

Sivas İlinde Saptanan İlk Tularemi Salgını: 29 Olgunun Değerlendirilmesi

The First Tularemia Outbreak in the Sivas Province: A Review of 29 Cases

Aynur Engin¹, Emine Elif Altuntaş², Levent Cankorkmaz³, Ali Kaya⁴, Nazif Elaldı¹, Hülya Şimşek⁵, İlyas Dökmetaş¹, Mehmet Bakır¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

⁴Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

⁵Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Tularemi hastalığı ülkemizde salgınlara sebep olmaktadır. Özellikle son yıllarda pek çok ilde hasta bildirimleri yapılmaktadır. Biz bu çalışmada, Sivas ilinde saptanan ilk tularemi hastalarını ve bu hastaların çeşitli özelliklerini bildirdik.

Yöntemler: Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ocak 2009-Haziran 2010 tarihleri yatırılarak izlenen 29 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların serolojik tanısı mikroaglutinasyon (MA) testi ile konuldu. Demografik özellikler ile klinik ve laboratuvar bulgularına hasta dosyalarından ulaşıldı.

Bulgular: Hastaların 15'i erkek, 14'ü kadın; yaş ortalaması 41.8 idi. Şikayetlerin başlamasından tularemi tanısı alana kadar geçen süre ortalama 38 gündü. İki hastanın lenf gangliyonu aspiratında *Francisella tularensis* için polimeraz zincir reaksiyonu pozitif bulundu. Salgının su kaynaklı olduğu düşünüldü. En sık saptanan klinik form orofaringeal form idi (%75.9). Hastaların çoğunda (%93.1) servikal lenfadenopati (LAP) vardı. Çalışmaya katılan hastaların %72.4'ünde tularemi tanısı almadan önce farklı tanımlarla antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Tularemi tedavisinde en sık streptomisin + doksisisiklin kombinasyonu kullanıldı (%44.8). Hastalarımızın hiçbirinde yara skarı dışında sekel gelişmedi ve kaybedilen hastamız olmadı.

Sonuçlar: Daha önce görülmediği bölgeler de dahil olmak üzere klinisyenlerin tularemi konusunda dikkatli olması gereklidir. Tonsillofarenjit ile birlikte olan ya da tonsillofarenjit olmaksızın, tek ya da çift taraflı LAP'ı olan hastaların ayırıcı tanısında tularemi mutlaka düşünülmelidir. *Klimik Dergisi* 2011; 24(1): 17-23.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, Sivas.

Abstract

Objective: Several tularemia epidemics have been reported from many provinces in our country in recent years. We report the first tularemia epidemic occurring in Sivas, and some features of the cases.

Methods: Twenty-nine patients admitted to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Cumhuriyet University Hospital, between January 2009 and June 2010 were retrospectively investigated. Microagglutination method was used for serological diagnosis. Patients were reviewed and recorded for demographic, clinical and laboratory features.

Results: 15 of the patients were male and 14 were female. The mean age was 41.8 years. The mean time between the onset of the symptoms and diagnosis was 38 days. *Francisella tularensis* was detected by polymerase chain reaction in lymph node aspirate from two patients. This epidemic was thought to be waterborne. In most of the cases (75.9%), the disease presented itself in the oropharyngeal form. The majority of the patients (93.1%) had cervical lymphadenopathy. Prior to diagnosis of tularemia, several antibiotic regimens ineffective for tularemia were given to 72.4% of the patients. Streptomycin and doxycycline combination was given to most of the patients (44.8%) for treatment. No mortality or sequela except for scar was observed.

Conclusions: Clinicians should be careful for tularemia, even in non-endemic regions. Tularemia should be considered in the differential diagnosis of patients with tonsillopharyngitis and/or cervical lymphadenopathy. *Klimik Dergisi* 2011; 24(1): 17-23.

Key Words: Tularemia, Sivas.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Aynur Engin, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Tel./Phone: +90 346 258 10 84 Faks/Fax: +90 346 219 11 55 E-posta/E-mail: aynurum2000@yahoo.com

(Geliş / Received: 24 Ağustos / August 2010; Kabul / Accepted: 22 Ocak / January 2011)

doi:10.5152/kd.2011.04

Giriş

Tularemi *Francisella tularensis*'in oluşturduğu farklı klinik formlarla seyreden bir zoonozdur. Hastalık ilk kez 1911 yılında San Francisco depremi sonrası, California'nın Tulare kasabasında, Mc Coy tarafından kemiricilerde "veba benzeri bir hastalık" olarak tanımlandı (1). Etken olan *F. tularensis*'in dört farklı alt türü vardır. Bunlar *F. tularensis* subsp. *tularensis* (tip A, subsp. *nearctica*), *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tip B, subsp. *palaeartica*), *F. tularensis* subsp. *mediasia-tica* ve *F. tularensis* subsp. *novicida*'dır. *F. tularensis* subsp. *tularensis*'in temel rezervuarı tavşan ve kenelerdir. Daha çok Kuzey Amerika'da görülür ve virülansı yüksektir. Avrupa'da daha sık görülen *F. tularensis* subsp. *holarctica* ise daha çok su kaynaklı ve hafif seyirli infeksiyonlara neden olur. Hastalık kuzey yarı küreye özgüdür. Ülkemizde ilki 1936 yılında olmak üzere, günümüze kadar çeşitli tularemi epidemileri bildirilmiştir. Hastalık Marmara ve Karadeniz Bölgesi'nde daha sık olmak üzere çeşitli illerimizden bildirilmiştir (2). Son yıllarda Konya (3), Kars (4), Hatay (5), Amasya (6), Çorum (7) ve Tokat (8) gibi farklı illerden de tularemi hastaları bildirilmiştir. İlimizle sınır komşusu olan Tokat'ta, ilk tularemi hastalarının 2005 yılında görülmeye başlanmasına rağmen, bugüne kadar Sivas'tan tularemi tanısı alan hasta bildirilmemiştir.

