

Çanakkale’de Hızla Önlenebilir Bir Tularemi Salgınının Epidemiyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Epidemiological Evaluation of a Rapidly-Prevented Tularemia Outbreak in Canakkale Province, Turkey

Müşerref TATMAN OTKUN¹, Alper AKÇALI¹, Aynur KARADENİZLİ², Nilgün ÖZBEY¹, Deniz GAZEL¹, Alper ŞENER³, Oğuz GÜÇLÜ⁴, Arzu TANRIÖVER⁵, Metin OTKUN³

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

¹ Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Canakkale, Turkey.

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

² Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kocaeli, Turkey.

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

³ Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Canakkale, Turkey.

⁴ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.

⁴ Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Ear, Nose & Throat, Canakkale, Turkey.

⁵ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Çanakkale.

⁵ Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Canakkale Health Directorate Infectious Diseases Division, Canakkale, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 01.10.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.11.2010

ÖZET

Tularemi, *Francisella tularensis* tarafından oluşturulan ve dünyada kuzey yarım kürede görülen bir hastalıktır. Türkiye’de daha az virülen olan *F.tularensis* subsp. *holarctica* ile oluşan orofaringeal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Bu çalışmada, Aralık 2009 tarihinde Çanakkale’nin Biga ilçesinde bildirilen olgular sonrasında bölgede gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırma ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çanakkale Biga ilçesi Balıklıçeşme ve Sinekçi köylerinden iki askerde tularemi bildirimi üzerine, adı geçen köylerde salgın araştırılması amacıyla su örnekleri, boğaz, yara sürüntü örnekleri ve serum örnekleri alınmıştır. Alınan örneklerin kültürleri koyun kanlı, sisteinli kalp agarda (antibiyotikli) yapılmıştır. Besiyerleri 37°C’de, %5 CO₂’li ortamda inkübe edilip 10 güne kadar takip edilmiştir. Şüpheli koloniler *F.tularensis* antiserumu kullanılarak lam aglütinasyon testi ile kontrol edilmiştir. Serumlarda tüp aglütinasyon yöntemi ile antikor varlığı araştırılmıştır. Aglütinasyonu pozitif bulunan tüm serum örnekleri çapraz reaksiyon yönünden Rose Bengal testi ile kontrol edilmiştir. Ayrıca, su ve sürüntü örneklerinde IS*Ftu2* genine ait prob ve primerler kullanı-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Müşerref Tatman Otkun, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye. Tel (Phone): +90 286 218 0018/2209, E-posta (E-mail): otkun2000@yahoo.com

arak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT Taqman PCR; Quantica, Techne Inc, İngiltere) uygulanmıştır. Yapılan kültürlerde üreme saptanmamış; ancak 16 su örneğinin sekizinde, bir lenf bezi akıntısından alınan sürüntüde ve bir boğaz sürüntüsünde *F.tularensis* PCR'si pozitif bulunmuştur. Alınan 115 serum örneğinin 36'sında 1:20-1:1280 titre aralığında seropozitiflik tespit edilmiştir. İki olguda 1:1280 titrede pozitiflik ve akut klinik bulgular saptanmış ve bu olgular tularemi tanısı ile tedavi edilmiştir. Bu olguların birinde lenf bezi akıntısının PCR'si pozitif iken, diğerinde örnek alınamadığı için PCR çalışılmamıştır. Akut enfeksiyon saptanan bu iki olguda ve seropozitif bulunan diğer 34 olguda epidemiyolojik tek ortak nokta şebeke suyu kullanımıdır. Balıklıçeşme köyünde osmoz yöntemi ile arıtılan suyun içme suyu olarak kullanıldığı belirlenmiştir. Ancak Balıklıçeşme köyünde osmoz öncesi ve sonrası suda ve Sinekçi köyü şebeke suyuunda *F.tularensis* PCR'sinin pozitif olması ve tek ortak noktalarının bu olması nedeniyle su kaynaklı bir salgın olduğuna karar verilmiştir. Köylerde düzenli klorlamanın önemi vurgulanıp, otomatik klorlama cihazı alınması sağlanmıştır. Bu sayede hızlı bir şekilde salgının büyümesi engellenmiştir. Boğaz ağrısı, ateş ve 2 cm'den büyük lenfadenopati ile seyreden, kullanılan beta-laktam antibiyotiklere cevap vermeyen olgularda ayırıcı tanıda tularemi akla getirilmeli ve tanısı için gerekli olan özel testler istenmelidir. Su sanitasyonunun ve klorlamanın önemi hakkında bu konuyla ilgilenen birimlere ve halka devamlı eğitimler verilmelidir.

