

## Yirmi Riketsiyoz Vakası

Nail Özgüneş, Pınar Ergen, Saadet Yazıcı, Yüksel Aksoy, Gülay Bekler, Fatma Sargın

**Özet:** 1995-1999 arasında yüksek ateş ve döküntü nedeniyle yatırılan 20 hastaya riketsiyoz tanısı konulmuştur. Olguların 11'i 1995'te teşhis edilmiş olup yaşadıkları yerler özellik göstermiyordu. Hastaların tamamında fizik muayenede "tache noire" tespit edilmiş olup 16 hasta keneyi de gördüğünü ifade etmişti. Tüm vakalarda başlangıçta yaygın makülopapüler, sonraki günlerde basmakla solmayan vaskülit tarzında döküntü gözlemlendi. On beş hastanın serumunda OX-19 ve OX-2 antijenleriyle yapılan Weil-Felix aglütinasyon testinde  $\geq 1/160$  titrede, beş hastanın serumunda ise  $\leq 1/80$  titrede pozitiflik bulundu. Hiçbir hastada OX-K antijenine karşı antikor saptanmadı. Tüm hastalar doksisisiklin ile şifa buldu.

**Anahtar Sözcükler:** *Rickettsia conorii*, Marsilya ateşi.

**Summary:** Twenty cases of rickettsiosis. Twenty patients with high fever and rash were diagnosed as boutonneuse fever. Eleven diagnosed in 1995 were unremarkable in terms of their living environments. All of them have the "tache noir" (black spot), 16 were aware of presence of a tick on their bodies. All of them had maculopapular spots evolving to a vasculitic rash later. Weil-Felix agglutination test using OX-19 and OX-2 antigens was found positive at  $\geq 1/160$  titer in 15 patients, and at  $\leq 1/80$  titer in 5 patients. Antibodies against OX-K antigen was negative in all patients. All patients were treated with doxycycline successfully.

**Key Words:** *Rickettsia conorii*, Marsilya ateşi.

### Giriş

Riketsiyalar antijenik benzerlikleri ve intraselüler üreme özelliklerine göre tifüs grubu ve benekli ateş grubu olarak ikiye ayrılırlar. Bakteriler gibi ikiye bölünerek çoğalırlar. Tifüs grubundaki riketsiyozlarda üreme, infekte hücrenin sitoplazmasında olurken benekli ateş grubunda riketsiyalar hücrenin nükleusunda ürerler. *Coxiella*'lar ise yalnız sitoplazmik vakuollerde üreyebilirler (1-4).

Riketsiyalar konak hücreye fagositoz yolu ile girerler ve sitoplazmada bazen endotel hücrelerinin nükleuslarında bazen de kapillerlerin, arteriyollerin ve küçük arterlerin düz kas hücrelerinde çoğalırlar. Çoğalan bakteri endotel hücrelerini harap eder ve endotel lezyonlarının oluşmasına yol açar. *Rickettsia conorii* tipik bir benekli ateş grubu etkeni riketsiya olup *Rickettsia rickettsii* ile yüksek oranda genetik homoloji gösterirse de *R. rickettsii*'ye oranla suşlar arasında daha çok antijenik ve genetik farklılıklar sergiler. *R. conorii* Hindistan, Pakistan, İsrail, Rusya, Ukrayna, Etyopya, Kenya, Güney Afrika, Fas ve Güney Avrupa'da gösterilmiştir (3,5-7).

*R. conorii* ülkemiz için endemik riketsiyoz olan Marsilya ateşinin etkenidir. Hastalık insana kene ısırması ile bulaşır. Kenenin ısırıldığı yerde "tache noire" denen siyah bir eskar oluşur. Hastalıkta beraberinde ateş, yaygın makülopapüler döküntü (vaskülit tarzında), myalji ve baş ağrısı mevcuttur ve genellikle selim seyirlidir. Marsilya ateşi, Akdeniz ülkelerinde endemiktir. Özellikle yaz ve bahar aylarında ateş, baş ağrısı, döküntü triadı olan hastalarda riketsiyoz akıldan

tutulmalıdır. Hastalığın kuluçka süresi yaklaşık bir haftadır. Ani titreme ile başlayan hastalıkta ateş 39-40°C'ye kadar yükselir, sürekli baş, eklem, göz dibi ağrısı mevcuttur. Ateş yükseldiğinde kenenin ısırıldığı yerde etrafı mor bir bölge ile çevrili 2.5 mm çapında siyah renkli bir yara oluşur. Bu yara ağrısız olur. Ateş düşene dek kalan lezyon hastalık için karakteristikdir. Bölgesel lenf ganglionlarında büyüme görülebilir (3-5,8)

Döküntüler önce ön koldan olmak üzere ortaya çıkar ve el ayası, ayak tabanı ve yüz dahil olmak üzere tüm vücuda yayılır. Başlangıçta basmakla solan döküntü, daha sonra basmakla solmayan vasıf kazanır. Menenjit belirtilerine rastlanabilir. Tedavide tetrasiklin, doksisisiklin, kloramfenikol ya da siprofloksasin kullanılabilir (6,8).