Bu çalışmada, 2009 yılından başlayarak 2010 yılında da görülmeye devam eden, nedeni bilinmeyen servikal lenfadenopati (LAP) nedeniyle hastanemize başvuran ve ilk kez tularemi tanısı konulan hastaları bildirdik. Bizim araştırmalarımıza göre bu hastalar, Sivas ilinden bildirilen ilk tularemi hastalarıdır.

Yöntemler

Bu retrospektif çalışmaya, Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ocak 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında tularemi tanısıyla izlenen hastalar alındı. Çalışma için İnsan Etik Kurulu'ndan onay alındı. Serolojik tanı mikroaglutinasyon (MA) testi ile konuldu. Tanı amacıyla hastalardan alınan serum örnekleri T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Tularemi Referans ve Tanı Laboratuvarı olarak kabul edilen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'na gönderildi. Ayrıca hastalardan alınan boğaz sürüntüsü ve/veya lenf gangliyonu aspirasyon örneklerinde, *F. tularensis* polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışıldı. Ateş, farenjit, tonsillit, konjonktivit veya LAP gibi tularemiyle uyumlu bulguları olan ve MA test sonucu $\geq 1/160$ titrede pozitif saptanan hastalar tularemi olarak tanımlandı (9). Antibiyotik tedavisine rağmen LAP'ın süpürasyona gitmesi, mevcut olan LAP boyutunda artma veya yeni LAP'ların ortaya çıkması ise tedavi yetersizliği olarak değerlendirildi (10,11). Bu çalışmada ateş ve/veya boğaz ağrısı şikayeti olan hastada tonsillit, farenjit ya da ağız mukozasında ülserler oluşmuşsa ve servikal LAP gelişmişse orofaringeal form olarak kabul edildi. Preauriküler ya da servikal LAP'a konjonktivit eşlik ediyorsa oküloglandüler form, sadece LAP olan hastalar ise glandüler form tularemi olarak değerlendirildi (12). Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularına hasta dosyalarından ulaşıldı. İkinci kür antibi-

yotik tedavisi verilen ve verilmeyen hastalardaki tedavi başarı oranı χ^2 testi ile karşılaştırıldı, $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

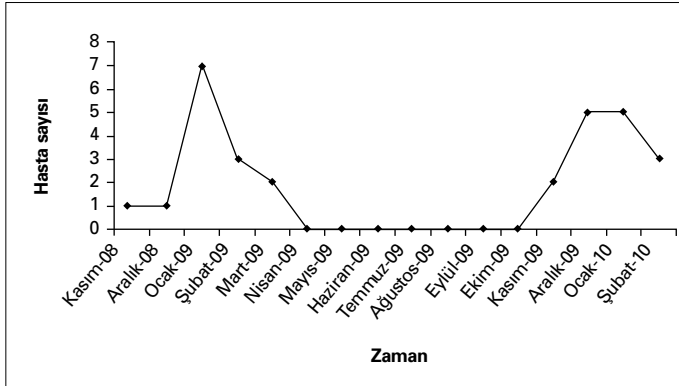
Çalışmaya tularemi tanısı konulan 29 hasta alındı. Hastaların 15 (%51.7)'i erkek, 14 (%48.2)'ü kadındı. Yaş ortalaması 41.8 ± 19.17 (9-77) yılı. Bir hastamız dokuz yaşındaydı. Bu hastanın kliniğimizdeki takibi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı hekimlerle birlikte yürütüldü. Kadın hastalarımızın hepsi ev hanımıydı. Ev hanımı olan kadınlar aynı zamanda hayvancılık ve tarım işleriyle uğraşmaktaydı. Erkek hastalarımızın çoğunluğu (n=8) çiftçiydi (Tablo 1). On bir hastanın çevresinde benzer şikayetleri olan başka hastalar mevcuttu. Hastaları yaşadıkları yere göre incelediğimizde, 2009'da Suşehri ilçesinde 9, Sivas Merkez'de 3, Altınyayla ve Koyulhisar ilçelerinde birer hasta olmak üzere toplam 14 hasta saptandı. Tanısı 2010'da konulan 15 hastadan altısı Suşehri ilçesinde, biri Sivas merkezde, üçer hasta Yıldızeli ve Şarkışla ilçelerinde, birer hasta ise İmranlı ve Zara ilçelerinde yaşamaktaydı. Hastalarımızın en çok görüldüğü (15/29) ilçe Suşehri idi (Şekil 1). Hastalarımızın hepsi içme suyu olarak şebeke suyunu kullanmaktaydı. Şebeke suyuna ek olarak, altı hasta kaynak suyu, üç hasta ise köy çeşmesinden akan suyu içmekteydi. Hastalarımızın hiçbirinde kemirici hayvan teması öyküsü yoktu. Salgının özellikle kış aylarında olduğu görüldü. Semptomlarının başladığı zamana göre hastaların dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. Salgın 2008 Kasım-Aralık aylarında başlayıp 2009 Ocak ayında tepe yaptıktan sonra olgu sayısı azalarak Nisan ayında sonlandı. 2009 yaz aylarında yeni olgu saptanmadı. İkinci salgın ise ilk salgına göre daha erken başlayıp (Ekim-Kasım) olgu sayısı Aralık ve Ocak aylarında tepeye ulaştı ve daha erken sonlandı (Şekil 2). Tularemi nedeniyle 6 hasta kliniğimize ikinci kez yatırılarak izlendi. Tularemi tanılı 29 hastanın bazı demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir. En sık saptadığımız fizik muayene bulgusu LAP, tüm hastalarımızda vardı. LAP en sık servikal bölgede olup genellikle tek taraflıydı (Resim 1). Altı hastada lenf gangliyonu süpürasyonu kendiliğinden gelişti. On hastada lenf gangliyonundaki apse nedeniyle cerrahi drenaj uygulandı. İki hastanın lenf biyopsisi sonucu kronik kazeifiye granülomatöz iltihap, bir hastanın da kronik histiyositik inflamasyon şeklindeydi. Lenf gangliyonu biyopsisi kronik kazeifiye granülomatöz iltihap ve kronik histiyositik inflamasyon olan bu üç hastaya, tularemi tanısından önce tüberküloz lenfadenit tanısı konulmuş ve antitüberküloz ilaç tedavisi başlanmıştı. Ancak her üç hastada tedavi altındayken yeni LAP gelişti. Bu hastalardan aksiller LAP'ı olan bir hastamızda MA testi 1/640'da pozitif geldi. On gün sonra tek-