Anahtar sözcükler: Tularemi; salgın; Çanakkale.

ABSTRACT

Tularemia is a disease caused by *Francisella tularensis* and widely seen at northern hemisphere of the world. In Turkey, oropharyngeal infections caused by a less virulent serotype *F.tularensis* subsp. *holarctica* are more prevalent. The aim of this study was to present the results of an epidemiological research performed after the detection of tularemia cases from Biga county of Çanakkale province, Turkey, in December 2009. Following the report of two tularemia suspected cases from two villages (Balıklıçeşme and Sinekçi) of Biga, an epidemiological investigation was undertaken to inspect the situation in this area. Water samples, clinical samples as throat swabs, wound swabs and serum samples were collected. Samples were cultured on heart agar supplemented with sheep blood, cysteine and antibiotics. Cultures were incubated at 37°C in 5% CO₂ and followed for 10 days. Suspected colonies were identified by slide agglutination test using *F.tularensis* antisera. *F.tularensis* antibodies were investigated by standard tube agglutination method. Positive results obtained with agglutination test were also checked for a probable cross-reaction with *Brucella* antibodies by Rose-Bengal test. Water and wound samples were investigated using real-time polymerase chain reaction (RT Taqman PCR; Quantica, Techne Inc, UK) with probe and primers specific for *ISFtu2* gene. All of the cultures yielded negative results, however eight of 16 water samples, one lymph node aspirate and one throat sample were found positive in *F.tularensis* TaqMan RT-PCR test. In tube agglutination test positive antibody titers between 1:20-1:1280 were detected in 36 of 115 serum samples. Two cases with antibody titers of 1:1280 and accompanying acute clinical findings, were diagnosed as tularemia and treated accordingly. Lymphatic drainage fluid samples obtained from one of these patients yielded positive result in PCR, however clinical sample could not be obtained from the other patient. The only epidemiological linkage between these acute cases (n= 2) and the other seropositive subjects (n= 34) was the use of local water supply system. It was learned that water obtained through reverse osmosis system had been used as drinking water at Balıklıçeşme village. Pre- and post-reverse osmosis system water samples from Balıklıçeşme village and samples from water supply of Sinekçi village revealed positive results for *F.tularensis* by PCR. Since the only epidemiological relation between these two villages was using local water supply, tularemia cases encountered in this area were attributed to a water-borne epidemic and an automatic chlorination system was set up at each water reservoir in these villages. The establishment of these preventive measures curbed the growth of the epidemic. The cases presenting with throat sore, fever, lymphadenopathy (more than 2 cm), non-responsive to beta-lactam antibiotics, should be further investigated for tularemia. This work emphasizes that systematic setup and control of water disinfection systems are crucial to prevent tularemia outbreaks. Community and related authorities should be educated about the importance of water sanitation and chlorination.

Key words: Tularemia; outbreak; Turkey.

GİRİŞ

Tularemi, *Francisella tularensis* tarafından oluşturulan ve dünyada kuzey yarım kürede görülen bir hastalıktır. Gram-negatif kokobasil olan *F.tularensis* doğa koşullarına oldukça dayanıklı olup soğuk ve nemli toprakta uzun süre yaşayabilir. *F.tularensis*, insanlarda ve tavşanlarda virülans farklılığı gösteren *F.tularensis* subsp. *tularensis*, subsp. *holarctica*, subsp. *mediaasiatica* ve subsp. *novicida* olmak üzere dört alt türe ayrılır. Farklı türler farklı coğrafi bölgeler ile ilişkilidir¹. Virülansı yüksek olan *F.tularensis* subsp. *tularensis* Amerika’da daha yaygın iken, Türkiye’de virülansı daha düşük olan *F.tularensis* subsp. *holarctica* ile oluşan enfeksiyonlar görülmektedir². Zoonotik bir hastalık olan tularemi, değişik dönem ve bölgelerde salgın şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bakterinin yaşam döngüsünde sıçan, fare, tavşan gibi kemirgenler yer alır. Bu canlılarla direkt temas, onların üzerine yerleşmiş kene gibi vektörlerle temas, bakteriyi barındıran su kaynaklarını kullanma veya temas ile yiyecekleri tüketme insana bulaşmadaki temel yollardır³. Klinik, genellikle bulaşma yoluna bağlı olarak altı farklı şekilde görülebilir. Bunlar; ülseroglandüler, glandüler, orofaringeal, oküloglandüler, pnömonik ve tifoidal (sistemik) formlardır. Klinik formlara göre değişmek üzere en sık gözlenen belirtiler ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, lenfadenopati ve ciltte ülseratif lezyonlardır⁴. Türkiye’de en sık gözlenen form orofaringeal formdur^{5,6}.

