

Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış

Tularemia: A General Overview on Current Treatment Options

Selçuk Kılıç¹, Murat Yeşilyurt²

¹Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

²Sorgun Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

Özet

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etken olduğu, dünya çapında bir dağılım gösteren ve farklı klinik belirtilerle seyreden zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. İnsanlarda klinik tablo lokalize hastalıktan fulminan, yaşamı tehdit eden pnömoni veya sepsisemiye kadar değişmektedir. Tularemi tedavisinde yıllardır streptomisin, gentamisin ve tetrasiklin kullanılmaktadır, ancak son zamanlarda kinolonlar önemli bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen tularemi tedavisinde antibiyotiklerin etkinliklerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Son yıllarda ülkemizde tulareminin endemik olduğu bölgeler dışında görülen salgınlarındaki artış bu hastalığa karşı ilgiyi artırmıştır. Bu derlemede, tularemi tedavisi hakkındaki öneriler güncel literatür ışığında sunulmuştur.

Klimik Dergisi 2011; 24(1): 2-10.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, *Francisella tularensis*, tedavi, profilaksi, rehberler.

Abstract

Tularemia is a zoonotic infection caused by *Francisella tularensis* with a worldwide distribution and diverse clinical manifestations. In humans, the disease varies from a localized illness to fulminant, life-threatening pneumonia or septicemia. For decades, streptomycin, gentamicin, and tetracycline have been used for the treatment of tularemia, but more recently, quinolones have been considered as acceptable alternatives. However, there are no randomized trials supporting the use of these antibiotics compared with each other. The increasing number of tularemia outbreaks in regions of Turkey outside the classic endemic areas in recent years has prompted renewed interest in this infectious disease. In this review, suggestions about treatment of tularemia are presented in the light of current literature.

Klimik Dergisi 2011; 24(1): 2-10.

Key Words: Tularemia, *Francisella tularensis*, therapeutics, prophylaxis, guidelines.

Tularemi'ye Kısa Bir Bakış

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etken olduğu, dünyada 30-71° kuzey enlemleri arasında görülen zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır (1). *F. tularensis*, doğada oldukça yaygındır ve memeli hayvan, kuş, artropod, balık ve sürüngenler gibi 250'den fazla hayvan türünden izole edilmiştir. Bakterinin doğal rezervuarları çoğunlukla yabani tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz, geyik ve rakun gibi kemirici hayvanlardır. İnsan ve evcil hayvanlar ise *F. tularensis*'in rastlantısal konağıdır (2,3). *F. tularensis* dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olup, özellikle suda serbest yaşayan amipler (*Acanthamoeba castellanii*) içinde yaşamını sürdürebilmesinin su kaynaklı epidemilerde ve hastalığın bölgesel devamlılığı açısından önemli olduğu kabul edilmektedir. Su, toprak, hayvan leşi ile atık-

larında aylarca, samanda altı ay ve dondurulmuş tavşan etinde ise yıllarca canlı kalabilmektedir (3,4).

F. tularensis'in virülansı, coğrafi dağılımı ve biyokimyasal karakteristikleri farklı olan dört alt tür (subspecies) ayrılmaktadır: alt tür *tularensis*, *holarctica*, *novicida* ve *mediasiatica*. *F. tularensis* alt tür *tularensis* ve alt tür *holarctica* klinik ve epidemiyolojik açıdan en önemli alt türlerdir. Daha virulan olan alt tür *tularensis*, vektörlerle veya infekte hayvanlarla direkt temas ile bulaşır ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. Alt tür *holarctica* (holos: bütün ve arctos: kuzey) ise kuzey yarıküre boyunca hakim olan ve hafif-orta şiddette infeksiyona neden olan türdür (1,4-6).

Hastalık insanlara infekte hayvanların dokuları veya vücut sıvılarının deri ve mukozal yüzeylerle direkt te-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Selçuk Kılıç, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Tel./Phone: +90 0354 415 12 15 Faks/Fax: +90 354 415 95 91 E-posta/E-mail: selcuk.kilic@rshm.gov.tr

(Geliş / Received: 5 Şubat / February 2011; Kabul / Accepted: 5 Mart / March 2011)

doi:10.5152/kd.2011.02

ması, arthropod (kene, bit ve sinek) ısırığı, kontamine su veya gıdaların tüketilmesi veya infekte aerosollerin solunması ile bulaşmaktadır (1,2). İnfekte hayvan dokusuyla kirlenmiş suyun ve besinlerin tüketimi özellikle ülkemizdeki tularemi epidemilerinde görülen ana bulaşma yollarından birisidir (5). İnsandan insana geçiş gösterilmemiştir (3-6).

Tularemi, etkenin konağa giriş yoluna göre ülseroglandüler (bölgesel lenfadenopati ve kütanöz ülser), glandüler (ülseriz bölgesel lenfadenopati), oküloglandüler (konjonktivit ve preauriküler lenfadenopati), orofaringeal (stomatit, farenjit veya tonsillit ile servikal lenfadenopati), pnömonik (primer plöropulmoner hastalık) ve tifoidal (erken lokalize belirti ve bulgu olmaksızın ateşli hastalık) form olmak üzere altı klinik formda sınıflandırılmaktadır (2-4). Hastalığın şiddeti ise bakterinin virülansına (alt türüne), inokulum sayısına, konağa giriş yoluna ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak asemptomatik veya hafif seyirli bir hastalık tablosundan hızla ilerleyen ve fatal seyreden klinik tabloya kadar değişebilir (5-7). Tüm klinik formlar ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, myalji ve artralji ile karakterizedir. Tulareminin herhangi bir formu çeşitli organlarda lezyonlarla karakterize sistemik enfeksiyona ilerleyebilir. Ülkemizdeki olguların çoğu orofaringeal tularemi kliniği ile daha hafif seyirli olgulardır (3-5).

İstemli hücre içi bir mikroorganizma olması nedeniyle makrofaj, hepatosit ve endotelial hücre içerisinde çoğalmaya devam edebilir (3). Bakteri konağa giriş yerinde lokal olarak çoğalır ve buradan bölgesel lenf gangliyonlarına yayılır. Bakterinin lenfoid dokularda hızla çoğalması, fokal süpüratif nekroza giden foliküler hiperplaziye neden olur ve sonuçta granülom oluşur. Takiben kısa süreli bir bakteriyemi gelişerek özellikle karaciğer, dalak, akciğer, böbrek ve kemik iliği gibi doku ve organlarda tutulum görülür. Histopatolojik olarak, fokal kazeöz nekrotik alanlarla birlikte granülomatöz lezyonlarla karakterizedir. Granülomatöz ve süpüratif lenfadenit oluşumu nedeniyle enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı etkenlerle ayırıcı tanısının yapılması zorunludur. Özellikle, granülomatöz lenfadenit tablosu sıklıkla tüberküloz olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (1,3,4,6).

Konakta etkene karşı hem humoral hem de hücrel immün yanıt gelişir. Humoral immün yanıt etkenle temasın iyi bir göstergesi olmasına rağmen, korunmada önemli bir rol oynamamaktadır. *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorlar, semptomların başlangıcından sonraki 6-10 gün içinde serumda belirir ve 4-7 hafta içinde tepe noktasına ulaşır. Olguların %89-95'inde temastan iki hafta sonra antikor yanıtı oluşurken, bazı vakalarda ise antikorlar 3-4. haftalarda saptanabilir düzeylere ulaşmaktadır (2,6,7). *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorlar, aglütinasyon ve ELISA yöntemleri ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Ancak, tek bir pozitif aglütinasyon sonucunun tanısasal değeri sınırlıdır ve akut enfeksiyon tanısında 7-14 gün arayla alınan çift serum örneğinde dört kat ve üzerinde titre artışının (serokonversiyon) gösterilmesi gerekir (1,3,7,8). Mikroaglütinasyon testi ile temel olarak IgM sınıfı, daha az oranda ise IgG ve IgA antikorları saptanmaktadır (1-3,8). *F. tularensis* antikorları uzun bir süre (8-10 yıl) düşük titrelere pozitif olarak kalabilir (7-9) Hücrel immünite reinfeksiyondan korunmada ana rol oynamaktadır. CD4 ve/veya CD8 hücrelerini içeren T hücrelerine bağımlı reaksiyonlar antikor yanıtından önce saptanabilir (2-4).

