

HAVZA/ SAMSUN BÖLGESİ'NDE TULAREMİ ENDEMİSİ: İZLENEN OLGULARININ RETROSPEKTİF YORUMU*

AN ENDEMIC OF TULAREMIA IN THE HAVZA-SAMSUN REGION: A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CASES

Özlem ACİCBE¹

Hüseyin AYDIN²

Levent DOĞANCI³

¹ Havza Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Havza, Samsun

² Havza Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Havza, Samsun

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabim Dalı, Samsun

Anahtar Sözcükler: *Francisella tularensis*, tularemi, endemi

Keywords: *Francisella tularensis*, tularemia, endemia

Geliş: 08 Mart 2007

Kabul: 26 Mart 2007

ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 2005-Şubat 2007 tarihleri arasında Havza-Samsun Bölgesi'nde tanı konulan 75 tularemi olgusunun özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalık bölgede mevsimsel özellik göstermekte olup, olguların çoğunluğuna Kasım-Mart ayları arasında rastlanmıştır. İzlenen 75 olgunun 42'si (%56) kadın, 33'ü (%44) erkekti. Yaş ortalaması 42 (3-75) olan olguların, % 94'ü 18 yaş ve üzerinde olup tamamı orofarengeal tularemi tipinde idi. Mikroagglütinasyon yöntemi kullanılarak antikor titresi araştırılan 65 hastanın 35'inde (%54) antikor saptandı. Olguların 28'inin antikor titresi 1/160 ve üzerinde idi. Otuz hasta (%46) seronegatif olarak saptandı. Olgularda lökosit sayısı çoğunlukla normal sınırlarda olup, eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 58 mm/h bulundu. Standart tedavi olarak olgulara 14 gün süreyle 1g/gün streptomisin i.m. verildi. Yetmiş beş olgunun 21'ine (%28) ek olarak cerrahi drenaj uygulanması gerekti.

SUMMARY

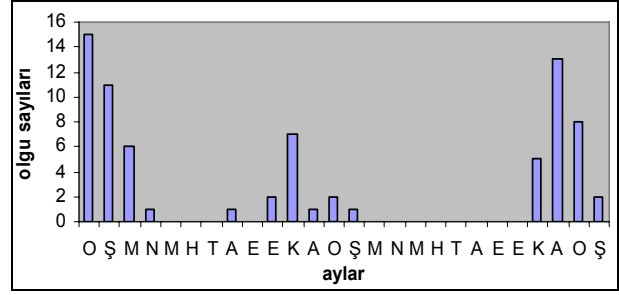
In this study, 75 cases of tularemia at Havza-Samsun region were evaluated retrospectively between January 2005 to February 2007. The disease has a seasonal pattern and has become most frequent in November through March. Of the patients, 42 (56%) were female and 33 (44%) were male. Mean age was 42 (3-75) and 94% were age of 18 and above. All of cases exhibit oropharyngeal form of tularemia. Antibodies against *F. tularensis* were detected in 35 (54%) of 65 patients with the microagglutination test, and 28 of them had 1/160 and higher titers. So far, 30 patients (46%) were seronegative. White blood cell counts were within the normal limits and mean erythrocyte sedimentation rate was 58 mm/h. The patients received daily administration of 1. g of streptomycine for 14 days. Of the 75 patients, 21 (%28) underwent surgical drainage. The cases illustrate how mode of acquisition (direct water-borne versus tick-mediated) influences the clinical form (oropharyngeal) of the disease. In addition, a brief review of the epidemiology, differential diagnosis, clinical manifestations, and treatment of tularemia is discussed.

GİRİŞ

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etken olduğu bir zoonozdur. İlk kez 1911'de Kaliforniya'nın Tulare kentinde sincaplarda salgın hastalık yapan bir etken olarak tanımlanmış,

insanlarda görülen hastalığın klinik ve epidemiyolojik özellikleri ise ilk kez Edward Francis'in çalışmaları ile ortaya konmuştur. Etken, küçük, hareketsiz, aerop ve Gram olumsuz bir kokobasildir. Rutin besiyerlerinde üre-