Tablo 1. Tularemi Tanılı Erkek Hastaların Yaptıkları İşlere Göre Dağılımı

Meslek	Sayı (n=29)
Çiftçi	8
İşçi	2
Öğrenci	3
Oto tamircisi	1
Çalışmıyor	1



Şekil 1. Sivas ili içinde 2009 (mavi kutular) ve 2010 (gri kutular) yıllarında tanı konulan tularemi olgularının sayıları.



Şekil 2. Semptomlarının başladığı zamana göre olguların dağılımı.

rarlanan MA testindeki pozitiflik 1/1280 titreye yükseldi. Diğer iki hastamızda da MA testi 1/640 ve 1/1280 titrede pozitif olarak saptandı. Tularemi tanısı konulan bu üç hastanın almakta oldukları tüberküloz tedavisi kesildi. Hastaların izleminde, lenf dokusundan yapılmış olan tüberküloz kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üremesi olmadı, tularemi tedavisi ile LAP'lar kayboldu ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tularemi tanısı ile izlediğimiz hastaların hiçbirinde ülser, dermatit gibi cilt bulgusuna rastlanmadı. Periferik yayma 18 (%62) hastada normal olarak değerlendirilirken, 2 (%6.9) hastada parçalı hücre hakimiyeti ve 9 (%31) hastada lenfosit hakimiyeti saptandı. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda tularemi için MA testi yüksek titrede pozitif (Tablo 3). Tularemi MA testi pozitif olan iki hastanın lenf gangliyonu örneğinde *F. tularensis* PZR'si pozitif bulundu. Hastalarda en sık görülen (n=22, %75.9) klinik form orofaringeal formdu. Dört (%13.8) hastada oküloglandüler, üç (%10.3) hastada ise glandüler formda tularemi saptandı. Hastaların şikayetlerinin başlamasından tularemi tanısı alana kadar geçen ortalama süre 38 (minimum 4, maksimum 90 gün) gündü (Tablo 3). Bu süre tedavi yetersizliği saptanan 16 hastada ortalama 50 gün iken kür ile sonuçlanan 13 hastada 23 gündü.

Hastaların 21 (%72.4)'inde tularemi tanısı almadan önce farklı tanımlarla ampisilin-sulbaktam, penisilin G, sefazolin, se-

Tablo 2. Tularemi Tanılı 29 Hastanın Bazı Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Bulgular	n	(%)
Ortalama yaş (sınırlar)	41.8	(9-77)
Cinsiyet		
Kadın	14	(48.3)
Erkek	15	(51.7)
Tanı öncesi antibiyotik kullanımı	21	(72.4)
Kemirici hayvan teması	0	(0)
Etrafta benzer hastalık varlığı	11	(37.9)
Semptomlar		
Ateş	19	(65.5)
Boğaz ağrısı	22	(75.8)
Boyunda şişlik	22	(75.8)
Gözde yanma/kaşıntı	2	(6.9)
Fizik muayene bulguları		
Ateş>38°C*	6	(20.6)
Konjonktivit	4	(13.7)
Tonsillit	10	(34.5)
Hiperemi/hipertrofi	9	(31)
Membranöz tonsillit	1	(3.4)
Lenfadenopati		
Servikal (tek taraflı)	22	(75.8)
Sağ servikal	11	(37.9)
Sol servikal	11	(37.9)
Servikal (çift taraflı)	5	(17.2)
Aksiller (sol)	1	(3.4)
Postauriküler (sağ)	1	(3.4)
Laboratuvar bulguları		
Kanda lökositoz >1.0x10 ⁴ /mm ³	12	(41.4)
Artmış sedimantasyon hızı [†]	24	(82.7)
Kan CRP [‡] pozitifliği ≥8 mg/lt	18	(62)