Tularemi hastalığının seyrinde birçok komplikasyon bildirilmiştir. Genel olarak tularemi lenf gangliyonlarının süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur (2,4). Alt tür *tularensis*'e bağlı ülseroglandüler formda, parenkimal infiltrasyon, plevral efüzyonla ve bazı olgularda hiler lenfadenopati ile kendini gösteren pnömoni gelişebilmektedir. ABD'de hematogen yayılmaya bağlı pnömoni, ülseroglandüler tularemi olguların %10-15'inde ve tifoidal olguların %30-80'inde gelişirken, primer pnömoni nadiren görülmektedir (10,11). Kuzey Amerika'da ağır seyreden alt tür *tularensis* enfeksiyonunda, septisemi, menenjit, endokardit, perikardit, hepatik yetmezlik, peritonit, akut böbrek yetmezliği ve tromboflebit gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir (3,7,10,12-14).

Alt tür *holarctica* enfeksiyonunda primer pnömoni nadiren görülmektedir. 1982 yılında İsveç'teki tularemi salgınında 400 olgunun sadece birinde pnömoni tanımlanmıştır (15). Ancak, hastalığın tanısındaki gecikme, pnömoni gibi komplikasyonların görülme sıklığını artırmaktadır. İspanya'daki salgında tanıda belirgin bir gecikme gözlenmiş (ortalama tanı süresi 47.5±31 gün) ve 142 olgunun beşinde sekonder pnömoni gelişmiştir (16). Alt tür *tularensis* enfeksiyonunda, fatal seyirli olmayan menenjit ve septisemi gibi komplikasyonlar nadiren bildirilmiştir. Orofaringeal formda en sık görülen komplikasyon tedavi verildikten sonra gelişen lenf gangliyonu süpürasyonudur (2,3,6,15).

Tularemi Tedavisi

F. tularensis enfeksiyonlarının uzamış bir seyir göstermesi nedeniyle, iyileşme süresini kısaltmak, komplikasyonları önlemek, relapsları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır (7,8). Tularemi tedavisinde aminoglikozidler (streptomisin ve gentamisin), tetrasiklinler (tetrasiklin veya doksisisiklin), menenjitli olgularda kloramfenikol ile yeni kinolon türevleri kullanılmaktadır (2,4). Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önceki dönemlerde, toplam olgu fatalite hızı yaklaşık %7 (%5-15 arasında) ve ağır olgulardaki (pnömoni ve tifoidal formda) mortalite oranı %33 iken, günümüzde mortalite %2 düzeylerine inmiştir. Etkili antimikrobiyal tedavinin kullanımından önce, hastalığın 3 ay veya daha uzun süren konvelasan dönemle seyrettiği bildirilmiştir (10,17,18). Tularemi hastalığında ileri yaş, altta yatan diğer tıbbi problemler, semptomların bir aydan uzun süre devam etmesi, tanıda gecikme, belirgin plöropulmoner veya tifoidal hastalık, böbrek yetmezliği, gecikmiş tanı ve uygun olmayan antibiyotik tedavisi kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (2,4,7,14,17).

Tularemi Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyal Ajanlar

Tularemi tedavisi üzerine hazırlanan bir derlemede çeşitli antibiyotiklerin şifa ve relaps oranlarına dayanarak tulareminin tüm formlarının tedavisinde streptomisin ilk tercih, gentamisin veya tetrasiklin ise alternatif ilaçlar olarak kabul edilmiştir (17). Tularemi tedavisine yönelik veriler aslında olgu sunumlarına, kısa raporlara ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (Tablo 1) (17).

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler grup olarak *F. tularensis*'e karşı etkilidirler. Aksenik kültürde, aminoglikozidlerin hem hücre dışı hem de hücre içinde yüksek *in vitro* aktivite gösterdiği saptanmış-

Tablo 1. 1993 Yılına Kadar Tularemi Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Etkinlikleri (17)

Antimikrobiyal	Şifa (%)	Relaps (%)
Streptomisin	(97)	(-)
Gentamisin	(86)	(6)
Tetrasiklin	(88)	(12)
Kloramfenikol	(77)	(21)
Siprofloksasin	(100)	(-)

tır (19). Bakterisidal özelliği nedeniyle tedavi başarısızlığı ve relaps nadiren görülmektedir. Ancak, aminoglikozidlerin oto-ve nefrotoksik yan etkileri ile sadece parenteral yolla kullanılabilmesi uygulamadaki en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir.

Streptomisin: Streptomisin geliştirildiği ilk yıllardan itibaren tularemi tedavisinde tercih edilen bir antibiyotik olmuştur (20). Streptomisin kullanılmasıyla birlikte tularemide olgu fatalite hızı %3'lere düşmüştür. Tularemi tedavisinde ilk kullanılan antibiyotik olması nedeniyle çok fazla deneyim ve geniş vaka serileri bulunmaktadır (10,17). Streptomisin erişkin hastalarda 12 saatte bir 15 mg/kg/gün (maksimum 2 gr/gün), İM olarak 7-10 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Streptomisin uygulanmasını takiben genellikle 24-48 saat içerisinde ateş ve diğer yaygın semptomlarda gerileme görülmektedir (4,7,8).

ABD'de streptomisinle tedavi edilen 224 olgunun 217'sinde iyileşme gözlenirken, sadece ağır olgularda renal işlev bozukluğu gibi yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Bu geniş seride streptomisin tedavisinin başarı oranı %97 olarak bildirilmiştir (17). Streptomisin tularemi tedavisindeki etkinliğine karşın, potansiyel vestibüler toksisitesi, preparatı hazırlayan veya temas edenlerde hipersensitivite reaksiyonu ve bazı ülkelerde kullanımda olmaması nedeniyle son yıllarda tedavide gentamisin tercih edilmektedir. Diğer yandan streptomisinin beyin-omurilik sıvısı (BOS)'na geçişi yeni aminoglikozidlerden daha iyi olduğu için tularemi menenjitinde halen tercih edilecek aminoglikoziddir (1,2,7,8). Streptomisin kullanılan olgularda oto-ve nefrotoksik yan etkilerin gelişimi açısından sıkı takip edilmesi önerilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda ise aminoglikozidlerin dozları ayarlanmalıdır (4,7,8).

Gentamisin: Deneysel fare modellerinde streptomisin gentamisinden daha etkili olarak bulunmuştur (21). Fakat, insanlarda gentamisin tedavisinden elde edilen veriler streptomisin kadar etkili olduğunu göstermektedir (17,21,22). Günümüzde gentamisin hastaneye yatırılması gereken ağır tularemi olgularının parenteral tedavisi için tercih edilecek aminoglikoziddir. Tularemi tedavisinde gentamisin erişkin hastada 3-5 mg/kg/gün dozunda, iki veya üçe bölünerek 7-10 gün süreyle önerilmektedir. Gentamisin tedavisinde serumdaki tepe ilaç konsantrasyonunun 8-10 µg/ml arasında olması ve serum düzeyinin ise 0.5-1.5 µg/ml olacak şekilde tutulması sağlanmalıdır. Gentamisin çocuklarda, ilacın tepe konsantrasyonu 5-7 mg/lit arasında olacak şekilde, 5-6 mg/kg/gün dozunda (2 veya 3'e bölünerek İM veya İV) en az 10 gün süreyle kullanılması önerilmektedir (2,4,7). Gentamisin uygulamasında nefrotoksik yan etkilerin önlenmesi için serum düzeyi tedavi süresince takip edilmelidir.

