

TULAREMİ

Bilgöl METE*

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etkeni olduğu özellikle kuzey yarım kürede yer alan ülkeler başta olmak üzere Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya ve Rusya'da hemen her mevsimde görülebilen bir zoonozdur. Sporadik olgular şeklinde görülmesi yanında epidemilere de yol açabilmektedir. Klinik olarak ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, pnömonik veya tifoid formlarda seyrebilir (1).

Tarihçe

McCoy ve Chapin etkeni 1911 yılında, ilk kez Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde veba benzeri hastalığı olan sincaplardan saptamış ve bakteriyeye "*Bacterium tularensis*" ismini vermişlerdir. 1919 yılında Dr. Edward Francis, insan olgularında etkeni kandan izole etmiş, serolojik tanısını ve bulaş yollarını tanımlamıştır; bunun üzerine *Bacterium tularensis* adı *Francisella tularensis* olarak değiştirilmiştir (1).

Mikrobiyoloji

Francisellaceae ailesinde yer alan *Francisella* cinsi 2 türü kapsar: *Francisella tularensis* ve *Francisella philomiragia*. *F. tularensis*'in ise üreme, biyokimyasal reaksiyon ve virülans özellikleri birbirlerinden farklı 4 alttürü bulunmaktadır (*F. tularensis* alttür *tularensis* (A tipi), *novicidia*, *holarctica* (B tipi), *mediaasiatica*). Her ne kadar tüm alttürler insanda hastalık yapabilse de göreceli olarak *F. tularensis* alttür *tularensis* ve *F. tularensis* alttür *holarctica* insanda hastalığa daha sık neden olmaktadır (1,2).

F. tularensis, küçük, aerob, pleomorfik, soluk boyanan, gram-negatif bir kokobasilidir. Üremesi nazlıdır; sistein veya sistin içeren defibrine tavşan veya insan kanı ile zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyulur. En iyi 35°C'de ürer, koloniler 2-5 gün içinde oluşur (2).

Epidemiyoloji

Tularemi, esas olarak kuzey yarım kürede ve çoğunlukla 30-71° kuzey enlemleri arasında görülmektedir. Dünyada yılda yaklaşık 500000 tularemi olgusu olduğu tahmin edilmektedir.

Her mevsim görülebilmesine karşın, doğadaki etkinliklerin

artmasına bağlı olarak yaz aylarında ve avcılık nedeniyle de kış aylarında daha sık görülmektedir. Hastalık, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, riskli aktiviteleri çoğunlukla erişkin yaştaki erkeklerin yapması nedeniyle olguların çoğunluğunu 30 yaş üstü erkekler oluşturmaktadır.

F. tularensis doğada oldukça yaygındır. Yüzden fazla omurgalı ve omurgasızları enfekte edebilse de bakterinin doğal rezervuarları çoğunlukla yabani tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz, geyik ve rakun gibi kemirici vahşi hayvanlardır (3).

İnsan ve evcil hayvanlar, *F. tularensis*'in rastlantısal konağıdır. İnsanlara hastalık farklı şekillerde bulaşabilmektedir. İnsanlara bulaşma, en sık bakteriyi taşıyan enfekte kene veya sinek gibi vektörlerin ısırmasıyla ya da kontamine hayvan ürünlerin temasıyla olmaktadır. Daha virülan olan ve Kuzey Amerika'da görülen *F. tularensis* alttür *tularensis* genellikle kene ısırması ile bulaşır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Asya'da ise sivrisinekler en önemli vektördür.

Kenelerde *F. tularensis*'in transovaryal geçişi de vardır. Mikroorganizma kene tükürük ve dışkıında bulunabildiğinden doğrudan ısırıkla inoküle edilebildiği gibi dolaylı yoldan ısırık yarısından da girebilir. Enfekte hayvan dokusuyla kirlenmiş suyun ve besinlerin tüketimi özellikle tularemi epidemilerinde görülen ana bulaş yollarından birisidir. Kontamine tozların solunması ve enfekte hayvan tarafından ısırılma diğer bulaş yollarıdır (1,3).