*Koltukaltı. [†]>20 mm/saat, kadın hastalar ve >15 mm/saat, erkek hastalar.

[‡]C-reaktif protein.

furoksim, seftriakson, sefpodoksım, klaritromisin ve rovamisın gibi antibiyotikleri kullanma öyküsü vardı. Hastaların tedavisinde en sık (13/29) streptomisin+doksisisiklin kombinasyonu kullanıldı (Tablo 3). Altı hastada antibiyotik tedavisine rağmen yeni LAP'lar gelişti ve ikinci kez antibiyotik tedavisi uygulandı. İkinci kür antibiyotik tedavisi almalarına rağmen 6 hastanın tamamında (%100) tedavi yetersizliği gözlemlendi. Hastalarımızın hiçbirinde tedavi sonrasında yara skarı dışında sekel gelişmedi ve mortal seyreden hastamız olmadı.

İrdeleme

Ülkemizdeki tularemi epidemileri Marmara ve Karadeniz Bölgesi'nde daha sık olmak üzere çeşitli illerimizden bildirilmiştir (2). Daha önce bildiri zorunlu olmayan bu hastalı-



Resim 1. Sol servikal lenfadenopatisi olan ve tularemi tanısı konulan hasta.

ğın, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılından itibaren C grubu bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına alınmasından sonra ülkemizde çeşitli illerden tularemi hastalığının raporlandığı görülmektedir. İlimizde sınır komşusu olan Tokat'ta, ilk tularemi hastaları 2005 yılında görülmeye başlanmasına rağmen (8), Sivas'ta bugüne kadar tularemi bildirim olmamıştır. Bu çalışmada Sivas'ta tanı konulan ilk tularemi hastaları bildirilmektedir.

Ülkemizdeki hastalarda nadiren fatal seyir görülmesi ve büyük çoğunluğunun orofaringeal formda seyretmesi *F. tularensis* subsp. *holarctica*'nın etken olduğunu ve büyük olasılıkla infekte farelerin kontamine ettiği, klorlanmamış içme suyu tüketiminin kaynak olduğunu düşündürmektedir (12,13). Nitekim çeşitli çalışmalarda Türkiye'deki izolatların *F. tularensis* subsp. *holarctica* ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (14,15). Su kaynaklı tularemide, etken hasta fare veya tavşan gibi kemiricilerin kirlettiği sularla temas edilmesi ya da bu suların içilmesiyle bulaşabilir. İtalya'da 1982 yılında klorlanmamış su tüketimine bağlı 49 orofaringeal tularemi hastası bildirilmiştir (16). Ülkemizde görülen çeşitli salgınlarda hastalığın kaynağı kontamine su olarak belirlenmiştir (17,18). Tularemi salgını sırasında alınan su örneklerinde PZR ile *F. tularensis* DNA'sının saptanması da bu düşüncüyü destekle-

mektedir (6,19,20). Hiçbir hastamızda kemirici hayvan teması öyküsü saptanmamıştır. Salgınının ortaya çıktığı dönemde ilimizde artan yağışlar dikkati çekmekteydi. İçme suyu olarak tüm hastalarımız şebeke suyunu kullanmaktaydı. Ek olarak altı hasta yaşadığı bölgede bulunan kaynak suyunu, üç hasta ise köy çeşmesinden akan suyu içtiğini belirtmişti. Hastalarımız, içtikleri ve kullandıkları şebeke suyunun zaman zaman bulanıklaştığını ifade etmekteydiler. Bazı hastalarımız kullandıkları suyun ana deposunun açık olduğunu ve zaman zaman bu kaynakta fare ölüsü gördüklerini söylemişlerdi. İlimizde 2009 yılında görülen ilk tularemi salgınında, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı tarafından yürütülen bir çalışma kapsamında, hastalığın saptandığı bölgelerde bulunan 12 doğal su kaynağından alınan su örneklerinin birinde hem kültür ile etken üretilmiş hem de PZR ile *F. tularensis* DNA'sı gösterilmiştir (21). Hastaların anamnezleri ve su örneklerinde etkenin gösterilmesi göz önüne alınarak ilimizde gözlenen tularemi salgınının su kaynaklı olduğu düşünüldü. Tularemi için ülkemizdeki bulaşma yolu genellikle kontamine su tüketimidir; ancak koyundan (22), tavşan eti yenilmesinden (7) ve inek salyasından (23) geçişe ait nadir bulaşma yolları da bildirilmiştir.

