

Sifiliz Seroprevalansı Artıyor Mu?

Is Syphilis Seroprevalence Increasing?

Caner Yürüyen*, Yasemin Uzunöner**, Sebahat Aksaray**

* Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Yürüyen C, Uzunöner Y, Aksaray S. Sifiliz seroprevalansı artıyor mu? Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2023;53(2):133-137.

Öz

Amaç: Covid'in etkisinin azaldığı, hastaneye başvuruların ve test sayılarının arttığı bu dönemde sifiliz seropozitif vaka sayısındaki artış göze çarpmıştır. Bu durum sifiliz seroprevalans artışına bağlı gerçek bir artış mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Bu amaçla son iki yıldaki sifiliz test sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Ocak 2021 ve Eylül 2022 arasında sifiliz taraması amacıyla elektrokemilüminesans ve RPR yöntemi ile elde edilen sonuçlar incelenmiştir. Öncelikle aylık olarak çalışılan örnek sayısı, pozitif örnek sayısı ve aylık ortalama pozitif örnek sayısı belirlenmiştir. Ardından her ay içinde çalışılan günlük toplam ve pozitif örnek sayı ortalamaları hesaplanmıştır. Elde edilen aylık pozitif örnek oranları ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Pozitif örneklerden elde edilen RPR test titrasyon sonuçlarının medyan değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma dönemi boyunca günde ortalama 539 ve toplamda 233779 örnek çalışılmıştır. Çalışmanın başından sonuna ortalama aylık pozitif örnek oranı %1.82 olsa da başlangıç dönemindeki %1.5'dan son dönemdeki %2.5 seviyesine artış görülmüştür. RPR sonuçları aylık olarak incelendiğinde normal olmayan sağa çarpık dağılıma sahip oldukları görülmüştür. İki ay dışında bütün aylarda RPR titrasyon sonucunun ortanca değeri 1/2 olarak bulunmuştur. Gözlem döneminin sonuna doğru titrasyon sonucu negatif ve 1/1 olan örneklerin sayısı artmıştır.

Sonuç: İncelediğimiz dönem içinde sifiliz seroprevalansı daha önce aynı bölgede saptanan %2 oranı ile benzerlik göstermektedir. Ancak son 3 aylık dönemde önceki dönemlere göre artış gözlenmiş olup, ileri aylarda sonuçların takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sifiliz, seroprevalans, elektrokemilüminesans

ABSTRACT

Objective: The increase in the number of syphilis seropositive cases was striking in this period when the effect of Covid decreased and the number of hospital admissions and tests increased. This raises the question whether this increase is a real increase due to the increase in syphilis seroprevalence.

Methods: The results of syphilis screening obtained by electrochemiluminescence and RPR method between January 2021 and September 2022 were examined. The number of samples, and positive samples per month were determined. Then, the daily averages of the total and positive sample numbers per month were calculated. Monthly positive sample rates were compared with the chi-square test. The median values of the RPR test results from the positive samples were compared.

Results: An average of 539 samples per day and a total of 233779 samples were studied. The average monthly positive sample rate was 1.82%, but an increase was observed from 1.5% in the initial period to 2.5% in the last period. The RPR results had a non-normal right-skewed distribution. The median value of the RPR titration results in all months except two months was found to be 1/2. Towards the end of the observation period, the number of samples with negative and 1/1 titration results increased.

Conclusion: The seroprevalence of syphilis within the period we examined is similar to the 2% rate previously detected in the same region. However, an increase has been observed in the last 3 months compared to previous periods, indicating the need to follow up the results in the following months.

