalkan perolehan studi yang relevan.

Ekstraksi dan Sintesis Data

Data dari artikel yang terpilih diekstraksi secara sistematis oleh penulis. Informasi yang dikumpulkan mencakup desain studi, karakteristik populasi, rincian intervensi (dosis dan waktu DoxyPEP), hasil efikasi (misalnya, insidensi sifilis, *hazard ratio*, *relative risk*), data resistensi (prevalensi, mekanisme genetik), dan dampak pada mikrobioma. Data yang diekstraksi kemudian dikelompokkan secara tematis sesuai dengan bagian-bagian utama dari

laporan ini: efikasi klinis, resistensi pada *T. pallidum*, dan dampak antimikroba yang lebih luas. Sintesis data dilakukan secara naratif, di mana temuan dari berbagai studi diintegrasikan untuk membangun argumen yang koheren dan menjawab pertanyaan penelitian utama.

HASIL

Efektivitas Klinis DoxyPEP Dalam Pencegahan Sifilis

Bukti paling kuat yang mendukung DoxyPEP berasal dari serangkaian uji klinis acak terkontrol (RCT) yang dirancang dengan baik, yang secara konsisten menunjukkan pengurangan insidensi sifilis yang dramatis pada populasi berisiko tinggi. Analisis Uji Klinis Acak Terkontrol (RCT) Utama:

Beberapa studi pilar telah menetapkan standar bukti untuk efikasi DoxyPEP.

Studi DoxyPEP (AS, 2020-2022)

Dilakukan di San Francisco dan Seattle, studi label terbuka ini mendaftarkan 501 LSL dan wanita transpuan, yang dibagi menjadi dua kelompok: mereka yang menggunakan PrEP HIV (n=327) dan mereka yang hidup dengan HIV (PLWH, n=174). (Luetkemeyer et al., 2023) Hasilnya sangat signifikan. Pada kelompok pengguna PrEP, insidensi sifilis per kuartal adalah 8.7% di kelompok kontrol (perawatan standar) dibandingkan dengan hanya 1.1% di kelompok DoxyPEP. Ini setara dengan *relative risk* (RR) sebesar 0.13 (95% CI, 0.03 hingga 0.59), yang berarti pengurangan insidensi sebesar 87% (Luetkemeyer et al., 2023). Hasil serupa terlihat pada kelompok PLWH, dengan pengurangan risiko relatif sebesar 77% (Luetkemeyer et al., 2023).

Studi DOXYVAC (Prancis, 2021-2022)

Studi label terbuka ini mendaftarkan 502 LSL yang menggunakan PrEP HIV dan memiliki riwayat IMS bacterial (Luetkemeyer et al., 2023). Intervensi DoxyPEP menunjukkan *adjusted Hazard Ratio* (aHR) untuk sifilis sebesar 0.21 (95% CI, 0.09 hingga 0.47), yang menunjukkan pengurangan risiko akuisisi sifilis sebesar 79% dibandingkan dengan kelompok tanpa PEP (Stamm, 2010).

Studi IPERGAY (Prancis, 2015-2016)

Tabel 1. Ringkasan Uji Klinis Utama DoxyPEP Untuk Pencegahan Sifilis

Nama Studi (Tahun)	Populasi Studi	Jumlah Partisipan (N)	Intervensi	Metrik Efikasi Sifilis atau dengan CI)	Pengurangan Risiko Relatif (%)
DoxyPEP (2022)	LSL & Wanita Transpuan pengguna PrEP	327	Doxycycline 200 mg dalam 72 jam pasca-seks	RR: 0.13 (0.03–0.59)	87%
DoxyPEP (2022)	LSL & Wanita Transpuan dengan HIV	174	Doxycycline 200 mg dalam 72 jam pasca-seks	RR: 0.23 (0.04–1.28)	77%
DOXYVAC (2023)	LSL pengguna PrEP	502	Doxycycline 200 mg dalam 72 jam pasca-seks	aHR: 0.21 (0.09–0.47)	79%
IPERGAY (2018)	LSL pengguna PrEP	232	Doxycycline 200 mg dalam 72 jam pasca-seks	HR: 0.27 (0.07–0.98)	73%

Catatan: RR = *Relative Risk*; HR = *Hazard Ratio*; aHR = *adjusted Hazard Ratio*; CI = *Confidence Interval*.

Meskipun merupakan studi yang lebih awal dan berfungsi sebagai bukti konsep, sub-studi DoxyPEP dari uji coba IPERGAY memberikan sinyal efikasi pertama yang kuat (Bachmann et al., 2024). Pada 232 LSL pengguna PrEP, penggunaan DoxyPEP dikaitkan dengan *Hazard Ratio* (HR) untuk sifilis sebesar 0.27 (95% CI, 0.07 hingga 0.98), yang berarti pengurangan risiko sebesar 73% (Luetkemeyer et al., 2023).

