

HIV ile Enfekte Bireylerde Sifilis Koenfeksiyonu

Syphilis Co-infection in HIV-Infected Individuals

Ahmet ŞAHİN¹, Selda ASLAN¹, Esin DOĞANTEKİN², Akif DOĞANTEKİN³

¹ Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

² Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

³ Gaziantep Emek Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: HIV ve *Treponema pallidum* ortak bulaş yolları olan ve günümüzde seroprevalansı giderek artan mikroorganizmalardır. Çalışmamızda HIV pozitif hasta grubunda sifilis koenfeksiyonu seroprevalansını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza ilimiz birinci basamak sağlık kuruluşlarının verileri dahil edildi. Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında doğrulaması yapılmış HIV pozitif hastalarda “Venereal Disease Research Laboratory” (VDRL) ve “*Treponema pallidum* hemagglütinasyon” (TPHA) testlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Sifilis tamsı konulurken konvansiyonel algoritma yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Toplam 344.067 hastadan anti HIV testi istendi. Doğrulama sonucunda 30'u erkek, 14'ü kadın 44 hastada HIV enfeksiyonu tespit edildi. HIV pozitif hastaların dokuzu erkek, ikisi kadın 11 (%25) hastada sifilis koenfeksiyonu saptandı. Dokuz erkek hastanın beşi (%55.5) erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) olguları idi. Genel olarak 12 ESE olgusunun beşinde (%41.6) sifilis saptandı. Onsekiz ESE olmayan olgunun ise dördünde (%22.2) koenfeksiyon görüldü. Erkek cinsiyet ve ESE olgularında koenfeksiyon daha yüksek oranda görüldü.

Sonuç: HIV enfeksiyonu ve sifilis olguları her geçen yıl ülkemizde artmaktadır. HIV pozitif hastalarda sifilisi, sifilisi olanlarda HIV enfeksiyonunu taramak koenfeksiyonları saptamaya katkıda bulunacaktır. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu saptanmıştır. Ortak bulaş yollarının cinsel ilişki olması nedeni ile cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgi düzeyindeki artış, bu hastalıkların seroprevalansının azalmasına yardımcı olacaktır. Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki tarama faaliyetleri son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: ESE, HIV, Koenfeksiyon, Sifilis

Abstract

Objective: HIV and *Treponema pallidum* are microorganisms that have common transmission routes and their seroprevalence is increasing. In our study, we aimed to assessment the seroprevalence of syphilis co-infection in the HIV positive patient group.

Material and Methods: The data of primary health care institutions in our province were included in our study. The results of the “Venereal Disease Research Laboratory” (VDRL) and “*Treponema pallidum* hemagglutination” (TPHA) tests were evaluated in HIV-positive patients who were confirmed between January 2019 and December 2022 retrospectively. Conventional algorithm method was used while diagnosing syphilis.

Results: In total, anti HIV was performed to 344067 patients. After confirmation, HIV infection was detected in 44 patients, 30 male and 14 female. Syphilis co-infection was detected in 11 (25%) patients, nine male and two female, of HIV-positive patients. Five (55.5%) of nine male patients were men who have sex with men (MSM). In general, syphilis was found in five (41.6%) of 12 MSM cases. Syphilis co-infection was observed in four (22.2%) of 18 patients without MSM. Male gender and MSM were risk factors for co-infection.

Conclusion: HIV infection and syphilis cases are increasing every year in our country. Screening for syphilis in HIV-positive patients and HIV infection in those with syphilis will contribute to detecting coinfections. The results of our study were found to be compatible with the literature. Since the common transmission routes are sexual intercourse, the increase in the level of knowledge about sexually transmitted diseases will help to reduce the seroprevalence of these diseases. Especially screening activities in primary health care institutions are extremely important.

Keywords: Co-infection, HIV, MSM, Syphilis

Yazışma Adresi: Ahmet ŞAHİN Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Telefon: +90534 515 9743 **e-mail:** ahmet27sahin@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8377-8293, 0000-0001-8695-7118, 0000-0002-3989-0421, 0000-0001-6078-540X

Geliş tarihi: 20.05.2023

Kabul tarihi: 06.09.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1299699

GİRİŞ

1985 yılından günümüze kadar ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre farklı yaş ve cinsiyette 34 binden fazla insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte birey saptanmıştır. En sık heteroseksüel cinsel ilişki olmakla birlikte, homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki, damar içi madde kullanımı, enfekte kan transfüzyonu, kesici-delici alet yaralanmaları ve anneden bebeğe geçiş gibi bulaş yolları bilinmektedir (1). Seksüel geçişli hastalıklar tüm dünyada gittikçe artan oranlarda görülmektedir. HIV pozitif hastaların tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavilerin kullanıma girmesi hastaların yaşam beklentisinin uzamasına yol açmakla birlikte, hastaların riskli davranışlarının devam etmesi, genital ülserasyon, kondomsuz cinsel ilişki, çok partnerlilik vb. nedenler cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların artışına yol açmaktadır (2).