Keywords: Syphilis, seroprevalence, electrochemiluminescence

Alındığı tarih / Received:
16.12.2022 / 16.December.2022

Kabul tarihi / Accepted:
11.04.2023 / 11.April.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.06.2023 / 01.June.2023

ORCID Kayıtları

C. Yürüyen 0000-0001-5164-5296
Y. Uzunöner 0000-0002-9540-1565
S. Aksaray 0000-0002-0552-1337

✉ cyuruyen@gmail.com

GİRİŞ

Treponema pallidum subsp. pallidum'un yol açtığı sifiliz, tedavisi mümkün olsa da günümüzde tüm dünyada varlığını sürdüren cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde treponemal ve non-treponemal testlerin kombine kullanılması ile eski ve yeni sifiliz enfeksiyonları tespit edilebilmekte ve sifiliz prevalansı yakından izlenebilmektedir.

Çalışma on iki hastane ve Aile Sağlığı Merkezlerinden gelen yüksek örnek akışı olan bir laboratuvarda yapılmıştır. Laboratuvarda sifiliz serolojik tanısında ters algoritma kullanılmaktadır. Ters tanı algoritmasında tarama aşamasında treponemal testler kullanılır ve otomatize cihazların tercih edildiği yüksek iş hacmi olan laboratuvarlara uygundur. Bu yöntem hem tedavi edilmiş hem de tedavisiz kalmış vakaları yakaladığı gibi erken dönem vakaların tespitinde daha duyarlıdır⁽¹⁾. Covid'in etkisinin azaldığı, hastaneye başvuruların ve test sayılarının artarak normale döndüğü bu dönemde pozitif vaka sayısındaki artış göze çarpmıştır. Bu artışın sifiliz seroprevalansında gerçek bir artış mı yoksa test edilen örnek sayısındaki artışa paralel olarak meydana gelen bir artış mı olduğu sorusunu araştırma gereği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla son iki yıldaki sifiliz test sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (12.09.2022 tarih ve HNEAH-KAEK 2022-177 karar numarası) onaylanmıştır.

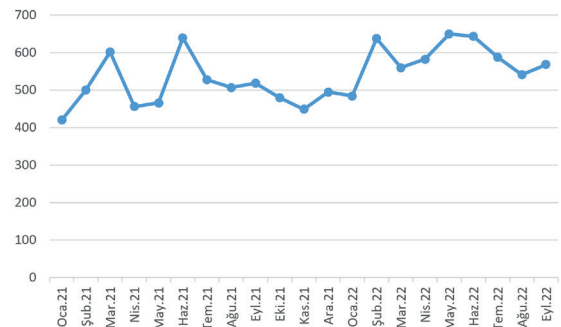
Sifiliz tanısında tarama amaçlı elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışan Roche Elecsys Syphilis (Mannheim, Almanya) kiti kullanılmıştır. Bu aşamada pozitif bulunan hastalara Rapid Plasma Reagin (RPR) testi yapılmıştır. RPR testi için Plasmatec marka (Camberley, Birleşik Krallık) kit kullanılmıştır. Klinik olarak gereklilik mevcutsa ek olarak *Treponema pallidum* Hemaglutinasyon Assay (TPHA) testi de eklenmiştir.

Çalışmaya Ocak 2021- Eylül 2022 arasında test edilen örneklerin sonuçları dahil edilmiştir. Bu dönemdeki veriler laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edilmiş ve Microsoft Excel® programına aktarılmıştır. Öncelikle aylık olarak çalışılan örnek sayısı, pozitif örnek sayısı ve aylık ortalama pozitif örnek sayısı belirlenmiştir. Ardından her ay içinde çalışılan günlük toplam ve pozitif örnek sayı ortalamaları hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar yapılmadan önce aynı hastadan tekrar alınan örnekler listeden çıkarılmıştır. Her ay için pozitif saptanan hastaların RPR test sonuçları aynı Excel® dosyasına eklenmiştir. Elde edilen aylık pozitif örnek oranları ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Pozitif örneklerden elde edilen RPR test titrasyon değerlerinin medyan değerleri de karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

