

Erzurum Merkez ve Kırsalında Yaşayan Riskli Gruplarda Tularemi Seroprevalansı*

Tularemia Seroprevalence in the Risky Population Living in Both Rural and Urban Areas of Erzurum

Halil YAZGI¹, M. Hamidullah UYANIK¹, Mustafa ERTEK², Selçuk KILIÇ², Ekrem KİREÇÇİ³, Kemalettin ÖZDEN⁴, Ahmet AYYILDIZ¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

¹ Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Erzurum, Turkey.

² Refik Saydam Hıfızssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara.

² Refik Saydam Hygiene Center Presidency, Ankara, Turkey.

³ Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Kahramanmaraş.

³ Sutcu Imam University School of Health, Kahramanmaraş, Turkey.

⁴ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

⁴ Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Turkey.

* Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP 2007/12) kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Geliş Tarihi (Received): 22.06.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.09.2010

ÖZET

Francisella tularensis tarafından oluşturulan tularemi, ülkemizde yeniden önem kazanan hastalıklardan biri haline gelmiştir. Enfeksiyon insana, enfekte hayvanların doku ve ürünleri ile temas ve kontamine su ve gıdaların tüketilmesi ile bulaşır. Son yıllarda Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden, özellikle de Marmara ve Batı Karadeniz bölgelerinden artan oranlarda olgular ve epidemiler rapor edilmektedir. Kuzey Doğu Anadolu bölgesinde yer alan Erzurum, tarım ve özellikle büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin yaygın olduğu bir ilimizdir. Daha önce bölgemizden tularemi olgusu bildirimi yapılmamış ve seroprevalans ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, Erzurum merkez ve kırsalında yaşayan kişilerde tularemi seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya tularemi için risk grubunda yer alan (çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşan) 134 erkek (yaş ortalaması: 36.2, yaş aralığı: 17-75 yıl), 106 kadın (yaş ortalaması: 39.1, yaş aralığı: 16-77 yıl) olmak üzere toplam 240 gönüllü dahil edilmiştir. Serum örneklerinde *F.tularensis*'e özgül antikorlar, lam aglütinasyonu (BD, ABD) ve Serazyme ELISA (anti-*F.tularensis* IgG/IgA/IgM, Seramun, Almanya) yöntemleri ile araştırılmıştır. Bu testler ile pozitif sonuç veren serum örnekleri, Refik Saydam Hıfızssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Ulusal Tularemi Tanı Referans Laboratuvarında yerli suştan hazırlanmış antijen kullanılarak *F.tularensis* mikroaglütinasyon testi (MAT) ile de çalışıl-

miştir. MAT ile pozitiflik saptanan serum örneklerinde, çapraz reaksiyon varlığını değerlendirmek için *Brucella* ve *Salmonella*'ya karşı oluşmuş antikor araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 240 gönüllünün 71 (%29.6)'inde lam aglütinasyon testi (LAT) ile pozitiflik saptanırken, 5 (%2.1) örnek ELISA ile total antikorlar yönünden pozitif bulunmuştur. LAT pozitif 71 örneğinin 21'inde 1/20-1/40, dördünde ise 1/80-1/160 titlerde olmak üzere toplam 25'inde MAT ile *F.tularensis* antikor pozitifliği belirlenmiştir. Ancak MAT pozitif tüm örneklerin (n= 25) *Brucella* ve/veya *Salmonella* testleri ile de pozitif sonuç verdiği izlenmiştir. MAT ve ELISA pozitifliği karşılaştırıldığında; MAT ile 1/40 titrede pozitiflik saptanan dört serum örneğinden biri ve $\geq 1/80$ titrede pozitiflik saptanan dört örneğin hepsi ELISA ile pozitif sonuç vermiştir. MAT ile çapraz reaksiyon oranının çok yüksek olması nedeniyle, duyarlılığı daha yüksek olan ELISA ile pozitif bulunan beş birey tularemi yönünden seropozitif (%2.1) olarak değerlendirilmiştir. Bu bireylerin (dört kadın, bir erkek; yaş aralığı: 27-38 yıl) dördünün Alaca, birinin ise bu köye komşu olan Tebrizcik köyünde yaşadığı; hepsinin hayvan besiciliğiyle uğraştığı ve ikisinin aynı zamanda çiftçilik yaptığı izlenmiştir. Olguların hiçbirisi fare ya da av hayvanı ile temas veya kene ısırması öyküsü vermemiş; ancak her iki köyde de, klorlanma yapılmayan şebeke suyunun kullanıldığı anlaşılmıştır. Sonuç olarak çalışmamızın verileri, Erzurum ilinde tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşan özellikle kırsal kesimde yaşayan popülasyonun tularemi yönünden risk altında olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: *Francisella tularensis*; tularemi; seroprevalans; aglütinasyon testi; ELISA; Erzurum.