Tularemi, insandan insana bulaşmaz. Bulaş yolları nedeniyle; avcılar, tarımla uğraşanlar, ormanda çalışanlar, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları risk grubunda yer almaktadırlar. Hastalık çoğunlukla tavşan ve kene kaynaklı olması nedeniyle enfeksiyon "*tavşan ateşi*", "*geyik sineği ateşi*", "*kene ateşi*" ve "*avcı hastalığı*" olarak isimlendirilmiştir.

F. tularensis hakkında akılda tutulması gereken diğer bir önemli nokta da potansiyel biyoterörizm ajanı olabilmesidir (3).

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Patogenez

F. tularensis, karbonhidrat, protein ve lipid içeren ve fago-sitozu engelleyen bir kapsüle sahiptir. Ayrıca diğer gram negatif bakterilerdekine benzer, fakat etkisi daha düşük endotoksini mevcuttur. Bakteri monosit ve makrofajlarda fakültatif intrasellüler olarak yaşayabilir ve granümatöz bir enfeksiyona yol açar. Mikroorganizma deri veya mukozadan girer. Deriden veya solunum yollarından giren 10-50, ağızdan alınan 10⁸ bakteri enfeksiyon için yeterlidir (1,4).

Deriden inokülasyondan yaklaşık 3-5 gün sonra giriş yerinde önce papül sonra ülser oluşur. Bakteri lenf yoluyla bölgesel lenf nodlarına taşınır ve lenfohemotojen yolla yayılarak farklı organları (akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği, miyokard, böbrek) tutabilir. Her ne kadar sık olarak saptanamasa da muhtemel olarak bakteremi bu erken dönemde mevcuttur.

F.tularensis'e bağlı enfeksiyonda, inokülasyon sonrasında ilgili bölgeye ilk olarak inflamatuvar hücreler gelir. Nötrofil ve makrofajlar dejenerasyona ve nekroza uğrayan erken inflamatuvar hücreleri çevreler. Sonrasında lenfositler, epiteloid ve dev hücreler nekrotik dokuya göç eder. Kazeifikasyon gösteren granülomlar nedeniyle tüberkülozla karışabilir.

Konağın tularemiden tamamen iyileşmesi için protein antijenlerine karşı gelişen hücresel immünite etkilidir. Hastalığın 2. haftasından sonra ortaya çıkan antikorların (IgM, IgG, IgA) koruyuculuğu ise zayıftır. Hastalık geçirildikten sonra uzun süreli hatta ömür boyu bağışıklık bırakır (1).

Klinik Bulgular

Klinik bulgular bakterinin virülansına, giriş yerine, sistemik tutulumun yaygınlığına ve konağın immün durumuna bağlıdır. Tularemi 6 klinik formda karşımıza çıkabilir: ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, tifoid ve pnömonik.

Kuluçka süresi 3-5 (1-21 gün) gündür. Hastalık aniden, soğuk algınlığı benzeri semptomlarla başlar. Üşüme titreme ile yükselen ateş, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrıları, baş ağrısı vardır. Diğer önemli semptomlar öksürük, miyalji, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı, karın ağrısı ve diyaredir. Rölatif bradikardi olguların yaklaşık yarısında gözlenir. Tularemide tedavi verilmezse klinik aylarca sürebilir. Hastalık subklinik olarak da seyredebilir ve tanı ancak seroloji ile konur (1,3,4).

Ülseroglandüler form en sık (% 20-87) karşılaşılan formudur. Bakteri deriden, kene ısırması veya enfekte hayvan ile temas sonucu girer. Genel semptomların yanında giriş yerinde ağrılı papül oluşur. Lezyon, birkaç gün sonra nekroz sonucunda ülser dönüşür ve bölgesel ağrılı lenfadenopati gelişir. Lenf nodu üzerindeki deride, ödem ve eritem

gözlenebilir. Eğer enfekte hayvan ile temas öyküsü varsa lezyon sıklıkla ellerde; kene ısırması sonrası bulaşta ise gövde, perine, alt ekstremitte, baş ve boyunda gözlenir. Tedavisiz bırakılırsa ülser haftalar sonra skar bırakarak iyileşir. Lenfanjit nadiren gözlenir. Tedavisiz mortalite % 3'ten azdır (1,3).

