

BENEKLİ ATEŞ GRUBU RİKETSİYOZLARI

Figen KULOĞLU*

HASTA SUNUMU 1

NY, 80 yaşında kadın hasta, ev hanımı, Edirne-Merkez'de yaşıyor.

Yakınmaları: Yüksek ateş, baş ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrısı.

Öyküsü: Daha önce bir yakınması olmayan hasta 5.7.2003 tarihinde ateş, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, bacak ve kollarında uyuşma olması üzerine Edirne Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümüne başvurmuş. Hastaya polinöropatisi ve romatizmal ağrıları olduğu söylenerek ağrı kesici ve kas gevşetici ilaçlardan oluşan bir tedavi başlanmış. Bu ilaçları kullanan hasta şikayetlerinin geçmemesi üzerine 14.7.2003 tarihinde tekrar aynı doktora başvurmuş. Tekrar değerlendirilen hasta Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi' ne sevk edilmiş. Acil serviste değerlendirilen hastanın tetkikleri devam ederken, gövdesinde ve ekstremitelerinde basmakla solan nadir makülopapüller döküntüleri ortaya çıktığı gözlenmiş.

Özgeçmiş: Diabetes mellitus, hipertansiyon saptanmamış. On yıl önce akciğer tüberkülozu tanısıyla bir yıl tedavi görmüş. Hayvan teması, çiğ süttten peynir yeme öyküsü yok.

Soygeçmiş: Özellik yok.

Alışkanlıklar/ Kullandığı ilaçlar: Sigara, alkol, sürekli ilaç kullanmıyor.

Fizik muayene bulguları: TA: 120/70 mmHg, nabız 92/dak, solunum sayısı 24/dak, oral ateş: 39°C idi. Genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve koopere idi. Skleralar ve konjunktivalar doğaldı. Ağız mukozasında enanem saptanmadı. Tonsiller ve orofarenks doğaldı. Lenfadenopati yoktu. Akciğer sesleri doğaldı, ral ve ronkus yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S₁ ve S₂ doğaldı, ek ses ve üfürüm yoktu. Batın muayenesinde barsak sesleri normoaktif, derin palpasyonla tüm kadrantlarda hassasiyet mevcuttu. Rebound ve defans yoktu. Traube açıktı. Organomegali saptanmadı. Özellikle gövdenin ön ve arka yüzünde ve ekstremitelerde seyrek, basmakla solan makülopapüller döküntüleri mevcuttu. Sol koltuk altında yaklaşık 0,5 cm çapında krut-

lu bir lezyon vardı. El ayası, ayak tabanı, saçlı deride döküntü yoktu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Laboratuvar bulguları: Tam idrar tetkikinde pH:6, dansite:1025, protein, şeker, aseton, bilirübin, ürobilinojen negatif. Santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası direk incelemesinde lökosit görülmedi. İdrarın Gram boyalı preparatının incelemesinde bakteri görülmedi.

Tam kan sayımında lökosit: 7100 hücre/mm³, lökosit formülünde %4 çomak, %80 parçalı, %6 monosit, %10 lenfosit saptandı. Hb: 11.6 g/dl, Hct: %33.5, trombosit: 235 000 hücre/mm³, ESH:73 mm/h, CRP: 149 mg/L saptandı. Biyokimyasal incelemede AST(SGOT): 97 U/L, ALT(SGPT): 76 U/L, LDH: 238 U/L, ALP:227 U/L idi.

İrdeleme: Acil serviste yüksek ateş, vücudunda ve ekstremitelerinde seyrek makülopapüler döküntü, sol koltuk altında krutlu bir deri lezyonu tespit edilen hasta, ileri tetkiki ve tedavisinin planlanması amacı ile servisimize yatırıldı.

Benekli ateş grubu riketsiyoz, tifo, enteroviral infeksiyon, meningokoksemi, dissemine gonokokal infeksiyon, sekonder sifiliz, leptospiroz, immunkompleks vaskülit, idiyomatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, infeksiyöz mononükleoz, ilaç reaksiyonu ayırıcı tanıda düşülen hastalıklardı.

Hastanın ateşi, sürekli ateş paterni göstermekteydi. Sürekli ateş paterni bize tifo, bruselloz, infektif endokardit, tularemi, psittakoz, Kawaski hastalığı, kızıl, HHV-6 infeksiyonu ve riketsiyoz düşündürdü. Yaz aylarında yüksek ateş, baş ağrısı, makülopapüler döküntü üçlüsü riketsiyozları akla getirmelidir. Avuç içi ve ayak tabanlarını tutabilen makülopapüler döküntü özellikle riketsiyoz ve sifilizde görülen önemli bir özelliktir ama saptanmaması bu hastalıkların olmadığını göstermez. Bu olguda avuç içi, ayak tabanı tutulumu saptanmadı.

“Tache noire” ya da eskar, ortası siyah krutlu, etrafı hipe-remik, vektör olan kenenin ısırıldığı yerde oluşan bir lezyondur, saptanması benekli ateş grubu riketsiyozun klinik tanısı için karakteristiktir.

* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Hastada sol koltuk altında saptanan yaklaşık 0,5 cm çapındaki krutlu lezyon, "tache noire" ya da eskar ile uyumludur ve benekli ateş grubu riketsiyozun klinik tanısını desteklemektedir. Bu hastada mutlaka riketsiyalara etkili bir ilaç seçimi gerekmektedir. Hastalığın kesin tanısı için ise mutlaka immunofloresan antikor testi (IFAT) ile *R. conorii*' ye karşı oluşmuş özgül antikorlar aranmalıdır.

Tifo, sürekli ateş paterni, baş ağrısı, göğüste, karın üst kısmında "tache rose" ya da roseol olarak adlandırılan, üstüne basmakla solan makulopapüler döküntüleri ile olası hastalıklardan biridir. Roseoller kısa süre (2-3 gün) görülür ve kaybolur. Hastada ise döküntüler giderek artmıştır. Tifoda beklenen lökopeni hastada saptanmamıştır. Tifo olasılığı nedeni ile hastaya mutlaka kan kültürü yapılmalıdır. Serolojik tanı için ise Gruber-Widal testi ile O antikorları aranabilir.

Leptospiroz, ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, kas, eklem ağrıları, gövdede maküler, purpurik döküntüleri, aminotransferaz düzeylerinin iki, üç kat artışı ile olası hastalıklardan biridir. Leptospirozda beklenen konjonktival kızarıklık ve CPK yüksekliği hastada saptanmamıştır. İndirekt hemaglutinasyon testi (IHA) ile serolojik tanı araştırılmalıdır. Bakteriyel infeksiyonlarda beklenen lökositoz hastada saptanmamış ama lökosit formülünde sola kayma dikkati çekmiştir. CRP' nin 100 mg/L'nin üzerinde olması ise bakteriyel infeksiyonu desteklemektedir.

Hastanın tedavisi planlanırken kuvvetli riketsiyoz ve tifo olasılığı nedeni ile hastaya siprofloksasin 500 mg tab 2x1 başlandı. Hastanın ateşi tedavinin ikinci günü normal sınırlara geriledi. Tedavinin dördüncü gününde döküntülerde gerileme oldu. Kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üreme olmadı.