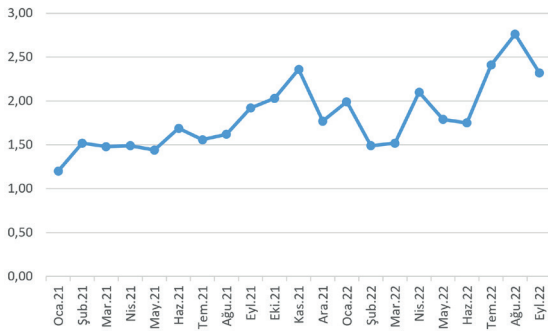
Ocak 2021 başından Eylül 2022 sonuna kadar geçen 21 aylık sürede toplam 233779 örnekte sifiliz tarama testi çalışılmıştır. Aylık çalışılan örnek sayısı Mayıs 2021'deki minimum değer 8397 ile Mart 2022'deki maksimum değer olan 12881 arasında değişmiştir. Mevcut dönem içindeki iş günleri hesaba katılarak elde edilen ortalama günlük çalışılan örnek sayısının değişimi Şekil 1'de görülmektedir.

Aylık olarak çalışılan örneklerde elde edilen pozitif sonuçların oranı incelediğinde Ocak 2021'deki en düşük %1.2 ile Ağustos 2022'de gözlenen en yüksek %2.76 arasında değiştiği görülmüştür. Aylar içinde izlenen artış Şekil 2'de görülebilmektedir. Şekil 2 incelediğinde oranları benzer üç grup görülmektedir. Birinci grup olarak Ocak 2021-Ağustos 2021 arasında

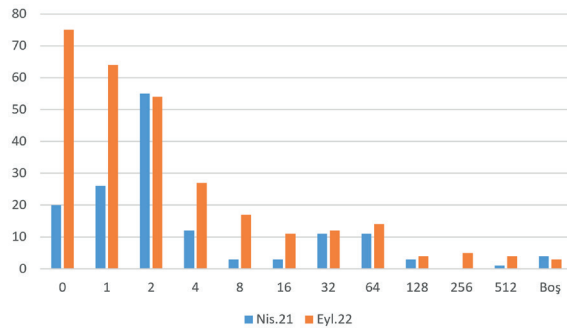


Şekil 1. Ocak 2021-Eylül 2022 arası çalışılan sifiliz tarama testi ortalama günlük örnek sayısı

C. Yürüyen ve ark., Sifiliz seroprevalansı artıyor mu?



Şekil 2. Ocak 2021-Eylül 2022 arası aylık ortalama sifiliz seropozitif örnek oranları



Şekil 3. Nisan 2021 ve Eylül 2022 RPR testi yapılan örneklerdeki titrasyon değerleri

elde edilen oranlar ki kare testi ile incelendiğinde aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.22$). İkinci grup olarak Eylül 2021-Haziran 2022 arası saptanan oranlar Kasım, Şubat ve Mart ayları hariç tutulursa kendi arasında anlamlı fark olmadan kümelenmektedir ($p=0.31$). Son üç aydan oluşan üçüncü grup oranları ise yaklaşık aynı grupta yer almaktadır ($p=0.09$). Çalışmanın başından sonuna ortalama aylık pozitif örnek oranı %1.82 olsa da %1.5'dan %2.5 civarına çıkış net olarak izlenebilmektedir.

Günlük olarak pozitif örneklerle çalışılan RPR testi sayısı da aylar içinde artış göstermiştir. Sonuçları incelenen dönemin başında RPR testi çalışılan örnek sayısı günlük olarak yaklaşık 8'den dönemin sonunda 14'e çıkmıştır. RPR sonuçları aylık olarak incelendiğinde normal olmayan sağa çarpık dağılıma sahip oldukları görülmüştür. İki ay hariç bütün aylarda RPR titrasyon sonucunun ortanca değeri 1/2 olarak bulunmuştur. Gözlem döneminin sonuna doğru titrasyon sonucu negatif ve 1/1 olan örneklerin sayısı artmıştır. Örnek teşkil etmesi açısından gözlem

döneminin ilk yarısından (Nisan 2021) ve sonundan (Eylül 2022) iki aya ait titrasyon değerlerinin değişimi Şekil 3'te görülmektedir.

