

Türkiye’de Tularemi Salgınları

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Tularemi gram negatif kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık kuzey yarım kürede görülür ve 250'den fazla hayvan türünde tanımlanmıştır. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonlarda etken olarak en sık karşılaşılan *F.tularensis* alt türleri *F.tularensis nearctica* (tip A) ve *F.tularensis holarctica* (tip B)'dir ve tip A'nın virülansı daha fazladır. *F.tularensis* insanlara enfekte hayvanlarla doğrudan temas, kontamine su veya gıdaların alınması, artropodların (sivrisinek, kene gibi) ısırması veya enfekte toz veya aerosollerin solunması yolu ile bulaşır. Etkivitesi yüksek bir bakteridir ve biyolojik savaş ajanları içinde de yer alır. Tip A genellikle kene ısırması veya enfekte tavşanlara temas edilmesi, tip B ise kontamine su ile veya su kenarında yaşayan hayvanlarla bulaşır. Hastalık insandan insana geçmez.¹⁻⁵

Klinik tablo bakterinin virülansına, giriş yoluna, sistemik tutulumun yaygınlığına ve konağın immün durumuna bağlıdır. Hastalığın kuluçka süresi ortalama 3-5 gün olmakla birlikte 1-21 gün arasında değişebilir. Hastalık 6 farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu klinik tablolar;

1. Ülseroglandüler
2. Glandüler
3. Oküloglandüler
4. Orofarengeal
5. Sistemik (tifoit)
6. Pnömonik olarak ayrılabilir.

Hastalık ateş, üşüme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yorgunluk ile genellikle ani başlar. Diğer yaygın semptomlar öksürük, kas ağrısı, göğüste rahatsızlık hissi, kusma, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve diyaredir. Ülseroglandüler formda bakteri cilt yolu ile girer ve bu giriş yerinin drene olduğu lenf bezlerini tutar. Başlangıç yakınması sıklıkla ağrılı ve büyümüş bir lenf bezidir. Lenf bezi tutulumu; cilt lezyonu öncesinde, cilt lezyonu ile aynı anda veya cilt lezyonundan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Cilt lezyonu kırmızı ve ağrılı bir papül şeklinde başlar ve papül daha sonra nekroza uğrar ve ülserleşir. Bu bölgenin drene olduğu lenf bezi tutulur ve bir başka bakterinin süperenfeksiyonu olmadığı sürece lenfanjit nadir olarak görülür.

Glandüler formda ise cilt lezyonu yoktur. Bu olgularda cilt lezyonu iyileşmiştir veya çok küçük veya atipik olması nedeniyle gözden kaçmış olabilir. Büyümüş lenf bezleri uzun süre kalabilir ve hastalar daha önceki epidemiyolojik durumu ve ateşli akut tabloyu unutulabilirler.

Orofarengeal form ise ülseroglandüler hastalığın bir başka şeklidir ve orofarenksin primer olarak invazyonu sonrası oluşur. Bu klinik tabloda bakteri kontamine su, gıdalar ve damlacıklar ile oral yoldan alınır ve daha çok epidemilerle karşımıza çıkar. En yaygın semptomlar ateş ve boğaz ağrısıdır. Hastalarda eksüdatif farenjit veya tonsillit mevcuttur ve bir veya daha fazla ülser görülebilir. Bu klinik formda servikal, parotis önünde veya retrofarenkste adenopati görülür. Geç dönemde başvuran hastalar ise sadece lenfadenopati şikayeti ile gelirler.

Tularemi hastalığı olan olgularda %35 oranında döküntü (makülopapüler, vezikülopapüler, eritema nodosum, eritema multiforme, akne benzeri veya ürtiker şeklinde ortaya çıkan) görülür. Döküntü genellikle semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 hafta içinde saptanmaktadır.⁵

