

HIV/AIDS Hastalarında Sifilis Koinfeksiyonu Seroprevalansı ve Risk Faktörleri

Seroprevalence and Risk Factors in HIV/AIDS Patients Coinfected With Syphilis

Figen Sarıgül , Ülkü Üser , Nefise Öztoprak 

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: HIV enfeksiyonu ve sifilis birlikteliği son yıllarda özellikle erkekler arasında seksle bulaşma sonucunda artış göstermektedir. Kliniğimizde takip edilen hastalar arasında HIV/sifilis koinfeksiyonu sıklığını, risk faktörlerini, bu hastalıkların kontrolü amacıyla inceledik.

Yöntemler: Haziran 2015-Ağustos 2018 tarihleri arasında izlenen toplam 384 HIV ile infekte hastanın, yaş, cinsiyet, milliyet, evlilik durumu, eğitim düzeyi, HIV ve sifilis bulaşma yolları gibi sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra CD4 T lenfosit sayısı, HIV viral yükü, yarı kantitatif "rapid plasma reagin" ve *Treponema pallidum* hemaglutinasyon essey testleri gibi laboratuvar parametreleri incelendi.

Bulgular: 384 HIV ile infekte hastadan 97 (%25)'si sifilis koinfeksiyonu tanısı aldı. HIV ile infekte olanların %85'i erkekti; HIV/sifilis koinfeksiyonu olanların ise %93'ü erkekti ($p=0.023$). Muhtemel bulaşma yolunu, HIV enfeksiyonu olanlarda %41 heteroseksüel, %34 homoseksüel ilişki; HIV/sifilis koinfeksiyonu olanlarda ise %37 heteroseksüel, %55 homoseksüel ilişki oluşturdu ($p=0.000$).

Sonuçlar: HIV ile infekte hastalarda sifilis taramasının; sifilisle infekte hastalarda ise HIV taramasının yapılması gerekmektedir. HIV/sifilis koinfeksiyonunda özellikle homoseksüel ilişki bir risk faktörüdür. İleri yaşlarda da sifilis görülme riski yüksek olduğundan, erken tanı konulması ve bulaşmanın engellenmesi için, HIV ve sifilis taramaları tüm yaş gruplarında artırılmalıdır.

Klinik Dergisi 2019; 32(2): 161-4.

Anahtar Sözcükler: HIV, sifilis, koinfeksiyon, seroepidemiolojik çalışmalar.

Abstract

Objective: Coinfection of HIV and syphilis, especially in men who have sex with men has been increasing all over the world in recent years. We evaluated the seroprevalence of HIV/syphilis coinfections in patients followed by our clinic for the control of these diseases.

Methods: A total of 384 HIV-infected patients followed between June 2015 and August 2018, and their sociodemographic characteristics such as age, gender, nationality, marital status, educational level, HIV and syphilis transmission routes, laboratory parameters such as CD4 T lymphocyte count, HIV viral load, semiquantitative rapid plasma reagin and *Treponema pallidum* hemagglutination assay were evaluated.

Results: Of 384 HIV-infected patients, 97 (25%) were diagnosed with syphilis coinfection. 85% of the infected with HIV were male, and 93% of those with HIV/syphilis coinfection were male ($p=0.023$). Among those with HIV infection 40% had heterosexual intercourse, 34% had homosexual intercourse, those with HIV/syphilis coinfection had 37% heterosexual intercourse and 55% homosexual intercourse ($p=0.000$).

Conclusions: Syphilis screening should be performed in HIV-infected patients and screening for HIV should be performed in syphilis patients. Homosexual intercourse is a risk factor especially in HIV/syphilis coinfection. The risk of syphilis is also high in older ages and therefore increasing the screening of HIV and syphilis in all age groups is necessary for early diagnosis and prevention of transmission.

Klinik Dergisi 2019; 32(2): 161-4.

Key Words: HIV, syphilis, coinfection, seroepidemiologic studies.