Sifilis spiroket ailesinden *Treponema pallidum*'un neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Primer, sekonder, latent ve tersiyer evreleri bulunmaktadır. Tedavisiz olgularda nörosifilis, kardiyovasküler sifilis, otosifilis ve oküler sifilis gibi farklı klinik tablolara yol açabilmektedir (3). Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmekte ve her yıl 5.6 milyon civarı yeni vaka kaydedilmektedir (4). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise son yıllarda yeni vaka sayısında artış olmakla birlikte 2022 yılında 3533 sifilis vakası tespit edilmiş ve vakaların çoğunluğu da 25-29 yaş grubunda kümelenmiştir. Son üç yılda insidans yaklaşık iki kat artış görülmüş ve erkekler hasta sayısı kadınlarla kıyaslandığında daha fazla sayıda tespit edilmiştir (5).

Sifilis hastalarında HIV'i, HIV pozitif hastalarda da sifilisi araştırmak ortak bulaş yollarının olması nedeni ile koenfeksiyonun tanı ve tedavisine katkıda bulunacaktır (6). Sifilis tanısında önce non-treponemal testlerin [Rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)] daha sonra treponemal testlerin [*Treponema pallidum* hemaglutinasyon (TPHA)] kullanıldığı konvansiyonel algoritma olduğu gibi önce treponemal sonra non-treponemal testler veya treponemal testi başka bir treponemal test ile doğrulamanın yapıldığı ters algoritma yöntemi de kullanılmaktadır (7). Koenfeksiyon en sık erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE) görülmektedir (8). Öte yandan HIV enfeksiyonu sifilisin prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir (9). *Treponema pallidum* ve HIV'in ortak bulaş yolları olması ve son zamanlarda daha fazla gündeme gelen patojenler olması sebebi ile çalışmamızda Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu olan kişilerde sifilis koenfeksiyonu varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında, Gaziantep ili birinci basamak sağlık kuruluşlarına çeşitli nedenlerle başvuran VDRL, TPHA ve anti-HIV testleri istenilen hastalardan 18-65 yaş grubundaki erişkin bireyler dahil edildi. Çalışmamızda sifilis tanısı konurken konvansiyonel yöntemler kullanıldığı için VDRL ve TPHA testleri pozitif olanlar sifilis enfeksiyonu kabul edildi. Hastalara ait sonuçlar, Halk Sağlığı Laboratuvarının Laboratuvar Bilgi Yönetim Sisteminden retrospektif olarak incelenerek kayıt altına alındı. Testler elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas e601, Roche Diagnostic GmbH, Germany) yöntemi ile çalışıldı. VDRL, TPHA ve anti HIV testlerinde; Cobas e601 için >1.0 COI olan sonuçlar pozitif olarak kabul edildi. Anti HIV reaktif saptanan (>1.0 COI) hastaların örnekleri, doğrulama testi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarına gönderildi, doğrulama sonucu pozitif gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve elektronik arşivde kayıtlı VDRL, TPHA ve anti-HIV ve HIV doğrulama sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu çalışma tıp etiği standartlarına uygun olup Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2023 tarih ve 2023/03-3 karar numarası ile onay alındı ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında, birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 18-65 yaş arasındaki bireylerden taramalar sırasında anti HIV pozitif saptanıp, doğrulama sonucu da pozitif çıkan toplam 44 HIV ile enfekte hasta dahil edildi. Bu sağlık kuruluşlarında toplam 344.067 hastada anti HIV testi çalışılmış olup 44'ünde HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre HIV enfeksiyonu saptanma verileri tabloda verilmiştir (**Tablo 1**). Yaş ortalaması 33.82 ± 7.55 idi. Toplam 198.376 hastada VDRL ve/veya TPHA testi çalışılmış olup 493'ü pozitif saptanmıştır.

HIV pozitif hastalardaki sifilis koenfeksiyon oranlarına bakıldığı zaman 18-24 yaş grubunda iki erkek hastada (%33.3), 25-44 yaş grubunda yedi erkek (%31.8), iki kadın (%18.2) hastada pozitiflik saptanmıştır. Her iki yaş grubunda da erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda koenfeksiyon saptanmıştır. Çalışmamızda 45-65 yaş arasındaki hastalarda ise koenfeksiyon görülmedi. HIV pozitif 44 hastanın 30'u erkek, 14'i kadın idi. Hastaların dokuzu erkek, ikisi kadın olmak üzere toplam 11'inde (%25) sifilis koenfeksiyonu görüldü (**Tablo 2**). Koenfeksiyon görülen dokuz erkek