Wright ve Coombs' lu Wright testi negatifti. Grup aglutinasyon testi negatifti. VDRL, TPHA negatifti. Gelişinde alınan akut faz serumunda Weil-Felix *Proteus* aglutinasyon testi OX₂ 1/640 dilüsyonda pozitif, OX_K ve OX₁₉ negatifti; immunofloresan antikor testi (IFAT) ile *R. conorii*'ye karşı oluşmuş özgül IgG yapısındaki antikorlar 1/64 dilüsyonda pozitif. IFAT ile *R. typhi*' ye karşı oluşmuş antikor saptanmadı.

Tedavisi 7 güne tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi. İkinci hafta sonunda alınan konvelesan faz serumunda IFAT ile *R. conorii* antikorları 1/256 dilüsyonda pozitif saptandı.

HASTA SUNUMU 2

ŞA, 60 yaşında erkek hasta, emekli memur, Edirne-Merkez'de yaşıyor.

Yakınmaları: Yüksek ateş, halsizlik, döküntü.

Öyküsü: Daha önce bir yakınması olmayan hasta 23.05.2004 tarihinde başlayan ateş, üşüme, titreme şikayetleri tarif ediyor. 24.05.2004 tarihinde doktora başvuran hastaya parasetamol 500 mg tab. 3x1 ve polivitamin verilmiş. 25.05.2004' te hasta sırtında ve gövdesinde döküntüler ortaya çıktığını farketmiş. İlaçları kullanmasına rağmen şikayetleri azalmayan ve döküntüleri artan hasta 27.05.2004'te tekrar aynı doktora başvurmuş ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği' ne sevk edilmiş. Hasta yüksek ateş ve döküntü nedeni ile servisimize yatırıldı.

Özgeçmişi: Diabetes mellitus saptanmamış. Dört yıldır hipertansiyon mevcut. Dört yıl önce SVH geçirmiş. Çiğ süten peynir yeme öyküsü yok. Kedi, köpek besliyor ve köpeğinde kene mevcut.

Soygeçmişi: Özellik yok.

Alışkanlıklar/ Kullandığı ilaçlar: Sigara, alkol, ilaç kullanmıyor.

Fizik muayene bulguları: TA: 120/70 mmHg, nabız 76/dak, solunum sayısı 26/dak, oral ateş 38.7°C. Genel durumu iyi, bilinç açık, oryante, koopere idi. Skleralar doğal, konjonktivalar hiperemikti. Ağız mukozasında enanem saptanmadı. Tonsiller ve orofarenks doğaldı. Lenfadenopati saptanmadı. Solunum sistemi muayenesinde akciğer sesleri doğal, ral ve ronkus yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S₁ ve S₂ taşikardik, ek ses üfürüm yok. Batın muayenesinde barsak sesleri normoaktif, rebound, defans, hassasiyet yoktu. Traube açıktı. Organomegali saptanmadı. Deri ve ekstremitelerinde, gövde ön ve arka yüzünde, tüm ekstremitelerde, avuç içi ve ayak tabanları da dahil olmak üzere basmakla solan makulopapüler döküntüler mevcuttu. "Tache noire" ile uyumlu olabilecek herhangi bir krutlu lezyon yoktu. Saçlı deride döküntü yoktu.

Laboratuvar bulguları: Tam idrar tetkikinde pH:5, dansite:1020, protein, şeker, aseton, bilirübin, ürobilinojen negatifti. Santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası direk incelemesinde lökosit görülmedi. İdrarın Gram boyalı preparatının incelemesinde bakteri görülmedi.

Tam kan sayımında lökosit: 10200/L, lökosit formülünde %4 çomak, %76 parçalı, %6 monosit, %14 lenfosit saptandı. Hb: 12 g/dl, Hct:% 36, trombosit:227 000/L, ESH:58 mm/h, CRP: 117 mg/L saptandı. Biyokimyasal incelemede üre: 63 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, AST (SGOT): 85 U/L, ALT (SGPT): 69 U/L, LDH: 424 U/L, ALP:49 U/L idi.

İrdeleme: Mayıs ayı sonunda yüksek ateş ve tüm vücutta avuç içi, ayak tabanlarını da tutan makülopapüler döküntüleri olan hastaya riketsiyoz düşünülerek doksisiklin 2x100mg tedavisi başlandı. Kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üreme olmadı. Wright ve Coombs'lu Wright testi, grup aglütinasyon testi negatifti. Monospot testi, Paul-Bunnell testi negatifti. Soğuk aglütinasyon testi negatifti. HBsAg negatif, AntiHBc total pozitif, Anti-HBsAg 30mIU/ml, AntiHCV negatif, AntiHIV negatif saptandı.

Weil-Felix testi negatif ama IFAT ile *R. conorii* IgG 1/128 dilüsyonda pozitif.

Posteroanterior akciğer grafisi normaldi.

Hastanın ateşi tedavinin üçüncü günü normal sınırlara geriledi. Tedavinin beşinci gününde döküntülerde gerileme oldu. Tedavinin sekizinci gününde hastanın sol kulağında işitme azlığı gelişmesi üzerine Kulak Burun Boğaz Hastalıkları tarafından değerlendirilen hastada mikst tip işitme kaybı saptandı. Tekrarlanan odiyometrik testlerinde sol kulakta tiz tonlarda belirgin işitme kaybı saptanması üzerine hastaya pontoserebellar MR yapıldı. MR sonucu doğal olarak değerlendirildi. Hastanın tedavisi 10 güne tamamlandı. Hastanın tüm değerleri normale döndü ve şifa ile taburcu edildi. Hastanın işitme kaybının daha sonraki kontrollerde gerilediği saptandı.

HASTA SUNUMU 3

HE, 69 yaşında erkek hasta, çiftçi, İpsala, Turpçular köyünde yaşıyor.

Yakınmaları: Yüksek ateş, tüm vücutta döküntü, şuur kapalılığı.

Öyküsü: Daha önce bir yakınması olmayan hasta yaklaşık 15 gün önce halsizlik ile birlikte vücutta döküntüleri olduğunu ifade ediyor. 23.05.2002 tarihinde doktora başvuran hastaya soğuk algınlığı olduğu söylenerek sefadroksil 1000 mg po ve semptomatik tedavi başlanmış. İlaçları kullanmasına rağmen ateşi düşmeyen ve uykuya meyli artan hasta 27.05.2002'te yakınları tarafından Edirne Devlet Hastanesi'ne götürülmüş. Hasta üre, kreatinin yüksekliği nedeniyle üroloji servisine yatırılmış ama ateşinin düşmemesi ve bilincinin tamamen kapanması nedeniyle 29.05.2002 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne sevk edilmiş.

Özgeçmiş: Diabetes mellitus, hipertansiyon saptanmamış. Peptik ülseri var. Kırsal kesimde oturuyor, köpek besliyor ama köpekte kene tanımlamıyor.

Soygeçmiş: Özellik yok.

Alışkanlıklar/ Kullandığı ilaçlar: Sigara 2 paket/gün /20 yıl, sürekli kullandığı ilaç yok.