İlimizdeki salgını hastalığın saptandığı ilçelere göre incelediğimizde; ilk hastaların tespit edildiği Suşehri ve Koyulhisar ilçelerine komşu olan İmranlı ve Zara ilçelerinde ertesi yıl tularemi hastalarının görüldüğü dikkatimizi çekti. Benzer şekilde 2009 yılı içinde tularemi saptanan Sivas merkez ve Altınyayla ilçelerine komşu olan Yıldızeli ve Şarkışla ilçelerinde de 2010 yılı içerisinde hastalığın saptandığı gözlemlendi. Sivas ilinin ilçelerini gösteren haritadan da anlaşılacağı gibi, tularemi hastaları ilimiz içerisinde komşu ilçeler başta olmak üzere giderek yayılmaktadır (Şekil 1). Türkiye'deki tularemi epidemilerinde hastalar sıklıkla kırsal kesimden gelmektedir. Oysa Turhan ve arkadaşları (13)'nin bildirdiği salgında diğer çalışmaların aksine hastaların çoğunluğu şehir merkezinde yaşamaktaydı. Bizim çalışmamızda hastalarımızın tümü kırsal kesimden gelmekteydi. Ülkemizdeki tularemi hastaları en sık kış veya sonbaharda görülmektedir (2,4,17,24). Çelebi ve arkadaşları (11)'nin çalışmasında hastaların en sık görüldüğü ay Şubat olarak bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın da özellikle sonbahar ve kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir (Şekil 2). İlimizde görülen ilk tularemi salgını 2008 yılının Kasım-Aralık aylarında başlamış, 2009 yılı Ocak ayında pik yapmış, daha sonra olgu sayısı giderek azalarak Nisan ayında sonlanmıştır. 2009 yılı yaz aylarında yeni olgu saptanmamıştır. İkinci salgın ise ilk salgına göre daha erken başlamış (Ekim-Kasım), olgu sayısı Aralık ve Ocak aylarında tepeye ulaşmış ve daha erken sonlanmıştır (Şekil 2). Tulareminin klinik formları içinde en sık görüleni %45-85 oranı ile ülseroglandüler formdur (12). Ülkemizden bildirilen ülseroglandüler (8,18), glandüler (6,17), oküloglandüler (11), pnömonik (17) ve tifoidal formda (24) tularemi hastaları vardır. Ancak Türkiye'de orofaringeal form daha yaygındır (11). Bizim hastalarımızda da orofaringeal form yaygındır (%75.9). Leblebicioğlu ve arkadaşları (6)'nın çalışmasında ise hastaların çoğunluğunda (%60.4) glandüler formda tularemi saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların sadece %4.7'sinde orofaringeal form saptanmıştır.

Ülkemizdeki tularemi hastalarında, LAP'ların en sık görüldüğü bölge servikal bölgedir (11,15,18). Benzer olarak, bizim hastalarımızın da %93.1'inde servikal LAP vardı. Hastaları-

Tablo 3. Tularemi Hastalarımızın Çeşitli Özellikleri

Hasta No.	Yaş	MA Titresi	Klinik Form	Antibiyotik(ler)/ Süre (gün)	İkinci Kür Antibiyotik(ler)/ Süre (gün)	Tedavinin Gecikme Süresi*	Tedavi Sonucu (Kür/TY)
1.	30	1/1280	OF	SM+D/21	CIP/21	90	TY
2.	9	1/2560	OF	SM+D/21	-	4	Kür
3.	18	1/2560	OF	SM+D/14	SM+D/14	21	TY
4.	42	1/1280	OF	SM+D/14	CIP/21	15	TY
5.	77	1/320	OG	SM+D/14	CIP/21	30	TY
6.	33	1/640	OF	SM+D/14	CIP/21	90	TY
7.	34	1/640	OF	SM+D/14	CIP/21	45	TY
8.	15	1/2560	OF	SM+D/14	-	7	Kür
9.	49	1/1280	GL	SM+D/14	-	60	TY
10.	51	1/640	OF	SM+D/14	-	30	TY
11.	50	1/640	OF	SM+D/14	-	30	TY
12.	31	1/1280	GL	SM+D/14	-	30	Kür
13.	45	1/1280	OG	SM+D [†]	-	45	TY
14.	73	1/320	OF	SM/10	-	30	Kür
15.	31	1/1280	GL	SM/14	-	60	TY
16.	39	1/1280	OF	CIP [‡] /21	-	24	TY
17.	42	1/640	OF	CIP/21	-	40	Kür
18.	50	1/640	OF	CIP/21	-	70	TY
19.	28	1/1280	OF	CIP/21	-	40	Kür
20.	42	1/1280	OG	CIP/21	-	4	Kür
21.	16	1/1280	OF	CIP/21	-	7	Kür
22.	29	1/1280	OF	CIP/21	-	30	Kür
23.	30	1/1280	OF	CIP/21	-	60	TY
24.	70	1/1280	OG	CIP/21	-	30	Kür
25.	17	1/1280	OF	CIP/21	-	46	TY
26.	67	1/1280	OF	G+D/21	-	30	Kür
27.	66	1/1280	OF	G+D/14	-	90	TY
28.	60	1/160	OF	G+D [§]	-	30	Kür
29.	70	1/1280	OF	G+D	-	20	Kür