Tularemi tedavisinde günde üç doz olacak şekilde 7-10 gün süreli gentamisin kullanımında; olguların %86'ında iyileşme gözlenirken, tedavi başarısızlığı %8 ve relaps oranı %6 olarak bildirilmiştir (17). Bu seride olguların sadece %41'inin tek başına gentamisin kullandığı ve olguların birinde tedavisi süresinin kısa olmasına (altı gün) ve ikinci olguda ise tedavide gecikmeye (43 gün sonra tanı konulması) bağlı olarak relaps geliştiği belirtilmiştir. Bu nedenle tedaviye erken başlanan olgularda yedi gün süreli gentamisin kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda aminoglikozidlerin postantibiyotik etkisinden yararlanılarak toksisitesini azaltmak için günde tek doz uygulaması gündeme gelmiştir. Hassoun ve arkadaşları (23), glandüler tularemili iki olguda günde tek doz İV gentamisin uygulamasına yanıt alındığını bildirmiştir. Bu bildirim dışında tularemi tedavisinde günde tek doz gentamisin uygulaması konusunda bir veri bulunmamaktadır. Ancak, bu konuda daha fazla deneyim ve veri elde edildikçe günde tek doz gentamisin uygulamasının tulareminin ayaktan tedavisinde yararlı olabileceği kabul edilmektedir.

Diğer Aminoglikozidler: Tularemi tedavisinde streptomisin ve gentamisin dışında diğer aminoglikozidlerin kullanımına dair literatürde çok az veri vardır. Genel olarak, amikasin, tobramisin ve netilmisin *F. tularensis*'e karşı *in vitro* etkinliğine karşın, klinik kullanımları konusunda yeterli deneyim bulunmamaktadır (24-27). Finlandiya'da 2007 yılındaki tularemi salgını sırasında 50 çocuğa ülseroglandüler (47 olgu) ve glandüler (3 olgu) tularemi tanısı konulmuş ve olguların 29'una tobramisin (5 mg/kg/gün, günde tek doz, İV 7 gün süreyle) tedavisi verilmiştir. Olgularda komplikasyonsuz iyileşme bildirilmiştir (28).

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler 1960'lı yıllarda tularemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tetrasiklinlerin, oral yolla kullanılabilmesi ve aminoglikozidlere göre daha az yan etkilerinin olması en önemli avantajlarıdır. Fakat bakteriyostatik olması nedeniyle relaps riski daha yüksektir (2,7,8,17,29). Ancak relaps gelişimiyle tedavi süresi arasında direkt bir ilişki söz konusudur ve kısa süreli tedavilerde relaps riski daha yüksektir.

Tularemi enfeksiyonunda hücresel immün yanıt, özellikle CD4/CD8 T lenfositleri, enfeksiyonun sınırlandırılması için gereklidir. *F. tularensis*'e karşı periferik kanda T hücreleri yanıtı genellikle hastalığın başlangıcından 12-14 gün sonra saptanabilmektedir. Tetrasiklinin kullanılmasıyla sadece bakterinin çoğalmasının durdurulmakta, ancak konağın bakterisidal savunma mekanizmaları gelişene kadar bakteri canlı kalmaktadır (30,31). Tetrasiklin gibi bakteriyostatik antibiyotiklerle tedavi, hücresel immün yanıtın gelişimine izin verecek kadar uzun tutulmalıdır (en az 14 gün). İki haftadan daha kısa süreli bakteriyostatik ajanla tedavi, hücresel immün yanıtın gelişmemesi nedeniyle yüksek relaps riski taşımaktadır.

Tetrasiklin: Amerikan askerleri üzerinde inhalasyon yolu ile yapılan deneysel çalışmalarda tetrasiklinlerin temas sonrası gelişen enfeksiyonun tedavisi ve enfeksiyonun önlenmesi (temas sonrası profilaksi) konularında etkili olduğu gösterilmiştir. Tip A bakteri (SCHU S4, 25 000 cfu) içeren aerosollerle

temastan sonra 2-7 gün içerisinde hastalık geliştiği gözlenmiş ve ateşin yükselmesiyle birlikte bir gruba streptomisin (2 gr/gün) ve diğer gruba ise tetrasiklin (2 gr/gün, dört eşit dozda altı gün süreyle) verilmiştir. Tetrasiklin uygulaması ile streptomisinde olduğu gibi hızlı bir düzelme gözlenmesine rağmen, tedavinin bitiminden sonraki hafta içerisinde relaps gelişmiştir. Günde iki doz olacak şekilde 15 gün süreyle tetrasiklin kullanıldığında ise relaps gözlenmemiştir. Temastan sonraki tetrasiklin ile profilaksi uygulamalarında ise; temastan sonraki 24 saat içinde 2 gr/gün, 14 gün veya 1 gr/gün, 28 gün tetrasiklin kullanılması hastalık gelişimini önlerken, daha kısa süreli (2 gr/gün dört eşit dozda, 10 gün) veya daha düşük doz (1 gr/gün, 15 gün) tetrasiklin kullanımının başarısız olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bu veriler doğal yolla gelişen tularemi infeksiyonunun tedavisine uyarlanmıştır (29).

Laboratuvar kaynaklı 42 tularemi olgusunu içeren bir seride; 32 olgu tetrasiklinle tedavi edilmiş ve sadece beş olguda relaps görülmüştür (32). ABD’de tetrasiklin tedavisi alan 50 olgunun altısında relaps geliştiği bildirilmiştir (başarı oranı %88) (17). Ancak, olguların özellikleri ve tedavi protokolleri değerlendirildiğinde relaps gelişen üç olguda tedavi süresinin yedi günden daha kısa olduğu görülmektedir. Kısa süreli bakteriyostatik tedavi uygulanması relaps gelişimini kolaylaştıran çok önemli bir faktör olması nedeniyle standardize edilmiş olgu gruplarında tetrasiklinlerin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Doksisisiklin: Daha yüksek biyoyararlanım ve lipofilik özellikleri nedeniyle günümüzde tularemi tedavisinde doksisisiklin tercih edilmektedir. Tetrasiklinlerin bağışıklık yanıtı üzerindeki deneysel ve klinik verilerine dayanarak, erişkin olgularda 200 mg/gün dozda en az 14 gün süreli doksisisiklin tedavisi önerilmektedir. Bu dozda doksisisiklin kullanılmasıyla serumda ortalama 4 mg/lt ilaç konsantrasyonuna ulaşılmaktadır (33). Doksisisiklinin *F. tularensis* için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)’nin 0.25-2 mg/lt arasında olmasına dayanarak serumdaki bu ilaç konsantrasyonu optimum antibakteriyel aktivite için yeterli görülmektedir (24-27,34,35).

Tularemi tedavisinde doksisisiklin günde 200 mg tek doz veya iki doz (2x100 mg) alınabilir (18). Üç hafta süreli günde 100 mg doksisisiklin tedavisi bir alternatif olarak düşünülebilir, fakat literatürdeki verilerle etkinliği tam olarak desteklenmemiştir. Doksisisiklinin yan etkileri hafif olup, sıklıkla ilacın yemeklerden sonra alınmasıyla azalan gastrointestinal etkiler görülmektedir. Tetrasiklinler gebelerde, laktasyon döneminde ve 8 yaşından küçük çocuklarda dişlerdeki renk değişimi nedeniyle kullanılmamalıdır (3,4,7,8).