Tularemi, dünyada olduğu gibi ülkemizin de özellikle kuzey bölgelerinde olmak üzere endemik bir hastalıktır. Türkiye’de ilk kez 1936 yılında Lüleburgaz’da 150 kişilik bir salgın bildirilmiştir⁷. Daha sonra ara ara değişik illerden (Van, Lüleburgaz, Antalya, Bursa) bildirimler olmakla birlikte, Sağlık Bakanlığının 2004 yılında tularemiyi bildirimi zorunlu hastalıklar listesine almasından sonra Türkiye’nin özellikle kuzey bölgelerinden salgın bildirimleri artmış ve 2005 yılından 2008 yılına kadar ülkemizin 31 ilinde tularemi olgularının olduğu rapor edilmiştir⁸⁻¹¹.

Bu çalışmada, Aralık 2009 tarihinde Çanakkale’nin Biga ilçesinde bildirilen olgular sonrasında bölgede gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırma ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesine Aralık 2009 tarihinde Biga ilçesi Balıklıçeşme ve Sinekçi köylerinden İstanbul Gülhane Askeri Tıp Akademisine gönderilen iki asker için tularemi bildirimi yapıldı. Salgın olasılığını araştırmak için Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından bir ekip oluşturuldu. Bu ekip, adı geçen köylere inceleme yapmak, gerekli örnekleri almak ve koruyucu önlemlerin alınması amacıyla eğitim yapmak üzere üç kez ziyarette bulundu.

İlk ziyaret sırasında bildirimi yapılan askerlerin birliklerine gidildi ve çalışma ortamları incelendi. Birlikteki diğer askerlerde tularemiyi düşündürecek şikayetlerin varlığı sorgulandı, tularemi bulaş yollarını araştırmak için anket formu dolduruldu ve kan örnekleri ile

boğaz ağrısı olanlardan boğaz sürüntü örneği kömürlü Amies taşıma besiyerine alındı. Ayrıca, askeri birliklerde bulunan su depolarından ve musluklardan su örnekleri alındı. Ek olarak Balıklıçeşme belediye başkanı, Sinekçi köyü muhtarı ve her iki yerleşim biriminin sorumlu hekimleri ile görüşülüp durum hakkında ön bilgi verildi ve su depolarının planları alındı. Köylerdeki su depoları, Balıklıçeşme'deki su arıtma ünitesi (osmoz cihazı) gezilerek depolardan, osmoz cihazı öncesi ve sonrasında su örnekleri alındı.

İkinci ve üçüncü ziyaret sırasında önceki alınan örneklerin sonuçları ilgili yerlere bildirildi. Sağlık ocaklarının hekimleri, kaymakamlık ve muhtarlık aracılığıyla ateş, boğaz ağrısı, halsizlik şikayetleri olanlar ile bu şikayetleri olmayıp da araştırmaya gönüllü katılmak isteyenler sağlık ocağına çağrıldı. Ekip tarafından muayeneleri yapıp, anket formu uygulanarak kan örnekleri ile gerekli görülen olgulardan boğaz ve yara sürüntü örnekleri alındı. Adı geçen iki köydeki sağlık personelinin yanı sıra çevre köylerden hastaların gitme olasılığı olan Biga ilçesi ve Çanakkale merkezdeki diğer hekimlere de konu ile ilgili seminer verildi.