Konsistensi temuan di ketiga RCT besar ini, yang dilakukan di geografi dan populasi yang berbeda, memberikan bukti yang sangat kuat untuk efikasi klinis DoxyPEP terhadap sifilis. Perbedaan yang mencolok dalam efikasi ini jika dibandingkan dengan gonore—di mana efektivitasnya lebih bervariasi dan umumnya lebih rendah (sekitar 50% atau kurang)—menunjukkan adanya kerentanan biologis yang melekat pada *T. pallidum* terhadap doxycycline pada konsentrasi farmakokinetik yang dicapai oleh dosis profilaksis tunggal. Hal ini bukan disebabkan oleh faktor perilaku, melainkan oleh perbedaan mendasar dalam profil resistensi intrinsik antara kedua patogen tersebut.

Dampak pada Tingkat Populasi

Bukti dari dunia nyata (*real-world evidence*) semakin memperkuat temuan RCT. Sebuah analisis interrupted time series di San Francisco mengevaluasi dampak rilis pedoman DoxyPEP di seluruh kota pada Oktober 2022. Dalam 13 bulan setelah implementasi, jumlah kasus sifilis dini yang dilaporkan di antara LSL dan wanita transpuan menurun secara signifikan. Pada akhir periode analisis, kasus sifilis dini yang diamati adalah 51.39% lebih rendah (95% CI, -58.21% hingga -43.46%) dibandingkan dengan jumlah kasus yang diproyeksikan seandainya pedoman tersebut tidak diperkenalkan. Penurunan dramatis ini pada tingkat populasi menunjukkan bahwa efikasi yang diamati dalam uji klinis dapat ditranslasikan menjadi dampak kesehatan masyarakat yang nyata ketika DoxyPEP diterapkan dalam skala yang lebih luas (Spinelli et al., 2018).

Status Terkini Resistensi Doxycycline pada *Treponema Pallidum*

Kekhawatiran utama yang dapat merusak utilitas DoxyPEP adalah munculnya resistensi pada patogen targetnya. Namun, data molekuler dan klinis saat ini secara meyakinkan menunjukkan bahwa *T. pallidum* tetap sangat rentan terhadap doxycycline.

Surveilans Genomik dan Molekuler

Sejumlah studi surveilans molekuler di berbagai belahan dunia secara khusus telah mencari penanda genetik resistensi tetrasiklin pada isolat klinis *T. pallidum*. Resistensi terhadap antibiotik kelas tetrasiklin pada bakteri lain seringkali dimediasi oleh mutasi pada gen 16S rRNA (WHO, 2023). Namun, studi yang meneliti gen ini pada *T. pallidum* secara konsisten memberikan hasil yang melegakan. Sebuah studi di Prancis yang menganalisis 146 sampel dari pasien sifilis dini tidak menemukan satu pun mutasi titik yang diketahui dapat menyebabkan resistensi doxycycline (WHO, 2023). Demikian pula, studi di Italia yang melibatkan 53 kasus dan di Spanyol dengan 62 kasus juga gagal mendeteksi mutasi yang terkait dengan resistensi tetrasiklin (CDC, 2023a). Analisis yang lebih luas terhadap 4,355 genom *Spirochaetales* mendeteksi mutasi transisi pada posisi 965-967 gen 16S rRNA pada 5.6% genom *Treponema spp.*, namun relevansi klinis dari temuan ini pada *T. pallidum* subspecies *pallidum* masih belum jelas dan belum terbukti menyebabkan kegagalan pengobatan (Lyons, & Shanley, 2025).

Temuan ini sangat kontras dengan situasi resistensi makrolida (misalnya, azitromisin). Studi yang sama di Prancis dan Italia menemukan bahwa mutasi pada gen 23S rRNA (khususnya A2058G) yang menyebabkan resistensi makrolida tingkat tinggi sangat lazim, terdeteksi pada 85% hingga 94% isolate (CDC, 2023a). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun *T. pallidum* mampu mengembangkan dan menyebarkan resistensi antibiotik melalui mutasi titik, hal ini tampaknya belum terjadi secara signifikan untuk doxycycline.

Tabel 2. Surveilans Mutasi Genetik Terkait Resistensi Tetrasiklin pada Isolat Klinis *T. Pallidum*

Studi (Penulis, Tahun)	Negara	Jumlah Sampel (N)	Gen Target	Prevalensi Mutasi Terkait Resistensi	Kesimpulan Studi
Grillová et al. (2022)	Prancis	146	16S rRNA	Tidak terdeteksi	Tidak ada bukti resistensi genomik terhadap doxycycline.
G. T. et al. (2018)	Italia	53	16S rRNA	Tidak terdeteksi	Tidak ada mutasi yang diketahui terkait resistensi tetrasiklin ditemukan.
Martin-Ezquerria et al. (2014)	Spanyol	62	16S rRNA	Tidak terdeteksi	Tidak ada mutasi titik yang terdeteksi.