ORCID iDs of the authors: F.S. 0000-0001-8646-2203; Ü.Ü. 0000-0001-7966-3234; N.Ö. 0000-0003-3520-6132

Cite this article as: Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. [Seroprevalence and risk factors in HIV/AIDS patients coinfecting with syphilis]. *Klinik Derg.* 2019; 32(2): 161-4. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Figen Sarıgül, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muratpaşa, Antalya, Türkiye

E-posta/E-mail: drfigensarigul@yahoo.com.tr

(Geliş / Received: 12 Ekim / October 2018; Kabul / Accepted: 10 Şubat / February 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.35

Giriş

Treponema pallidum ve insan immün yetmezlik virusu (HIV), benzer bulaşma yollarına sahiptir (1). Korunmasız cinsel ilişki, anneden bebeğe vertikal geçiş, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kanla temas etmiş aletlerin ortak kullanımı, sifilis ve HIV enfeksiyonunun ana bulaşma yollarıdır (2). HIV/sifilis koinfeksiyonu, bir yandan sifilise bağlı genital/oral lezyonların varlığıyla HIV bulaşma riskini artırırken, bir yandan da viral yükün artışına ve CD4 T lenfosit sayısının düşüşüne sebep olur. Ayrıca, HIV enfeksiyonuna bağlı olarak hücrel ve humoral immünitenin azalması sonucunda, inkübasyon süresinin kısalması, lezyonların sayısı daha fazla olması ve atipik lezyonların görülmesi gibi sifilisin doğal seyri ve klinik görünümünde değişiklikler olabilir (3).

HIV enfeksiyonu ve sifilisin birlikteliği, son yıllarda özellikle erkeklerle seks yapan erkek (ESE)'lere bağlı olarak tüm dünyada artış göstermektedir (4,5). Ülkemizde HIV ve sifilis de bildirim zorunlu hastalık grubunda yer almasına rağmen özellikle sifilisi hastaların hastaneye başvuru sıklığındaki düşüklük ve en önemlisi de bildirim sisteminin iyi çalışmaması gibi olası nedenlerden dolayı hastalıkların gerçek sıklığını tahmin etmek güçtür. Çoğu ülkede 2010'dan bu yana yeni HIV enfeksiyonu sayısında azalma sağlanmasına rağmen Türkiye'de HIV epidemisinin etkinliğini artırmasıyla, sifilisin tüm formlarında bir artış beklenmeli ve hazırlıklı olunmalıdır (6,7). Bu nedenle ülkemize ait epidemiyolojik verilerin iyi bilinmesi, tanı ve tedavinin yanında, korunma ve kontrol stratejilerinin de geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Ülkemizde HIV enfeksiyonu son yıllarda ESE'ler arasında artış göstermektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985-2017 yıllarında görülen 21520 olgu arasında homoseksüel ilişkiyle bulaşma oranı %14.4 şeklindedir (7).

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının surveyansında HIV/sifilis koinfeksiyonu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada biz HIV enfeksiyonu sıklığının son yıllarda hızlı şekilde arttığı Antalya ilinde kliniğimizde takip edilen HIV/sifilis koinfeksiyonu sıklığını ve risk faktörlerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmada, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2015-Ağustos 2018 tarihleri arasında izlenen 18 yaş üzerindeki toplam 384 HIV ile enfekte hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın etik onayı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından yapıldı (Karar No: 8/01).

HIV enfeksiyonu tanısı laboratuvar sonuçları ve klinik göstergeler esas alınarak, European AIDS Clinical Society Kılavuzu (8)'na göre, sifilis tanısı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sınıflandırmasına göre konuldu (1).

Hastalar, yaş, cinsiyet, milliyet, evlilik durumu, eğitim düzeyi, HIV ve sifilis bulaşma yolları gibi sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra CD4 T lenfosit sayısı, HIV viral yükü, yarı kantitatif "rapid plasma reagin" (RPR) ve *Treponema pallidum* hemaglutinasyon essey (TPHA) sonuçları gibi laboratuvar parametreleri incelendi. CD4 T lenfosit sayısı eşiği 350 hücre/mm³ olarak seçildi. CD4 T lenfosit sayısı 350/mm³ altında olan veya CD4 hücre sayısından bağımsız olarak AIDS

tanımlayıcı bir olayla başvuran hastalar geç tanımlanan olgu olarak kabul edildi (9).