Üçüncü ziyaret sırasında Biga Sağlık Grup Başkanlığı ziyaret edilip Biga ilçesinin su depoları ve klorlama durumları hakkında bilgi alındı.

Alınan su örnekleri, sürüntü örnekleri ve serumlar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında tularemi yönünden incelendi.

Tüp Aglütinasyon Testi (TAT)

Hastalara ait serum örnekleri 0.5 ml hacimde, 1/10'dan başlayarak sekiz tüp olacak şekilde sulandırıldı ve üzerine 0.5 ml *F.tularensis* antijeni (BD *Francisella tularensis* antigen, ABD) eklendi. Sonuçlar, 35°C'de 48 saat inkübasyon sonrasında gözle değerlendirildi. Antikor pozitifliği saptanan olgularda aynı zamanda Rose Bengal testi ile de çapraz pozitiflik kontrolü yapıldı.

Kültür

Alınan su örnekleri 0.5-1 L hacimlerinde, koyu renkli şişeler içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler iki adet 0.22 µm por çaplı selüloz asetat membranlardan süzüldü. Su filtrelerinden biri ve sürüntü örnekleri koyun kanlı sisteinli kalp agara (antibiyotikli) eklendi. Besiyerleri 37°C'de, %5 CO₂'li ortamda inkübe edilip 10 güne kadar takip edildi. Şüpheli koloniler *F.tularensis* antiserumu ile lam aglütinasyon testi yapılarak kontrol edildi. Tüm işlemler güvenlik kabini (Glove-Box, Labconco, ABD) içinde gerçekleştirildi.

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Suyun filtrasyonu için kullanılan filtrelerden diğerinin yüzeyi steril distile su ile çalkalayıcıda 15 dakika yıkandı. Yıkantı suyundan ve sürüntü örneklerinden DNA izolasyonu ticari kit ile (Qiagen DNA isolation kit) gerçekleştirildi. Her işlemde pozitif ve negatif örnekler izolasyon işlemine dahil edildi. RT TaqMan RT-PCR için, hedeflenen *ISFtu2* genine ait "sense" primer (5'-ACAAGAAGTCATGCTTGATTCAAC-3'), "anti-sense" primer (5'-GGATTACCTAAAGCATCAGTCATAGC-3') ve Dye 6-FAM probu (ATAGCAAGAGCACAT) kullanıldı¹². RT TaqMan PCR işlemleri Quantica (Techne Inc, İngiltere) cihazında gerçek-

leştirildi. Pasif referans boya olarak ROX boyası kullanıldı. PCR döngüsü 95°C’de 3 dakika, sonrasında 40 döngü 94°C’de 10 saniye, 65°C’de 30 saniye olacak şekilde uygulandı. Negatif kontrol olarak *Brucella* DNA’sı ve DNA içermeyen PCR karışımı kullanıldı. Pozitif kontrol olarak *F.tularensis* subsp. *holarctica*’ya ait DNA örneği 10⁶, 10⁴, 10², 10, 1 GE (genomik ekivalan) dilüsyonlarında kullanıldı.

BULGULAR

Olguların 60’ı erkek, 55’i kadın olup, yaş aralığı 6 ay-76 yıl arasında (ortalama 36.5 yıl) değişmektedir. Çalışmamızda 16 su örneği, 115 olgudan serum örneği, 13 boğaz sürüntüsü örneği ve bir lenf bezi akıntı sürüntüsü incelenmiştir.

İlk ziyaret sırasında Sinekçi köyündeki 11 farklı noktadan, Balıklıçeşme köyündeki beş farklı noktadan su örnekleri alınmış, *F.tularensis* PCR her iki köyde de dörder noktada pozitif bulunmuştur. Ancak su örneklerinin kültürlerinde *F.tularensis* üremesi saptanmamıştır. Balıklıçeşme’de sadece klorlamanın yapıldığı depodaki suda PCR negatif iken depo öncesi, depo (klorlama) sonrası köy şebeke suyunda, osmoz cihazı öncesi ve sonrası alınan su örneklerinde PCR pozitif bulunmuştur. Sinekçi köyü ana su deposu ile birisi 22 no’lu hastanın (Tablo I) evinden olmak üzere Sinekçi köyü içinden alınan iki şebeke suyunda *F.tularensis* PCR pozitif bulunmuştur. Her iki köyde de şebeke sularında klor saptanmamıştır.