Kloramfenikol

1950-1960’lı yıllarda tularemi tedavisinde kloramfenikol kullanılmıştır. Günümüzde ise bakteriyostatik olmasına bağlı relaps oranının yüksek olması ve nadir ancak şiddetli hematolojik yan etkileri nedeniyle kloramfenikol kullanılmamaktadır (2,4,7,8). Kloramfenikol ile altı olgunun tedavi edildiği bir vaka serisinde üç olguda relaps görülmüştür (10). Kloramfenikolün BOS’a geçişinin iyi olması en önemli avantajıdır. Bu nedenle sadece tularemi menenjitinde aminoglikozidlerle (streptomisin) birlikte kullanılması önerilmektedir (13,17). Bu amaçla 25-60 mg/kg/gün dozunda (maksimum 6 gr/gün)

iki-dört eşit parçaya bölünerek, IV yoldan 14 gün süreyle (7-21 gün) kullanılmalıdır (4,7,13).

Kinolonlar

Fluorokinolonlar bakterisidal olmaları, oral yolla kullanılabilirlikleri, yüksek biyoyararlanımları, hücre içine penetrasyonlarının iyi olması, dokularda yeterli konsantrasyonlara ulaşabilmeleri, aminoglikozidlerden daha az toksik etkiye sahip olmaları, ilaç düzeylerinin izlenmesinin gerekmemesi ve mükemmel *in vitro* etkinlikleri gibi avantajları nedeniyle tularemi tedavisinde günümüzde ilk seçenek olarak önerilmektedir (36-40). *In vitro* duyarlılık çalışmalarında (agar dilüsyon veya E-test® yöntemi) kinolonların MİK değerleri 0.02-0.1 mg/lt gibi oldukça düşük olarak saptanmıştır. Ek olarak, sıvı dilüsyon testinde ise minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) ve MİK değeri (0.25 mg/lt) eşit olarak bulunmuştur. Bu veri kinolonların *F. tularensis* üzerindeki bakterisidal etkisini doğrulamaktadır (19). Kinolonlar hem doğal yolla gelişen tularemi infeksiyonunda hem de biyolojik silah olarak kullanım durumunda önemli bir alternatif olarak tanımlanmıştır (18).

Siprofloksasin: Tularemi tedavisinde kinolonlara ait verilerin çoğu alt tür *holarctica* infeksiyonlarında siprofloksasin kullanımıyla sınırlıdır. Fare modellerinde siprofloksasin 10 gün süreyle uygulandığında infeksiyonu eradike ederken, beş günlük tedavi sonunda relaps geliştiği saptanmıştır (36). Deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak siprofloksasinin tularemi tedavisinde en az 10 gün süreyle kullanılması önerilmektedir (2,7).

Tularemi olgularda kinolonların kullanımıyla ilgili ilk klinik veri Finlandiya’dan bildirilmiştir. Alt tür *holarctica* infeksiyonu geçiren dört olguda oral siprofloksasin (1500 mg/gün) ve bir olguda norfloksasin (800 mg/gün) kullanılmış ve komplikasyonsuz iyileşme gözlenmiştir (37). İsviçre’de 43 tularemi olgusuna 10 gün süreyle oral siprofloksasin verilmiş ve 41’inde (24 ülseroglandüler, 3 pulmoner ve 14 tifoidal tularemili) mükemmel yanıt alınmıştır (tedavi başarı oranı %95) (39). Kuzeybatı İspanya’da 142 (87’si ülseroglandüler, 29’u tifoidal, 13’ü glandüler, altısı oküloglandüler, beşi pnömonik ve ikisi faringeal) olgunun tanımlandığı bir salgında siprofloksasin, streptomisin ve doksisisiklinin tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Parenteral tedavi istemeyen olgularda veya kontrindikasyon varlığında tedavide doksisisiklin veya siprofloksasin kullanılmıştır. Siprofloksasin (1500 mg/gün, 14-28 gün) kullanılan 22 olgunun 1 (%4.5)’inde, streptomisin (1 gr/gün, 7-10 gün) kullanılan 94 olgunun 22 (%23.4)’sinde ve doksisisiklin (200 mg/gün, 14 gün) kullanılan 14 vakanın 6 (%42.8)’sında tedavi başarısızlığı bildirilmiştir. Altı olguda ise tedaviye yanıt alınamamıştır (16). Siprofloksasine göre streptomisin tedavisindeki yüksek başarısızlık oranı, randomize olmayan bu çalışmada olguların seçimindeki yanlılığa, yani ağır olguların streptomisin ile tedavi edilmesine bağlı olabilir. Ayrıca streptomisin dozunun (1 gr/gün) ve yedi gün uygulamasının tedavi başarısızlığı üzerine etkisi olabilir. İspanya’daki bir diğer çalışmada ise, siprofloksasin kullanan 14 olgunun yedisinde relaps gelişmiştir. Ancak bu seride semptomların başlangıcı ile tedavinin uygulanması arasındaki süre belirtilmemiştir. Bu olguların bir bölümünde tedavi başarısızlığı ve relapsın tedavinin geç başlanmasına bağlı olarak geliştiği kabul edilmiştir (41).

Çocuk Olgularda Kinolon Tedavisi: Çocuk (<8 yaş) hastalarda oral yoldan kullanılan alternatiflerin eksikliği, çocuklarda tularemi tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Altmış yedi çocuk vakanın değerlendirildiği bir çalışmada; semptomların başlangıcından ortalama 26 gün sonra (8-92 gün) tanı konulduğu ve yakınma süresinin bu kadar uzun olmasının, en az 20 olguda *F. tularensis*'e karşı etkili olmayan ilaçlarla tedaviye bağlı olduğu bildirilmiştir. Bazı olgularda ise tularemi tanısı düşünülmesine rağmen, oral alternatiflerin olmaması nedeniyle tedavide geç kalındığı gözlenmiştir (42).

Siprofloksasinin çocuklardaki alt tür *holarctica* infeksiyonunun tedavisinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. İlk çalışmalarda kinolonların immatür hayvanlarda atropati gelişimine neden olduğu için kinolonların 16 yaş altında kullanılması kontraindikasyon olarak kabul edilmiştir (4,7,8,43). Ancak, günümüzde iskelet sistemine yönelik bu riskin insanlarda çok düşük olduğu kabul edilmektedir. Retrospektif analizler, siprofloksasinin çocuklardaki güvenlik profilinin erişkinlerdeki ile aynı olduğunu göstermiştir (44).

Siprofloksasinin tularemili çocukların tedavisinde de kullanımına yönelik ilk veri İsveç'ten bildirilmiştir. Johansson ve arkadaşları (43), 1-10 yaş (ortalama 4 yaş) arasındaki 12 çocuk vakanın oral siprofloksasin (15-20 mg/kg/gün, 10-14 gün süreyle) ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Finlandiya'da 2007 yılındaki salgında tularemi tanısı konulan 50 çocukta oral tedavi alamayacak kadar küçük olan 29 olguda İV tobramisin ve 21 olguda (en küçük çocuk 2.5 yaşında) ise oral siprofloksasin kullanılmıştır. Oral siprofloksasin 20-30 mg/kg/gün dozunda, ikiye bölünerek 10 gün süreyle kullanılmıştır. İki olguda ateş ve lokal semptomların gerilememesi nedeniyle ikinci kez aynı tedavi verilirken, dört olguda ise lenf gangliyonunda süpürasyon gelişmiş ve tekrarlayan iğne aspirasyonları ile drene edilmiştir (28). Bu retrospektif çalışmada, olguların yaşa bağlı olarak antibiyotik seçiminin yapılması, semptomların süresi, şiddeti ve tedaviye başlangıç zamanı belirtilmediği için tobramisin ve siprofloksasin tedavisinin etkinliğini karşılaştırabilmek mümkün değildir.