Tablo 1. Yaşa göre çalışılan anti HIV test sayısı ve pozitiflik sayısı

Yaş	Cinsiyet	Test sayısı (n)	Pozitif sayısı (n)
18-24	Erkek	38282	8
	Kadın	100326	
25-44	Erkek	57395	33
	Kadın	125144	
45-65	Erkek	9998	3
	Kadın	12922	
Toplam		344067	44

Tablo 2. Yaş ve cinsiyete göre HIV pozitif hasta sayısı ile sifilis koenfeksiyonu sayısı ve oranları

Yaş	Cinsiyet	HIV pozitif Hasta sayısı (n)	Sifilis koenfeksiyonu (n) (%)
18-24	Erkek	6	2 (33.3)
	Kadın	2	0 (0)
25-44	Erkek	22	7 (31.8)
	Kadın	11	2 (18.2)
45-65	Erkek	2	0 (0)
	Kadın	1	0 (0)
Toplam	Erkek	30	9
	Kadın	14	2

hastanın beşi (%55.5) ESE olguları idi. Hasta dosyaları retrospektif tarandığında 44 HIV pozitif hastadan 14 kadın (%100) hastada heteroseksüel cinsel ilişki, 18 erkek hastada heteroseksüel cinsel ilişki, 12 erkek (%40) hastada ise homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki öyküsü vardı. 12 ESE olgusunun beşinde (%41.6) koenfeksiyon görülmüştür. On sekiz ESE olmayan olgunun ise dördünde (%22.2) koenfeksiyon görüldü. Erkek cinsiyet ve ESE olgularında koenfeksiyon oranları daha yüksek idi. Hastaların damar içi madde kullanımı, kesici-delici alet yaralanmaları veya enfekte kan transfüzyonu öyküsü ile ilgili bilgilere ulaşamadı.

TARTIŞMA

HIV ve T.pallidum cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan başlıca etken mikroorganizmalar olması nedeni ile aynı bireyde her iki mikroorganizma da beraber hastalık yapabilmektedir (10). Hem ülkemizde hem yurt dışındaki çalışmalarda HIV-sifilis koenfeksiyonu ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Erkeklerle seks yapan erkek olgularda artan sifilisin başlıca nedenleri korunmasız cinsel ilişki (oral, anal), çok partnerli cinsel ilişki, eşlik eden başka cinsel yolla bulaşan hasta-

lıklar gibi riskli cinsel davranışlardan kaynaklanmaktadır (11,12). Ancak koenfeksiyon olguları ESE olmayan olgularda da görülmektedir.

Çalışmamıza göre 2019-2022 yılları arasındaki birinci basamak sağlık kuruluşlarında saptanan doğrulamaları yapılan HIV pozitif hastalarımızın %25'inde sifilis koenfeksiyonu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan üç yıllık dönemde 384 HIV pozitif hastanın dahil edildiği bir çalışmada da aynı oranda sifilis koenfeksiyonu görülmüştür (13). İstanbul'daki tek merkezde yapılan bir çalışmada koenfeksiyon oranı %19.3 iken, Hatay'daki çalışmada %13.3 koenfeksiyon oranı tespit edilmiştir (14,15). Ülkemizden 25 farklı merkezin verilerinin değerlendirildiği retrospektif, çok merkezli bir çalışmada sekiz yıllık dönemde 3641 HIV ile enfekte hastanın 291'inde (%8) koenfeksiyon saptanmıştır (16). Tek merkezli 201 hastadan oluşan başka bir çalışmada ise %23.3 tespit edilmiştir (17). Ülkemizde daha geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda bu oran %1.4-7.6 arasında değişmekte idi (18,19). Çalışmamızın verileri ülkemizdeki diğer merkezlerin verileri ile uyumludur.

HIV-sifilis koenfeksiyonu sıklığını araştıran ülkemiz dışında birçok çalışma mevcuttur. Başka bir çalışmada 9393 HIV pozitif hasta dahil edilmiş ve 4536 (%48.3) hastada sifilis görülmüştür (20). Çin'de yapılan 10 yıllık verilerin toplandığı 4171 HIV pozitif hastanın % 40.1'inde sifilis koenfeksiyonu saptanmıştır (21). İtalya'daki bir çalışmada ise koenfeksiyon oranı %20 tespit edilmiştir (22).