Riketsiyalar canlı hücre dışındaki ortamlarda üretilemezler. Embriyonlu yumurta sarı kesesinde, koryoallantoik zarda, embriyonda, doku kültürlerinde üretilebilirler. Yaygın kullanılan Weil-Felix aglütinasyon testi, basit ve ucuz bir testtir. Bu testte riketsiya antijenleri ile *Proteus*'ların polisakarid O antijenleri arasındaki çapraz reaksiyon gösterilir. Daha ileri tetkik olarak mikroaglütinasyon, indirekt hemaglütinasyon, fluoresan antikor tekniği, kompleman birleşmesi testi, lateks aglütinasyon testi, enzim "immunoassay" ve polimeraz zincir reaksiyonu kullanılabilir (4,7).

### Yöntemler

Mayıs 1995-Kasım 1999 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne yüksek ateş ve döküntü nedeniyle başvuran 20 erişkin hastada riketsiyoz (Marsilya ateşi) düşünüldü. Hastalardan 8 (%40)'i kadın, 12 (%60)'si erkekti. Yaşları 15-75 arasındaydı (ortalama 38). 20 vakadan 11'i 1995 yılının yaz aylarında başvurmuştu.

### Sonuçlar

Ateş, döküntü ve myalji nedeniyle başvurup yatışı yapılan hastaların tümünde giriş kapısı olarak bilinen “tache noire” tespit edildi ve klinik olarak Marsilya ateşi tanısı konuldu. Yalnız dört hasta keneyi gördüğünü hatırlamıyordu. Başlangıçta bazı hastalarda basmakla solan, ama birkaç gün içinde basmakla solmayan vaskülit tarzında döküntüler söz konusuydu.

Serolojik tanı amacıyla yapılan Weil-Felix aglütinasyon testinde 15 hastanın serumunda OX-19 ve OX-2 anlamlı olarak pozitif bulundu ( $\geq 1/160$ ). Beş hasta ise düşük titrede ( $\leq 1/80$ ) pozitif bulundu ve klinik bulgulara dayanılarak konulan tanı desteklendi. Tekrarlanan testlerde titre artışı tespit edildi.

Rutin laboratuvar incelemelerinde transaminazlarda normalin 2-4 katı artış, kimi hastalarda lökositoz, kimi hastalarda sedimantasyon hızında ve CRP’de artış gözlemlendi. İki hastada gaitada gizli kan tetkiki (+++) pozitif ve kısa süren melena tespit edildi.

Tedavi olarak 200 mg doksisisiklin verilen hastalardan biri hariç hepsi tedaviye yanıt verdi. Obez olan bu hastada tam iyilik hali döküntülerin gerilemesine rağmen görülmedi ve hastanın ateşi düşmedi. Doksisisiklin dozu 400 mg’a artırılarak tedaviye devam edildi. Hastanın tedavideki bu değişiklikten sonra ateşi hemen düştü ve şikayetleri kayboldu.

1995 yılında başvuran 11 hastanın yaşadığı yerler araştırıldı. İstanbul ve civarından gelen hastalar belli bir bölge veya mahallede toplanmıyordu, ortak bir özellik tespit edilmedi.

### İrdeleme

*R. conorii*’nin etken olduğu Marsilya ateşi benekli ateş grubu içinde genellikle selim seyirli bir hastalık olduğu için yeterince güncel öneme sahip değildir. Bununla birlikte hastalardaki hastalık hissi, ateşin yarattığı rahatsızlık ve döküntülerin hastaya verdiği endişe, yanlı ve/veya semptomatik tedavilerin hastada ciddi yan etkilere yol açma tehlikesi, hastaların tanı ve etkene yönelik tedavisinin zamanında gerçekleştirilmesini gerektirmektedir. Tedavi seçeneğinin kısıtlı olması tanı konulmadan ampirik tedavilerin başarısız olmasına neden olmaktadır. Nitekim bazı hastalarımıza bize başvurmadan çeşitli tanılarla ya tedavisiz bırakılmış ya da antibiyotik ve/veya antibiyotik dışı ilaçlar kullanmışlardı. Örneğin iki olgu servisimize kızamık düşünülerek sevk edilmiştir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması tespit edilen olgulardan birinde ampirik ilaç alınmış, birinde de vaskülitik GİS tutulumuna bağlı olarak veya her ikisinin de etkisiyle kanama ortaya çıkmıştır.