Glandüler formda deride lezyon gözlenmez. Hasta, ağrılı bölgesel lenfadenopati ile başvurur. Seyir, ülseroglandüler formda olduğu gibidir ancak derideki lezyon ya hasta kliniğe başvurmadan önce iyileşmiş ya da hafif seyirli olduğu için gözden kaçmıştır. Ülseroglandüler ya da glandüler formda lenf nodlarında süpürasyon gözlenebilir. Fluktuasyon veren lenf nodları aspire edilmeli ya da cerrahi yolla drene edilmelidir. Ülseroglandüler ve glandüler tularemide ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar: piyojenik enfeksiyonlar, sifiliz, kedi tırmalaması hastalığı, şankroid, lenfogranüloma venereum, tüberküloz, toksoplazmoz, şarbon, veba ve herpes simpleks virüs enfeksiyonları olarak sıralanabilir (1,3).

Oküloglandüler tularemi olguların yaklaşık % 0-5' ini oluşturur. Bakteri kontamine parmaklar, kontamine su ve aerosol ile bulaşır. Ağrılı konjonktivit ve göz kapağında ödem gözlenir. Lakrimasyon ve fotofobi vardır. Konjonktivit sıklıkla tek taraflıdır. Preauriküler, submandibuler ve servikal lenf nodları da olaya katılır. Lenfadenopati göz belirtilerinden daha baskın ise tablo kabakulak ile karışabilir. Görme kaybı nadirdir; komplikasyon olarak korneal ülser, dakrosistit gelişebilir. Ayırıcı tanıda piyojenik enfeksiyonlar, adenovirüs enfeksiyonları, sifiliz, kedi tırmalaması hastalığı ve herpes simpleks virüs enfeksiyonları düşünülmelidir (1,4).

Pnömonik tularemi olguların % 7-10'unda görülür. Bakterinin inhalasyonu (primer pnömoni) veya akciğerlere hematogen yayılımı (sekonder pnömoni) sonucu gelişebilir. F.tularensis alttür tularensis'in etken olduğu pnömoni tablosu F. tularensis alttür holarctica'nın yol açtığı pnömoniyeye oranla daha ağır seyirlidir. Hastada pulmoner semptomlar ön plandadır; ateş, öksürük ve yan ağrısı vardır. Balgam az veya yok, hemoptizi nadirdir. Akciğer görüntülemesinde hiler lenfadenopati, üst veya alt loblarda infiltratlar, lobar konsolidasyon, plevral effüzyon, miliyer tutulum, daha nadiren kavitasyon, bronkoplevral fistüller saptanabilir. Balgam incelemesi tanıda katkı sağlamaz. Tularemide gözlenen plevral effüzyon tüberkülozu taklit eder (lenfosit hakimiyetli eksuda, yüksek adenozin deaminaz konsantrasyonu), gram boyama ile mikroorganizma gözlenmez. Hatta plevral biyopsi örneklerinde granülomlar görülmesi tablonun tüberküloz ile karışmasına neden olur. Toplum kökenli bir pnömoni olgusunda rutin antibiyoterapiye yanıt alınamıyorsa tularemi akla gelmelidir. Ayırıcı tanıda mikoplazma, Legionella, Chlamydia pneumoniae pnömonileri, Q ateşi, psittakoz, tüberküloz sayılabilir (1,5).

Tifoid formda bakterinin giriş yeri belli değildir. Muhtemelen çok fazla sayıda bakteri alındığında gelişir. Olguların % 5- 30'unu oluşturur. Sistemik bulgular ile seyredir. Hastalarda üşüme-titrete, yüksek ateş, boğaz ağrısı, miyalji, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, öksürük vardır. Septik şok, granülomatöz hepatit, kolanjit, menenjit, perikardit, özellikle çocuklarda barsak nekrozuna gidebilen gastrointestinal tutulum, olguların yarısından fazlasında pnömoni gelişebilir. Fizik muayenede dehidratasyon, hipotansiyon, farenjit, servikal adenopati, meningismus belirtileri gözlenebilir. Hastalığın süresi uzadıkça hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Altta yatan ciddi, kronik hastalığı olan hastalarda hastalık dramatik seyredir ve hızla ölümle sonuçlanabilir. Tanıyı hemokültür pozitifliği kesinleştirir. Ayırıcı tanıda tifoid ateş, bruselloz, Lejyoner Hastalığı, Q ateşi, dissemine mikobakteri ve fungal enfeksiyonlar yer alır (1,3).