Sifilisin epidemiyolojik özellikleri ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte her geçen gün yeni vakalar bildirilmektedir (23). Çalışmamızda ESE olgularında koenfeksiyon oranı %41.6 saptanmıştır. Ülkemizdeki çalışmalarda ESE olgularında sifilis koenfeksiyon sıklığı sırasıyla %28.7, %40, %37.5 tespit edilmiştir (14,15,20). Çin'deki 29 çalışmanın verilerinin derlendiği 34.740 hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasında sifilis koenfeksiyonu ESE olgularında %21.9, ESE olmayanlarda ise %10.3 tespit edilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise ESE olgularında %42.5 saptanmıştır (21). Birçok çalışmada ESE olgularında koenfeksiyon, ESE olmayan olgulara göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Veriler arasındaki farklılıkların vaka sayılarının farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda da her ne kadar vaka sayımız diğerlerine göre az olsa da sonuçlarımız literatürle uyumludur. HIV pozitif hastalardaki sifilis koenfeksiyonu olgu sayıları, eğitim durumu, kültürel farklılıklar, ülke, cinsel tercih vb durumlara göre değişmekle birlikte çalışmamızın verileri literatürle uyumludur.

Sonuç olarak son yıllarda ülkemizde daha yüksek oranlarda koenfeksiyonlar görülmektedir. Giderek artan yeni HIV enfeksiyonları ve bu hastaların AIDS tablosunda başvurmaları, antiretroviral tedavide gecikme ve riskli cinsel davranışların devam etmesinin bu

artan eğilimden sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Seroprevalans oranlarındaki çeşitliliğin merkezlerdeki hasta sayıları, ESE olgu grubu, merkezlerin diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkları sorgulama davranışları ve tarama alışkanlıklarının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ülkemiz adına yeni ve popülasyonu daha geniş hasta grubunun dahil edildiği çalışmaların yapılması durumunda güncel seroprevalans verilerine ulaşılacaktır. HIV ile enfekte bireylerde artan sifiliz oranlarının ve epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi, eğitim düzeyinin artırılması ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında taramaların artırılması kontrol stratejilerinin uygulanabilmesi adına önemlidir. Bununla birlikte çalışmamız birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan tarama testlerinin önemini göstermektedir.

Etik onay: Bu çalışma tıp etiği standartlarına uygun olup Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2023 tarih ve 2023/03-3 karar numarası ile onay alındı ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız herhangi bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- HIV-AIDS İstatistik [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; [12 Mayıs 2023]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-248.
- Hook EW, 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7. Epub 20161218. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32411-4. PubMed PMID: 27993382.
- Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304.
- Sifilis İstatistik [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; [cited 2023 12 Mayıs 2023]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>.
- Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, Groseclose SL, Brathwaite WS, Fauci AS, et al. The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmitted disease clinics. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1297-302.
- Cantor AG, Pappas M, Daeges M, Nelson HD. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;315(21):2328-37.
- Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DH, Grewal R, et al. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis*. 2015;15:356.
- Souza CF, Bornhausen-Demarch E, Prata AG, de Andrade FC, Fernandes MP, Lopes MR, et al. Syphilis, leprosy, and human immunodeficiency virus coinfection: a challenging diagnosis. *Cutis*. 2013;92(2):71-76.
- Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1020-6.
- Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2010;24(12):1907-1916.
- Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis*. 2005;32(7):458-63.
- Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. Seroprevalence and risk factors in HIV/AIDS patients coinfecting with syphilis. *Klimik Dergisi*. 2019;32:161-164.
- Çabalak M, Bal T. HIV pozitif olgularda viral hepatit ve sifiliz koinfeksiyonu seroprevalansının irdelenmesi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2020;25(3):354-360.
- Köksal MO, Beka H, Evlice O, Çiftçi S, Keskin F, Başaran S, et al. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol*. 2020;52(4):266-71.
- Sarıgül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, et al. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):223-228.
- Öztürk S. HIV ile Yaşayan Bireylerde Sifiliz Koinfeksiyonu: Üçüncü Basamak Hastane Verileri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2023;36(1).
- Sayan M, Willke A, Ozgunes N, Sargın F. HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naïve HIV-1 infected individuals in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(4):306-11.
- Sayan M, Sargın F, İnan D, Sevgi DY, Celikbas AK, Yasar K, et al. HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naïve Patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):26-31.
- Lee E, Kim J, Bang JH, Lee JY, Cho SI. Association of HIV-syphilis coinfection with optimal antiretroviral adherence: a nation-wide claims study. *AIDS Care*. 2020;32(5):651-655.
- Fan L, Yu A, Zhang D, Wang Z, Ma P. Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2851-62.
- F DIT, Mandel VD, Cuomo G, Coppini M, Guaraldi G, Mussini C, et al. HIV and syphilis: incidence rate of coinfection and syphilis reinfection in a cohort of newly diagnosed HIV patients. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157(2):158-63.
- Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century - A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004711.
- Wu Y, Zhu W, Sun C, Yue X, Zheng M, Fu G, et al. Prevalence of syphilis among people living with HIV and its implication for enhanced coinfection monitoring and management in China: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1002342.