

Ülkemizde Tularemi sorunu

Prof. Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları 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 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. Enfektivitesi 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. Orofarenks tutulumu olan
5. Sistemik(tifoit)
6. Pnömonik olarak ayrılabilir.

Hastalık ateş, üşüme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yorgunluk ile genellikle sinsi 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 unutabilirler.

Orofarenksi tutan 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 faranjit 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 dönemde 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).

Tedavide ilk seçenek streptomisindir(önerilen erişkin dozları 2x500 mg-2x1g IM). Buna alternatif olarak gentamisin de kullanılabilir. Tedavi süresi 7-14 gündür. Bu aminoglikozid antibiyotiklere alternatif olarak siprofloksasin (önerilen erişkin dozu 2x500 mg PO) veya ofloksasin (önerilen erişkin dozu 2x400 mg PO) kullanılabilir. Kinolonlar için önerilen tedavi süresi 10-14 gündür. Siprofloksasin tedavisi sonrası yüksek nüks oranları bildirilmiştir. Tetrasiklin (doksisisiklin için önerilen erişkin dozu 2x100 mg PO) ve kloramfenikol tedavisi sonrası nüks oranları yüksek olduğundan, tedavi süresi en az 14-21 gün olmalıdır. Ağır seyirli olgularda kinolon + aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir (1,5,6).

Bu hastalardaki en yaygın komplikasyonlardan biri lenf nodlarının süpürasyonudur. Eğer hastalar tedavisiz kalırsa veya tedavi 2 haftadan fazla gecikirse olguların %20'sinden fazlasında süpürasyon olmaktadır. Flüktüasyon varlığında, iğne ile ya da cerrahi olarak lenf bezleri drene edilmelidir. Daha nadir komplikasyonlar olarak yaygın damar içi pıhtılaşma, böbrek yetmezliği, menenjit, osteomyelit, endokardit, hepatit, perikardit, dalak rüptürü ve tromboflebit bildirilmiştir. Mortalite oranı %4 olarak bulunmuştur.

F.tularensis'e maruz kalma riski olan durumlarda, profilaktik olarak 14 gün süreyle doksisisiklin veya siprofloksasin

kullanılmalıdır. Tularemi geçirenlerde genellikle ömür boyu bağışıklık kalır.

Tulareminin endemik olduğu bölgelerde ölü veya canlı hayvanlarla temasta gerekli önlemler alınmalı, epidemileri önlemek için içme suları klorlanmalıdır (5,6).

Türkiye’de Tularemi ve Tularemi şüphesinde yaklaşım

Ülkemizde 1936-1953 yılları arasında Lüleburgaz (2 farklı epidemi), Tatvan ve Antalya’da 4 farklı tularemi epidemisi bildirilmiştir. Uzun bir sessizlik dönemi sonrası 1988 yılında Bursa çevresinde bir epidemi saptanmış ve günümüze kadar 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 (Şekil 1). Ülkemizden bildirilen olgular daha çok sonbahar ve kış aylarında ve genellikle orofarenksi tutan klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Epidemiyolojik olarak bakıldığında ise daha çok kontamine olmuş (büyük olasılıkla enfekte farelerle) su kaynaklarından temin edilen klorlanmamış içme sularının tüketimi ile ortaya çıktığı görülmektedir. Hastalığın ülkemizdeki epidemiyolojik karakteri ve iyi prognozu sorumlu bakterinin *F.tularensis* tip B olduğunu desteklemektedir (8-21).