Orofarengeal formda bakteri enfekte su ve gıdalar yoluyla veya inhalasyonla bulaşır. Çocuk yaş grubunda erişkinlere oranla daha sık görülür ve aynı aile bireyleri eş zamanlı enfekte olabilir. Ateş, şiddetli boğaz ağrısı yakınmaları olan hastada daha çok eksudatif tonsillit, bazen ülseratif tonsillit saptanır. Ağız mukozasında da ülserler görülebilir. Boğaz ağrısı, tulareminin diğer klinik formlarına eşlik edebilen boğaz ağrısından ayırtedilmelidir. Tek taraflı veya iki taraflı ağrılı servikal lenfadenomegali gelişir. Doktora başvuruda gecikildiğinde ateş veya tonsillofarenjit belirgin olmayıp hasta sadece servikal lenfadenopati ile karşımıza gelebilir. Ayırıcı tanıda streptokoksik farenjit, enfeksiyöz mononükleoz, adenovirüs enfeksiyonları, difteri sayılabilir. Endemik bir bölgede penisilin tedavisine yanıtız ve incelemeler sonucunda tanıya gidilemeyen eksudatif tonsillit olgularında orofarengeal tularemi mutlaka akla getirilmelidir (1,3).

Tulareminin seyrinde olguların % 35'inde sekonder deri döküntüleri gözlenebilir. Genellikle ilk 2 haftada ortaya çıkar. Döküntüler yaygın makülopapüler, vezikülopapüler, akneiform döküntü, eritema nodosum ve eritema multiforme şeklindedir. Her ne kadar belirtilen döküntüler tüm tularemi formlarında gözükse de eritema nodosum en sık pnömonik tularemi ile birlikte görülür (1).

Komplikasyonlar

En sık karşılaşılan komplikasyon lenf nodu süpürasyonu ki, uygun tedavi altında da gelişebilir. Uygun tedavi altında süpürasyon gelişen lenf nodu içeriği sterildir ve drenajdan fayda görür. Ağır seyirli tularemilerde görülebilen komplikasyonlar arasında renal yetmezlik, rabdomyoliz, hepatit, menenjit, ensefalit, perikardit, peritonit, osteomyelit, dalak rüptürü, tromboflebit sayılabilir ancak uygun antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle görülme sıklığı azalmıştır (1).

Tanı

Tulareminin tanısı klinik şüpheye dayanır. Tularemi, başlangıç semptom ve bulgularının özgül olmaması nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Ayrıca, tularemiye özgül laboratuvar bulgularının olmaması tanıda gecikmeye neden olan bir diğer faktördür. Bu nedenle, tulareminin erken dönemde tanısı zordur (1). Anamnezde hastanın mesleği, hobileri, seyahat öyküsü, doğadaki etkinlikleri, hayvan teması, çevresinde benzer hastaların varlığı ipuçları sağlayabilir (3). Laboratuvar testleri özgül değildir. Lökosit sayısı ve sedimantasyon yüksek olabileceği gibi normal düzeylerde de olabilir. Trombositopeni, hiponatremi, serum aminotransferaz ve kreatinin kinaz yüksekliği, miyoglobü-niri ve steril piyüri seyrek olarak görülür (1,3).

Kesin tanı, hastadan alınan örneklerde *F.tularensis*'in izolasyonu ile mümkündür. Ancak, bakteri gram boyama ile nadiren saptanır; rutin besiyerlerinde üremez ve yüksek biyogüvenlik düzeyi gerektirir. Üretilmesi için sistin ve sistein içeren Francis veya sistein- kalp koyun kanlı agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri gereklidir. Otomatize kan kültür sistemleri de etkenin kandan izolasyonuna olanak sağlar (2,4).

Tanıda serolojik yöntemler tercih edilmektedir. Bakteri antijenine karşı hastalığın 2. haftasında gelişen antikorlar tüp aglütinasyon, mikroaglütinasyon, hemaglütinasyon ve ELİSA yöntemleri ile saptanır. Özellikle mikroaglütinasyon kolay, ucuz ve güvenilir olduğu için tercih edilmektedir. IgM ve IgG antikorları aynı anda oluşur ve uzun yıllar düşük titrede pozitif kalır. Hastada tüp aglütinasyon yöntemi ile 1:160 ve üzeri, mikroaglütinasyon yöntemi ile 1:128 ve üzerindeki titreler olası tanıyı desteklerken akut ve konvelasan dönemlerde bakılan titrelerdeki 4 kat artış kesin serolojik tanı olarak değerlendirilir. Son yıllarda hızlı tanıda PZR ile çalışmalar dikkati çekmektedir (4).