Diğer Kinolonlar: Farelerdeki deneysel çalışmalar, tularemi infeksiyonunun tedavisinde gatifloksasin ve moksifloksasin gibi yeni kinolonların da etkili olduğunu göstermektedir (36). Ancak, siprofloksasin dışında diğer kinolonların kullanımına yönelik sadece olgu sunumlarından elde edilen veriler bulunmaktadır. Limaye ve Hooper (45), bağışıklık sistemi baskılanmış iki olguda gelişen bakteriyemik tifoidal tularemiyi levofloksasin ile başarıyla tedavi etmişlerdir. Ülkemizde 2004-2005 yıllarındaki Gölcük salgınında orofaringeal tularemi 37 hastaya oral siprofloksasin (1000 mg/gün), 11 hastaya moksifloksasin (500 mg/gün), 44 hastaya aminoglikozid (22'si streptomisin, 22'si gentamisin) ve 53 hastaya doksisisiklin tedavisi verilmiştir. Moksifloksasinin tularemi tedavisindeki bu ilk kullanımında aminoglikozidler ve siprofloksasin kadar etkili olduğu saptanmıştır. Kinolonlarla tedavi edilen grupta tedavi başarısızlığı ve relaps yönünden aminoglikozidlerle tedavi edilen gruptakine benzer sonuçlar alınmış, doksisisiklin grubuna göre başarısızlık ve relaps oranı daha düşük bulunmuştur (40).

Fluorokinolonların tularemi tedavisinde kullanımıyla ilgili klinik sonuçların çoğu daha az virülen olan alt tür *holarctica* ile ilgilidir. Kinolonların alt tür *tularensis* kökenlerine karşı MLK değerleri alt tür *holarctica* izolatlarına benzer olarak bu-

lunmuştur (34,35). Ancak, kinolonların (siprofloksasinin) alt tür *tularensis* infeksiyonunun tedavisindeki etkinliğine dair çok az veri bulunmaktadır. ABD'de siprofloksasin ve diğer kinolonların tularemi tedavisinde kullanımı ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamıştır (7). Kinolon tedavisinde başarısızlık, hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle tedavinin erken sonlandırılması ve tedaviye geç başlanmasına bağlı lenfadenopatilerde süpürasyon gelişimi olarak bildirilmiştir (43,46).

Diğer Antibiyotikler

Tularemidde diğer antibiyotiklerin kullanımına yönelik verilerimiz küçük vaka serileri ve olgu sunumlarıyla sınırlıdır. *F. tularensis* izolatlarının çoğunun β-laktamaz-pozitif olması nedeniyle β-laktam antibiyotikler tularemi tedavisinde etkili değildir (1,2,7,8). Geniş spektrumlu sefalosporinler *in vitro* etkili olmasına rağmen, seftriakson kullanılan 8 olguda tedavi başarısızlığı (%100) gözlenmiştir (47). Akselik kültürde hücre dışı ve hücre içindeki bakteriye karşı bakterisidal etkisinin olmaması, seftriaksonun tularemi tedavisindeki başarısızlığını açıklamaktadır (19).

Alt tür *tularensis* eritromisine duyarlı olmasına karşın, Avrupa ve Asya'daki alt tür *holarctica* izolatlarının büyük bir bölümü dirençli olarak bulunmuştur (24-26,48). Alt tür *holarctica* suşları, eritromisin duyarlılığına göre biyovar I (eritromisine duyarlı) ve biyovar II (eritromisine dirençli) olarak ayrılmaktadır. ABD'de başlangıçta lejyoner hastalığı olarak tanı almış bir pnömonik tularemi olgusu eritromisin ile tedavi edilmiş ve relaps görülmemiştir (49). Alt tür *tularensis* eritromisine duyarlı olmasına karşın, alt tür *holarctica* kökenlerindeki yüksek direnç oranı nedeniyle tularemi tedavisinde Avrupa-Asya bölgesindeki tip B infeksiyonlarında eritromisin ve diğer makrolidler kesinlikle kullanılmamalıdır. Genel olarak trimetoprim-sülfametoksazol ve klindamisin ise *F. tularensis*'e karşı etkili değildir (1,2,4,7,8). Ülkemizdeki çalışmalarda, tüm izolatlar eritromisin, azitromisin, trimetoprim-sülfametoksazol, klindamisin ve imipenem dirençli olarak bulunmuştur (50). Rifampisin *in vitro* etkili bulunmasına rağmen, direnç gelişimi potansiyeli nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (24-26,35). Bugüne kadar imipenem ile başarılı bir şekilde tedavi edilen tek olgu bildirilmiştir (17).

Tedavi ve Komplikasyonların Gelişimi Arasındaki İlişki

İspanya'daki salgın sırasında tedavisi ortalama 8 hafta gecikmiş olgulardan streptomisin verilenlerin %22'sinde ve doksisisiklin uygulananların %43'ünde semptomların devam ettiği veya tekrarladığı gözlenmiştir (16). Ülkemizde en sık görülen orofaringeal formda, tonsillit ve takiben sıklıkla tek taraflı bölgesel (submandibüler, servikal veya retrofaringeal) lenfadenopati gelişmektedir. Geç tanı konulan olgularda ateş ve diğer yapısal sendromlar ile tonsillofarenjit olmaksızın servikal lenfadenopati tek bulgu olabilir (5). Alt tür *holarctica*'nın neden olduğu hastalıkta, lenf gangliyonlarının süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur. Tularemi hastalığının başlangıcındaki ilk hafta içerisinde uygun antibiyotik tedavisi verildiğinde lenf gangliyonlarındaki şişlikler gerilemektedir. Ancak, semptomların başlangıcından iki hafta sonra tedaviye başlanırsa lenf gangliyonundaki süpürasyon riski %30-40'lara yükselmektedir (51).

Ülkemizdeki ilk tularemi olgu serisinde hastalığın ilk üç haftası içinde tedaviye başlanırsa lenf gangliyonlarındaki süpürasyonun önlenilebileceği bildirilmiştir. Geç (>3 hafta) tanı konulan olguların %40'ında lenf gangliyonunda süpürasyon gözlenmiştir (51). Gölcük salgınında ise 14. günden sonra tedavi uygulandığında, kullanılan antibiyotikten bağımsız olarak daha erken tedavi başlanan olgulara göre klinik başarısızlık oranının iki kat arttığı ve iyileşme süresinin de üç misli uzadığı saptanmıştır (40). Çelebi ve arkadaşları (52) tarafından, Bartın ve Zonguldak illerinde 2005 yılındaki tularemi salgınında olgulara doksisisiklin, florokinolon, streptomisin veya kombine tedavi verilmiş ve lenfadenopatilerde süpürasyon gelişimi veya cerrahi eksizyona gidilmesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. Semptomların başladığı üç hafta içerisinde uygun tedavi alan sekiz olgunun 6 (%75)'sında tam iyileşme gözlenirken, kalan 41 olgunun sadece 11 (%26.8)'inde iyileşme görülmüştür. Araştırmacılar, antibiyotik tedavisinin kendisinin tedavi başarısı veya yetersizliği ile ilgili olmadığını, tedaviye başlangıç zamanının önemli olduğunu vurgulamışlardır (52).

Lenfadenopatisi olan orofaringeal tularemili olgularda uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen lenf gangliyonları büyümeye devam ederek spontan süpürasyon gelişebilmektedir. Uygun tedaviden sonra lenf gangliyonları sıklıkla sterilidir, ancak süpürasyon gelişmeyen lenfadenopatilerin gerilemesi için oldukça uzun bir konvelasans dönemine (2-6 ay, ancak 3 yıla kadar uzayabilir) ihtiyaç vardır (2,4,7,8,10,16,40,52). Özetle, tanıdaki gecikmenin komplikasyon gelişiminde en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir.