ABSTRACT

Tularemia which is a zoonotic infection, caused by *Francisella tularensis*, has become a re-emerging disease in Turkey. Infection is often transmitted to human by handling animal tissues and products, but it is also possible to acquire the disease from contaminated water or food. Recently several cases and epidemics of tularemia have been reported in the northwest areas of Turkey, particularly in Marmara and West Black Sea regions. Erzurum is a city in Eastern Anatolia Region, Turkey and animal husbandry is the main agricultural activity in that area. However, neither tularemia cases were reported from this province nor seroprevalence studies were performed. In this study we aimed to determine *F.tularensis* antibody seropositivity in the risky population living at both rural and urban area of Erzurum. Blood samples from 240 volunteer subjects (134 male with mean age: 36.2, age range: 17-75 years and 106 female with mean age: 39.1, age range: 16-77 years) whose occupations were farming and animal husbandry, were included in the study. Serum samples were screened for the presence of *F.tularensis* antibodies by slide agglutination method (BD, USA) and Serazym ELISA kit (anti-*F.tularensis* IgG/IgA/IgM, Seramun, Germany). The positive samples with those tests were also retested by microagglutination test (MAT) in National Tularemia Reference Laboratory of Refik Saydam Hygiene Center, using antigen prepared in the same laboratory from the local strain. The serum samples were also searched for the presence of *Brucella* and *Salmonella* antibodies in terms of cross-reactivity. Seropositivity was detected in 71 (29.6%) out of 240 subjects by slide agglutination test (SAT), whereas only 5 (2.1%) gave positive result for total antibody by ELISA. Twenty-five of the 71 SAT positive samples yielded *F.tularensis* antibodies by MAT, of which 21 were between 1/20-1/40 and four were between 1/80-1/160 titers. However, all of the MAT positive samples (n= 25) were found reactive in *Brucella* and/or *Salmonella* antibody tests. One of the four MAT positive samples with 1/40 titer and all of the four MAT positive samples with $\geq 1/80$ titer yielded positive results in ELISA. Since MAT gave very high cross reactive results, the five subjects (2.1%) found positive with ELISA were evaluated as seropositive for tularemia. Of those subjects (four were female, one was male; age range: 27-38 years), four were the inhabitants of the same village, and one from another neighboring village. All of the seropositive subjects were dealing with raising livestock and two were also farming. No history of contact with rat and wild animals or tick bite were detected, however it was noted that non-chlorinated fountain water has been used in both of these villages. In conclusion, our data emphasized that, populations inhabiting especially in rural area and dealing with farming and stock raising in our region are at risk for tularemia.

Key words: *Francisella tularensis*; tularemia; seroprevalence; agglutination test; ELISA; Turkey.

GİRİŞ

Tularemi kuzey yarım kürede 30-71 enlemleri arasında bulunan ülkelerde endemik olarak görülebilen bir zoonotik hastalıktır. Hastalığa neden olan *Francisella tularensis* küçük, pleomorfik morfolojiye sahip gram-negatif bir bakteridir¹. İnsanlara etkenin ge- çışı, cilt veya mukozal yüzeylerden, enfekte hayvan dokusu veya vücut sıvısı ile temas sonucu olmaktadır. Enfekte hayvan dokusuyla kontamine su ve besinlerin tüketimi de özellikle tularemi epidemilerinde görülen ana bulaş yollarından birisidir. Daha az sık- lıkta ise enfektif aerosollerin inhalasyonu ile hastalık gelişebilmektedir^{2,3}. Bulaş yolları nedeniyle avcılar, endemik bölgedeki çiftçiler, hayvan yetiştiricileri, orman çalışanları, doğa tutkunları, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları risk grubu olarak kabul edilmektedir^{4,5}.