Fizik muayene bulguları: TA: 140/80 mmHg, nabız

94/dak, solunum sayısı 26/dak, oral ateşi 38.2°C idi. Genel durumu kötü, bilinci kapalıydı, oryante ve koopere değildi. Skleralar doğal, konjonktivalar hemorajikti. Ağız mukozasında enanem saptanmadı. Tonsiller ve orofarenks doğaldı. Lenfadenopati saptanmadı. Hastanın Cheyne-Stokes solunumu dikkati çekiyordu. Bilateral ekspiratuar ralleri mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S₁ ve S₂ taşikardik, ek ses ve üfürüm yoktu. Batın muayenesinde barsak sesleri normoaktif, palpasyonla sağ üst ve alt kadranda yaygın hassasiyet mevcuttu. Rebound, defans yoktu. Traube açıktı. Organomegali saptanmadı. Nörolojik muayenesinde ense sertliği pozitif. Diğer meningeal irritasyon bulguları tam değerlendirilemedi. Deri ve ekstremitelerde muayenesinde gövde, kol ve bacaklarda, avuç içi ve ayak tabanında basmakla solan peteşi ve papül şeklinde döküntüler mevcuttu. "Tache noire" yoktu. İki skapula arasında, koksiks bölgesinde hemorajik ve hiperemik alanlar mevcuttu. Her iki ayak medialinde hemorajik bülleler mevcuttu.

Laboratuvar bulguları: Tam idrar tetkikinde pH:6, dansite:1025, protein (+), şeker, aseton, bilirübin, ürobilinojen negatifti. Santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası direk incelemesinde seyrek eritrosit, seyrek lökosit görüldü. İdrarın Gram boyalı preparatının incelemesinde bakteri görülmedi.

Tam kan sayımında lökosit:15300 hücre/L, lökosit formülünde %60 parçalı, %16 monosit, % 24 lenfosit saptandı. Hb: 12 g/dl, Hct:% 34, trombosit:188 000 hücre/L, ESH:48 mm/h, CRP: 180 mg/L saptandı. Biyokimyasal incelemede üre: 148 mg/dl, kreatinin: 2.2 mg/dl, AST (SGOT): 158 U/L, ALT (SGPT): 38 U/L, LDH: 367 U/L, ALP:1442 U/L idi. PT: 20.7 san., aktivitesi: % 45, INR:1.96 idi.

İrdeleme: Mayıs ayında yüksek ateş, şuur kapalılığı, döküntü nedeniyle yatırılan hastaya menenjit ön tanısı ile seftriakson 2x1 iv ve riketsiyoz olasılığı nedeni ile doksisiklin 2x100 mg po tedavisi başlandı. PT zamanı uzun olan hastaya lumbal ponksiyon yapılamadı. Nöroloji tarafından da değerlendirilen ve spiral kranial manyetik rezonans incelemesi yapılan hastada patolojik bulgu saptanmadı, santral sinir sistemine ait patoloji düşünülmedi. Hastanın bilinci ikinci gün açıldı, solunumu düzeldi. PT değerleri bozuk olduğu için taze dondurulmuş plazma verildi, destek tedavisi uygulandı. Yara yerlerine pansuman yapıldı.

Kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üreme olmadı. Wright ve Coombs'lu Wright testi negatifti. Grup aglütinasyon testi negatifti. Weil-felix testi OX_K negatif, OX₂ ve OX₁₉ 1/160 dilüsyonda pozitif. IFAT ile *R. conorii* IgG 1/160 dilüsyonda pozitif.

HBsAg, AntiHbc IgM, AntiHBsAg, AntiHCV negatifti. Posteroanterior akciğer grafisinde aort topuzu belirgindi, infiltrasyon yoktu.

Seftriakson tedavinin üçüncü günü kesildi. Hastanın ateşi doksisisiklin tedavisinin beşinci günü normal sınırlara geriledi ve döküntülerde de gerileme olduğu fark edildi. Doku-zuncu gün döküntüler tamamen kayboldu. Büllöz lezyonları geriledi.

Batın ultrasonografik incelemesinde çıkan kolonda çekumu da içine alan yaklaşık 5-6 cm' lik segmentte 1 cm' ye varan diffüz nonuniform duvar kalınlaşması (tm?) saptandı. Hepatosplenomegali saptanmadı. Hasta gastroenteroloji tarafından değerlendirildi. Batın bilgisayarlı tomografisi normal olan ve tümör göstergelerinden alfafetoprotein, Ca 19-9, CEA, PSA, freePSA değerleri normal olan hastada bir patoloji düşünülmedi. Hasta ALP değerleri yüksek olduğu için kemik metastazı düşünülerek ortopedi tarafından değerlendirildi. Pelvis ve lumbosakral grafiler incelendi, patoloji saptanmadı. ALP değerleri daha sonraki kontrollerde normal saptandı. Hastanın tedavisi 10 güne tamamlandı ve şifa ile taburcu edildi.

HASTA SUNUMU 4

AU, 88 yaşında erkek hasta, emekli, Edirne-Merkez'de yaşıyor.

Yakınmaları: Yüksek ateş, yaygın kas ve eklem ağrısı, halsizlik

Öyküsü: Daha önce bir yakınması olmayan hasta yüksek ateş, kas-eklem ağrısı, halsizlik şikayetleri ile 11.8.2003 tarihinde Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvurmuş. Üst solunum yolu infeksiyonu olduğu söylenerek ateş düşürücü ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar başlanmış. Bu ilaçları kullanan hasta şikayetlerinin geçmemesi üzerine 13.8.2003 tarihinde tekrar aynı doktora başvurmuş. Tekrar değerlendirilen hasta Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine sevk edilmiş. Acil serviste dispnesi gelişen ve solunum muayenesinde sağ ve sol akciğerlerde inspiryum sonu ral saptanan hasta toplum kökenli pnömöni düşünülerek Göğüs Hastalıkları servisine yatırılmış ve sertriakson 2x1 gr iv + klaritromisin 2x500 mg iv başlanmış. Şikayetleri devam eden hastanın kollarında ve bacaklarında, avuç içi ve ayak tabanlarını da tutan makülopapüller döküntüler ve peteşiler saptanması ve bu lezyonların artması üzerine İnfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istendi.

Özgeçmiş: Diabetes mellitus saptanmamış. Hipertansiyon tanısı ile on yıldır tedavi görüyor. Hayvan teması, çiğ süten peynir yeme öyküsü yok.

Soygeçmiş: Özellik yok.

Alışkanlıklar/ Kullandığı ilaçlar: Sigara 1 paket/gün /45 yıl, anjiotensin konverting enzim inhibitörü perindopril,

isosorbit-5-mono nitrat, isosorbit dinitrat, asetil salisilik asit 100 mg kullanıyor.