MA: Mikroaglütinasyon. TY: Tedavi yetersizliği. OF: Orofaringeal form. OG: Oküloglandüler form. GL: Glandüler form. SM: Streptomisin. D: Doksisiklin. CIP: Siprofloksasin. G: Gentamisin, *Semptomların başlangıcı ile tularemi tedavisi arasında geçen süre, [†]Streptomisin 14 gün, doksisiklin ise 21 gün süreyle verilmiştir, [‡]Hasta daha önce tularemi tanısı ile başka bir sağlık kuruluşunda 18 gün süreyle Siprofloksasin+Streptomisin tedavisi almıştır, [§]Gentamisin 14 gün, doksisiklin ise 21 gün süre ile verilmiştir, ^{||}Gentamisin+Doksisiklin kombinasyonu 3 gün süreyle verilmiş olup gastrik iritasyon nedeniyle tedavi siprofloksasin ile 14 güne tamamlanmıştır.

mızdaki servikal LAP'ların %75.8'i ise tek taraflı olup sağ ve sol taraf tutulumu eşit orandaydı. Tularemi hastalarında tek taraflı servikal LAP sıkça bildirilmektedir. Şencan ve arkadaşları (18)'nin bildirdiği hastaların %77'sinde tek taraflı servikal LAP vardır; ancak sol servikal LAP ön plandadır. Helvacı ve arkadaşları (17)'nin serisinde %80 oranında tek taraflı servikal LAP bildirilmiştir. Meriç ve arkadaşları (15)'nin çalışmasında da servikal LAP'lerin %77'si tek taraflı idi. Aksiller LAP sık olmamakla birlikte zaman zaman bildirilmektedir (8,17,25). Bizim de bir hastamızda sol aksiller bölgede LAP vardı.

Ülkemizde tüberküloz sık görülen bir hastalıkken tularemi pek çok yerde akla gelmeyebilir. Özellikle tulareminin nadir görüldüğü ya da o güne kadar görülmediği bölgelerde tularemi hastalarına yanlışlıkla tüberküloz tanısı konulabilmektedir. Tularemi hastalığı tüberküloz lenfadenit ile karışabilmektedir (26). Önemli bir nokta da tüberkülozu düşündüren kronik kazeifiye granümatöz lenf gangliyonu iltihabının tularemi hastalarında da görülebilmesidir (27,28). Bu nedenle tularemi hastaları tüberküloz lenfadenit tanısı alarak gereksiz yere uzun süre ilaç kullanmaktadır (11,15,29). Özellikle kültürde

bakterinin üretilmediği ve tüberküloz tanısının histopatolojik incelemeyle konulduğu hastalarda bu durumun akılda tutulması önemlidir.

Sol aksiller lenf ganglionunun histopatolojik incelemesi, kronik kazeifiye granülomatöz iltihap şeklinde gelen bir hastamıza tüberküloz tedavisi başlanmıştı. Diğer iki hastamızda da servisimize yatışlarından önce yapılan lenf biyopsisinin sonucu, kronik kazeifiye granülomatöz iltihap ve kronik histiositik inflamasyon şeklindeydi. Bu hastalarda da tularemi tanısından önce tüberküloz düşünülmüş ve tedavi başlanmıştı. Ancak daha sonra üç hasta da tularemi tanısı almış ve tüberküloz tedavisi kesilerek tularemi tedavisi başlanmıştır. Bu hastalar herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileşmişlerdir.

Tularemi hastalarında erythema multiforme (15) veya erythema nodosum (30) gibi cilt bulguları da bildirilmiştir. Ancak hastalarımızın hiçbirinde cilt lezyonu gözlenmedi. Hastalarımızda en sık (%82.7) rastladığımız laboratuvar bulgusu sedimantasyon yüksekliği idi. Meriç ve arkadaşları (15)'nin çalışmasında ise tüm hastaların sedimantasyon değeri yüksek bulunmuştur.

Hastalarımızın büyük çoğunluğuna (%75.9) tularemi tanısı, şikayetlerin başlamasından üç haftadan daha uzun bir süre sonrasında konulabilmişti, bu süre ortalama 38 gündü. Şencan ve arkadaşları (18)'nin çalışmasında ortalama süre 40 gün olarak bildirilmiştir. İlimizde tularemi tanısının ilk kez konulduğu 2009 yılında, birkaç aydır lenf gangliyonu büyümesi ve tonsillit nedeniyle bazı hastalarımızın farklı hekimlere gittiği ancak tularemi tanısı almadığı anamnezlerinden öğrenilmiştir. Hastalarımızın %72.4'ü tanı öncesi tularemiye etkisiz olduğu bilinen antibiyotikler kullanmıştır. Bu salgın dönemine kadar tularemi hastalarının görülmemesi ve hekimin aklına tularemi tanısının gelmemesi nedenleriyle, salgında tanı koymada gecikme olduğunu düşünmekteyiz. Bir hastanın, köyünde çok sayıda benzer hasta görüldüğü konusunda gitmiş olduğu hekimi uyarması üzerine, hekim detaylı bir epikriz ile hastayı üniversitemize sevk etmiş ve salgının bu şekilde farkına varılmıştır.