Tulareminin tanısında klinik şüphe büyük önem taşır. Bakteri boğaz sürüntüsü, sekresyonlar ve doku örnekleri gibi klinik örneklerden özel besiyeri kullanılarak (Francis besiyeri) izole edilebilir. Bununla birlikte bakterinin kültürünün yapılması oldukça zordur ve bu bakteri ile çalışan laboratuvar personeli için önemli bir bulaş riski mevcuttur. Tanıda serolojik inceleme altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu bakteriye karşı oluşan antikorlar hastalığın başlangıcından itibaren genellikle 10-14 gün içinde oluşurlar ve bu antikorlar mikroaglutinasyon veya tüp aglutinasyon yöntemi ile saptanabilir. Mikroaglutinasyon yönteminde 1/128 titrede, tüp aglutinasyon yönteminde ise 1/160 titredeki pozitiflik tanı koydurucudur. Akut ve nekahat döneminde alınan serum örneklerindeki antikor titresinde 4 kat artış olması da tanı koydurucudur. Tanı için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile de çalışmalar mevcuttur ve bu yöntemin duyarlılığı %62-75 arasında değişmektedir. PZR kültüre göre daha duyarlı ve güvenlidir.^{1,5,6,7}

Türkiye’de Tularemi ve Tularemi Şüphesinde Yaklaşım

Ülkemizde 1936-1953 yılları arasında Lüleburgaz (2 farklı epidemi), Tatvan ve Antalya’dan 4 farklı tularemi epidemisi bildirilmiştir. Uzun bir sessizlik dönemi sonrası 1988 yılında Bursa çevresinde bir epidemi saptanmış ve Bursa çevresi, Ayaş (Ankara), Gerede (Bolu), Zonguldak, Bartın, Kastamonu, Bilecik, Balıkesir, Samsun, Sinop, Düzce, Yalova, Amasya, Kars, Edirne ve Gölçük (Kocaeli)’den farklı epidemiler bildirilmiştir.⁸⁻²⁰ (Tablo-1).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılına kadar ülkemizde 1000’den fazla tularemi olgusu bildirimine karşın, 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar için yapılan değişikliklerden sonra 2005-2009 yılları arasında bildirilen olgu sayısı 1091’dir.²¹

Ülkemizde olgular daha çok sonbahar ve kış aylarında ve genellikle orofarenksi tutan klinik tablo (orofarengeal form) ile ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte nadir olarak enfekte su ile yüz yıkama sonrası oküloglandüler form da gelişebilmektedir (şekil 1-3). Epidemiyolojik olarak bakıldığında ise daha çok kontamine olmuş (büyük olasılıkla enfekte farelerle) su kaynaklarından temin edilen klorlanmamış içme sularının tüketimi ile ortaya çıktığı görülmektedir. Salgınlar sırasında şüpheli su kaynaklarından bakteri izole edilememiştir, bununla birlikte şüpheli içme suyu kaynaklarından alınan örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile bakterinin varlığı kanıtlanmıştır.^{17,18,22} Gürçan ve ark.²³ ülkemizdeki alt türün *F.tularensis holarctica* (tip B) olduğunu göstermişlerdir.

Bursa çevresinde 1988-1998 yılları arasında takip ve tedavi ettiğimiz 205 olgunun incelemesinde; olguların sonbahar ve kış aylarında ortaya çıktığını ve olguların yaşlarının 5 ile 75 arasında değiştiğini saptadık. Olgulardaki en yaygın semptomlar boyunda şişlik (%80), ateş

(%66) ve boğaz ağrısı (%58) idi. Olguların %83’ü orofarenks tutulumu tablosu ile gelmişti. %8 oranında oküloglandüler, %1 oranında ülseroglandüler, %1 oranında glandüler, 1 olguda pnömoni ve 9 olguda subklinik tablo mevcut idi. Lenfadenomegali %85 oranı ile en sık saptanan fizik muayene bulgusu olarak saptandı ve bunların önemli bir kısmı servikal ve tek taraflı idi. %14 oranında E.nodosum, %2 oranında konjonktivit ve %2 oranında splenomegali saptandı. Servikal lenfadenomegalilerin %42.6’sında flüktüasyon gelişti. Hastaların önemli bir kısmına streptomisin ile birlikte tetrasiklin, doksisisiklin veya kloramfenikol tedavisi verildi. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 hafta içinde antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar tedaviden genellikle fayda gördüler fakat geç dönemde başvuran ve tedavi verilen hastalarda lenf bezleri genellikle süpüre oldu ve cerrahi drenaj uygulandı. Hastalarda mortalite saptanmadı.¹²

Pratik açıdan bakıldığında ülkemizde orofarenks tutulumu olan tularemili olgularla, özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde karşılaşmamız olası görünmektedir. Bu olguların önemli bir kısmı geç dönemde sadece servikal bölgede lenfadenomegali ile hekimlere (özellikle Kulak-Burun-Boğaz hekimlerine) başvurumaktadırlar. Lenfadenomegali genellikle tek taraflı, belirgin derecede ağrılı olmayan, orta sertlikte, etrafındaki dokulara yapışıklık göstermeyen ve hareketli karakterdedir. Geç dönemde ise genellikle flüktüasyon vermekte ve süpüre olmaktadır.