mesi güçtür. Üretmek için sisteinli-glukozlu kanlı agar veya antibiyotik katılmış sisteinli beyin-kalp agar kullanılabilir (1). Epidemiyolojik özellikleri birbirinden farklı iki tip görülmekte olup *F. tularensis* subsp. *tularensis* (Jellison tip A) daha çok Kuzey Amerika'da görülür, tavşan ve kene kaynaklıdır; daha virulandır. Özellikle pnömonik formda mortalite çok yüksektir. Çok az sayıda bakterinin bile enfeksiyon gelişimine yol açması nedeniyle son yıllarda biyolojik silah etkeni olarak da gündeme gelmiştir. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* (Jellison tip B) Asya ve Avrupa'da görülür, su kaynaklı salgınlardan sorumludur ve klinik olarak daha hafif seyirlidir. Kocaeli bölgesinde de gözlenen endemide bu suşun bulunduğu bildirilmektedir (Willke A, yayınlanmamış veri). Başlıca klinik formları ülsero-glandüler, oro-faringiyal, glandüler, tifoid, oküloglandüler ve pnömonik tularemidir. Avrupa'da İskandinav ülkelerinde ülsero-glandüler form görülürken, Bulgaristan, Kosova ve Türkiye'den bildirilen olgular daha çok oro-faringiyal formda seyretmektedir. Türkiye'de 1936 yılından beri tularemi salgınları bildirilmekte olup, son yıllarda başta Marmara ve Karadeniz Bölgesi olmak üzere çeşitli yerlerde gözlenen su kaynaklı salgınlar nedeniyle daha güncel hale gelmiştir. Yayınlanmış çalışmalarda 1988 yılından beri tularemi salgını bildirilen bölgeler arasında Trakya, Bursa, Balıkesir, Zonguldak, Kastamonu, Bartın, Bolu, Düzce, Ankara, Samsun, Sinop, Amasya, Bilecik ve Kocaeli bulunmaktadır (2 -7). Hastalık 2004 yılından itibaren C grubu bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış olup, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılı içinde Türkiye çapında bildirilen kesin olgu sayısı 431'dir (8). Ölüm bildirilmemiştir. Tularemi, Samsun-Havza bölgesinde 1999 yılından beri varlığı bilinen endemik bir hastalıktır. Olgular: Bu çalışmada Ocak 2005-Şubat 2007 tarihleri arasında bölgemizde izlenen 75 tularemi olgusunun özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalık bu bölgede mevsimsel özellik göstermekte olup, olguların çoğunluğuna Kasım-Mart ayları arasında rastlanmıştır (Şekil 1). İzlenen 75 olgunun 42'si (%56) kadın, 33'ü (%44) erkekti. Yaş ortalaması 42 (3-75) olan olguların, % 94'ü 18 yaş ve üzerinde idi. Hiçbirinde kene ısırması veya av hayvanı yeme gibi risk faktörleri yoktu. Ancak olguların çoğu kırsal alanda ikamet ettiği ve bu bölgelerde kullanılan kaynak sularının düzenli olarak klorlanmadığı öğrenildi. Olguların tamamı oro-faringiyal tularemi formundaydı. Servikal lenfadenopati dışında farklı olarak bir olguda bilateral preauriküler lenfadenopati, diğer bir olguda ise retrofaringiyal apse oluşumu gözlemlendi. Üç olguda (%4) eritema nodosum saptandı. Ölümle sonuçlanan olgu olmadı.



Şekil 1. Tularemi olgularının aylara göre dağılımı

Tularemi düşünülen hastalardan alınan serum örnekleri, Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile Türkiye'nin tularemi referans laboratuvarı olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD laboratuvarına gönderildi. Mikroaglutinasyon yöntemi kullanılarak antikor titresi araştırılan 65 hastanın 35'inde (%54) antikor (1/20-1/2560) vardı; bunların 28'inin titresi 1/160 ve üzerinde idi. Olgularda lökosit sayısı çoğunlukla normal sınırlarda saptanmış olup, ortalama lökosit sayısı 9.166/mm³ idi. Olguların eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 58 mm/h ve tüm olgularda 30 mm/h üzerindedir. Standart tedavi olarak olgulara 14 gün süreyle 1g/gün streptomisin i.m. verildi. Bir hastada gentamisin, 3 hastada doksisisiklin kullanıldı. Yetmiş beş olgunun 21'ine (%28) ek olarak cerrahi drenaj uygulanması gerekti (Şekil 2).