Fizik muayene bulguları: TA:160/90 mmHg, nabız 102/dak, solunum sayısı 40/dak, aksiller ateş: 38.8°C idi. Genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve koopere idi. Skleralar ve konjunktivalar doğaldı. Ağız mukozasında enanitem saptanmadı. Tonsiller ve orofarenks doğaldı. Lenfadenopati yoktu. Sağ ve sol akciğer orta ve alt zonlarda inspiryum sonu raller mevcuttu, sağ akciğerde solunum sesleri azalmıştı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S₁ ve S₂ aritmik, atrial fibrilasyon mevcuttu, ek ses ve üfürüm yoktu. Batın muayenesi doğaldı. Rebound ve defans yoktu. Traube açıktı. Organomegali saptanmadı. Çoğunlukla ekstremiteelerde avuç içi ve ayak tabanlarını da tutan, seyrek olarak gövdede görülen makülopapüller ve peteşiyel döküntüler mevcuttu. "Tache noire" olabilecek krutlu bir lezyon yoktu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Laboratuvar bulguları: Tam idrar tetkikinde pH:6, dansite:1025, protein (+ +), şeker, aseton, bilirübin, ürobilinojen negatifti. Santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası direk incelemesinde nadir eritrosit görüldü, lökosit görülmeydi. İdrarın Gram boyalı preparatının incelemesinde bakteri görülmedi.

Tam kan sayımında lökosit: 6300 hücre/L, Hb: 8.2 g/dl, Hct:% 24, trombosit: 97 000 hücre/L, ESH:52 mm/h, CRP:199 mg/L saptandı. Biyokimyasal incelemede üre: 79 mg/dl, kreatinin: 2.1 mg/dl, AST(SGOT): 108 U/L, ALT(SGPT): 53 U/L, LDH: 338 U/L, ALP:66 U/L idi. PT: 15.4 san., protrombin aktivitesi: % 68, INR:1.34 idi.

İrdeleme: Ağustos ayında pnömöni tanısı ile üçüncü kuşak sefalosporin ve makrolid kullanan ama yakınmaları ilerleyen ve vücudunda özellikle ekstremitelerinde makülopapüller, peteşiyel döküntüler ortaya çıkan hastada, "tache noire" olabilecek krutlu bir lezyon saptamasa da benekli ateş grubu riketsiyoz ayırıcı tanıda düşünmeli ve tedavi planlanmalıdır. Biz de tedaviye doksisisiklin 2 x100 mg po eklenmesini önerdik. Tedavinin üçüncü günü döküntüler solmaya başladı, dördüncü günü ise ateş normale döndü.

Kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üreme olmadı. Wright ve Coombs' lu Wright testi negatifti. Grup aglütinasyon testi negatifti. VDRL, TPHA negatifti. Gelişinde alınan akut faz serumunda Weil-Felix *Proteus* aglütinasyon testi OX₂ ve OX₁₉ 1/320 dilüsyonda pozitif, OX_K negatifti; IFAT ile *R. conorii*'ye karşı oluşmuş özgül IgG yapısındaki antikor saptanmadı. IFAT ile *R. typhi*' ye karşı oluşmuş antikor da saptanmadı.

Tedavisi on güne tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi. İkinci hafta sonunda alınan konvelesan faz serumunda IFAT ile *R. conorii* antikorları 1/256 dilüsyonda pozitif saptandı.

GENEL BİLGİLER

Riketsiyozlar hem uzun süredir bilinen hem de son yıllarda yeni klinik tabloların ve yeni bakterilerin tanımlandığı enfeksiyon hastalıklarıdır (1). Akdeniz bölgesi ve güney Avrupa' da (İtalya, İspanya, Portekiz, Yunanistan, Türkiye, Kıbrıs, Filistin, Romanya, Bulgaristan) kahverengi köpek kenesinin (*Rhipicephalus sanguineus*) ısırması ile bulaşan *Rickettsia conorii* Akdeniz benekli ateşi (ABA) etkeni olarak gösterilirken; Avrupa' da 1991 sonrasında benekli ateş etkeni beş yeni riketsiya türü tanımlanmıştır: *Rickettsia conorii Astrakhan*, *R. mongolotimonae*, *R. slovacca*, *R. helvetica*, *R. conorii Israel* (1, 2, 3,4). *R. conorii Astrakhan* ve *R. conorii Israel* yapısal olarak *R. conorii*'ye benzemektedir; *R. conorii*'nin alttürü olarak sınıflandırılabilirler bildirilmektedir (1,2,3,4). Her yıl Nisan-Eylül ayları arasında Trakya Bölgesi'ndeki farklı yerleşim bölgelerinden yüksek ateş ve döküntü yakınmaları olan hastalar kliniğimizde izlenmektedir. Önce ateş yakınması başlayan, çeşitli beta-laktam antibiyotikler kullanmış ama yanıt alamamış hastalar döküntülerinin de ortaya çıkması ile hastanemize başvurmaktadır; 1997-2002 yılları arasında ABA tanısı ile 30 olgu tedavi edilmiştir (5).

ABA tanısında öncelikle karakteristik yakınma ve bulgular aranmalıdır. Ani başlayan yüksek ateşi, baş ağrısı, miyaljisi, artraljisi olan hastalarda makülopapüler cilt erüpsiyonları (avuç içi ve ayak tabanlarını da tutabilen) ve kenenin ısırıldığı yerde oluşan eskar ("tache noire") saptanması klinik tanı için karakteristiktir (1,5). Laboratuvarımızda mikrobiyolojik tanıda 1997-2000 yılları arasında Weil-Felix *Proteus* aglütinasyon testi ile tek serum örneğinde 1/320 dilüsyon ve üzeri pozitiflik saptanması veya akut ve konvalesan faz serumları arasında dört kat titre artışı saptanması kullanılmıştır (4, 6, 7,8). Sonraki dönemde ise benekli ateş grubu riketsiyozların serolojik tanısında altın standart olan indirekt mikroimmünofloresan antikoru testi (IFA) (*Rickettsia conorii*- Spot IF, BioMerieux, Marcy L'Etoile, France) ile IgG yapısında özgül riketsiya antikoru miktarında en az dört kat artış veya tek bir serum örneğinde 1/128 ve üzeri IFA pozitifliği aranmıştır (4, 6, 7,8).

Riketsiya cinsi bakteriler zorunlu hücre içi mikroorganizmalar olduğu için bakteri izolasyonu az sayıda merkezde yapılabilmektedir. Uzun yıllar ABA tanısı ya sadece klinik yakınma ve bulgularla konulabilmiş veya Weil-Felix gibi duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bir test kullanılmıştır. Günümüzde özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek serolojik yöntemlerin (IFA, indirekt immunoperoksidaz, lateks aglütinasyon, EIA gibi) kullanılması önerilmektedir. IFA testi duyarlı, özgül, IgG-IgM ayrımı yapılabilen ama grup reaktif sonuç verdiği için benekli ateş grubu riketsiyalar arasında ayırım yapamayan bir testtir. Weil-Felix testinin daha iyi bir yöntem kullanılamıyorsa yapılabileceği ama olanak varsa mutlaka özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek yöntemlerin seçilmesi önerilmektedir (4,6,7). Raoult ve ark. (9) ilk kez ta-