Servikal bölgede lenfadenomegali varlığında aşağıdaki noktalar akılda tutulmalıdır:

1. Sistemik enfeksiyonlara bağlı servikal lenfadenomegaliler genellikle bilateraldir.
2. Baş ve boyun kanser metastazlarında lenf bezi sert ve etraf dokularına yapışıkır.

Tablo 1: Ülkemizdeki Tularemi epidemilerinin epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Yıl	Yer	Olgu sayısı	Geçiş yolu	Klinik tablo*	Mortalite
1936	Lüleburgaz Kırklareli Tekirdağ	150	İçme suyu	Orofarengeal	1
1938	Van	6	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1945	Lüleburgaz	18	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1953	Antalya	200	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1988-2002	Bursa	205	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2000	Ayaş-Ankara	16	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2001	Gerede-Bolu	21	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004	Zonguldak Bartın Kastamonu	37	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004-2005	Kocaeli	188	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004	Samsun	43	İçme suyu	Orofarengeal-Glandüler	Ø
2005	Edirne	10	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004-2005	Kars	56	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2005	Gölçük-Kocaeli	5	İçme suyu	Orofarengeal	Ø

*Olguların tümü veya çoğu, Ø: Mortalite yok



Resim 1: Tularemi-Orofarenks tutulumu-Orofarengeal form (Prof. Dr. Safiye Helvacı - Prof. Dr. Halis Akalın Arşivi)



Resim 2: Tularemi-Orofarenks tutulumuna bağlı servikal LAP-Orofarengeal form (Prof. Dr. Safiye Helvacı - Prof. Dr. Halis Akalın Arşivi)



Resim 3: Tularemi-Oküloglandüler form (Prof. Dr. Safiye Helvacı - Prof. Dr. Halis Akalın Arşivi)

3. Lenfomalarda lenf düğümü kıvamlı veya lastik kıvamlıdır ve genellikle etraf dokulara yapışıklık göstermez, paketler oluşturabilir.^{24,25,26}

Servikal lenfadenomegali ile gelen ve enfeksiyöz neden düşünülen bir hastanın ayırıcı tanısında;

1. Streptokoklara bağlı (A grubu beta hemolitik streptokok: AGBHS) tonsillofarenjit

2. Enfeksiyöz mononükleoz
3. Adenoviral enfeksiyon
4. Difteri
5. Çocuklarda streptokok veya stafilokokların neden olduğu bakteriyel adenit
6. Oral ve odontojenik enfeksiyonlar
7. Kedi tırmığı hastalığı
8. Veba
9. Tularemi
10. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, herpes virüs enfeksiyonu, kızamık, HIV/AIDS enfeksiyonu
11. Toksoplazmoz
12. Mikobakterilere bağlı lenfadenomegaliler yer almaktadır.^{5,25,27}

Ayırıcı tanıda birçok enfeksiyon hastalığı yer alsa da, lenfadenomegalinin karakteri ve büyük oranda süpürasyona uğraması özellikle AGBHS tonsillofarenjiti, stafilokok enfeksiyonu, tüberküloz lenfadenit ve atipik mikobakteri lenfadeniti gibi hastalıklarla karışabilme olasılığını artırmaktadır.

Tüberküloz adenitte en sık tutulan lenf bezlerinin servikal bölge olduğu ve bu olgularda da süpürasyon olabileceği akılda tutulmalıdır.²⁸

Hastaların daha önce tonsillofarenjit tanısı ile almış oldukları beta-laktam grubu antibiyotik tedavisine (penisilin gibi) yanıt alınmamış olması, buldukları bölgede başka hastalarda da hastalığın mevcudiyeti (epidemik karakter) ve endemik bölgeye seyahat gibi faktörlerden birinin bulunması tularemi için şüphe uyandırmalıdır ve durumda tularemi mikroaglutinasyon testi istenmelidir. Şüpheye düşüldüğünde biyopsi yapılmasından kaçınılmalıdır.