Plazma örneklerinde HIV antikorları 4. nesil HIV 1-2 Ab/Ag enzyme-linked immunoassay (AxSym, Abbott Laboratuvarları, IL, ABD) kiti ve Cobas E 601 Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazı kullanılarak tanımlandı ve pozitif sonuç alındığında test tekrarlandı. Anti-HIV antikor doğru- laması için HIV-1 LIA (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) kullanıldı. HIV-1 RNA kantitasyonu, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu tekniğiyle gerçekleştirildi.

İstatistiksel yöntem: Bağımsız örneklem için t-testi kullanılarak, HIV enfeksiyonu ve sifilis koinfeksiyonu olan ve olmayan iki gruptaki hastaların özelliklerinin ortalamalarının farklarının eşitliği test edilmiştir. Burada test edilen hipotez, iki grubun ortalamalarının farkının 0'a eşit olduğudur.

Bulgular

Toplam 384 hasta HIV enfeksiyonu ile takip edildi ve 97 (%25) hasta sifilis koinfeksiyonu tanısıyla incelendi. Ortalama HIV enfeksiyonu yaşı 37 (18-76 yaş arası), HIV /sifilis koinfeksiyonu olanlarda ise ortalama yaş 41 (18-82 yaş arası) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). HIV ile enfekte olanların %85'i erkekti; HIV/sifilis koinfeksiyonu olanların ise %93'ü erkekti ($p=0.023$). Muhtemel bulaşma yolunu, HIV enfeksiyonu olanlarda %41 heteroseksüel, %34 homoseksüel ilişki; HIV/sifilis koinfeksiyonu olanlarda ise %37 heteroseksüel, %55 homoseksüel ilişki oluşturdu ($p=0.000$). ESE'lerde HIV/sifilis koinfeksiyonu diğer gruba göre daha yüksekti. Bulaşma yolu bilinmeyenlerin oranı HIV ile enfekte olanlar için %25, HIV/sifilis koinfeksiyonu olanlar için %8 idi ($p=0.001$). Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Doksan yedi HIV/sifilis koinfeksiyonu olan hastanın, 91'inin RPR ve TPHA testleri pozitif ve altı hastada RPR negatif fakat TPHA pozitif. RPR, 15 hastada 1:2, 22 hastada 1:4, 23 hastada 1:8, 16 hastada 1:16 ve 21 hastada 1:32 titrede pozitif olarak saptandı. RPR-negatif TPHA-pozitif olan altı hastanın, beşi daha önce sifilis tedavisi almıştı. On iki hasta sekonder sifilis evresinin cilt bulgularıyla başvurdu. Nörolojik bulgularla başvuran iki hasta nörosifilis tanısıyla takip ve tedavi edildi. On hastaya klinik şikayet olmasa da RPR \geq 1:32 ve CD4 T lenfosit sayısı \leq 350 hücre/mm³ olduğu için, International Union Against Sexually Transmitted Infections (10) önerileri doğrultusunda lomber ponksiyon yapıldı ve iki hasta daha asemptomatik nörosifilis tanısı alarak tedavi edildi. Daha önce sifilis tedavisi olan RPR-negatif TPHA-pozitif beş hasta dışında 90 hasta benzatin penisilin, penisilin alerjisi olan iki hasta doksisisiklinle tedavi edildi.

İrdeleme

Son üç yılda kliniğimize başvuran yeni tanı alan HIV enfeksiyonu hastalarında sifilis koinfeksiyonu görülme sıklığı %25 idi. Türkiye'de kısıtlı sayıdaki çalışmalara göre HIV/sifilis koinfeksiyonu %1.4-12.9 arasında bulunmaktadır (11-13). Yine sosyal, kültürel ve ekonomik değişiklikler olmasına rağmen farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda yeni tanı alan HIV enfeksiyonu olan hastalarda sifilis görülme sıklığı, İran'da %5.3, Yunanistan'da %5.2, Mexico City'de %25 olarak bildirilmiştir