nısı IFA ile doğrulanmış 199 ABA olgusunun klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Üç yıl boyunca (1982-1984), üç milyon nüfuslu Marsilya bölgesinde yılda 56-77 olgu saptanmıştır. IFA ile dört kat titre artışı veya ateş, döküntü, eskardan ikisi ve IFA ile tek serum örneğinde >1:80 titrede antikoru saptanmasını tanı kriteri olarak kabul etmişlerdir. Hastalığın onuncu gününde olguların yarısında, 15. gününde olguların %80'inde, 30. gününde %100'ünde IFA pozitif bulunmuştur. Toplam 199 olgunun 80'i kadın, 119'u erkektir. ABA erkeklerde anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Olguların %98,5' u Nisan -Ekim ayları arasında başvurmuştur. Olguların %82'sinin kendi köpeği vardır ancak %37'si kene ile temas öyküsü tanımlanmaktadır. Bütün olgularda ateş, döküntü ve/veya eskar vardır. Oniki olgunun kliniğinin (%6) ciddi seyrettiğini, beş hastanın (%2,5) öldüğünü; ölen beş hastadan dördünün 60 yaş üzerinde olduğunu, bir tanesinin 16 yaşında glukoz-6-fosfat yetmezliği olan bir Cezayirli olduğunu bildirmişlerdir.

Keneler, sivrisineklerden sonra insanlarda enfeksiyon hastalığına neden olan en önemli vektörlerdir (2,3). Her kene türü belirli çevresel koşulları tercih etmekte, böylece kenelerin coğrafi dağılımı ve kenelerle oluşan hastalıklar için riskli alanlar oluşmaktadır (2,3). *R. rickettsii* orman kenesi *Dermacentor andersoni* ile, *R. conorii* kahverengi köpek kenesi *Rhipicephalus sanguineus* ile, *R. conorii Astrakhan* köpek kenesi *Rhipicephalus pumilio* ile, *R. mongolotimonae Hyalomma asiaticum* keneleri ile, *R. slovacca Dermacentor marginatus* ile, *R. helvetica Ixodes ricinus* ile, *R. conorii Israel Rhipicephalus sanguineus* ile bulaşmaktadır (2,3). Türkiye'de ve Trakya Bölgesi'nde yaygın kene türleri *Ixodes ricinus*, *Hyalomma species*, *Dermacentor marginatus*, *Haemaphysalis species*, *Rhipicephalus sanguineus*'tur (10).

Prospektif bir çalışma ile 2003 yılında Trakya Bölgesi'ndeki hastalarda etken riketsiyanın üretilmesi ve adının belirlenmesi planlanmıştır (11). Temmuz-Ağustos ayları arasında 11 hasta ABA tanısı almış ve tedavi edilmiştir. On hastadan deri biyopsi örnekleri alınmış; üç hastanın örneğinde shell vial yöntemi ile hücre kültüründe kokobasil üretilmiştir. Deri biyopsilerinde semi-nested PCR ile *ompA* ve *sitrat sentaz (gltA)* genlerinin amplifikasyonu denenmiş ve dokuz hastada pozitif saptanmıştır (11). Dokuz hastanın deri biyopsilerinden elde edilen *ompA* and *gltA* genlerinin ve üç shell vial izolatının DNA dizi analizi çalışılmıştır. Sonuçlar gen bankasındaki dizilerle karşılaştırılmış ve *Rickettsia conorii*, strain Seven (Malish)'in *ompA* (Genbank accession number U43806) ve *gltA* (Genbank accession number U59730) genleri ile 100% benzerlik gösterdiği saptanmıştır (11).

Trakya Üniversitesi'nde 2004 yılında 11 hasta ABA tanısı ile izlenmiştir. Beş hastada tek eskar saptanırken, iki hastada çift eskar saptanmıştır. İki hastada çoklu organ yet-

mezliği saptanmış ve hastalardan biri kaybedilmiştir. Bu hasta ilk fatal olgudur (%2.8). Bir hastada akut menenjit gelişmiş; IFA ile BOS'ta serokonversiyon saptanmıştır. Altı hastada PCR ile deri biyopsilerinde pozitiflik bulunmuş; DNA dizi analizi ile *Rickettsia conorii* Malish 7 opmA ve gltA genleri ile 100% homoloji saptanmıştır (12).

Ülkemizde yaz aylarında ani başlayan yüksek ateş, sonrasında avuç içi ve ayak tabanlarını da tutabilen makülopapüller döküntü, başağrısı, kas, eklem ağrılarının eşlik ettiği olgularda, eskar saptanmasa da ABA ayırıcı tanıda düşünülmesi; mutlaka duyarlı ve özgül serolojik yöntemlerle tanı doğrulanmalıdır. Özellikle ciddi olgularda klinik olarak tanı konulduktan sonra mutlaka tedavi başlanmalıdır.

Rickettsia İnfeksiyonları

Rickettsiaceae ailesindeki bakteriler, doğada memeli rezervuarlar ve artropod vektörler arasında bir döngüde yaşamlarını sürdürürler. Riketsiyalar, zorunlu hücre içi paraziti olan, küçük pleomorfik 0.3-0.5x1-2 µm boyutlarında kokobasillerdir. Giemsa, Gimenez veya akrinin oranj boyaları ile iyi boyanırlar. Antijenik benzerlikleri ve hücre içi büyüme özelliklerine göre riketsiyalar benekli ateş ve tifus gruplarına ayrılmıştır (1,4,7).

Benekli Ateş Grubu Riketsiyozlar

Yapısal olarak benzer riketsiyalarla oluşan, kene ve akarlarla bulaşan zoonotik infeksiyonlardır. Benekli ateş grubu (BAG) riketsiyaların mevsimsel dağılımı kene aktivitesine paraleldir. Kene hem vektör hem ana rezervuardır. Riketsiyalar, kenelerde transstadial ve transovarial olarak aktarılır böylece doğada varlığını sürdürür. Kene ısırığı hikayesinin çoğunlukla olmaması immatür larva ve nimflerle bulaşmaya bağlı olabilir. Olguların çoğu ilkbahar sonu ve yaz aylarında görülür (6).

1970 ve 1980'lerde dünyanın pek çok bölgesinde (özellikle İspanya, Fransa, İtalya, İsrail ve Avustralya) BAG riketsiyozların insidansının arttığı görülmüştür. Ayrıca Çin, Tayland, Japonya, Meksika, Avustralya ve Zimbabve'de de yeni etkenler tanımlanmıştır (6). Amerika'da görülen Kayalık Dağlar Benekli Ateşi (KDBA)'nin etkeni *R. rickettsii*'dir. Akdeniz havzasında bildirilen riketsiya infeksiyonları *R. conorii* ile oluşan ve *Rhipicephalus sanguineus* keneleri ile bulaşan Akdeniz benekli ateşi (veya Marsilya ateşi, Buttonous Fever); *R. slovaca* ile oluşan ve *Dermacentor marginatus* keneleri ile bulaşan, kene ile oluşan lenfadenopati; muhtemelen *Hyalomma sp.* keneleri bulaşan "*R. mongolotimonae*" infeksiyonu; *Ixodes ricinus* keneleri ile bulaşan *R. helvetica* infeksiyonu; *R. felis* ile oluşan, kedi pireleri (*Ctenocephalides felis*) ile bulaşan, pire ile oluşan benekli ateştir (2).