Studi In Vitro dan Penentuan Kerentanan

Penelitian laboratorium lebih lanjut memperkuat gagasan bahwa *T. pallidum* memiliki kerentanan yang tinggi terhadap doxycycline. Sebuah studi penting adalah yang pertama kali menentukan Minimum Inhibitory Concentration (MIC) dan Minimum Bactericidal Concentration (MBC) doxycycline untuk empat strain *T. pallidum* yang berbeda menggunakan sistem kultur in vitro. Studi ini menemukan bahwa MIC berada pada rentang yang sangat rendah, yaitu 0.06 hingga 0.10 µg/ml, dan MBC adalah ≤0.1 µg/ml. Nilai-nilai rendah ini konsisten dengan efikasi klinis doxycycline yang telah lama diamati dalam pengobatan sifilis (Sankaran et al., 2025).

Tabel 3. Kerentanan In Vitro Berbagai Strain *T. Pallidum* terhadap Doxycycline

Strain <i>T. pallidum</i>	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)
Nichols	0.06 - 0.10	≤0.1
SS14	0.06 - 0.10	-
UW231B	0.06 - 0.10	-
UW249B	0.06 - 0.10	-

Catatan: MIC = Minimum Inhibitory Concentration; MBC = Minimum Bactericidal Concentration

Lebih lanjut, sebuah studi yang dirancang untuk menguji apakah resistensi dapat diinduksi secara eksperimental memberikan hasil yang sangat penting (Giacani et al., 2018). Dalam penelitian ini, para ilmuwan memaparkan strain *T. pallidum* SS14 pada konsentrasi doxycycline sub-bakterisidal—cukup rendah untuk tidak membunuh semua bakteri tetapi cukup tinggi untuk memberikan tekanan selektif—baik secara intermiten (meniru DoxyPEP) maupun secara terus-menerus. Hasilnya, bahkan setelah paparan berulang, tidak ada resistensi yang berkembang. Genom bakteri yang dipaparkan tetap identik dengan kontrol, dan MIC doxycycline tidak berubah. Studi ini menunjukkan bahwa *T. pallidum* mungkin memiliki "hambatan genetik" yang tinggi untuk mengembangkan resistensi terhadap doxycycline (Giacani et al., 2018).

Penjelasan yang mungkin untuk fenomena ini terletak pada biologi unik *T. pallidum*. Analisis genomnya menunjukkan bahwa bakteri ini tidak memiliki elemen genetik bergerak seperti plasmid, bakteriofag, atau transposon, yang merupakan mekanisme utama bagi bakteri lain untuk memperoleh dan menyebarkan gen resistensi secara horizontal (Manoharan-Basil et al., 2025). Oleh karena itu, *T. pallidum* tampaknya harus bergantung pada mutasi spontan yang lebih lambat pada target kromosomnya untuk mengembangkan resistensi. Kegagalan untuk menginduksi resistensi di laboratorium dan ketiadaannya di lapangan menunjukkan bahwa mutasi yang diperlukan pada gen 16S rRNA mungkin bersifat letal atau secara signifikan mengurangi kebugaran bakteri, sehingga menciptakan rintangan evolusioner yang sulit diatasi.

Dampak DoxyPEP terhadap Ekosistem Antimikroba yang Lebih Luas

Sementara berita mengenai *T. pallidum* sangat positif, gambaran menjadi lebih kompleks ketika melihat dampak DoxyPEP pada bakteri lain. Di sinilah kekhawatiran AMR yang sebenarnya berada.

Dampak pada *Neisseria gonorrhoeae*

Masalah utama dengan DoxyPEP adalah dampaknya pada gonore. Berbeda dengan sifilis, resistensi terhadap tetrasiklin sudah sangat umum pada isolat *N. gonorrhoeae* di banyak bagian dunia, bahkan sebelum DoxyPEP diperkenalkan secara luas (Edmondson et al., 2020). Penggunaan DoxyPEP tampaknya mempercepat seleksi untuk strain yang sudah resisten ini. Data dari studi DoxyPEP menunjukkan bahwa meskipun DoxyPEP mengurangi insidensi gonore secara keseluruhan, efektivitasnya lebih rendah terhadap strain yang sudah resisten terhadap tetrasiklin (Edmondson et al., 2020). Di San Francisco, setelah pengenalan pedoman DoxyPEP, terjadi peningkatan kasus gonore bulanan yang signifikan dibandingkan dengan proyeksi, menunjukkan kemungkinan seleksi strain resisten pada tingkat populasi (Spinelli et al., 2018). Studi surveilans di Seattle menunjukkan peningkatan dramatis dalam prevalensi resistensi tetrasiklin tingkat tinggi pada *N. gonorrhoeae* yang bertepatan dengan peningkatan penggunaan doxycycline, baik untuk pengobatan klamidia maupun untuk DoxyPEP (EATG, 2025).