Tablo 1. HIV/AIDS Hastalarında Sifilis Koinfeksiyonu Olan ve Olmayanların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Özellikler	Sifilis Koinfeksiyonu		p
	Var (n=97) Sayı (%)	Yok (n=287) Sayı (%)	
Cinsiyet			
Kadın	6 (7)	44 (15)	0.023
Erkek	91 (93)	243 (85)	0.023
Yaş*	41 (18-82)	37 (18-76)	0.004
Yaş grupları			
18-24	9 (9)	37 (13)	0.437
25-34	25 (26)	103 (36)	0.068
35-44	28 (29)	74 (26)	0.649
45-54	16 (17)	42 (15)	0.510
55-64	9 (9)	21 (7)	0.776
>65	10 (10)	10 (3)	0.001
Milliyet			
Türk	90 (96)	263 (94)	0.502
Diğer†	7 (4)	24 (6)	
Sosyoekonomik durum			
Çalışan	61 (64)	199 (72)	0.146
İşsiz	16 (16)	55 (18)	0.660
Öğrenci	6 (5)	17 (5)	0.990
Emekli	14 (15)	16 (5)	0.002
Eğitim durumu			
İlkokul	31 (32)	72 (25)	0.310
Ortaokul	2 (3)	20 (7)	0.139
Lise	22 (23)	75 (26)	0.320
Üniversite	22 (23)	87 (30)	0.127
Bilinmiyor	20 (19)	33 (12)	0.055
Medeni durum			
Evli	34 (35)	110 (38)	0.491
Bekar	58 (60)	163 (57)	0.589
Boşanmış	5 (5)	14 (5)	0.764
Bulaşma yolu			
Heteroseksüel ilişki	36 (37)	117 (41)	0.511
Homoseksüel ilişki	53 (55)	98 (34)	0.000
Bilinmiyor	8 (8)	72 (25)	0.001
Homoseksüel (yaş)*	35 (18-82)	32 (18-55)	0.065
Kötü alışkanlıklar			
Sigara	42 (53)	142 (58)	0.412
Alkol	27 (28)	85 (30)	0.860
Bazal HIV-1 RNA (kopya/ml)*	1.1x10 ⁶ (58-6.7x10 ¹⁰)	5.1x10 ⁶ (85-1x10 ¹⁰)	0.581
Bazal CD4 T lenfosit (hücre/mm³)*	388 (5-810)	379 (0-1400)	0.764
CD4 T lenfosit <350/mm³	37 (49)	122 (49)	0.896
RPR*	1:16 (1:2-1:64)	-	-
TPHA*	1:320 (1:80-1:640)	-	-
Sifilis evresi			
Primer	8 (8)	-	-
Sekonder	12 (12)	-	-
Latent	57 (57)	-	-

*Ortalama (minimum-maksimum).

†Romanya, Kırgızistan, İngiltere, Rusya, Türkmenistan, İran, Kenya, Bulgaristan.

(14-16). Ülkemizde 2018 yılında 16 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmada HIV/sifilis koinfeksiyonu sıklığı %8 olarak tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamız da diğer çalışmalarda olduğu gibi HIV enfeksiyonu görülenerde sifilis enfeksiyonu sıklığının arttığını göstermektedir. Dolayısıyla bizim verilerimiz HIV enfeksiyonu saptananlarda sifilis ve sifilis saptananlarda da HIV testi yapılması gerekliliğini desteklemektedir.