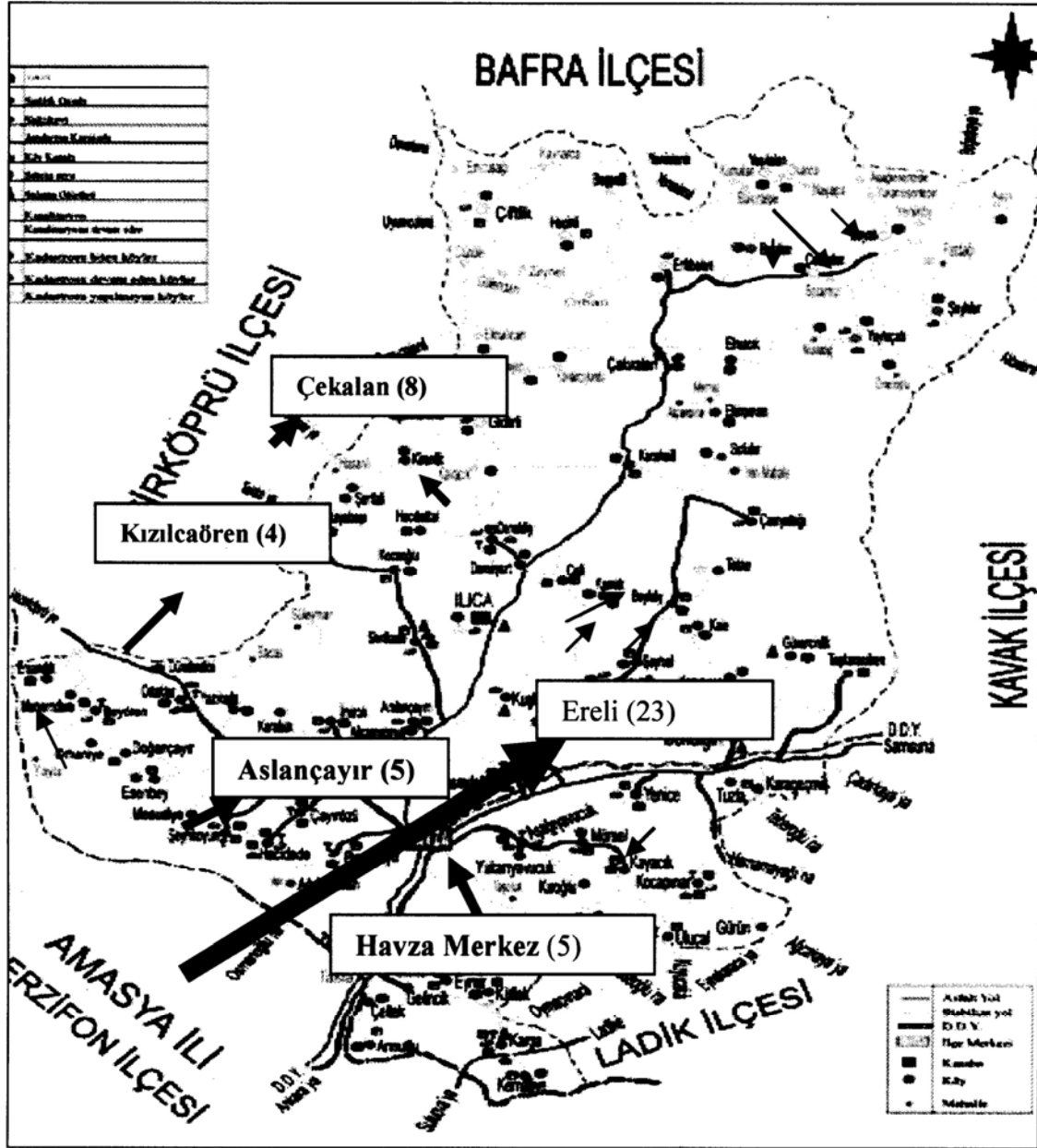


Şekil 2. Olgulardan birine ait, cerrahi olarak drene edilmiş lenf düğümü

TARTIŞMA

Tularemi bölgemizde endemik olarak görülen ve mevsimsel özellik gösteren bir hastalıktır. Kene ısırması öyküsü olmaması ve olguların kış aylarında görülmesi, bulaşmanın su kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Köylerde kaynak sularının düzenli klorlanmaması, bazı ailelerde kuyu suyu kullanımı gözlenmesi de bu fikri desteklemektedir. Bu bulaşma tipinde çoğunlukla görüldüğü gibi bizim olgularımızın da tamamı oro-faringiyal tipte olup, Türkiye'de de ağırlıklı olarak bu tip görülmektedir (2-7). Klinik özellikleri uyumlu olan ve çevrede benzer

hastalık olduğu bilinen olgular tularemi olarak kabul edilmiş olup, olguların ilk başvuruda alınan serum örneklerinde pozitiflik %54, anlamlı kabul edilen değer olan 1/160 ve üzeri %43 oranında saptandı. Tularemi antijenlerine karşı antikorların, semptomların başlamasından sonra ikinci ve üçüncü haftalarda oluşmaya başladığı bilinmektedir (9). Türkiye'deki yayınlar incelendiğinde, örneğin Bursa'da 10 yılda izlenen 205 olgunun %85'i 1/160 ve üzerinde, 2005 yılındaki Kocaeli salgınında olguların % 71'i 1/80 ve üzerinde, Zonguldak salgınında ise %89'u 1/160 ve üzerinde antikor titresi bulunmaktadır