R. conorii ile *R. rickettsii* 'nin genetik homolojisi çok yüksektir. *R. conorii*' nin tür içi antijenik ve genetik farklılığı

daha fazladır. Çapraz reaksiyon veren lipopolisakkarit ve protein antijenleri vardır. BAG riketsiyaların yüzey proteinlerindeki antijenler, türe hatta kökene özgü epitoplara içerirler, örneğin *R. conorii*' nin antijenik olarak farklı kökenleri İsrail benekli ateşi ve Astrakhan benekli ateşine neden olur (4,6).

Benekli ateş ve tifus grubu riketsiyaların patogenezi küçük arter, ven ve kapillerlerin endotelinde organizmaların proliferasyonu ile oluşan vaskülitir (4,6).

Benekli Ateş Grubu Riketsiyozlarda Klinik Belirtiler

Genellikle ilkbahar, yaz mevsiminde, ateş, başağrısı ve döküntü üçlüsü riketsiyal bir etkeni düşündürmelidir. Kene ısırması, son zamanlarda kamp, kırsal alana seyahat, mesleki temas gibi anamnez özellikleri önemlidir. İnsanlar, kişilerden veya evcil hayvanlardan keneleri koparıırken özellikle kene parmaklar arasında parçalanırsa infekte kene hemolenfine maruz kalarak infekte olabilir (6).

Marsilya ateşi (veya Akdeniz benekli ateşi) ilk olarak 1909'da Conor ve Brunch tarafından Tunus' ta tarif edilmiştir ama "tache noir" yani eskar, ısırık yerinde 1923' te Olmer ve Pieri tarafından Marsilya' da tarif edilmiştir. *R. conorii* infeksiyonu Hindistan, Pakistan, İsrail, Rusya, Gürcistan, Ukrayna, Etiyopya, Kenya, Güney Afrika, Fas'da da saptanmıştır (1,6).

R. rickettsii ve *R. conorii* ile oluşan infeksiyonlar pek çok ortak özellikler içerir. Her ikisinde ortalama 7 günlük bir inkübasyondan sonra başlar. Hastalık genellikle ateş, başağrısı ve miyalji ile başlar, bunlar proinflatuvar sitokinlerin etkileridir. Döküntü genellikle ateş başlangıcından 3-5 gün sonra görülür. Döküntüsüz olgularda tanı gecikir. KDBA'da döküntü tipik olarak el ve ayak bileklerinden başlar ama gövdeden de başlayabilir veya başlangıçta yaygın olabilir. Avuç içi ve ayak tabanlarının tutulumu karakteristiktir. Deri nekrozu ve gangren, parmakları veya ekstremiteleri etkileyebilir. Dikkatli bir fizik muayene ile "tache noir" saptanması klinik tanıyı kolaylaştırır. KDBA'da kene ısırık yerinde nadiren bir eskar saptanır, Marsilya Ateşi'nde ise %70 saptanabileceği bildirilmektedir (6,9). Başağrısı oldukça ciddidir. Fokal nörolojik defisit, geçici sağırılık, meningismus, fotofobi görülebilir. BOS'da hastaların üçte birinde artmış lökosit, üçte birinde BOS protein konsantrasyonu artış olabilir. EEG yaygın kortikal disfonksiyon gösterebilir. Fundoskopik muayenede retinal vaskülitte bağlı bulgular saptanabilir. Böbrek yetmezliği, hipovolemiye bağlı prerrenal azotemi, akut tubuler nekroz olabilir. Akciğer tutulumu, öksürük, akciğer grafisinde alveolar infiltratlar, interstisyel pnömoni, plevral effüzyon olabilir. Pulmoner ödem veya ARDS gelişebilir (5).



Resim 1 Riketsiyozlu hastada "Tache Noir" döküntüsünün görünümü

R. rickettsii en virulan BAG riketsiyadır. Uygun ajanla tedavi erken başlanmaz ise fatalite oranı %20'dir. Yakınmaların başlamasından 8-15 gün sonra hasta kaybedilebilir. Fulminan olgularda ise ilk beş gün içinde hasta kaybedilebilir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan zenciler, yaşlılar, erkekler ve alkoliklerde fatal olgular bildirilmiştir (6).

Lökosit sayısı normaldir ama immatür myeloid hücrelerin miktarı artmıştır. Ciddi olgularda trombositopeni oluşabilir. Olguların %50'inde hiponatremi oluşabilir. Artmış laktat dehidrojenaz ve kreatinin fosfokinaz, yaygın doku hasarı ve multifokal rabdomyonekroza bağlıdır. KDBA'da prognoz uygun tedavinin zamanında başlaması ile ilişkilidir. Ölen hastalarda, hastalığın başlangıcı, döküntünün görülmesi, klinik tanı ve etkili antibiyotik tedavisi arasındaki süre daha uzundur. Fatal olgularda hastalarda hepatomegali, sarılık, stupor, böbrek yetmezliği daha sıktır, genellikle kene teması tanımlamazlar (6).

ABA her zaman selim seyirli bir hastalık değildir; Fransa, İsrail ve İspanya'da hastanede yatan hastalarda ölüm oranı %1.4-5.6 arasında değişmektedir (9). ABA'da olguların %9.6' sında ileri dönemlerde derin ven trombozu görülür. ABA'nın fatal olgularının nekropsileri yaygın vasküler infeksiyon, meningoensefalit, böbrekte vasküler lezyonlar, akciğerlerde, gastrointestinal sistemde, karaciğer, pankreas, kalp, dalak ve deride *R. conorii* ile oluşmuş hasarı ortaya koymuştur. Karaciğer biyopsi örnekleri fokal hepatoselüler nekroz ve granüloma benzeri lezyonlar ortaya koymuştur (6).

Ayırıcı tanıda tifo, kızamık, kızamıkçık, solunum yolu infeksiyonları, gastroenterit, akut cerrahi batin, enteroviral infeksiyon, meningokoksemi, dissemine gonokok infeksiyonu, sekonder sifiliz, leptospiroz, immunkompleks vaskülit, idiyomatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, infeksiyöz mononükleoz, ilaç reaksiyonu düşünülmelidir. Tedavide doksisiklin (200 mg/gün), tetrasiklin (25 mg/kg/gün), kloramfenikol (2 gr/gün, 7-10 gün),

siprofloksasin (1.5 gr/gün, 5-7 gün) kullanılabilir. Diğer BAG riketsiya türleri *R. sibirica*, *R. japonica*, *R. australis*, *R. honei*, *R. africae*, *R. slovaca*, *R. helvetica* ve *R. akari*'dir (2,3,4).

R. africae esas olarak Zimbabwe'de çalışılmıştır. Bu infeksiyon Afrika'da Sahra Çölü'nün alt bölümünde yaygındır, vektör keneler *Amblyomma hebraeum* ve *Amblyomma variegatum*'dur. Hastalarda çoğunlukla döküntü yoktur, eğer varsa veziküler tiptedir. Afrika kene ısırığı ateşi hastaların yarısından çoğunda birden fazla "tache noir" inokülasyon eskarı gözlenen tek riketsiyozdur. Güney Afrika'da çalılık bölgelerde avlanan, seyahat eden kişilerde görülür, böyle bir grupta atak hızı %30 kadar yüksek olabilir (6).