Tularemide klinik bulgu ve semptomlar; etkenin virülansına, inokulum dozuna, kona- ğa giriş yoluna ve konağın bağışıklık sistemine bağlı olarak ülseroglandüler, oküloglan- düler, glandüler, orofaringeal, tifoidal veya pnömonik formda olabilir. Klinik tablo asemptomatik olabileceği gibi hafif seyirli bir hastalık tablosundan öldürücü olabilen kli- nik tabloya kadar değişebilir^{2,4}.

Türkiye’de ilk bildirilen tularemi epidemileri 1936 ve 1945 yıllarında Lüleburgaz’da ta- nımlanmış, son yıllarda ise Edirne, Düzce ve Gölçük’te salgınlar ortaya çıkmıştır^{6,7}. Son yıllarda ortaya çıkan salgınların kaynağının sular olduğu ortaya konulmuştur^{7,8}. Tularemi enfeksiyonlarında Avrupa’da en sık görülen klinik form ülseroglandüler iken, ülkemizde orofaringeal form görülmektedir^{8,9}.

Ekonomisi büyük oranda hayvancılığa dayalı olan Erzurum’da, insanlar yetiştirdikleri hayvanların etinden ve sütünden geçimlerini sağladıkları gibi bunların deri, yün ve hat- ta gübrelerini de günlük hayatlarında kullanmaktadırlar. Kuzey Doğu Anadolu bölgesin- de yer alan ilimizde, tarım ve özellikle büyükbaş hayvan yetiştiriciliği çok yaygındır. Do- layısıyla bu tip ortamlarda zoonotik enfeksiyonların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Ülkemizde bildirilen tularemi olguları ve salgınlarının daha ziyade Marmara ve Orta Ana- doli bölgelerinden olduğu izlenmektedir¹⁰⁻¹⁷. Daha önce bölgemizde yapılmış tularemi ile ilgili seroepidemiolojik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, Erzurum merkez ve kırsalında tularemi prevalansının serolojik yöntemlerle saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Erzurum il merkezine ve Pasinler ilçesine bağlı köylerde yaşayan toplam 240 gönüllü kişiden alınan kan örnekleri dahil edildi. Kan örnekleri santrifüj edilerek se- rumları ayrıldı ve her bireye ait serum örneği iki farklı tüpe konarak çalışma yapıncaya kadar -20°C’de saklandı.

Çalışmaya alınan bireylerin sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, yerle- şim yeri, kırsal bölgede yaşayanlarda su kaynaklarının özellikleri), avcılıkla uğraşıp uğ- raşmadıkları, kene ve/veya kemirgen ısırması öyküsüne yönelik veriler anket formu ile toplandı.

Serum örneklerinde *F.tularensis*'e özgül antikorlar, hem lam aglütinasyonu hem de ELISA yöntemleri kullanılarak araştırıldı. Lam aglütinasyon testi (LAT), *F.tularensis* antijen süspansiyonu (BD, Sparks, ABD) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Aynı serum örneklerinde *F.tularensis* lipopolisakkarid (LPS) antijenine karşı oluşan total antikorlar, Serazym® anti-*F.tularensis* ELISA kiti (Seramun, Wolzig, Almanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırıldı.

Bu testlerden birinde ya da ikisinde pozitiflik saptanan serum örnekleri Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Ulusal Tularemi Tanı Referans Laboratuvarında yerli suştan hazırlanmış antijen kullanılarak *F.tularensis* mikroaglütinasyon testi (MAT) ile çalışıldı. MAT'da, U-tabanlı mikrotitrasyon plaklarında hasta serumlarının 1/5-1/1280 sulandırılmaları hazırlandı ve üzerine eşit hacimde antijen eklenerek 1/10-1/2560 son dilüsyonlar elde edildi. Mikroplakların üzeri kapatılarak nemli ortamda, oda ısısında 18-20 saatlik inkübasyondan sonra çukurlarda meydana gelen aglütinasyon değerlendirildi. MAT ile pozitif bulunan ve ELISA testi ile de desteklenen hasta örnekleri tularemi seropozitifliği yönünden anlamlı kabul edildi.