Köylere ziyaretler sırasında muayene edilen veya sonrasında eğitim verilen hekimler tarafından Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’ne gönderilen 115 olgudan serum örneği, 13 boğaz sürüntü örneği ve bir lenf bezi akıntı sürüntüsü alınmıştır. İncelenen olguların 56’sı Balıklıçeşme köyünden, 38’i Sinekçi köyünden, 10’u Biga ilçe merkezinden, beşi Çanakkale merkezden, altısı ise Çanakkale’nin diğer ilçelerinden gelmiştir. Sürüntü örneklerinin kültüründe *F.tularensis* ürememiş, 22 no’lu hastanın lenf bezi akıntı sürüntüsü ile oğlunun boğaz sürüntüsünün PCR’leri pozitif bulunmuştur. İncelenen 115 serum örneğinin 36’sında değişik dilüsyonlarda *F.tularensis* TAT pozitifliği saptanmıştır. Olguların hepsinde çapraz reaksiyon için yapılan Rose-Bengal testi negatif bulunmuştur. TAT pozitif olguların özellikleri Tablo I’de görülmektedir.

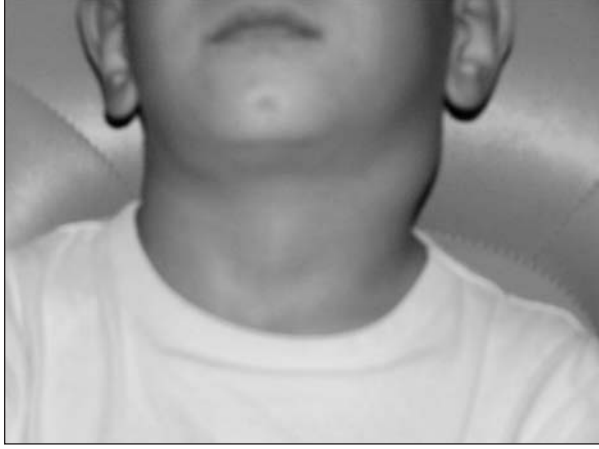
Tulareminin ilk bildirimi yapılan askerlerin birliklerindeki diğer askerlerin 11’inde düşük titrelerde seropozitiflik saptanmıştır. Balıklıçeşme Jandarma Birliği’nden 12 askerin sekizinde, Sinekçi Jandarma Birliği’nden 11 askerin üçünde düşük titrelerde seropozitiflik saptanmıştır.

Anket formlarının incelenmesi sonucunda, ortak risk faktörünün kullanılan su kaynakları olduğu görülmüştür. Balıklıçeşme’de askeri birlik de dahil olmak üzere osmoz cihazı ile arıtılan suyun tüketildiği, Sinekçi’de ise köyün deposundan gelen şebeke suyunun kullanıldığı saptanmıştır.

Araştırılan her iki köyden de birer akut klinik olgu saptanmış ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde tedavi edilmiştir. Tablo I’de özellikleri verilen 9 ve 22 no’lu iki olgunun (Resim 1,2) evde birlikte yaşadıkları tüm bi-