R. akari, riketsiya çiçeği etkenidir. ABD, Güney Afrika, Kore ve Rusya'da tanımlanmıştır. Fareler arasında fare ekto-parazitleri ile bulaşır. İnsanlara ise bir akarla (*Liponyssoides sanguineus*) bulaşır. Akar küçük ve renksizdir, ısırması ağrısızdır. İnfekte akarın ısırmasından sonra *R. akari* deride lokal olarak çoğalır. İnkübasyon süresi 9-14 gündür. Ağrısız bir papül ülserleşerek eskar oluşturur. Bölgesel LAP sıktır, ağrılı değildir. Hastalığın başlangıcı anidir, sıklıkla titreme, ateş, baş ağrısı ile başlar. Miyalji, sırt ağrısı, fotofobi olabilir. İki, üç gün sonra yaygın papülovesiküler döküntü görülür. Lezyonlar eritematöz papül olarak başlar, daha sonra vezikülleşir, kabuklanarak iyileşir (6).

Tifus Grubu Riketsiyozlar

Epidemik tifus etkeni *R. prowazekii*'dir. Fare tifusuna neden olan *R. typhi* ile antijenik olarak çok benzerdir. *R. prowazekii*, insandan insana vücut biti ile bulaşır (6). Siklus yeni geçirilmiş veya nüks eden bir tifus olgusu ile başlar. Bit infekte riketsiyemik bir kişi üzerinde beslenir. Organizma bitin sindirim sistemini infekte eder, yaklaşık bir hafta içinde feçeste çok sayıda organizma bulunur. Yakın kişisel temas veya giysilerle bit diğer kişilere bulaşır. Bit tekrar kanla beslendiğinde dışkılar. İrritasyonla kişi o bölgeyi kaşır böylece ısırık yarası bit dışkısı ile kirlenir. Kontamine

bit dışkısı ile mukoz membranların inokülasyonu da insanda infeksiyona neden olabilir (6). Sindirim sisteminde oluşan obstrüksiyon 1-3 hafta sonra bitin ölmesine neden olur, böylece dölden döle aktaramaz. Bitlerin çoğalmasını arttıran koşullar kış mevsiminde, savaş veya doğal felaketler sırasında siktir çünkü kıyafetler değiştirilemez, banyo yapılamaz, kalabalık ortamlarda yaşanır. Uygun tedavi ile olgu fatalite oranı düşmüştür. Etiyopya'da 1964' de 3759 olguda %3.6, 1996 Ocak ayında Burundi'de bir hapisanede oluşan salgında %2.6 kaba mortalite bildirilmiştir (6).

İnsan dışında diğer bir rezervuar Amerika' da görülen uçan sincaplardır. Bu kemirgenler arasında bulaşma bit, pire veya her ikisi ile olabilir.

Epidemik tifüste yaklaşık bir haftalık inkübasyondan sonra ani başlayan yoğun baş ağrısı, titreme, ateş, miyalji karakteristiktir. Eskar yoktur. Döküntü aksiller kıvrımlardan başlar. Beşinci günde vücudun üst kısmında görülür. Başlangıçta döküntü basınçla solan pembe maküllerdir. Birkaç günde döküntü makülopapüler, koyu renkli veya peteşiyel olur, birleşme eğilimindedir. Bütün vücudu tutar ama yüz, avuç içi, ayak tabanlarını tutmaz. Bazı olgularda kuru öksürük, pulmoner tutulum, sağırılık, kulak çınlaması olabilir. Tedavisiz, komplike olmayan olgularda ateş iki hafta sonunda düşer (6).

Fare Tifüsü etkeni *R. typhi*' dir. Fare tifusu bütün dünyada özellikle ılıman, subtropikal deniz kenarı bölgelerde yaygındır çünkü en önemli fare rezervuarları ve pire vektörleri buralarda bulunur(4). Olgular bütün yıl görülebilir ama en yüksek prevalans yazın sıcak ayları ve sonbaharın başındadır. Hastalık kaşıntılı pire ısırık yarasına, infekte pire dışkısının inokülasyonu ile bulaşır. Bir kez infekte olunca, pire yaşamı boyunca riketsiya ile infekte kalır. *R. typhi*, pire üreme organlarını ve ön barsak dokularını infekte eder, bu durum düşük düzeyde transovarial (vertikal) geçişi ve pire ısırığı ile direkt inokülasyonu açıklar. Olgu fatalite oranı %1-4 arasında değişir. Fatal olgularda interstisyel pnömoni, interstisyel nefrit, miyokardit, menenjit, portal triadit gelişebilir. Prerenal azotemi meydana gelebilir.

Hafif-orta derecede karaciğer hasarı fare tifüsünde sık bir bulgudur, hepatosit hasarının sonucudur. Yoğun riketsiyel vasküler hasar ve transvasküler sıvı kaybına sekonder hipoperfüzyon, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, santral sinir sistemi anormallikleri ve multiorgan yetmezliği ile sonuçlanabilir (6).

Hastaların az bir kısmı pire ısırması veya pire teması hatırlar. İnkübasyon süresi yaklaşık 1-2 haftadır. Ateş (%96), baş ağrısı (%45), titreme (%44), miyalji (%33), bulantı (%33) yakınmaları ile başlar. Döküntü hastaların %50'inde görülür. Hepatomegali ve splenomegali sırasıyla hastaların %24 ve %10'unda saptanır. Nörolojik bulgular

ve semptomlar (konfüzyon, stupor, nöbet, ataksi) hastaların %1-45'inde oluşur. Döküntü tanımlanırsa, lezyonlar %76 olguda maküler veya makülopapüler, %10'dan az bir bölümünde ise peteşiyeldir. Lezyonlar %66 olguda gövdede, %45 ekstremitelerde saptanır (6). Nadiren döküntü avuç içi ve ayak tabanlarını tutar. Fare tifüsü genellikle komplike değildir.

Tanı düşünüldüğünde ve uygun tedavi başlandığında hastalık çoğunlukla ortalama üç günde geriler. İleri yaş, tedavinin gecikmesi, olguların ciddileşmesinde etkilidir. Serum aspartat aminotransferaz seviyesinde hafif-orta düzeyde artış en sık (%90-92) saptanan laboratuvar bulgusudur. Hepatik ve hücresel hasarın göstergeleri (alanin aminotransferaz, ALP, L) yükselir (6).

Fare tifusunun erken tanısı hala klinik şüpheye dayanır. Ciddi ve fatal infeksiyonun önlenmesi için erken ve spesifik antiriketsiyel tedavi gereklidir(4). Tedavide tetrasiklin (25-50 mg/kg/gün), doksisisiklin (2x100 mg/gün), florokinolonlar, azitromisin, klaritromisin, kloramfenikol (50-75 mg/kg/gün) kullanılabilir (6).