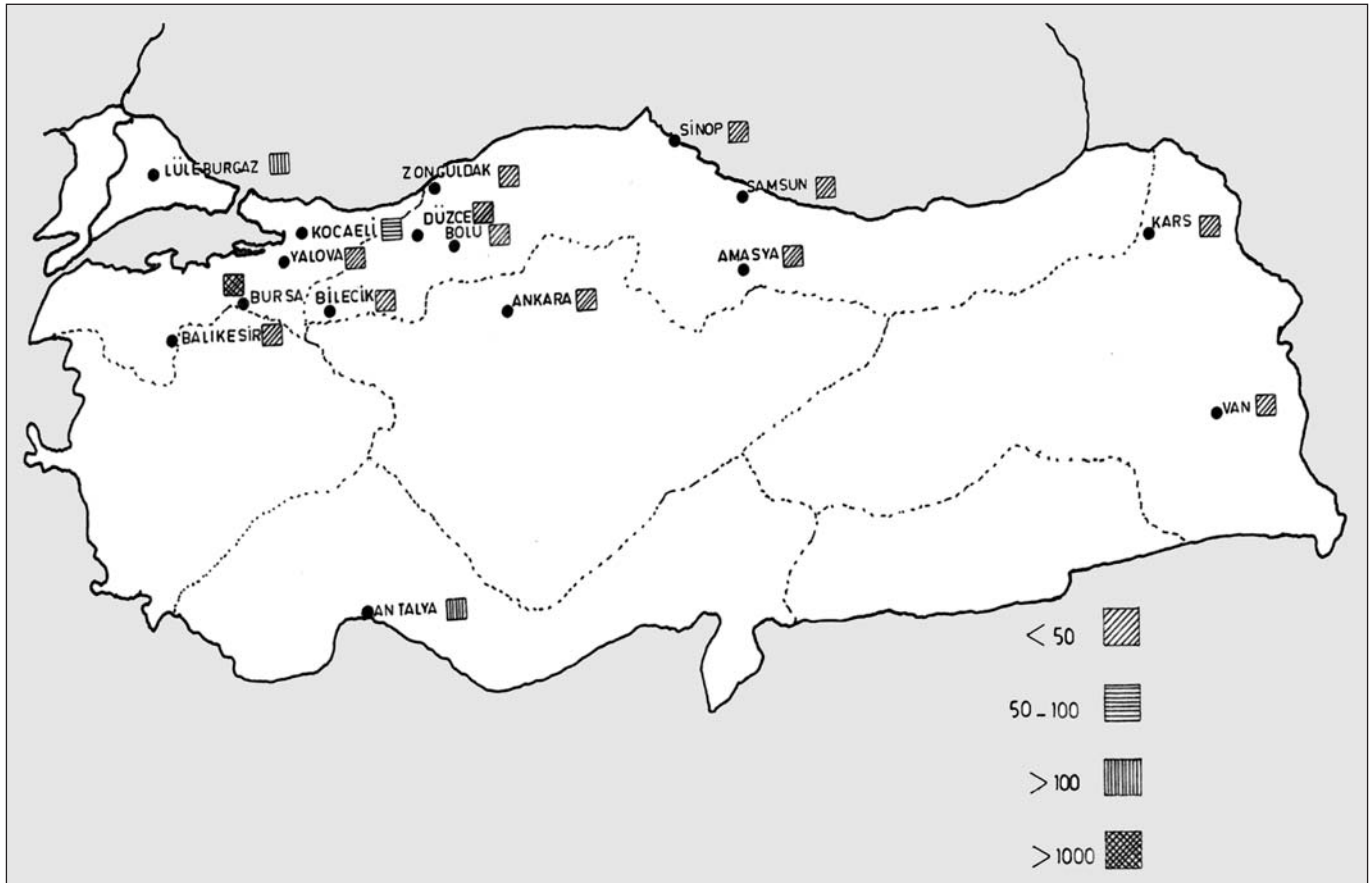
Bursa çevresinde 1988-1998 yılları arasında takip ve tedavi ettiğimiz 205 olgunun incelemesinde; olguların sonbahar ve kış aylarında ortaya çıktığını ve olguların yaşlarının 5 ile 75 arasında değiştiğini saptadık. Olgulardaki en yaygın semptomlar boyunda şişlik(%80), ateş (%66) ve boğaz ağrısı(%58) idi. 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 lenfadenomegali-lerin %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 mortallite saptanmadı (14).

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 lenfadenomegali-ler genellikle bilateraldir.
2. Baş ve boyun kanser metastazlarında lenf bezi sert ve etraf dokularına yapışıkır.
3. Lenfomalarda lenf düğümü kıvamlı veya lastik kıvamlıdır ve genellikle etraf dokulara yapışıklık göstermez, paketler oluşturabilir (22,23,24).



Şekil-1. Türkiye’de serolojik olarak tularemi tanısı konulan olguların illere göre dağılımı (□:Olgu sayısı)

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 almalıdır (5,23,25).

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 (26).

Hastaların daha önce tonsillofarenjit tanısı ile almış oldukları antibiyotik tedavisine (penisilin gibi) yanıt alınamaması, 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 (27,28).

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, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da Tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. Türk Hij Tec Biol Der 1938;1(1):115-122.
9. Dirik K. Van Gölü Havzasında Tularemi. Türk Hij Tec Biol Der 1939;2:193-194.
10. Golem SB. Lüleburgaz'da yeni bir Tularemi epidemisi. Türk Hij Tec Biol Der 1945;5:28-40.
11. Utku IF. Antalya'da Tularemi epidemisi ve hususiyetleri. Türk Hij Tec Biol Der 1954;14(2):288-291.
12. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Gedikoğlu S, Helvacı S, Töre O, Tolunay Ş. Bursada Tularemi epidemisi. Turkish Journal of Infection 1989;3:149-156.
13. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursadaki Tularemi epidemisinin özellikleri. Turkish Journal of Infection 1990;4:9-15.
14. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral B. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. European J Epidemiol 2000;16:271-276.
15. Akalın H, Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Mıstık R. Tularemi:27 olgunun incelenmesi. 5.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-6 Eylül 1995, İstanbul.
16. Erbay A, Dokuzoğuz B, Baykam N, Güvener E, Diker S, Yıldırım T. Ankara yöresinde Tularemi. Turkish Journal of Infection 2000;14:453-458.
17. Şencan İ, Kaya D, Öksüz Ş. Salmonelloz ön tanısı ile izlenen bir tifoidal tularemi olgusu. KLİMİK Dergisi 2000;13:113-116.
18. Özyürek H, Şencan İ, Öksüz Ş, Kaya D, Kocabay K. Orofaringeal Tularemi bir olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2001;36:94-96.
19. Gürçan 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.
20. Çelebi G. Zonguldak Tularemi Salgını. Tularemi Sempozyumu. 4 Aralık 2004, Zonguldak.
21. Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Tularemi Referans Laboratuvarında serolojik olarak doğrulanmış hastalar (yayınlanmamış bilgi).
22. Atamer T. Lenfadenopati hastaya hematolojik yaklaşım. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı, 26-30 Eylül 2003, sh.77-78, Antalya.
23. Çalangu S. İnfeksiyon hastalıkları ve lenfadenopati. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı, 26-30 Eylül 2003, sh.79, Antalya.
24. Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. Am Fam Physician. 2002;66:831-838.
25. Munck K. Mycobacterial infections of the head and neck. Otolaryngol Clin North Am 2003;36:569-576.
26. 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.
27. Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: II. Cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1997;16:163-179.
28. Zumla A, James G. Granulomatous infections: Etiology and classification. Clin Infect Dis 1996;23:146-158.