Tablo I. Aglütinasyon Testi Pozitif Olguların Özellikleri

Olgu no	Cinsiyet/yaş	Yerleşim yeri	Meslek	Lenfadenopati bölgesi	Aglütinasyon titresi
1	E/25	Balıkliçeşme	Asker	-	1/40
2	E/28	Balıkliçeşme	Asker	-	1/40
3	E/24	Balıkliçeşme	Asker	-	1/20
4	E/20	Balıkliçeşme	Asker	-	1/40
5	E/26	Balıkliçeşme	Asker	-	1/20
6	E/20	Balıkliçeşme	Asker	-	1/20
7	E/27	Balıkliçeşme	Asker	-	1/20
8	E/24	Balıkliçeşme	Asker	-	1/40
9	E/9	Balıkliçeşme	Öğrenci	Sol submandibuler	1/1280
10	K/44	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/160
11	K/45	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/40
12	K/40	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/40
13	K/13	Balıkliçeşme	Öğrenci	-	1/40
14	K/39	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/40
15	K/48	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/20
16	E/49	Balıkliçeşme	Memur	-	1/80
17	K/28	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/40
18	K/35	Balıkliçeşme	Ev hanımı	-	1/80
19	E/32	Çanakkale	İşçi	-	1/40
20	E/39	Çanakkale	İşçi	-	1/80
21	K/47	Çanakkale	Ev hanımı	-	1/40
22	K/25	Sinekçi	Ev hanımı	Bilateral, multipl	1/1280
23	K/27	Sinekçi	Ev hanımı	-	1/20
24	K/12	Sinekçi	Öğrenci	-	1/40
25	K/48	Sinekçi	Ev hanımı	-	1/40
26	K/43	Sinekçi	Ev hanımı	-	1/20
27	K/37	Sinekçi	Ev hanımı	-	1/80
28	E/35	Sinekçi	Kasap	-	1/40
29	K/28	Sinekçi	Memur	-	1/20
30	K/36	Sinekçi	Memur	-	1/160
31	K/27	Sinekçi	Ev hanımı	-	1/40
32	E/44	Sinekçi	Memur	-	1/20
33	E/26	Sinekçi	Kasap	-	1/20
34	E/20	Sinekçi	Asker	-	1/20
35	E/20	Sinekçi	Asker	-	1/40
36	E/21	Sinekçi	Asker	-	1/20



Resim 1. Biga ilçesi Balıklıçeşme köyünden dokuz yaşındaki olgu.



Resim 2. Biga ilçesi Sinekçi köyünden 25 yaşındaki kadın olgu.

reyler incelenmiş, her iki olgunun ailesinde de seropozitiflik saptanmamıştır. Yirmi iki no’lu olgunun sekiz yaşındaki oğlundan alınan boğaz sürüntü örneğinde *F.tularensis* PCR’si pozitif bulunmuş; ancak ilk alınan serum örneğinde ve bir ay sonra alınan ikinci serum örneğinde seropozitiflik saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Zoonotik bir enfeksiyon olan tularemi, doğal su kaynaklarının bol olduğu dağlık, kırsal kesimlerde daha sık gözlenmektedir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle Marmara bölgesi başta olmak üzere kuzey bölgelerin epidemik bir hastalığıdır. Türkiye’de ilk salgın 1936 yılında Trakya bölgesinde saptanmış, daha sonra 1988 yılındaki

Bursa epidemisine kadar üç salgın daha bildirilmiştir⁷. Bursa bölgesinde 1988 yılındaki salgından sonra küçük epidemiler halinde olgular görülmeye devam etmiştir⁵. Bu bölgedeki olguları araştıran Akalın ve arkadaşları¹³ 1300 olguluk geniş serilerinde özellikle kış ve sonbahar aylarında görülme oranının daha yüksek olduğunu ve olguların daha çok orofaringeal formda olduğunu bildirmişlerdir. Çanakkale iline ait daha önceden salgın bildirimi bulunmamaktadır. Ancak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2008 yılında açıldığından ve Çanakkale'ye en yakın üniversite Bursa Uludağ Üniversitesi olduğundan sporadik olguların Bursa'ya gitmiş olma olasılıkları mevcuttur. Hastalığın 2004 yılı öncesinde bildirimi zorunlu olmadığı için Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü'nün kayıtlarında bildirim olmaması olasıdır.