Cerrahi Tedavi

Lenfadenopatilerin gerilemesi uzun zaman aldığı için flüküasyon döneminde lenf gangliyonu drenajı (ince iğne aspirasyonu veya cerrahi insizyon gibi) ile iyileşme süresi kısaltılabilir (2,4,7). Lenfadenopatili hastalarda iğne aspirasyonu veya lenf gangliyonunun total eksizyonu yerine hafif bir insizyon yapılarak drenajın sağlanması ve drenin bir süre tutulması en uygun yaklaşım olarak görülmektedir (40). Gölcük'teki tularemi salgınında ise spontan süpürasyon görülen olgular ile cerrahi insizyon uygulanan hastalar arasında iyileşme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ancak spontan olarak drene olan olgularda daha düzensiz ve geniş bir skar kalırken, cerrahi insizyon uygulanan hastalarda hafif bir insizyon skarı kalması nedeniyle cerrahi insizyon tercih edilmelidir (40). Bununla birlikte, infeksiyonun ilk haftasında lokal yayılım riski nedeniyle insizyondan kaçınılması gereklidir (53).

Yozgat ilinde 2009 yılı Aralık ayında başlayan ve 2010 yılı boyunca devam eden tularemi salgını sırasında bölgesel lenfadenopati gelişen olgularda, ince iğne aspirasyonunun bir ön hazırlık gerektirmemesi, kısa sürede uygulanabilmesi, komplikasyon riskinin düşük olması gibi avantajlarına karşın, etkili drenaj için birkaç kez uygulanması gerektiği gözlenmiştir. Yozgat ilinde orofaringeal tularemili bir olgunun aktif dönemdeki (antimikrobiyal tedavisi tamamlanmamış) lenf gangliyonu hastanın kendi onayı ile bir başka merkezde eksize edilmiştir. Total eksizyonu takiben yoğun granülasyon ve pü oluşumu ile sütürlerin açıldığı görülmüştür. Hastaya yeniden uzun süreli kombine antimikrobiyal tedavi verilmiştir. Tularemi olgularında sert (konglomere) veya apse formas-

yonu gelişen lenfadenopatilerin, tedaviden sonraki uzun bir konvelasans döneminde (2-8 ay) iz bırakmadan iyileşmesi nedeniyle, gerekmedikçe eksize edilmemesi kanaatine varılmıştır. İnce iğne aspirasyonunun birkaç kez uygulanması ve aktif dönemde eksizyonun uygun olmaması nedeniyle, hafif bir insizyon yapılarak drenajın sağlanması ve Penrose dreninin bir süre tutulması, lenfadenopatinin gerilemesinde en uygun yaklaşım olarak kabul edilmiştir.

F. tularensis'in Antibiyotik Direnci

F. tularensis suşlarında aminoglikozid, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolonlara karşı doğal direnç bildirilmemiştir. Ancak, eritromisine karşı doğal direnç Kuzey Avrupa'da (özellikle İskandinavya), Rusya'nın endemik bölgelerinde ve ülkemizde yaygındır (24-26,35,49). Eritromisin direnci epidemiyolojik bir gösterge olarak kullanılabilir (2,7). Deneysel amaçlarla, streptomisin ve tetrasiklin dirençli suşlar geliştirilmiş olup, büyük olasılıkla kinolon direnci de kolaylıkla sağlanabilir. Klinik uygulamada *F. tularensis*'in insan florasının bir üyesi olmaması ve insandan insana bulaşmaması nedeniyle direnç gelişim riski çok düşüktür (2,7,8).

Temas Sonrası Profilaksi Önerileri

Temas sonrası profilaksi biyolojik silah kullanımında olduğu kadar su veya gıda kaynaklı salgınlarda da uygulanabilir (2,7). Temasla ilgili üç önemli durum söz konusudur:

1. Laboratuvar çalışanlarının etkenle teması: İlk 24 saat içerisinde antibiyotik uygulaması başlatılmalı ve 14 gün süreyle kullanılmalıdır. Bu amaçla siprofloksasin (1000 mg/gün) veya doksisisiklin (200 mg/gün) kullanılabilir.
2. Laboratuvar dışında temas: Olası temasların gözlem altında tutulması ve günlük ateş ölçümlerinin 14 gün süreyle yapılması yeterlidir. Semptomlar açığa çıktığında hemen spesifik tedaviye başlanmalıdır.
3. Biyolojik saldırı ve aerosol yolla yayılım: Temasın kesin olduğu durumlarda 14 gün süreyle siprofloksasin veya doksisisiklin kemoprofilaksisi önerilmektedir. Potansiyel olarak temaslı bireyler temas sonrası 14. güne kadar ateş gelişimi açısından takip edilmeli ve ateş yükselmesiyle birlikte tedaviye başlanmalıdır (2,7,16,54,55).

Pasif İmmünizasyon

Aerosol yolla canlı aşı suşuna maruz bırakılan farelerde tularemi gelişimi immünize fare serumlarının uygulanmasıyla önlenmiştir. Temastan iki gün içinde immün serum verildiğinde koruyucudur. Tularemi etkenine maruz kalan farelere normal serum veya immünooglobulin içermeyen serumlar verildiğinde koruyucu olmadığı görülmüştür (56). Bu veriler immün serumun hem tedavi hem de temas sonrası profilaktik uygulama için olası rolünü göstermekle birlikte, bu sonuçların diğer tularemi infeksiyon modellerinde de desteklenmesi gereklidir.

Tularemi Tedavisinde Klinik ve Maliyet Etkinlik ile Uluslararası Rehberler ve Ulusal Deneyimler

Tularemi tedavisi konusunda aşağıdaki soruların yanıtlarını bulmak amacıyla konu ile ilgili makaleler için iki uluslararası veri tabanı (PubMed ve Science Citation Index) ve 2004-2010 yılları arasında İngilizce olarak basılmış dokümanlar taranmıştır:

1. Tularemi tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin klinik etkinlikleri nedir?

Tablo 2. Rehberlerde Tularemi Tedavisindeki Antibiyotik Kullanım Önerileri

Rehber	Hasta Grubu	Antibiyotik	Doz	Süre
İngiltere Hıfzısıhha Merkezi (HPA) (54)	Erişkin	Gentamisin (Gebelikte ilk tercih)	5 mg/kg/gün İM veya İV	14 gün
		Siprofloksasin	2x400 mg/gün İV (düzeltme olduktan sonra 2x500 mg PO)	14 gün
	Çocuk	Gentamisin	7.5 mg/kg/gün İM veya İV, 3 doza bölünerek	10 gün
		Streptomisin	30 mg/kg/gün İM, 3 doza bölünerek (maksimum doz 2 gr/gün)	10 gün
		Siprofloksasin	30 mg/kg/gün PO, 2 doza bölünerek (maksimum doz 1 gr/gün'ü aşmamalı)	10 gün
Finlandiya Tıp Birliği (57)	Erişkin	Siprofloksasin	2x500 mg/gün	VY
		Doksisiklin	2x100 mg/gün	10-14 gün
		Streptomisin	VY	7-14 gün
		Aminoglikozidler	VY	7-14 gün
	Çocuk	Siprofloksasin	20-30 mg/kg/gün PO, 2 doza bölünerek (maksimum erişkin dozu aşılmamalı)	VY
DSÖ (2)	Erişkin	Gentamisin (gebeler için bir seçenek)	5 mg/kg/gün İM veya İV, 2 doza bölünerek	VY (gebeler için süre ayarlanmalıdır)
		Streptomisin	2x1 gr/gün İM	10 gün (klinik yanıtı göre süre uzatılabilir)
		Siprofloksasin (gebeler için bir seçenek)	800-1000 mg/gün, 2 doza bölünerek, İV veya PO	10-14 gün (gebeler için süre ayarlanmalıdır)
		Doksisiklin	200 mg/gün PO	En az 15 gün
	Çocuk	Gentamisin	5-6 mg/kg/gün, 2 veya 3 doza bölünerek	En az 10 gün
		Streptomisin	30 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek (maksimum doz 2 gr/gün)	En az 10 gün
		Siprofloksasin	30 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek (maksimum doz 1 gr/gün) PO	En az 10 gün
BICHAT (55)	VY	Streptomisin	VY	10 gün
		Gentamisin	VY	10 gün
		Kinolon (alternatif)	VY	10-14 gün
		Doksisiklin	2x100 mg/gün PO	15-21 gün
	Ağır olgu	Aminoglikozid + fluorokinolon		

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, BICHAT: Taskforce on Bioterrorism, VY: veri yok.