Rickettsia İnfeksiyonlarının Tanısı

Rickettsia cinsi bakterilerin izolasyonu, biyolojik tehlike nedeni ile sadece referans laboratuvarlarda yapılmaktadır. Hücre içermeyen besiyerlerinde üretilemezler. Üreme için canlı konak hücreleri gereklidir. Kobaylarda, embriyonlu tavuk yumurtasında veya hücre kültüründe izolasyon mümkündür. Sitomegalovirus izolasyonunda kullanılan "shell vial" yöntemi (santrifüjle arttırılmış hücre kültür yöntemi) riketsiya izolasyonunda başarı ile uygulanmıştır. İzolasyon denenecekse kan örneği tedavi öncesinde alınmalı, 24-48 saat bekleyecekse +4°C' de, daha uzun süre beklenecekse -70°C' de saklanmalıdır (1,4,7).

Riketsiya infeksiyonlarının tanısı çoğunlukla serolojik testlerle doğrulanır. Serolojik yöntemler ilk olarak 1915'te Polonya'da kullanılmıştır. Tifuslu hastaların serumlarının bazı *P. vulgaris* kökenleri ile aglütine olduğu bulunmuştur. Weil-Felix reaksiyonu olarak bilinen ve kolay bir yöntem olduğu için halen yaygın olarak kullanılmakta olan bu yöntemin, duyarlı ve nonspesifik olduğu, kesin tanı sağlamadığı gösterilmiştir (1,4,7). "Centers for Disease Control and Prevention", Kayalık Dağlar Benekli Ateşi tanısında Weil-Felix reaksiyonunun değerli olmadığını; Weil-Felix reaksiyonu pozitif bir olgunun, olası bir vaka olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir (7). Özgül riketsiya antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar indirekt immunofloresan, lateks aglütinasyon, enzim immünassay, indirekt immunoperoksidaz, Western blot yöntemleri ile saptanabilir (1,4,7). IFA en duyarlı ve özgül yöntemdir. Serokonversiyon, akut ve konvelesan faz serumları arasında dört kat ve üzeri antikor artışı veya tek serum örneğinde IgG için 1/128 ve IgM için 1/64 dilüsyonda antikor pozitifliği ri-

ketsiya infeksiyonu tanısını doğrular. Serolojik yöntemler retrospektif tanı sağlar. Akut hastalık sırasında nadiren antikorlar saptanabilir, konvelesan dönemde mutlaka tekrar edilmelidir. BAG riketsiyalar genetik olarak benzerdir ama yüzeylerindeki antijenik proteinleri farklılık gösterir. *R. rickettsii*'nin protein antijenleri arasında iki yüzey proteini, outer membrane protein A ve B (OmpA ve OmpB) ısıya duyarlı epitoplara içerir. Bunlardan bazıları türe spesifiktir, serotiplendirmenin antijenik temelini oluşturur. Diğer epitoplara ise grubun diğer üyelerinde de bulunur. BAG riketsiyaların lipopolisakariti çok immunojen antijenler içerir, bunlar grubun bütün üyeleri ile kuvvetli çapraz reaksiyon verir ama *R. typhi* ve *R. prowazeki* ile zayıf çapraz reaksiyon verir (1,4,7,8). Serolojik yöntemler, seçilmiş antijenlerle "cross-adsorption" yapılmadıkça etken olan BAG riketsiyaların ayırımını yapamaz (1,4,7,8). İnfeksiyonun serolojik olarak doğrulanması hastalığın ikinci haftasına uzayacağından, klinik verilere dayanarak mutlaka tedavi başlanmalıdır.

Tifus grubu riketsiya antijenleri ortak olduğu için serolojik testler epidemik tifus ve fare tifusunu ayıramaz. Riketsiya DNA'sının PCR ile amplifikasyonu deri biyopsisi, periferik kan örneği, plazma ve kenelerde başarılıdır. Riketsiya cinsi için özgül 17-kDa lipoprotein, sitrat sentaz veya OmpB genleri, BAG için özgül ompA geni amplifiye edilebilir. DNA dizi analizi yapılarak etken riketsiyanın adı saptanabilir (1,4,7). ESCAR Çalışma Grubu (ESCMID Study Group for Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella) hazırladığı "Avrupa'da Kene ile Bulaşan Bakteriye Hastalıklar Tanı Kılavuzu"nda, *R. conorii*'nin oluşturduğu Akdeniz benekli ateşinin klinik ve mikrobiyolojik tanı kriterlerini belirlemiştir (13). Bu kılavuza göre tanı kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Skorun ≥ 25 olması tanıyı desteklemektedir.

Tanı Kriterleri	Skor
Epidemiyolojik kriterler	
Endemik alanda bulunmak	2
Mayıs-Ekim ayları arasında olması	2
Köpek kenesi ile kesin veya olası temas	2
Klinik kriterler	
Ateş $> 39^{\circ}\text{C}$	5
Eskar (Tache noire)	5
Makülopapüler veya purpurik döküntü	5
Üç klinik kriterden ikisinin pozitif olması	3
Üç klinik kriterden üçünün pozitif olması	5
Özgül olmayan laboratuvar bulguları	
Trombosit < 150 G/L	1
SGOT, SGPT > 50 U/L	1
Bakteriyolojik kriterler	
<i>R. conorii</i> kan kültürü pozitifliği	25
<i>R. conorii</i> 'nin deri biyopsisinde saptanması	25
Serolojik kriterler	
Tek serumda IgG $> 1/128$	5
Tek serumda IgG $> 1/128$ ve IgM $> 1/64$	10
2 hafta ara ile alınan 2 serum örneğinde 4 kat artış saptanması	20

KAYNAKLAR

1. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 694-719.
2. Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. Clin Microbiol Infect 2001; 7(2): 80-3.
3. Parola P, Raoult D. Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: An emerging infectious threat. Clin Infect Dis 2001; 32: 897-928.
4. Walker DH. Rickettsia. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington, DC: ASM Press, 1999: 807-14.
5. Kuloğlu F, Akata F, Tansel Ö, Gürcan Ş, Otkun M, Tuğrul M. Son altı yılda Trakya Bölgesi'ndeki benekli ateş grubu riketsiyoz olgularının özellikleri. Klimik Derg 2004; 17(2): 87-90.
6. Walker DH, Raoult D. Rickettsia rickettsii and other spotted fever group Rickettsiae (Rocky Mountain Spotted Fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2035-42.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR. 1997; 46: 28-9.
8. La Scola, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 1997; 35 (11): 2715-27.
9. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: Clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. Am J Trop Med Hyg, 1986; 35 (4): 845-50.
10. Merdivenci A. Türkiye keneleri üzerine araştırmalar. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Kutulmuş Matbaası; 1969: 421.
11. Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, Akata F, Tuğrul M, Raoult D. First isolation of Rickettsia conorii from human in the Trakya Region (European Part) of Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 609-14.
12. Kuloglu F, Rolain JM, Aydoslu B, Akata F, Tuğrul M, Raoult D. Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) region of Turkey and atypical presentations of Rickettsia conorii. Ann N Y Acad Sci. 2006 Oct;1078:173-5.
13. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjorsdorff, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:1018-1032.