TARTIŞMA

Sifiliz tanısında hastalık öyküsü ve klinik bulgular ile birlikte en çok başvurulan yöntem serolojik testlerdir. Otomasyonun yaygınlaşması ve günlük örnek sayısı fazla olan merkezi laboratuvarların artması ile sifilizin serolojik tanısında ters tanı algoritmasının kullanımı artmıştır^(1,2). Çalışmanın yapıldığı laboratuvar da aynı şekilde ters tanı algoritmasını izleyerek öncelikle treponemal test ve sonra pozitif çıkan hastalarda non-treponemal test yapılmaktadır. Ters tanı algoritmasının hem avantajı hem de dezavantajı sayılabilecek bir durum eski sifiliz vakalarını da yakalamasıdır. Tedavi sürecini bitirmiş olanlar için test süresini uzatan ve ek test yapılmasına sebep olan bir durum olsa da tanısız kalmış vakaları yakalaması ve ayrıca hastalığın erken döneminde tanıda yol gösterici olması büyük avantaj sağlamaktadır^(1,2). Test tanı algoritmasının bu özelliklerinden ötürü sonuçlarda elde edilen düşük RPR titrelili çok sayıda örneğin çoğunlukla eski vakaları gösterdiğini ve erken evre sifiliz araştırması yerine sağlık raporu vb. gibi farklı sebeplerle istenen test sonuçlarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ülkemizde sifiliz görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışma sayısı ve istatistik bilgisi sınırlıdır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü sifiliz istatistik verilerine göre bildirilen vaka sayısı 2015'deki 502'den 2021 yılında 2801'e çıkmıştır⁽³⁾. Yıllık yüz binde 3.35'lik insidansın, sifiliz vakalarının farklı tanılar ile tedavi edilmesi ve bildirim kısıtlı olmasından etkilendiği için düşük seviyede kaldığını düşünmekteyiz. Ülkemizden yapılan ters tanı algoritması kullanılan yakın tarihli bir çalışmada yaklaşık %4'lük bir seropozitiflik oranı saptanmıştır⁽⁴⁾. Taranan örnek sayısının görece kısıtlı olması elde edilen oranın çalışmamızda elde edilen orandan yüksek çıkmasını açıklayabilir. Nitekim daha önce yüksek örnek sayısına sahip sifiliz tanı algoritması ile ilgili yapılan bir çalışmada %1.8 ile şu anki çalışmaya benzer bir seroprevalans bulunmuştur⁽⁵⁾.

Avrupa'dan bildirilen en yeni epidemiyolojik veriler 2019 yılı ECDC raporuna aittir⁽⁶⁾. Bu raporda özellikle erkekler arasında 2017 yılında izlenen vaka sayısı artışının 2018'den beri durduğu ve plato şeklinde devam ettiği bildirilmiştir. Doğrulanmış sifiliz vaka insidansı 2019 yılı için yüz binde 7.4 vaka olarak açıklanmıştır. ABD'de 2010'lu yılların başından hastalık görülme sıklığında başlayan yukarı yönlü eğilim devam etmektedir. 2021 yılında insidans bir yıl öncesine göre %27.5 artarak yüz binde 51.5'a çıkmıştır⁽⁷⁾.

Çalışmanın yapıldığı zaman aralığı Covid pandemisi etkisinde olan bir dönemdi. Pandemi boyunca diğer hastalıklar için hastane başvurular ülkemizde ve tüm dünyada azalmıştır. Bu konuda covid harici hastalıklarda acil durumlar dışında hastaneye başvuruların azaltılması için alınan önlemler ve bulaşıcı hastalık korkusu olarak etken olmuştur⁽⁸⁻¹⁰⁾. Özellikle 2021 yılının ilk yarısında daha virulan varyantların etkisi altında iken Covid dışı hastalıklar için sağlık kuruluşlarına başvuruların azalması kendini sifiliz tanısı için gönderilen örnek sayılarının az olması ile göstermiştir. Bu dönemde elde edilen aylık pozitif örnek oranlarının çalışmanın kalan kısmından düşük olmasını geç dönem sifiliz ve tedavi olmuş eski vakalardan örnek gelmemesi ile açıklayabiliriz. 2021 yılı yaz aylarından itibaren normalleşme süreci ile pozitif örnek oranı hafif oranda yükselmiş ve Covid öncesi bölgemizde yapılan bir çalışmada bulunan değere ulaşmıştır⁽¹¹⁾.