Dampak pada Bakteri Komensal dan Mikrobioma

Penggunaan antibiotik spektrum luas seperti doxycycline secara inheren memberikan tekanan selektif tidak hanya pada patogen target tetapi juga pada triliunan bakteri komensal yang menghuni tubuh, terutama di usus dan kulit.

Mikrobioma Usus (Komposisi)

Studi yang menganalisis sampel rektal dari peserta uji coba DoxyPEP memberikan beberapa kepastian. Setelah enam bulan penggunaan DoxyPEP, tidak ada perubahan signifikan yang terdeteksi dalam komposisi taksonomi keseluruhan atau keanekaragaman komunitas bakteri (alfa dan beta diversitas) di usus (Sanchez et al., 2020). Ini menunjukkan bahwa DoxyPEP, ketika digunakan secara intermiten, mungkin tidak menyebabkan disbiosis parah yang terkait dengan penggunaan antibiotik jangka panjang setiap hari (Sanchez et al., 2020).

Resistom Usus (Gen Resistensi)

Namun, temuan yang paling mengkhawatirkan datang dari analisis resistom—kumpulan semua gen resistensi antibiotik (ARG) dalam mikrobioma. Studi yang sama menemukan peningkatan yang signifikan secara statistik dalam proporsi ARG kelas tetrasiklin dalam metagenom (DNA) dan metatranskriptom (RNA, menunjukkan gen yang aktif diekspresikan) dari mikrobioma usus peserta DoxyPEP (Sanchez et al., 2020). Peningkatan ini berkorelasi langsung dengan jumlah dosis DoxyPEP yang dikonsumsi (Chu et al., 2025). Ini secara efektif mengubah usus pengguna DoxyPEP menjadi "waduk" gen resistensi tetrasiklin.

Bakteri Komensal Lain

Analisis pada *Staphylococcus aureus* yang berkoloni di hidung peserta studi DoxyPEP menemukan pola serupa. Penggunaan DoxyPEP dikaitkan dengan penurunan kemungkinan kolonisasi *S. aureus* secara keseluruhan. Namun, di antara individu yang tetap terkolonisasi, prevalensi strain *S. aureus* yang resisten terhadap doxycycline secara signifikan lebih tinggi pada kelompok DoxyPEP (16%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (8%) (Edmondson et al., 2020).

Tabel 4. Pengaruh DoxyPEP terhadap Resistom dan Patogen Non-Target

Organisme/Sistem	Temuan Utama	Implikasi Masyarakat	Klinis/Kesehatan
<i>N. gonorrhoeae</i>	Peningkatan prevalensi strain yang resisten terhadap tetrasiklin; efikasi DoxyPEP lebih rendah terhadap strain ini.	Mempercepat seleksi strain gonore yang sudah resisten; tidak memengaruhi pilihan pengobatan lini pertama saat ini (ceftriaxone) tetapi meningkatkan kekhawatiran tentang ko-resistensi di masa depan.	
<i>S. aureus</i>	Penurunan kolonisasi secara keseluruhan, tetapi peningkatan proporsi strain resisten doxycycline di antara mereka yang tetap terkolonisasi.	Potensi seleksi untuk <i>S. aureus</i> yang resisten; memerlukan pemantauan, terutama untuk MRSA.	
Mikrobioma (Komposisi)	Usus Tidak ada perubahan signifikan dalam keanekaragaman atau komposisi taksonomi setelah 6 bulan penggunaan.	Menunjukkan bahwa penggunaan DoxyPEP secara intermiten mungkin tidak menyebabkan disbiosis usus yang parah dalam jangka pendek.	
Resistom (Resistensi)	Usus (Gen) Peningkatan signifikan dalam proporsi dan ekspresi gen resistensi tetrasiklin; berkorelasi dengan dosis.	Mengubah usus menjadi reservoir gen resistensi, yang berpotensi ditransfer ke patogen lain di masa depan, menciptakan risiko AMR laten.	

Temuan-temuan ini menyoroti konsekuensi yang tak terhindarkan dari tekanan antibiotik. Meskipun komposisi bakteri di usus mungkin tampak stabil, DoxyPEP secara fundamental mengubah potensi genetik komunitas mikroba tersebut. Waduk gen resistensi ini menciptakan potensi transfer horizontal ke patogen lain yang mungkin melewati usus di masa depan, sebuah risiko laten yang sulit diukur tetapi memiliki implikasi serius bagi kesehatan masyarakat jangka panjang.