HIV/sifilis koinfeksiyonu olanların HIV enfeksiyonu olanlara göre erkeklerde görülme oranı daha fazlaydı (%93'e %85). Her iki grupta da 25-44 yaş aralığında yoğunluğun arttığı ama ilginç olarak HIV/sifilis koinfeksiyonunun diğer gruba göre 65 yaş üzerinde daha yoğun olduğu görüldü. HIV/sifilis koinfeksiyonu olanlar arasında emekli olmuş hastaların, yalnız HIV enfeksiyonu olanlara göre yüksek olduğu saptandı (%15'e %5). Homoseksüel bulaşmanın HIV/sifilis koinfeksiyonu grubunda daha yüksek olduğu görüldü (%55'e %34). HIV enfeksiyonu olanlarda ise heteroseksüel bulaşmanın anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu saptandı (%41'e %37). Ülkemizde resmi verilere göre 1985-2017 yıllarında görülen 21 520 olgudan 10 451 (%48.6)'inde bulaşma yolunun bilinmediği bildirilmektedir (7). Bu oldukça yüksek bir rakamdır; bizim klinik gözlemlerimize göre çoğu hasta cinsel yönelimini söylememe eğilimindedir ve bunların birçoğu biseksüel ilişki yaşayanlardır. Bizim çalışmamızda bilinmeyen bulaşma oranı yalnız HIV ile enfekte olanlarda daha yüksek saptanmıştır (%25'e %8). Orta Avrupa'da, ESE'ler arasında yeni HIV enfeksiyonu tanılarının sayısının en fazla arttığı ülke, 10 kat artışla Türkiye olmuştur (18). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bu gruptaki hastaların oranının her geçen yıl arttığı dikkati çekmektedir (19,20). Diğer yandan Aydın ve arkadaşları (13)'nin çalışmasında HIV/sifilis koinfeksiyonu olanlarda ESE'lerin oranı %21.3 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %55 olarak bulunmuştur. CDC (1) 2017 yılı ve European Centre for Disease Prevention and Control (21) 2016 yılı verilerine göre ESE'lerde HIV ve sifilis koinfeksiyonu prevalansının arttığını bildirmiştir. ESE'ler arasında bulaşmanın artış sebebi, birden fazla cinsel partnere sahip olma, kondom kullanımının azlığı, internet ya da akıllı telefonlardaki uygulamalarla partner bulmanın yaygınlığı ve kolaylığı ve cinsel performans artırıcı uyarıcı ve ilaçların kullanımınıdır. Ayrıca HIV ile enfekte bireylerde sifilisin artış sebeplerinden biri oral seksle sifilisin bulaşmasının artmasıdır (22,23) Bizim çalışmamızda her iki grupta ESE'lerin yaş ortalamaları 35 ve 32 olarak bulunmakla birlikte yeni tanı alan genç 18-24 yaş arası gençlerde homoseksüel ilişkiyle bulaşmanın yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda yüksek seroprevalansın nedeni diğer yüksek prevalansa sahip ülkelerde olduğu gibi ESE'lerin yüksek oranda olmasındandı. HIV/sifilis koinfeksiyonu olan ve olmayan hastaların büyük çoğunluğu bekarı (%60'e %57). Bekar ve yalnız olmanın, daha çok cinsel partnere sahip olmakla ilişkili olabileceği, bu nedenle cinsel yolla bulaşan hastalıkların bu grupta daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24).