Tedavi ve Korunma

Zamanında ve uygun yapılmayan tedavilerle *F. tularensis* alttür *tularensis* enfeksiyonlarında mortalite % 30'lara kadar çıkabilmektedir. Tedavi ile mortalite %4'ün altına düşürülmüştür.

Streptomisin ilk seçilecek antibiyotiktir. Erişkin için 7,5-10 mg/kg intramusküler (İ.M) 12 saat ara ile, çocuklarda 30-40 mg/kg İ.M 2 dozda uygulanabilir. Streptomisin dışında gentamisin de etkilidir. Tetrasiklinler, kloramfenikol de önerilmektedir. Ancak bakteriostatik olmalarından ötürü relaps oranları yüksektir. Tedavi süresi 7-14 gündür. Menenjit olgularında streptomisin kloramfenikol ile birlikte verilir (1).

Korunmada; kemiricilerle mücadele, artropod ısırmasına karşı kovucular sürülmesi ve ayak bileği, el bileği ve boynu gibi artropodların girmesine uygun yerleri sıkı olan ka-

palı giysiler giyilmesi, suların dezenfekte edilmesi, tulareminin endemik olduğu bölgelerde avcılarının, av hayvanlarını kesme, yüzme gibi işlemlerinde veya hasta görünümlü hayvanlara temas ederken eldiven, maske ve gözlük kullanması önemlidir (3).

Aşı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Şüpheli ya da kanıtlanmış yüksek riskli maruziyetlerde 14 günlük siprofloksasin ya da doksisisiklin profilaksisi önerilmektedir (3).

Türkiye’de Tularemi

Türkiye’de ilk tularemi epidemisi 1936 yılında 133’ü asker, 17’si civar köy halkından olmak üzere toplam 150 kişinin etkilendiği Lüleburgaz askeri garnizonunda tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, enfeksiyonun su kaynaklı olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Ülkemizdeki en büyük salgın, 1953 yılında 200’ün üzerinde kişinin etkilendiği Antalya’nın Bademağacı Köyü’nde yaşanmıştır. Bursa’da 1988-1998 yılları arasında toplam 205 olgu saptanmış, 2005 yılının ilk altı aylık döneminde 12 ilden 157 kadın ve 139 erkek olmak üzere toplam 296 tularemi olgusu bildirilmiştir (3).

Toplanan veriler; Marmara ve Karadeniz bölgesi ağırlıklı olmak üzere Türkiye’de *F.tularensis*’in endemik olarak bulunduğunu ve küçük salgınlara neden olduğunu göstermektedir. Salgınlara mevsimsel özelliği incelendiğinde, 1988

öncesinde tüm epidemilerin yaz aylarında (Temmuz-Ağustos), 1988 sonrasında ise bahar ve kış aylarında (Eylül-Mayıs) ortaya çıktığı görülmektedir. Bu farklılık, bahar-kış aylarında yağışların artmasına ve buna bağlı olarak su kaynaklarının kirlenmesine bağlanmıştır. Klinik olarak, çoğunlukla orofarengal form görülmektedir (3).

Hastalığın belirtilen epidemiyolojik özellikleri, tulareminin bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmasına neden olmuştur. 2005 yılında yürürlüğe giren Sağlık Bakanlığı “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”nde tularemi, Grup C hastalıklar içerisinde yer almıştır (3).

KAYNAKLAR

- 1- Penn RL. *Francisella tularensis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Vol.2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2674-85.
- 2- Ellis J, Oyston CFP, Gren M, Titball RW. Tularemia. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15:631-46.
- 3- Kılıç S. Tularemi. *Aylık Epidemiyoloji Raporu* 2005;4:145-49.
- 4- Helvacı S. Tularemi. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları*. 2nd ed. Vol.2. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:3213-16.
- 5- Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21: 361–373.