Ülkemizde yaygın olarak görülen ve *F.tularensis* ile çapraz reaksiyon veren *Brucella* ve *Salmonella* spp. için çapraz reaksiyon varlığını saptayabilmek amacıyla Rose Bengal testi (RBT) ve *Salmonella* O ve H antijenleri ile aglütinasyon testi çalışıldı^{8,18}.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 240 gönüllünün 134 (%55.8)'ü erkek, 106 (%44.2)'si kadın olup, yaş ortalaması erkeklerde 36.2 (yaş aralığı: 17-75), kadınlarda ise 39.1 (yaş aralığı: 16-77) yıldır. Çalışmamızda, LAT ile bireylerin %29.6 (71/240)'sında, MAT ile %10.4 (25/240)'ünde ve ELISA ile %2.1 (5/240)'inde *F.tularensis* antikor pozitifliği saptanmıştır.

ELISA ile pozitif bulunan tüm örnekler aynı zamanda LAT ile de pozitif iken, 169 serum örneği her iki test ile negatif sonuç vermiştir. LAT ile pozitif olarak saptanan 71 örneğin 25'inde MAT ile de pozitiflik saptanmıştır. Bu 25 örneğin 17'si 1/20, dördü 1/40, ikisi 1/80 ve ikisi 1/160 titrede pozitifdir; ancak MAT pozitif tüm örnekler (n= 25) *Brucella* ve/veya *Salmonella* testleri ile de pozitif sonuç vermiştir. Bu örneklerin biri sadece RBT ile, 15'i sadece *Salmonella* H ile, dokuzu ise hem RBT hem de *Salmonella* H antijenleri ile pozitif bulunmuştur (Tablo I).

MAT ve ELISA sonuçları karşılaştırıldığında; MAT ile 1/40 titrede pozitif bulunan dört örneğin biri ve $\geq 1/80$ titrede pozitif bulunan dört örneğin hepsi ELISA ile pozitif sonuç vermiştir (Tablo II). MAT'da çapraz reaksiyon oranının çok yüksek olması nedeniyle, ELISA ile pozitif bulunan beş birey tularemi yönünden seropozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu bireylerin özellikleri ve MAT titreleri Tablo II'de görülmektedir.

Tularemi seropozitifliğinin saptandığı bireylerin dördünün Alaca, birinin ise Alaca köyüne komşu olan Tebrizcik köyünde yaşadığı dikkati çekmiştir. Olguların hepsi hayvan besiciliğiyle uğraşırken, bunlardan ikisi aynı zamanda çiftçilikle de uğraşmaktadır. Her iki köyde de, klorlanma yapılmayan şebeke suyunun kullanıldığı anlaşılmıştır. Olguların hiçbirisi fare ya da av hayvanı ile temas veya kene ısırması öyküsü vermemiştir. Ulaşılabilen

Tablo I. MAT ile Pozitiflik Saptanan Örneklerde Brucella ve Salmonella Antikor Testi Sonuçları

	MAT titresi			
	1/20 (n= 17)	1/40 (n= 4)	1/80 (n= 2)	1/160 (n= 2)
RBT	1	0	0	-
Salmonella H	9	4	2	-
RBT + Salmonella H	7	-	-	2

MAT: Mikroaglutinasyon testi, RBT: Rose Bengal testi.

Tablo II. ELISA ile F.tularensis Antikor Pozitifliği Saptanan Bireylerin Özellikleri ve MAT Titreleri

Örnek no	Cinsiyet	Yaş	MAT titresi	Yerleşim yeri
56	Kadın	35	1/160	Alaca
73	Erkek	35	1/40	Alaca
78	Kadın	38	1/160	Tebrizcik
76	Kadın	35	1/80	Alaca
210	Kadın	27	1/80	Alaca

MAT: Mikroaglutinasyon testi.