2. Tularemi tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin maliyet etkinlikleri nedir?
3. Tularemi tedavisinde antibiyotik seçimi, kullanım dozları ve tedavi süresi için rehberler var mıdır?
İngilizce veri tabanları, "tularemia and treatment", "tula-

remia and antimicrobial therapy", "treatment of tularemia and systematic review", "treatment of tularemia and randomised controlled trials", "tularemia, treatment and meta-analysis" ve "tularemia, therapy and cost-effectiveness" anahtar sözcükleri kullanılarak taranmıştır.

Tarama sonucunda, tularemi tedavisi alanında sistematik derleme, meta-analiz, randomize kontrollü çalışmalar, kontrollü klinik çalışmalar ve tedavinin ekonomik boyutunun değerlendirildiği herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Ayrıca, klinik ve maliyet etkinlik açısından herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Tularemi tedavisinde antibiyotik seçimi, dozu ve süresiyle ilgili olarak üçü genel ve bir tanesi ise biyoterörizm açısından olmak üzere dört rehber saptanmıştır.

Tedavide kullanılan antibiyotiklerin etkinliklerini değerlendirmek için, ilk olarak tedavi başarısızlığının nasıl tanımlanacağı sorusuna yanıt verilmesi gereklidir. Genel olarak; (a) ateşin varlığı veya devamlılığı ve/veya (b) lenfadenopatinin büyüklüğünde artış veya yeni lenfadenopatilerin gelişmesi ya da (c) konstitüsyonel belirtilerin devamlılığı ile birlikte akut faz reaktanlarının yüksekliği, tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir (4,7,10,14,17,39,40).

Dört rehberde tularemi tedavisinde streptomisin önerilirken, üç rehberde gentamisin (2,54,55) ve siprofloksasin (2,54) iyi bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Doksisisiklin ise iki rehberde tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (2,57). Diğer aminoglikozidler ve kinolonlar tedavi seçeneği olarak her bir rehberde önerilmektedir (55,57) (Tablo 2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İngiltere Hıfzısıhha Merkezi (Health Protection Agency, HPA) ve Finlandiya Tıp Birliği'nde çocuk ve erişkinler için farklı antibiyotikler ve tedavi süreleri belirtilmiştir. Genel olarak tedavi süreleri 1-2 hafta olarak öngörülmüştür.

DSÖ, hastaneye yatılacak kadar ağır olgularda parenteral aminoglikozidler (gentamisin veya streptomisin) ilk seçenek olarak önermektedir. Siprofloksasin ve doksisisiklin hafif veya orta şiddetli olguların tedavisinde ve biyolojik saldırı durumunda kemoprofilaksi amacıyla önerilmektedir (2). Özellikle çocuk veya gebelerde gentamisinin kullanım önerilerinde belirgin farklılıklar söz konusudur (Tablo 2).

Çocuk Hastalar: Hastaneye yatılacak kadar ağır olgularda parenteral aminoglikozidler (gentamisin veya streptomisin) ilk seçenek olarak önerilmektedir (2,7). Bu amaçla gentamisinin 5-6 mg/kg/gün iki ya da üçe bölünerek İM uygulanması ve serum ilaç konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Eğer streptomisin uygulama olanağı varsa 15 mg/kg/gün (maksimum 2 gr/gün) ikiye bölünerek 10 gün süreyle kullanılması bir diğer alternatif olarak belirtilmiştir. Daha hafif olgularda ve alt tür *holarctica* infeksiyonunda siprofloksasin 30 mg/kg/gün (günde 1 gr'a kadar) iki dozda olacak şekilde kullanılabilir (43). Seçilecek antibiyotik bağlı olmaksızın tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır. Biyolojik saldırı durumunda ise, ilaç dirençli köken kuşkusu nedeniyle aerosol yolla temas eden çocuklarda kinolonların kullanılması gerekebilir (2,7).

Gebelikte Tularemi Tedavisi: Hamilelere uygulanacak tedavinin yarar-risk oranı göz önüne alınarak karar verilmelidir. Gebelerde tularemi tedavisinde siprofloksasin ve gentamisin kullanılması önerilmektedir. Gebelikte gentamisin ve siprofloksasin kullanılması birçok ülkede ruhsatlı değildir (2,4,7). Ancak, gebelikte gentamisin ve siprofloksasinin kullanımı FDA tarafından onay almamış olmasına rağmen (Kategori C: fetus için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir), sivil toplumun biyolojik savunması için çalışma grubu tarafından önerilmiştir (18). HPA, gebelerde gentamisini ilk seçenek olarak önerirken, diğer rehberlerde gentamisin tularemi tedavisinde ilk seçenek olarak yer almamaktadır (2,54). Siprofloksasin ve

gentamisinin kullanım dozları erişkinlerde olduğu gibidir ve tedavi süresi olguların durumuna göre belirlenmelidir (2,7,8).

İmmün Yetmezlikli Konak: İmmün yetmezlikli tularemi olgularına dair çok az veri bulunmaktadır. Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda aminoglikozidler tedavide ilk seçenektir ve alternatif olarak siprofloksasin önerilmektedir. Antibiyotik dozu erişkinlerde olduğu gibidir ve tedavi süresi 14 güne uzatılabilir (2,4,7,8). Daha uzun tedavi gerektiren durumlarda aminoglikozid tedavisini takiben oral veya parenteral siprofloksasin ile devam edilebilir (2,7).

Genel olarak, semptomların başlangıcı ile uygun antibiyotik tedavisinin başlaması arasındaki sürenin sonuç üzerinde önemli bir etkisi vardır. Daha önceki gözlemlere göre kullanılan antibiyotiklerden bağımsız olarak tedavide gecikme, tedavi başarısızlığı ve relapsların gelişimini artırmaktadır. Ancak, 2011 yılı Ocak ayında Yozgat ili Çekerek ilçesinin köylerinde çıkan salgında 35 olgu tanımlanmıştır. Semptomların açığa çıktığı ilk 10 gün içerisinde tedaviye başlanmasına rağmen, lenfadenopatilerinde gerileme olmadığı gibi yeni lezyonlar gelişmiştir. Bu gözlem bize erken tedavi dışında, hastalığın şiddetini etkileyen suşun virülansı, inokulum dozu, konağın bağışıklık durumu gibi faktörler ile klinik tablodaki bazı özelliklerin tedavi etkinliği üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir. Özellikle lenf gangliyonlarının tutulum yeri, tek veya çift taraflı olması, lenfadenopati sayısı, boyutu ve özelliği (kistik veya nekrotik karakterde yer yer kistik dejenere alanlar içeren konglomere lenfadenopati gibi) tedavi başarısızlığı ve relaps gelişimi açısından çok önemli görülmektedir.