Esas dikkat çekici olan ise 2022 yaz ayları ile tespit edilmeye başlanan pozitif vaka sayılarındaki artıştır. Bu dönemde aylık pozitif örnek oranı %2.5'i geçmiştir. Bu değişimi büyük oranda alınan örneklerle geç dönem sifiliz ve tedavi olmuş eski vakaların eklenmesi ile açıklayabiliriz. Nitekim Şekil 3'te Eylül 2022'ye ait RPR titrasyonlarında elde edilen negatif ve 1/1 sonuçlarının sayıca artmış olduğu görülmektedir.

Çalışmanın laboratuvar verileri ile yapılması, klinik muayene bulguları ve kesin tanıya erişiminin kısıtlı olması çalışmanın sınırlı yönünü oluşturmaktadır. Seroprevalans verisi, güncel sifiliz vakalarını izlemeye

doğrulanmış sifiliz vaka insidansı gibi etkili olmasa da örneklem büyüklüğü ve verinin izlendiği sürenin uzunluğunun sağladığı avantaj elde edilen sonuçları değerli kılmaktadır.

Sonuç olarak araştırma dönemi içinde saptanan sifiliz seroprevalansı daha önce aynı bölgede saptanan %2 oranı ile benzerlik göstermektedir. Ancak son 3 aylık dönem, gözlenen pozitif örneklerin oranının artışı ile önceki dönemlerden ayrılmakta ve ileri aylarda sonuçların takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (12.09.2022 tarih ve HNEAH-KAEK 2022-177 karar numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Ministry of Health, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (09.12.2022; HNEAH-KAEK 2022-177).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):574-88. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
2. Sonmez C, Demir T, Uzunmehmetoglu T, Maden H, Kilic S. Serological diagnosis of syphilis: Preliminary study searching for an algorithm in Turkey. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(2):146-52.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Sifiliz İstatistik. 2021. [<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>] (Erişim Tarihi: 14.12.2022).

4. Evren K, Berkem R, Yücel M. Evaluation of the diagnostic algorithms for serodiagnosis of syphilis. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(1):70-5. <https://doi.org/10.7883/yoken.JIID.2021.164>
5. Yürüyen C, Aksaray S. Is the second treponemal test necessary in the reverse algorithm for the diagnosis of syphilis? *Clin Lab.* 2020;66(6):1033-7. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.191001>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2022.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance: Preliminary 2021 Data. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2022.
8. Pujolar G, Oliver-Anglès A, Vargas I, Vázquez ML. Changes in access to health services during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1749. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031749>
9. Howarth A, Munro M, Theodorou A, Mills PR. Trends in healthcare utilisation during COVID-19: a longitudinal study from the UK. *BMJ Open* 2021;11:e048151. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048151>
10. Akozlu Z, Ozturk Sahin O. COVID-19 pandemisinde sağlık hizmetlerine erişim: Çocuk sağlığı nasıl etkilendi? *Çocuk Dergisi.* 2021;21(2):149-56. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.953569>
11. Adaleti R, Kansak N, Aslan M, et al. İstanbul'un Anadolu yakasında yerli halk ve göçmenler arasında sifiliz seropozitifliğinin karşılaştırılması: Beş yıllık retrospektif çalışmanın sonuçları. *North Clin Istanbul.* 2022;9(6):590-4. <https://doi.org/10.14744/nci.2021.80688>