PEMBAHASAN

Sintesis Temuan: Paradoks DoxyPEP

Poin paling mencolok dari bukti yang ada adalah paradoks DoxyPEP: kesenjangan yang signifikan antara efikasi DoxyPEP yang luar biasa terhadap sifilis dan tingkat resistensi yang dapat diabaikan pada *T. pallidum* itu sendiri. Uji klinis secara konsisten menunjukkan pengurangan risiko sifilis sebesar 70-87%¹, menjadikannya salah satu intervensi pencegahan paling efektif yang tersedia untuk IMS ini. Secara bersamaan, surveilans molekuler yang ekstensif di berbagai benua gagal menemukan bukti resistensi doxycycline yang signifikan secara klinis pada *T. pallidum*.² Kombinasi dari efikasi tinggi dan kerentanan target yang berkelanjutan ini menjadikan DoxyPEP, dari sudut pandang murni farmakodinamik terhadap sifilis, alat yang hampir ideal. Namun, paradoks ini muncul ketika kita mempertimbangkan dampak "off-target" pada bakteri lain, di mana DoxyPEP bertindak sebagai agen selektif yang kuat untuk resistensi.

Dilema Kesehatan Masyarakat: Manfaat Individu vs. Risiko Populasi

Inti dari perdebatan DoxyPEP terletak pada dilema klasik kesehatan masyarakat: menyeimbangkan manfaat yang jelas dan langsung bagi individu dengan risiko yang lebih menyebar, tertunda, dan berpotensi serius bagi populasi. Manfaatnya tidak dapat disangkal. Mencegah satu kasus sifilis berarti mencegah potensi morbiditas jangka panjang yang parah, mengurangi penularan lebih lanjut di komunitas, dan dalam kasus wanita hamil, mencegah tragedi sifilis kongenital (WHO, 2016). Selain itu, DoxyPEP memberikan individu otonomi

dan ketenangan pikiran, yang merupakan komponen penting dari kesehatan seksual holistic (CDC, 2023b).

Di sisi lain, risikonya berpusat pada prinsip ekologi mikroba dan penatagunaan antimikroba (*antimicrobial stewardship*) (Spinelli et al., 2018). Setiap penggunaan antibiotik memberikan tekanan selektif, dan penggunaan DoxyPEP yang meluas secara tak terhindarkan akan memilih strain bakteri yang resisten, tidak hanya pada patogen IMS tetapi juga pada flora komensal yang luas (CDC, 2023b). Peningkatan resistensi tetrasiklin pada *N. gonorrhoeae* adalah contoh paling nyata dari "kerusakan kolateral" ini (EATG, 2025). Meskipun doxycycline bukan lagi pengobatan lini pertama untuk gonore, peningkatan resistensi tetrasiklin dapat menjadi penanda proksi untuk resistensi terhadap antibiotik lain atau membatasi pilihan pengobatan di masa depan jika resistensi terhadap ceftriaxone muncul. Lebih jauh lagi, pengayaan resistom usus dengan gen resistensi tetrasiklin menciptakan "bom waktu" ekologis, di mana gen-gen ini dapat ditransfer ke patogen lain, yang mengancam kegunaan kelas antibiotik penting ini untuk berbagai infeksi di luar IMS (Sanchez et al., 2020).

Tabel 5. Analisis Manfaat vs. Risiko Implementasi DoxyPEP

Aspek Evaluasi	Manfaat (Individu & Kesehatan Masyarakat)	Risiko (Individu & Kesehatan Masyarakat)
Pencegahan Sifilis & Klamidia	Sangat tinggi; pengurangan insidensi >70% pada populasi target. Mencegah komplikasi jangka panjang dan penularan lebih lanjut.	Minimal; efikasi tetap tinggi.
Resistensi <i>T. pallidum</i>	-	Sangat rendah; tidak ada bukti resistensi klinis atau genomik yang signifikan saat ini.
Resistensi <i>N. gonorrhoeae</i>	Efikasi sedang (~50%); mengurangi beberapa kasus.	Tinggi; mempercepat seleksi strain yang sudah resisten terhadap tetrasiklin.
Mikrobioma & Resistom Usus	-	Sedang hingga Tinggi; tidak ada disbiosis parah jangka pendek, tetapi pengayaan gen resistensi tetrasiklin yang signifikan, menciptakan reservoir AMR laten.
Kualitas Hidup Seksual	Tinggi; mengurangi kecemasan, meningkatkan otonomi dan kenikmatan seksual.	Minimal; efek samping gastrointestinal ringan mungkin terjadi.