Sifilisin erken dönemdeyken, HIV hastalarında CD4 T lenfosit sayısını düşürdüğü, HIV viral yükünü artırdığı gösterilmiştir (25). Bizim çalışmamızda gerek CD4 T lenfosit sayısı gerekse HIV RNA düzeylerinde iki grup arasında bir fark saptanmadı ki bu durum hastalarımızın çoğunluğunun erken dönem sifilis olmamasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda, CD4 T hücre sayısı ≤ 350 hücre/mm³ olan geç tanı almış hastaların, iki grup arasında bir farklılık göstermeksizin, %49 gibi yüksek bir oranda yer aldığını saptadık. Hastalarımızın yaklaşık yarısı geç dönemde başvurmuştu. Bu durum, HIV ve sifilis tarama yöntemlerinin artırılmasının her iki hastalığın da erken tanısı için gerekli olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, HIV ile infekte hastalarda sifilis, sifilisle infekte hastalarda HIV taraması yapılması gerektiği, özellikle HIV/sifilis koinfeksiyonunda homoseksüel ilişkiyle bulaşmanın bir risk faktörü olduğu, ilerlemiş yaşlarda da sifilis görülme riskinin yüksek olduğu, dolayısıyla erken tanı konulması ve bulaşmanın engellenmesi için tüm yaş gruplarında HIV ve sifilis taramalarının artırılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Aysun Aygun'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017* [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018 [erişim 1 Şubat 2019]. <https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm>.
- Global HIV Strategic Information Working Group. *Biobehavioral Survey Guidelines for Populations at Risk for HIV*. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Souza CF, Bornhausen-Demarch E, Prata AG, et al. Syphilis, leprosy, and human immunodeficiency virus coinfection: a challenging diagnosis. *Cutis*. 2013; 92(2):71-6.
- Zhou Y, Li D, Lu D, Ruan Y, Qi X, Gao G. Prevalence of HIV and syphilis infection among men who have sex with men in China: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 620431. [CrossRef]
- Said MA, German D, Flynn C, Linton SL, Blythe D, Cooley LA, et al. Uptake of testing for HIV and syphilis among men who have sex with men in Baltimore, Maryland: 2004-2011. *AIDS Behav*. 2015; 19(11): 2036-43. [CrossRef]
- UNAIDS Data 2017 [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [erişim 1 Şubat 2019]. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
- Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. HIV-AIDS İstatistik [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 1 Şubat 2019]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-h%C4%B1v-aids-istatistik.html>.
- European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 9.0. October 2017 [Internet]. Paris: EACS [erişim 1 Şubat 2019]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
- Limb M. More routine HIV testing is needed to reduce late diagnoses, says public health agency. *BMJ*. 2011; 343: d7794. [CrossRef]
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European Guideline on the Management of Syphilis [Internet]. UK: International Union Against Sexually Transmitted Infections [erişim 1 Şubat 2019] <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>.
- Sayan M, Sargin F, İnan D, et al. HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(1): 26-31. [CrossRef]
- Sayan M, Willke A, Özgüneş N, Sargin F. HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naive HIV-1 infected individuals in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2013; 66(4): 306-11. [CrossRef]
- Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. *Cent Eur J Public Health*. 2015; 23(1): 65-8. [CrossRef]
- Badie BM, Yavari Z, Esmaeeli S, et al. Prevalence survey of infection with *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in Tehran. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(4): 334-6. [CrossRef]
- Tsachouridou O, Skoura L, Christaki E, et al. Syphilis on the rise: a prolonged syphilis outbreak among HIV- infected patients in Northern Greece. *Germes*. 2016; 6(3): 83-90. [CrossRef]
- Mata-Marín JA, Sandoval-Sánchez JJ, Huerta-García G, et al. Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. *Int J STD AIDS*. 2015; 26(2): 81-5. [CrossRef]
- Sargül F, Sayan M, İnan D, et al. Concomitant syphilis infection in patients with diagnosed HIV/AIDS: a retrospective multicentre study [Abstract]. In: *Abstracts of HIV Glasgow 2018* (28–31 October 2018, Glasgow, UK). Geneva: International AIDS Society, 2018: 101-2.
- Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J Virus Erad*. 2016; 2(3): 156-61.
- Erdinç FŞ, Dokuzoğuz B, Ünal S, et al. Changing trends in the epidemiology of Turkey [Abstract]. In: *30th IUSTI Europe Conference* (15-17 September 2016, Budapest, Hungary) *Abstract Book*. UK: International Union Against Sexually Transmitted Infections, 2016: 115-6.
- Dokuzoguz B, Korten V, Gökengin D, et al. Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012 [Abstract]. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(3): 19595. [CrossRef]
- Syphilis - Annual Epidemiological Report for 2016 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control [erişim 1 Şubat 2019]. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2016>.
- Brito MO, Hodge D, Donastorg Y, Khosla S, Lerebours L, Pope Z. Risk behaviours and prevalence of sexually transmitted infections and HIV in a group of Dominican gay men, other men who have sex with men and transgender women. *BMJ Open*. 2015; 5(4): e007747. [CrossRef]
- Mohammed H, Mitchell H, Sile B, Duffell S, Nardone A, Hughes G. Increase in sexually transmitted infections among men who have sex with men. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(1): 88-91. [CrossRef]
- Forsyth AD, Valdiserri RO. A state-level analysis of social and structural factors and HIV outcomes among men who have sex with men in the United States. *AIDS Educ Prev*. 2015; 27(6): 493-504. [CrossRef]
- Kotsafti O, Pappazos V, Kourkounti S, et al. Early syphilis affects markers of HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2016; 27(9): 739-45. [CrossRef]