Tulareminin bulaşma yollarına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolar farklılık göstermektedir. Enfekte hayvanlarla direkt temas, vektör aracılığıyla bulaş veya enfekte su ve yiyeceklerin kullanımı temel bulaşma yoludur. Türkiye'deki olgularda su aracılığıyla bulaşmanın ön planda olduğu bildirilmektedir^{8,13}. Bizim araştırmamızda da, toplanan 16 su örneğinin sekizinde *F.tularensis* PCR'sinin pozitif bulunmuş olması, Balıklıçeşme ve Sinekçi köylerindeki olguların, etkeni su aracılığıyla aldıklarını düşündürmektedir. Anket verilerine göre çevrede fare sayısında artma olduğu da saptanmıştır. Su depolarının yapılan incelemelerinde korunaklı oldukları, içlerinde herhangi bir hayvan ölüsünün olmadığı gözlenmiştir. Ancak köylülerin sözel bildirimlerine göre, "bölgede baraj yapımı nedeniyle dinamit ile çalışma yapılması sonrası hastalıkların görüldüğü" bilgisi, yer altı su yollarında bir bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Her iki köyde yaşayanların ortak olarak köy depolarından gelen şebeke suyunu içmelerine rağmen, ikisi asker olmak üzere dört kişide akut enfeksiyonun görülmesi, etkenin daha önce Gürcan ve arkadaşlarının² belirttiği gibi virülansı daha düşük olan *F.tularensis* subsp. *holarctica* olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak RT TaqMan PCR'de kullanılan ISFtu2 genine ait primer ve problerle çalışmış olmamız etkenimizin bu tür olduğunu doğrulamaktadır¹⁴.

F.tularensis'in serolojik tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", aglütinasyon testlerinde dört katlık titre artışının akut hastalık göstergesi olduğunu belirtmektedir^{15,16}. Seroprevalans çalışmalarında ise 1:20 ve üzerindeki titreler anlamlı kabul edilmektedir¹⁷. Tüp aglütinasyon testinde tek örnekte ≥ 160 titrede pozitiflik bulunduğunda, semptomların olması ve aşılama hikayesinin olmaması halinde olası tanı mümkündür¹⁷. Çalışmamızda 36 kişide $\geq 1:20$ titrelerde seropozitiflik saptanmış (Tablo I); iki kişide 1:1280 titrede pozitiflik ile birlikte servikal bölgede lenfadenopati, ateş ve halsizlik tespit edilmiş ve bu hastalara tedavi uygulanmıştır. Aglütinasyon testi 1:160 titrede pozitif bulunan iki kişide klinik şikayetler, lenfadenopati ve ateş gibi bulgular olmadığından, bu olgular akut tularemi olarak kabul edilmemiştir. Diğer 32 kişide ise 1:20-1:80 titrelerde aglütinasyon pozitifliği saptanmış olup, etken ile bu salgın sırasında ya da daha önceden karşılaşmış olabilecekleri düşünülmüştür.

Orofaringeal tulareminin ayırıcı tanısında; streptokokal tonsillofarenjit, tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı, enfeksiyöz mononükleoz, adenoviral enfeksiyon, sitomegalovirus

enfeksiyonu, riketsiyoz, bruselloz, difteri, Lyme hastalığı ve toksoplazmoz gibi enfeksiyonların yanı sıra lösemi ve lenfoma da yer almaktadır¹⁵. Balıklıçeşme’deki olgumuz (No. 9) daha önce kullandığı beta-laktam grubu antibiyotiklere cevap alamamış olup, muayenemiz sırasında servikal bölgede 4 x 4 cm’lik lenfadenopati saptanmıştır. Sinekçi köyündeki hastamızın (No. 22) ise, köye ilk ziyaretimiz sırasında lenfoma ön tanısı ile Ankara’da olduğu öğrenilmiştir. Aile tularemi hakkında bilgilendirilmiş; bu yönden incelenmesi için hasta Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine çağırılmış ve tanı sonrası tedavi edilmiştir. Bu hastamız da daha önceden beta-laktam grubu değişik antibiyotikleri kullanmıştır. Beta-laktam antibiyotiklere cevap vermeyen boğaz ağrısı ve lenfadenopati varlığında, tularemi ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