Pedoman Klinis dan Implementasi yang Bertanggung Jawab

Menavigasi dilema ini memerlukan pendekatan yang bijaksana, yang tercermin dalam pedoman klinis yang baru-baru ini dikeluarkan oleh badan-badan kesehatan masyarakat. Pada Juni 2024, CDC merilis pedoman komprehensif yang merekomendasikan penawaran DoxyPEP kepada LSL dan wanita transpuan yang memiliki riwayat IMS bakterial dalam 12 bulan terakhir (Knodel et al., 2025). Rekomendasi yang ditargetkan secara sempit ini bukanlah suatu kebetulan; ini adalah tindakan penyeimbangan yang disengaja. Dengan memfokuskan intervensi pada populasi dengan insidensi penyakit tertinggi, pedoman ini bertujuan untuk memaksimalkan dampak pencegahan sambil meminimalkan jumlah total antibiotik yang dikonsumsi oleh populasi secara keseluruhan. Ini adalah penerapan praktis dari prinsip penatagunaan antimikroba (*antimicrobial stewardship*) pada tingkat kesehatan masyarakat. Strategi ini secara implisit mengakui risiko AMR tetapi berargumen bahwa beban penyakit sifilis yang sangat tinggi pada populasi ini membenarkan pengambilan risiko tersebut. Ini adalah kalkulasi di mana manfaat yang besar dan terkonsentrasi lebih besar daripada risiko yang lebih menyebar. WHO juga sedang dalam proses mengembangkan pedoman globalnya

sendiri, yang menandakan bahwa perdebatan dan pertimbangan ini terjadi di panggung dunia (WHO, 2025).

Tabel 6. Ringkasan Rekomendasi Kunci dari Pedoman CDC 2024 Untuk DoxyPEP

Komponen	Rekomendasi Spesifik	Rasional & Konteks Implementasi
Populasi Target	LSL dan wanita transpuan dengan riwayat IMS bakterial dalam 12 bulan terakhir.	Memfokuskan pada kelompok dengan beban penyakit tertinggi untuk memaksimalkan efektivitas dan meminimalkan paparan antibiotik yang tidak perlu.
Dosis & Administrasi	200 mg doxycycline diminum sesegera mungkin dalam 72 jam setelah hubungan seks tanpa kondom (maksimal 200 mg/24 jam).	Dosis yang terbukti efektif dalam uji klinis.
Konteks Klinis	Harus ditawarkan sebagai bagian dari layanan kesehatan seksual yang komprehensif.	DoxyPEP bukan solusi tunggal; harus disertai dengan skrining IMS/HIV rutin, konseling, vaksinasi, dan akses ke pengobatan.
Pemantauan	Skrining IMS di semua lokasi paparan dan penilaian kebutuhan DoxyPEP setiap 3-6 bulan.	Memastikan deteksi infeksi baru, memantau kepatuhan, dan secara berkala menilai kembali rasio manfaat-risiko untuk individu.

Kesenjangan Penelitian dan Arah Masa Depan

Meskipun bukti yang ada kuat, beberapa kesenjangan pengetahuan yang penting tetap ada dan harus menjadi prioritas penelitian di masa depan.

Populasi Lain

Data efikasi DoxyPEP hampir secara eksklusif berasal dari studi pada LSL dan wanita transpuan. Sebuah RCT penting pada wanita cisgender di Kenya (studi dPEP) tidak menunjukkan efikasi yang signifikan, kemungkinan besar karena tingkat kepatuhan yang dilaporkan rendah.¹ Kurangnya data ini merupakan kesenjangan yang kritis, dan uji coba lebih lanjut sangat diperlukan untuk menentukan apakah DoxyPEP efektif pada wanita cisgender, pria heteroseksual, dan populasi lainnya sebelum penggunaannya dapat direkomendasikan secara luas di luar kelompok yang saat ini diidentifikasi (Knodel et al., 2025).

Dampak Jangka Panjang

Sebagian besar data yang ada berasal dari studi dengan periode tindak lanjut sekitar 6 hingga 12 bulan. Efek kumulatif dari penggunaan DoxyPEP selama bertahun-tahun atau bahkan puluhan tahun pada resistensi individu dan komunitas, serta pada kesehatan mikrobioma, masih belum diketahui sepenuhnya (CDC, 2023b). Surveilans jangka panjang yang berkelanjutan sangat penting.

Strategi Alternatif

Vaksin Sifilis

Solusi akhir untuk mengendalikan sifilis adalah vaksin yang efektif. Upaya untuk mengembangkan vaksin sifilis telah berlangsung selama beberapa dekade, tetapi terhambat oleh tantangan dalam mengkultur *T. pallidum* secara *in vitro* dan memahami protein permukaan luarnya (Langelier et al., 2024). Meskipun kemajuan terbaru dalam genomik dan proteomik telah menghidupkan kembali harapan, dengan beberapa kandidat vaksin potensial sedang

diselidiki, vaksin yang praktis dan efektif kemungkinan masih bertahun-tahun lagi dari penggunaan klinis (Kojima et al., 2022). Kenyataan ini menggarisbawahi pentingnya alat pencegahan biomedis seperti DoxyPEP sebagai strategi jembatan yang krusial untuk saat ini dan masa mendatang.