Şekil 3. Bölge haritası ve tularemi gözlenen köyler

(2, 5, 7). Buna karşılık Bandırma salgınında ilk incelemelerde seropozitiflik % 26 iken, iki hafta sonraki kontrolde olguların tamamı pozitif bulunmuştur (10). Hastalığın bölgemizde bilinen bir hastalık olması nedeniyle tanıda uzun süreli gecikmeler olmadan serum örneğinin erken dönemde alınması, antikor pozitifliği oranının bazı yayınlara oranla daha düşük oluşunu açıklayabilir. Lökosit sayısı tanıya katkı sağlamazken, eritrosit sedimentasyon hızının tüm olgularda yükselmiş olması, ayırıcı tanıda kısmen yararlı olabilecek bir veridir.

Sağaltıma rağmen lenf bezinde fluktuasyon gözlenen ve bu nedenle spontan süpürasyon beklenmeden cerrahi drenaj uygulanan hasta oranı %28 olarak saptandı. Türkiye'den yapılan yayınlarda cerrahi drenaj için %17 ile % 60 arasında değişen oranlar verilmekte olup, ilk semptomların belirmesi ile sağaltımın başlatılması arasındaki sürenin etkili olduğu düşünülmektedir (2-5, 7, 10).

Tularemidde deri döküntüsü %35'e varan oranlarda bildirilmektedir (1, 11). Sunulan olgularda % 4 oranında eritema nodosum saptanmıştır.

Sonuç olarak, beta laktam antibiyotiklere cevap vermeyen tonsillofarenjit ve servikal lenfadenopatisi olan ve

kırsal teması olan hastalarda, ayırıcı tanıda tularemi mutlaka düşünülmelidir. Diğer zoonotik enfeksiyonlarda (KKKA, bruselloz) da olduğu üzere, tanı yöntemlerine kolay ulaşma konusunda bölgemizdeki sıkıntılar devam etmektedir. Tulareminin endemik olduğu bölgelerde bakterinin uzun süreler rezervuarını koruyacağı bilindiğinden tanı yöntemlerinin çok kolay ulaşılabilir olması bölgemiz açısından da elzemdir. Kültür altın standart olmakla birlikte, zor üreyen bir bakteri olması nedeniyle başarı oranının düşüklüğü ve biyogüvenlik düzeyi III gerektirmesi (biosafety level III) nedeniyle pratikte yararı azdır. ELİSA ve aglütinasyon testleri gibi serolojik tanı yöntemlerinin ise, antikorların erken dönemde saptanamaması ve Türkiye'de tek merkezde yapılıyor olması, ayrıca *Brucella*, *Proteus* veya *Yersinia* cinsi bakterilerle çapraz reaksiyon verebilmesi gibi dezavantajları vardır. Hızlı tanıda hasta örneklerinden PCR ile *F. tularensis*'in saptanması, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntem olarak Türkiye'de de uygulanmaya başlanmıştır, ancak tulareminin endemik olduğu bölgeler için kolay ulaşılabilir bir tanı aracı olmaktan uzaktır. Sonuç olarak Havza-Samsun bölgesinin (Şekil 3) önemli sayılabilecek bir endemik odak olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Penn RL: *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2674-85.
2. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 271-6.
3. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 51-2.
4. Gurcan S, Eskiocak M, Varol G, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59: 391-3.
5. Celebi G, Baruonu F, Ayoglu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59: 229-34.
6. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu 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: 712-6.
7. Willke A. Tularemi. *ANKEM Derg* 2006; 20 (Ek 2): 222-6.
8. www. saglik.gov.tr
9. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 973-9.
10. Akın Ertem S, Sağ M, Erkan Al, Yıldız F, Akgün B, Gürel T. Bandırma'da tularemi epidemisi [Özet]. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (14-18 Mart 2007, Antalya) kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, 2007: 283-4.
11. Akdis AC, Kilicurgay K, Helvacı S, Mistik R, Oral B. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularemia. *Br J Dermatol* 1993; 129: 275-9.

İLETİŞİM

Prof Dr. Levent DOĞANCI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
55139 SAMSUN
e-posta: drlevdog@yahoo.com