Çalışmamız sırasında Biga ilçesinin batısı ve doğusunda iki köyde salgın olmasına ve Biga merkezindeki doktorlar tarafından şüpheli olguların tarafımıza yönlendirilmesine rağmen, Biga’nın ilçe merkezinde pozitif olgu olmaması dikkat çekici bulunmuştur. Biga Sağlık Grup Başkanlığı ziyareti sırasında Biga ilçesine ait su depolarına ve klorlanma durumlarına ait belgeler incelendiğinde, boşa akan doğal kaynak sularının dahi önce depoya alındığı ve düzenli klorlamadan sonra yollardaki çeşmelere verildiği öğrenilmiştir. Ek olarak, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 15.06.2009 tarihinde 81 il valiliğine “su sanitasyon malzemeleri hakkında” gönderilen genelgede, bakanlık tarafından doğal afetler ile bulaşan hastalıkların önlenmesi amacıyla gönderilen klor tabletlerin, rutin içme-kullanma sularının sanitasyonunda kullanıldığına tespit edildiği ve belediye mücavir alanları dışında su sanitasyonu ile ilgili malzemelerin valilikler veya il özel idaresi genel sekreterleri tarafından karşılanması hususunun bildirildiği saptanmıştır. Biga ilçe merkezinde gerekli klor tabletleri sağlanmaya devam edilirken, köylerde bakanlık tarafından eskiden gönderilmiş klor tabletleri ile düzensiz ve yetersiz klorlama yapıldığı belirlenmiştir. Balıklıçeşme belediye başkanlığı tarafından su sanitasyonu amacıyla arıtma (osmoz) cihazı kurulduğu ve 2009 yaz aylarında kullanılmaya başlandığı ve bu tarihten sonra köydeki askeri birlik dahil herkesin bu suyu içtiği tespit edilmiştir. Bu çeşmenin temizliği ve bakımları yeterince yapılmadığı için yetersiz kalıp salgında rol oynamış olabilir. Osmoz sonrası çeşmeden alınan su örneğinde de *F.tularensis* PCR’sinin pozitif bulunması bu durumu desteklemektedir. Klorlanmamış su kullanmanın salgınlarda risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹⁸. Bu durum üzerine Sinekçi muhtarı ve Balıklıçeşme belediye başkanı ile görüşülüp otomatik klorlama cihazı alınması ve salgının boyutu büyümeden hızlı önlem alınması sağlanmıştır. Türkiye’de 2009 ve 2010 yılında pek çok ilden tularemi bildirimlerinin¹⁹ artmış olması valiliklere gönderilen yazının yanlış anlaşılmasından kaynaklanmış olabilir. Klor tablet gönderilmemesi “suların klorlanmasına gerek kalmadı” şeklinde yorumlanmış olabilir. Çalışmamızda görüldüğü gibi, su sanitasyonu bu salgınları önlemede oldukça etkilidir. Ülkemizde su sanitasyonunun önemi konusunda eğitimlere ara verilmeksizin devam edilmesinin, tularemi ve benzer diğer hastalıkların salgınlar oluşmasını önleyeceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia), pp: 2674-83. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Bennett and Dolin Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia.
2. Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kandardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of *Francisella tularensis*. Jpn J Infect Dis 2008; 61(3): 223-5.
3. Şahin İ. Tulareminin bulaş yolları, s: 95-7. Gürcan Ş (ed), *Francisella tularensis* ve Tularemi. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
4. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. Ann N Y Acad Sci 2007; 1105: 1-29.
5. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral B. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16(3): 271-6.
6. Karadenizli A, Gurcan S, Kolaylı F, Vahaboglu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand J Infect Dis 2005; 37(10): 712-6.
7. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası 1938; 1: 115-23.
8. Gurcan S, Eskioçak 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.
9. 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.
10. Meric M, Sayan M, Willke A, Gedikoglu S. A small water-borne tularemia outbreak. Mikrobiyol Bul 2008; 42(1): 49-59.
11. Çelebi G. Tularemi bildirimleri, s: 129-31. Gürcan Ş (ed), *Francisella tularensis* ve Tularemi. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
12. Versage JL, Severin DD, Chu MC, Petersen JM. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J Clin Microbiol 2003; 41(12): 5492-9.
13. Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. Int J Infect Dis 2009; 13(5): 547-51.
14. Karadenizli A. Moleküler tanı ve tiplendirme yöntemleri, s 283-8. Gürcan Ş (ed), *Francisella tularensis* ve Tularemi. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
15. World Health Organization. WHO Guidelines on Tularaemia. 2007,WHO Press, Switzerland. Available from http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf
16. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1997; 46(RR-10): 1-55.
17. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 631-46.
18. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. Emerg Infect Dis 2002; 8(1): 69-73.
19. Kaygusuz S, Arikan O, Azkur K, et al. Epidemia of tularemia in Central Anatolia. J Anim Vet Adv 2010; 9(12): 1702-6.