Tularemi tanısında en sık aglütinasyon testleri kullanılmaktadır. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda tularemi için MA testi yüksek titrede pozitif (Tablo 3). Tulareminin bölgemizde bilinen bir hastalık olmaması nedeniyle tanıda gecikmenin olması ve serum örneklerinin geç dönemde alınması, antikor pozitifliği oranının yüksek oluşunu açıklayabilir. Tularemi tanısında kültürün duyarlılığı yüksek değildir. Etkenin yüksek infeksiyözitesi laboratuvar çalışanları için tehlikeli olabilmekte ve laboratuvar kaynaklı infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenlerle tularemi tanısında bakterinin izolasyonu rutinde önerilmemektedir (12). Tanıda yararlanılan bir diğer yöntem ise PZR'dir. Çelebi ve arkadaşları (11), 7 hastanın süpüre lenfadenitinden alınan aspirasyon materyalinin PZR'sinde *F. tularensis* saptamışlardır. Gürcan ve arkadaşları (14), inceledikleri 16 numunenin 7'sinde (5 lenf gangliyonu aspiratı ve 2 yumuşak doku aspiratı) tularemi için PZR pozitifliği saptamışlardır. Leblebicioğlu ve arkadaşları (6)'nin çalışmasında iki hastanın ülseröz cilt lezyonundan alınan örnek tularemi için PZR pozitif bulunmuştur. Bir başka çalışmada iki hastanın boğaz sürüntüsünden *F. tularensis* için PZR pozitifliği saptanmıştır (15). Yine Karadenizli ve arkadaşları (24)'nin ça-

lışmalarında da toplam 5 hastanın dördünden numune alınabilmiş ve bu 4 hastanın hepsinde boğaz sürüntüsü ve/veya lenf gangliyonu aspirasyonunda tularemi için PZR pozitif bulunmuştur. Bizim hastalarımızda ise, tularemi MA testi pozitif saptanan iki hastanın lenf aspirasyonu örneğinde *F. tularensis* PZR'si pozitif bulundu. PZR pozitifliği saptanan bu hastaların şikayetleri yaklaşık bir aydır mevcuttu ve her iki hasta da tularemi tanısından önce sefalosporin grubu bir antibiyotik kullanmışlardı. Bu bulgulara bakılarak geç dönemde de olsa doku örneklerinden PZR bakılmasının tularemi tanısında yararlı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Tularemi tedavisinde genellikle streptomisin veya gentamisin olmak üzere aminoglikozidler ile monoterapi önerilmektedir (12). Ancak tedavide kombinasyon şeklinde antibiyotikler de verilebilir (12,17). Biz hastalarımızın 13 (%44.8)'üne tedavide streptomisin + doksisisiklin kombinasyonu kullandık (Tablo 3). Tularemi için tedavi süresi genellikle 10-14 gün olarak önerilmektedir (12). Ancak hastalarımızın büyük bir çoğunluğuna 21 gün süre ile antibiyotik tedavisi uyguladık (Tablo 3). Tedavi süremizin uzun olmasının en önemli sebebi hastaların geç dönemde gelmiş olması ve antibiyotik tedavisine rağmen klinik düzelmenin yavaş olmasıydı. Tularemide tedavi yetersizliği özellikle geç tedavi başlanan hastalarda sıktır. Bu oran Çelebi ve arkadaşları (11)'nin serisinde %65.6 olarak bildirilmiştir. Takip ettiğimiz 16 hastada antibiyotik tedavisine rağmen tedavi yetersizliği gelişti. Bu hastalar içinde, ikinci kür antibiyotik tedavisi verilen 6 hastanın tamamında tedavi yetersizliği saptandı. İkinci kür antibiyotik tedavisi verilmeyen 23 hastanın 10'unda tedavi yetersizliği gelişirken 13'ünde kür sağlandı (Tablo 3). Tedavi başarı oranları açısından ikinci kür antibiyotik tedavisi alan hastaları, almayan hastalarla karşılaştığımızda (%0'a karşın %56 kür) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.01$). Bu sonuçlar bize ikinci kür antibiyotik tedavisi verilmesinin tularemi hastalarında kür oranını artırmadığını göstermiştir.

Tedavi yetersizliği saptanan toplam 16 hastada tedavinin gecikme süresi ortalama 50 gün iken kür ile sonuçlanan 13 hastada bu süre 23 gündü. Tedavideki gecikme süreleri göz önüne alındığında, tedavi yetersizliğinin antibiyotik tedavisine geç başlanması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Altı hastada kendiliğinden lenf gangliyonu süpürasyonu gelişirken 10 hastaya cerrahi drenaj uygulandı. Hastalarımızın %79'una ikinci kez antibiyotik tedavisi verilmesi gerekmedi ancak tedaviye rağmen çoğu hastada lenf gangliyonundaki küçülme minimal oldu. Hastaların izlemlerinde LAP'ların kaybolma sürelerinin farklı olmakla birlikte ortalama 1-2 ay olduğu görüldü. Ülkemizde tularemiye bağlı tek ölüm 1936 yılındaki Trakya salgınında bildirilmiştir (2). Bizim hastalarımızdan ölen olmadı.