KESIMPULAN

Berdasarkan bukti klinis dan mikrobiologis yang tersedia, DoxyPEP terbukti menjadi intervensi yang sangat efektif dalam pencegahan sifilis pada populasi berisiko tinggi. Sejumlah uji klinis acak terkontrol secara konsisten menunjukkan adanya penurunan insidensi sifilis yang signifikan, dan temuan ini turut diperkuat oleh data implementasi di dunia nyata. Kekhawatiran mengenai potensi resistensi pada *Treponema pallidum* saat ini tampak tidak beralasan, karena surveilans molekuler dan studi in vitro menunjukkan bahwa patogen ini masih sangat rentan terhadap doxycycline dan memiliki hambatan genetik yang tinggi dalam mengembangkan resistensi. Dengan demikian, dari sisi efektivitas langsung terhadap sifilis, DoxyPEP tetap menjadi strategi pencegahan yang kuat dan menjanjikan. Meski demikian, penggunaan DoxyPEP tidak dapat dilepaskan dari kerangka penatagunaan antimikroba secara lebih luas. Risiko terbesar yang dihadapi bukanlah pada sifilis itu sendiri, melainkan pada dampak sampingannya, yaitu percepatan munculnya strain *Neisseria gonorrhoeae* yang resisten serta meningkatnya keberagaman gen resistensi tetrasiklin dalam mikrobioma usus. Risiko ini nyata dan menuntut pendekatan implementasi yang hati-hati serta terukur.

Oleh karena itu, DoxyPEP sebaiknya diposisikan sebagai pilihan utama pencegahan sifilis, tetapi hanya untuk kelompok yang benar-benar terdefinisi dan berisiko tinggi, sesuai dengan pedoman CDC. Implementasinya tidak boleh dilakukan sembarangan, melainkan harus menjadi bagian dari kerangka layanan kesehatan seksual yang komprehensif, yang meliputi skrining IMS dan HIV secara berkala, konseling mengenai berbagai pilihan pencegahan, akses cepat terhadap pengobatan bagi infeksi yang terjadi, serta adanya program surveilans resistensi antimikroba yang kuat dan proaktif. Dengan menyeimbangkan manfaat pencegahan yang jelas dengan pengelolaan risiko resistensi antimikroba secara bijaksana, DoxyPEP berpotensi menjadi alat kesehatan masyarakat yang kuat dalam menghadapi epidemi sifilis global yang masih berlangsung.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terimakasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Bachmann, L. H., Barbee, L. A., Chan, P., Reno, H., Workowski, K. A., Hoover, K., Mermin, J., & Mena, L. (2024). *CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024*. *MMWR. Recommendations and Reports*, 73(2), 1–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7302a1>
- Cameron, C. E., & Lukehart, S. A. (2014). *Current status of syphilis vaccine development: Need, challenges, prospects*. *Vaccine*, 32(14), 1602–1609. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.053>
- CDC. (2023a). *Efficacy of Doxycycline as PEP to Prevent Bacterial STIs*. *Centers for Disease Control and Prevention*.