Olgularımızın rutin laboratuvar bulguları farklılık göstermektedir ve tanı için değerli değildir. Weil-Felix testi, Marsilya ateşi düşünülen hastalarda özellikle erken safhada negatif olabileceği için tek testle yetinmemeli, mutlaka tekrarlanmalıdır.

Tedaviye başlamak için şüphelenmek yeterlidir. Döküntü, ateş, baş ağrısı, şikayetleri ile başvuran her hasta ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Hayvanlarla temas öyküsü sorulmalı, serolojik bulguların hastalığın ikinci haftasından önce belirmediği göz önüne alınmalı, tedaviye klinik bulgulara dayanılarak başlanmalıdır (3,4).

Marsilya ateşinde normokrom normositer veya hipokrom mikrositer bir anemi görülebilir. Riketsiyal vaskülit ve vasküler permeabilite artışı hemodilüsyona ve hemoglobinin düzeylerinde düşüşe neden olabilmektedir. Aneminin bili-

nen diğer nedenleri arasında kanama ve hemoliz bildirilmektedir (4). Bütün hastalarda hastalığın ilk beş gününde trombosit sayısında düşme beklenmektedir. Bu durum genellikle riketsiyaların indüklediği endotel hasarına bağlanmaktadır (4,7). Kendi olgularımızda derin trombositopeni gözlenmemiştir; ancak olguların hepsinde tedavi sırasında önceden tespit edilen değerlere oranla trombosit sayısında yükselme gözlenmiştir.

Serum AST, ALT düzeylerinin %39 hastada, ALP düzeylerinin ise %26 hastada normalin üstünde bulunduğu bildirilmektedir. Hastaların %3’ünde hepatiti düşündürecek ölçüde yükselmiş bilirubin düzeyleri tespit edilebilmektedir (4). Olgularımızda transaminazlarda normalin ancak 2-4 katı artış gözlenmiştir.

Riketsiyoz tanısı sıklıkla serolojik testlerle doğrulanmaktadır. 1915’te Weil ve Felix’in Polonya’da buldukları serolojik yöntem tifüslü hasta serumlarının *Proteus vulgaris* O antijenleri ile aglütinasyon göstermesine dayanır. Kolay ve iyi bilinen bir teknik olduğu için halen kullanılmaktadır. Fakat serolojik deneyler benekli ateş grubunda serolojik ayrımı sağlamadığı gibi sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Spesifik riketsiyal antijenlere karşı oluşan antikorlar indirekt immünofluoresans, lateks aglütinasyon ve enzim “immunoassay” ile tespit edilebilmektedir. İndirekt immünofluoresans ve lateks aglütinasyon testlerinde 1/64 titrenin üzeri tanısaldır. İndirekt immünofluoresans testi en spesifik ve en sensitif testtir. PCR ile deri biyopsilerinde riketsiya antijenlerini araştırmaya yönelik teknikler halen geliştirilmektedir (7).

“Tache noire”ın bulunduğu ateş, myalji, peteşiyal ve makülopapüler döküntülerle başvuran bir hastada ülkemiz için *R. conorii*’nin etkeni olduğu Marsilya ateşi teşhisini klinik olarak koymak zor olmamakla birlikte, etkenin üretilmesinin güçlüğü nedeniyle, etyolojik tanı amacıyla kullanılan testlerin uygulanabilir hale getirilmesi önem kazanmaktadır.

### Kaynaklar

1. Hechemy KE, Paretsky D, Walker DH, Mallavia LP, eds. Rickettsiology: current issues and perspectives. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590:1-586
2. Clements ML. Rickettsia rickettsii (Rocky Mountain spotted fever). In: Gorbach SL, John G, Bartlett JG, Neil R, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1645-8
3. Serter D. *Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:75-94
4. Ceylan N. Riketsiyalar ve riketsiya hastalıkları. In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2000:293-300
5. Bilgehan H. *Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları*. İzmir: Barış Yayınları, 1994:432
6. McDade JE, Fishbein DB. Rickettsia prowazekii and Rickettsia typhi. In: Gorbach SL, John G, Bartlett JG, Neil R, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1648-54
7. Walker HD, Ranoult D. Rickettsia rickettsii and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2035-42
8. Anđ Ö. Riketsiya infeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:437-47