Sonuç olarak, tularemi ülkemizde salgınlara sebep olmakta ve son yıllarda pek çok ilde yeni hasta bildirimleri yapılmaktadır. Çalışmamızda sunulan hastalar Sivas ilinden bildirilen ilk tularemi hastaları olma özelliği taşımaktadır. Daha önce tularemi görülmemeyen bölgeler de dahil olmak üzere, tonsillofarenjit ile tek ya da çift taraflı LAP'ı olan hastalarda tularemi ayırıcı tanıya mutlaka alınmalıdır. Hatta tularemi salgını yaşanan bölgelerde, özellikle histopatoloji sonucuyla tüberküloz lenfadeniti tanısı konulan ancak tedaviye yanıt alınamayan ya

da atipik seyir izlenen hastaların, tularemi açısından da araştırılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Hastalarımızın tanısının konulmasında mikroaglutinasyon testini çalışan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı çalışanları ve Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Nigrover LE, Wingerter SL. Tularemia. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22(3): 489-504. [Crossref]
- Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547-51. [Crossref]
- Kandemir B, Erayman I, Bitirgen M, Aribas ET, Guler S. Tularemia presenting with tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: report of two cases. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39(6-7): 620-2. [Crossref]
- Sahin M, Atabay HI, Bicakci Z, Unver A, Otlu S. Outbreaks of tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci*. 2007; 53(1-2): 37-42.
- Peker E, Ayaydin A, Duran N. Familial tularaemia. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27(3): 272-5. [Crossref]
- Leblebicioglu 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(3): 265-9. [Crossref]
- Tuygun N, Tayman C, Tanır G. Yabani tavşan eti yenmesinden sonra görülen orofaringeal tularemi olgusu. *Klimik Derg*. 2007; 20(1): 27-8.
- Barut S, Cetin I. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): 745-8. [Crossref]
- Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi. 4. baskı. Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı, 2005: 119-20.
- Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, Mena-Martín FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4): 573-6. [Crossref]
- Celebi G, Baruönü 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(4): 229-34.
- Helvacı S. Tularemi. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 990-5.
- Turhan V, Ardiç N, Şahinoğlu L, Beşirbellioğlu BA, Gedikoğlu S. A general view to tularemia cases in Turkey: on to a pure oropharyngeal type outbreak. *AJCI*. 2007; 1(2): 71-7.
- Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kantardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of Francisella tularensis. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61(3): 223-5.
- Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008; 116(1): 66-73. [Crossref]
- Greco D, Allegrini G, Tizzi T, Ninu E, Lamanna A, Luzi S. A waterborne tularemia outbreak. *Eur J Epidemiol*. 1987; 3(1): 35-8. [Crossref]
- Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(3): 271-6. [Crossref]
- Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. *Yonsei Med J*. 2009; 50(1): 50-4. [Crossref]
- 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(6): 391-3.
- 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(1): 51-2.
- Şimşek H, Taner M, Karadenizli A, Ertek M, Vahaboğlu H. Samsun, Çorum ve Sivas illerinde ortaya çıkan tularemi salgınlarında klinik ve RT TaqMan PCR yöntemleriyle *F. tularensis* bakterisinin tanımlanması. II. Francisella tularensis ve Tularemi Sempozyumu Sunu Slaytları (24-26 Eylül 2009, Edirne) [İnternet]. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği [erişim 5 Temmuz 2010]. <http://www.klimik.org.tr/UserFiles/file/AK-Sözlü%20Bildiri.pdf>
- Senol M, Ozcan A, Karıncaoğlu Y, Aydın A, Ozerol IH. Tularemia: a case transmitted from a sheep. *Cutis*. 1999; 63(1): 49-51.
- Bıçakçı Z, Öztürk B. İki yaşında bir çocuğa sığır (inek) salyasından tularemi bulaşımı: uzun erimli izlemi ile vaka sunumu. *Çocuk Derg*. 2008; 8(3): 197-9.
- Karadenizli A, Gurcan S, Kolaylı F, Vahaboglu H. Outbreak of tularemia in Golcuk, Turkey in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(10): 712-6. [Crossref]
- Ohara Y, Sato T, Fujita H, Ueno T, Homma M. Clinical manifestations of tularemia in Japan--analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection*. 1991; 19(1): 14-7. [Crossref]
- Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J*. 2003; 21(2): 361-73. [Crossref]
- Tärnvik A. Nature of protective immunity to Francisella tularensis. *Rev Infect Dis*. 1989; 11(3): 440-51.
- Sutinen S, Syrjälä H. Histopathology of human lymph node tularemia caused by Francisella tularensis var palaeartica. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110(1): 42-6. [Crossref]
- Gürcan Ş, Uzun C, Karagöl Ç, Karasalioğlu AR, Otkun M. The first tularemia case in Thrace region of Turkey in the last 60 years. *Turk J Med Sci*. 2006; 36(2): 127-8.
- Acicbe Ö, Aydın H, Doğançlı L. Havza/Samsun Bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olguların retrospektif yorumu. *İnfeks Derg*. 2007; 21(2): 55-8.