- CDC. (2023b). *Syphilis – CDC fact sheet*. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133600>
- Chu, V. T., Glascock, A., Donnell, D., Grabow, C., Brown, C. E., Ward, R., Love, C., Kalantar, K. L., Cohen, S. E., Cannon, C., Woodworth, M. H., Kelley, C. F., Celum, C., Luetkemeyer, A. F., & Langelier, C. R. (2025). *Impact of doxycycline post-exposure prophylaxis for sexually transmitted infections on the gut microbiome and antimicrobial resistome*. *Nature Medicine*, 31(1), 207–217. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03274-2>
- EATG. (2025). *Promising STI prevention tool linked to antibiotic resistance*. *Eauropean AIDS Treatment Group*. <https://www.eatg.org/hiv-news/promising-sti-prevention-tool-linked-to-antibiotic-resistance/>
- Edmondson, D. G., Wormser, G. P., & Norris, S. J. (2020). *In Vitro Susceptibility of Treponema pallidum subsp. pallidum to Doxycycline*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(10). <https://doi.org/10.1128/AAC.00979-20>
- Flores, J., Davis, A. M., & Hazra, A. (2025). *Doxycycline Postexposure Prophylaxis to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infection*. *Jama*, 333(3), 248–249. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24540>
- Giacani, L., Ciccarese, G., Puga-Salazar, C., Dal Conte, I., Colli, L., Cusini, M., Ramoni, S., Delmonte, S., D'Antuono, A., Gaspari, V., & Drago, F. (2018). *Enhanced Molecular Typing of Treponema pallidum subspecies pallidum Strains From 4 Italian Hospitals Shows Geographical Differences in Strain Type Heterogeneity, Widespread Resistance to Macrolides, and Lack of Mutations Associated With Doxycycline Resist*. *Sexually Transmitted Diseases*, 45(4), 237–242. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000741>
- Knodel, S., Main, L., DeLeon, M., Lamont, A., Edward, J., Gupta, A. K., Noel-Romas, L., Mohammed, S., Tattersall, T., Wong, J., Hull, M., Grennan, T., & Burgener, A. D. (2025). *Impact of doxycycline pre-exposure prophylaxis (doxyPrEP) for sexually transmitted infections on the microbiome of men who have sex with men on HIV PrEP*. *Nature Communications*, 16(1), 6143. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61426-5>
- Kojima, N., Konda, K. A., & Klausner, J. D. (2022). *Notes on syphilis vaccine development*. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952284>
- Langelier, C., Chu, V., Glascock, A., Donnell, D., Grabow, C., Brown, C., Ward, R., Love, C., Kalantar, K., Cohen, S., Cannon, C., Woodworth, M., Kelley, C., Celum, C., & Luetkemeyer, A. (2024). *Doxycycline post-exposure prophylaxis for sexually transmitted infections impacts the gut antimicrobial resistome*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4243341/v1>
- Luetkemeyer, A. F., Donnell, D., Dombrowski, J. C., Cohen, S., Grabow, C., Brown, C. E., Malinski, C., Perkins, R., Nasser, M., Lopez, C., Vittinghoff, E., Buchbinder, S. P., Scott, H., Charlebois, E. D., Havlir, D. V., Soge, O. O., & Celum, C. (2023). *Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections*. *New England Journal of Medicine*, 388(14), 1296–1306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>
- Lyons, F., & Shanley, A. (2025). *Doxycycline post-exposure prophylaxis (doxyPEP): balancing promise and prudence in the prevention of sexually transmitted infections*. *Eurosurveillance*, 30(26). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.26.2500454>
- Manoharan-Basil, S. S., Gestels, Z., Abdellati, S., de Block, T., Vanbaelen, T., De Baetselier, I., & Kenyon, C. (2025). *Putative mutations associated with tetracycline resistance detected in Treponema spp.- an analysis of 4,355 Spirochaetales genomes*. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000963.v3>
- Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). *CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024*. *MMWR. Recommendations and Reports*, 73(1), 1–32. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7301a1>
- Sanchez, A., Mayslich, C., Malet, I., Grange, P., Janier, M., Saule, J., Martinet, P., Robert, J.,

- Moulene, D., Truchetet, F., Pinault, A., Vermersch-Langlin, A., Benhaddou, N., Chanal, J., & Dupin, N. (2020). *Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in Treponema Pallidum Subspecies Pallidum from Patients with Early Syphilis in France*. *Acta Dermato Venereologica*, 100(14), adv00221. <https://doi.org/10.2340/00015555-3589>
- Sankaran, M., Glidden, D. V., Kohn, R. P., Nguyen, T. Q., Bacon, O., Buchbinder, S. P., Gandhi, M., Havlir, D. V., Liebi, C., Luetkemeyer, A. F., Nguyen, J. Q., Roman, J., Scott, H., Torres, T. S., & Cohen, S. E. (2025). *Doxycycline Postexposure Prophylaxis and Sexually Transmitted Infection Trends*. *JAMA Internal Medicine*, 185(3), 266. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.7178>
- Spinelli, M. A., Scott, H., Vittinghoff, E., Liu, A. Y., Coleman, K., Gandhi, M., & Buchbinder, S. P. (2018). *High Interest in Doxycycline for Sexually Transmitted Infection Post-Exposure Prophylaxis (Doxy-PEP) in a Multi-city Survey of Men Having Sex With Men (MSM) Using a Social-Networking App*. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(suppl_1), S672–S673. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1925>
- Stamm, L. V. (2010). *Global Challenge of Antibiotic-Resistant Treponema pallidum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(2), 583–589. <https://doi.org/10.1128/AAC.01095-09>
- Tantalo, L. C., Luetkemeyer, A. F., Lieberman, N. A. P., Nunley, B. E., Avendaño, C., Greninger, A. L., Celum, C., & Giacani, L. (2025). *In Vitro Exposure of Treponema pallidum to Subbactericidal Doxycycline Did Not Induce Resistance: Implications for Doxycycline Postexposure Prophylaxis*. *The Journal of Infectious Diseases*, 231(3), 729–733. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae381>
- WHO. (2016). *WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis)*. [https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-treatment-of-treponema-pallidum-\(syphilis\)](https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-treatment-of-treponema-pallidum-(syphilis))
- WHO. (2023). *Syphilis*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>
- WHO. (2025). *WHO announces the development of recommendations on doxycycline prophylaxis for the prevention of sexually transmitted infections*. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/28-05-2025-who-announces-the-development-of-recommendations-on-doxycycline-prophylaxis-for-the-prevention-of-sexually-transmitted-infections>