Granülomatöz iltihabı yansıtan bir biyopsi raporunun sadece tüberkülozu değil, tularemi, kedi tırmığı hastalığı ya da CMV veya E.mononükleoz gibi viral enfeksiyona ait olabileceği de akılda tutulmalıdır.^{29,30}

Sonuç olarak ülkemizdeki tularemi epidemilerinde epidemiyolojik açıdan bazı soruların yanıtı henüz verilememiştir. Ülkemizde Francisella tularensis'in rezervuarları nelerdir ve 1953-1988 yılları arasında hastalık niçin görülmemiş ve 1988'de tekrar ortaya çıkmıştır gibi sorular henüz yeterli açıklama bulamamıştır.³¹

Ülkemizde hastalığın önlenmesi açısından kırsal alanlardaki içme sularının yeterli sanitasyonunun büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Ellis J, Oyston PCF, Gren M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15:631-646.
2. Morner T. The ecology of tularemia. Rev Sci Tech 1992;11:1123-1130.
3. Pearson AP. Tularemia. In: Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH(eds). Zoonoses: biology, clinical practice, and public health control. Oxford: Oxford University Press 1998, p. 267-280.
4. Hopla CE. The ecology of tularemia. Adv Vet Sci Comp Med 1974;18:25-53.
5. Penn RL. Francisella tularensis(Tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds.). Principles and Practice of Infectious

- Diseases. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005 p.2674-2685.
6. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Bichat Guidelines for the clinical management of tularemia and bioterrorism-related tularemia. *Eurosurveillance* 2004;9:1-7.
 7. Gedikoğlu S. Francisella tularensis isolation from various clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:233-235.
 8. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da Tüla remiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Türk Hij Tec Biol Der* 1938;1(1):115-123.
 9. Dirik K. Van Gölü Havzasında Tüla remi. *Türk Hij Tec Biol Der* 1939;2:193-194.
 10. Golem SB. Lüleburgaz'da yeni bir Tüla remi epidemisi. *Türk Hij Tec Biol Der* 1945;5:28-40.
 11. Utku İF. Antalya'da Tüla remi epidemisi ve hususiyetleri. *Türk Hij Tec Biol Der* 1954;14(2):288-291.
 12. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral B. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *European J Epidemiol* 2000;16:271-276.
 13. Erbay A, Dokuzoğuz B, Baykam N, Güvener E, Diker S, Yıldırım T. Ankara yöresinde Tüla remi. *Turkish Journal of Infection* 2000;14:453-458.
 14. Gürcan Ş, Tatman-Otkun M, Oktun M, Arıkan OK, Özer B. An outbreak of Tularemia in Western Black Sea Region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2004;45:17-22.
 15. Çelebi G, Barıonu F, Ayoğlu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:229-234.
 16. Meriç M, Willke A, Finke AJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116:66-73.
 17. Leblebicioğlu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis* 2008;12:265-269.
 18. Gürcan S, Eskiocak M, Varol G, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:391-393.
 19. Şahin M, Atabay Hİ, Bıçakçı Z, Ünver A, Otlı S. Outbreaks of Tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci* 2007;53:37-42.
 20. Karadenizli A, Gürcan Ş, Kolaylı F, Vahaboğlu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. *Scand J Infect Dis* 2005;37:712-716.
 21. Kılıç S. Francisella tularensis ve Türkiye'de Tüla remi Epidemiyolojisine Genel Bir Bakış. *FLORA* 2010;15:37-58.
 22. Özdemir D, Şencan İ, Anakkaya AN, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of Tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:51-52.
 23. Gürcan Ş, Karabay O, Karadenizli A, Karagöl Ç, Kantardjiev T, Ivanov İN. Characteristics of the Turkish isolates of Francisella tularensis. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:223-225.
 24. Atamer T. Lenfadenopatili hastaya hematolojik yaklaşım. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı, 26-30 Eylül 2003, sh.77-78, Antalya.
 25. Çalangu S. İnfeksiyon hastalıkları ve lenfadenopati. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı, 26-30 Eylül 2003, sh.79, Antalya.
 26. Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. *Am Fam Physician*. 2002;66:831-838.
 27. Munck K. Mycobacterial infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:569-576.
 28. Mert A, Tabak F, Özaras R, Tahan V, Öztürk R, Aktuğlu Y. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. *Acta Chir Belg* 2002;102:118-121.
 29. Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: II. Cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:163-179.
 30. Zumla A, James G. Granulomatous infections: Etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996;23:146-158.
 31. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-551.