Sonuç olarak, hastaların seçiminde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde objektif, ölçülebilir kriterler belirlenmediği süreç, optimal tedavi seçeneklerinin belirlenmesi de mümkün değildir. Bugüne kadarki verilerin ışığında yeterli süre verildiği zaman aminoglikozid, tetrasiklin ve fluorokinolonların tularemi tedavisinde etkili olduğu sonucuna ulaşabiliriz. Ancak, optimal tedavi seçenekleri ve rejimlerini saptamak amacıyla randomize, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(4): 631-46. [Crossref]
2. WHO Guidelines on Tularaemia [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 2 Mart 2011]. http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf.
3. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1105: 1-29.
4. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2674-85.
5. Kılıç S. Francisella tularensis ve Türkiye'de tularemi epidemiyolojisine genel bir bakış. *Flora.* 2010; 15(2): 37-58.
6. Tärnvik A, Berglund L. Tularemia. *Eur Respir J.* 2003; 21(2): 361-73. [Crossref]
7. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1105: 378-404.
8. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6(2): 231-40. [Crossref]
9. Ericsson M, Sandström G, Sjöstedt A, Tärnvik A. Persistence of cell-mediated immunity and decline of humoral immunity to the

- intracellular bacterium *Francisella tularensis* 25 years after natural infection. *J Infect Dis.* 1994; 170(1): 110-4. [\[Crossref\]](#)
10. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore).* 1985; 64(4): 251-69. [\[Crossref\]](#)
 11. Centers for Diseases Control (CDC). Tularemic pneumonia – Tennessee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1983; 32(20): 262-4.
 12. Provenza JM, Klotz SA, Penn RL. Isolation of *Francisella tularensis* from blood. *J Clin Microbiol.* 1986; 24(3): 453-5.
 13. Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE. Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol.* 2009; 66(4): 523-7. [\[Crossref\]](#)
 14. Penn RL, Kinasevitz GT. Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Intern Med.* 1987; 147(2): 265-8. [\[Crossref\]](#)
 15. Christenson B. An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1984; 16(3): 285-90. [\[Crossref\]](#)
 16. Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(4): 573-6. [\[Crossref\]](#)
 17. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1994; 19(1): 42-7. [\[Crossref\]](#)
 18. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001; 285(21): 2763-73. [\[Crossref\]](#)
 19. Maurin M, Mersali NF, Raoult D. Bactericidal activities of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(12): 3428-31. [\[Crossref\]](#)
 20. Foshay L, Pasternack AB. Streptomycin treatment of tularemia. *J Am Med Assoc.* 1946; 130: 393-8. [\[Crossref\]](#)
 21. Mason WL, Eigelsbach HT, Little SF, Bates JH. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 121(1): 39-45.
 22. Cross JT Jr, Schutze GE, Jacobs RF. Treatment of tularemia with gentamicin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(2): 151-2.
 23. Hassoun A, Spera R, Dunkel J. Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(2): 824. [\[Crossref\]](#)
 24. Ikäheimo I, Syrjälä H, Karhukorpi J, Schildt R, Koskela M. In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(2): 287-90.
 25. Tomaso H, Al Dahouk S, Hofer E, et al. Antimicrobial susceptibilities of Austrian *Francisella tularensis* holarctica biovar II strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26(4): 279-84. [\[Crossref\]](#)
 26. García del Blanco N, Gutiérrez Martín CB, de la Puente Redondo VA, Rodríguez Ferri EF. In vitro susceptibility of field isolates of *Francisella tularensis* subsp. holarctica recovered in Spain to several antimicrobial agents. *Res Vet Sci.* 2004; 76(3): 195-8. [\[Crossref\]](#)
 27. Scheel O, Hoel T, Sandvik T, Berdal BP. Susceptibility pattern of Scandinavian *Francisella tularensis* isolates with regard to oral and parenteral antimicrobial agents. *APMIS.* 1993; 101(1): 33-6. [\[Crossref\]](#)
 28. Jounio U, Renko M, Uhari M. An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(2): 160-2 [\[Crossref\]](#).
 29. Sawyer WD, Dangerfield HG, Hogge AL, Crozier D. Antibiotic prophylaxis and therapy of airborne tularemia. *Bacteriol Rev.* 1966; 30(3): 542-50.
 30. Syrjälä H, Herva E, Ilonen J, Saukkonen K, Salminen A. A whole-blood lymphocyte stimulation test for the diagnosis of human tularemia. *J Infect Dis.* 1984; 150(6): 912-5.
 31. Tärnvik A. Nature of protective immunity to *Francisella tularensis*. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(3): 440-51.
 32. Overholt EL, Tigertt WD, Kadull PJ, et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad spectrum antibiotics. *Am J Med.* 1961; 30: 785-806. [\[Crossref\]](#)
 33. Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977; 11(3): 462-9. [\[Crossref\]](#)
 34. Ulrich SK, Petersen JM. In vitro susceptibility of isolates of *Francisella tularensis* types A and B from North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(6): 2276-8. [\[Crossref\]](#)
 35. Johansson A, Ulrich SK, Chu MC, Sjöstedt A, Tärnvik A. In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies tularensis. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(5): 327-30. [\[Crossref\]](#)
 36. Russell P, Eley SM, Fulop MJ, Bell DL, Titball RW. The efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental tularemia. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(4): 461-5. [\[Crossref\]](#)
 37. Syrjälä H, Schildt R, Räisänen S. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* to fluoroquinolones and treatment of tularemia with norfloxacin and ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991; 10(2): 68-70. [\[Crossref\]](#)
 38. Scheel O, Reiersen R, Hoel T. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992; 11(5): 447-8. [\[Crossref\]](#)
 39. Johansson A, Berglund L, Sjöstedt A, Tärnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(2): 267-8. [\[Crossref\]](#)
 40. 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. [\[Crossref\]](#)
 41. Chocarro A, Gonzalez A, Garcia I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(2): 623. [\[Crossref\]](#)
 42. Uhari M, Syrjälä H, Salminen A. Tularemia in children caused by *Francisella tularensis* biovar palaeartica. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9(2): 80-3. [\[Crossref\]](#)
 43. Johansson A, Berglund L, Gothefors L, Sjöstedt A, Tärnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(5): 449-53. [\[Crossref\]](#)
 44. Schaad UB, abdu Salam M, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(1): 1-9. [\[Crossref\]](#)
 45. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4): 922-4. [\[Crossref\]](#)
 46. Aranda EA. Treatment of tularemia with levofloxacin. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(3): 167-8. [\[Crossref\]](#)
 47. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis.* 1993; 17(6): 976-80. [\[Crossref\]](#)
 48. Harrell RE Jr, Simmons HF. Pleuropulmonary tularemia: successful treatment with erythromycin. *South Med J.* 1990; 83(11): 1363-4. [\[Crossref\]](#)
 49. Kudelina RI, Olsufiev NG. Sensitivity to macrolide antibiotics and lincosylin in *Francisella tularensis* holarctica. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1980; 24(1): 84-91.
 50. 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.
 51. 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. [\[Crossref\]](#)
 52. Celebi G, Baruoğlu 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.
 53. Kavanaugh CN. Tularemia. A consideration of one hundred and twenty-three cases, with observations at autopsy in one. *Arch Intern Med.* 1935; 55(1): 61-85. [\[Crossref\]](#)
 54. Health Protection Agency (UK). Tularemia guidelines for action in the event of a deliberate release [Internet]. London: HPA Centre for Infections. Version 2.4.2 [erişim 24 Ocak 2011]. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947357555.
 55. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. *Euro Surveill.* 2004; 9(12): E9-10.
 56. Kirimanjeswara GS, Golden JM, Bakshi CS, Metzger DW. Prophylactic and therapeutic use of antibodies for protection against respiratory infection with *Francisella tularensis*. *J Immunol.* 2007; 179(1): 532-9.
 57. Tularaemia [Internet]. Helsinki, Finland: Finnish Medical Society Duodecim [erişim 22 Ocak 2011]. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=12803&search=tularaemia>.