üç gönüllüden ikisi geçmişte tularemiyi düşündürecek bir klinik tablo öyküsü vermemiş, biri ise iki yıl önce orofaringeal forma benzeyen klinik bulgularla seyreden bir hastalık tanımlamıştır.

TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kış aylarında av sezonuna, yaz aylarında ise ke-ne ısırmasına bağlı olarak tularemi olgularında artış olduğu bildirilmektedir^{19,20}. Ülkemizdeki olgular ise daha ziyade kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir^{8,9}. Son yıllarda Marmara ve Batı Karadeniz bölgesi dışındaki coğrafi bölgelerde epidemik veya sporadik olgular bildirilmektedir⁷⁻⁹. Ülkemizde tularemi şüpheli olgularda tanı için laboratuvar kriterleri; etkenin izolasyonu veya MAT ile tek serum örneğinde *F.tularensis*'e karşı artmış serum antikor titresi olması veya alınan iki farklı serum örneğinde *F.tularensis*'e karşı antikor titrelerinin ≥ 4 kat artması olarak kabul edilmiştir²¹.

Türkiye'de günümüze kadar, tularemi seroprevalansı ile ilgili çalışmalar Bursa, Bolu ve Trakya bölgesinde yapılmış ve %0.3-20.9 arasında seropozitiflik saptanmıştır²²⁻²⁴. Ülkemizde tularemi seroprevalansı ile ilgili ilk çalışma Gedikoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve bir tularemi salgını sonrasında yapılan bu çalışmada 393 serum örneğinin %20.9'unda antikor pozitifliği saptanmıştır²³. Mayıs-Ağustos 2006 tarihlerinde Trakya bölgesinde, kırsal alanlarda yaşayan ve tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşan kişilerde, salgın dışı bir dönemde yapılan seroprevalans çalışmasında, 1782 kişiden alınan serum örnekleri MAT ile incelenmiş ve tümü erişkin erkek olan 5 (%0.3) kişide 1/20-1/160 arasında değişen titrelerde pozitiflik bildirilmiştir²². Bizim çalışmamızda da, ilimizde benzer po-

pülasyonda yer alan 240 birey incelenmiş ve %12.9'unda LAT ile, %10.4'ünde MAT ile ve %2.1'inde ELISA testi ile pozitiflik saptanmıştır. MAT ile 1/80 ve üzeri titrede pozitiflik saptanan ve MAT ile 1/80 titreden daha düşük titrede pozitif olmasına karşın ELISA ile pozitiflik saptanan örnekler (n= 5; %2.1) seroepidemiolojik yönden anlamlı kabul edilmiştir. Sağlık Bakanlığının yayınladığı "Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların (Grup C) İllere Göre Dağılımı"²⁵ 2005 yılı verilerine göre, Türkiye'de çoğunluğu Orta/Batı Karadeniz ve Marmara bölgesinden olmak üzere toplam 431 tularemi olgusu bildirilmiş; 2006 yılında 126, 2007 yılında 79, 2008 yılında ise 59 olgu daha tanımlanmıştır. Bu verilerde, Doğu Anadolu bölgesinde Kars ilinde 2004-2005 yılında olgular tanımlanmış iken, 2005-2008 yılları arasında Erzurum ve çevre illerinden bildirim olmadığı görülmüştür^{9,25}. Dolayısıyla çalışmamızda riskli gruplarda saptanan %2.1'lik seropozitiflik oranı düşük olmakla birlikte, ilimizin tularemi yönünden risk altında olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada kullanılan serolojik yöntemler irdelendiğinde; aglütinasyon testleri, özgüllüğün yüksek olması, kısa sürede sonuç vermesi, uygulama ve değerlendirmenin kolay olması gibi nedenlerden dolayı tercih edilmektedir. Diğer yandan *Salmonella*, *Brucella* ve *Yersinia* gibi bazı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda çapraz reaksiyon vermesi ve yalancı pozitifliklerin görülebilmesi, testin zayıf yanını oluşturmaktadır^{18,26,27}. Çalışmamızda kullandığımız ticari aglütinasyon test kiti ülkemiz dışında birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır²⁸. ELISA testi ise, fazla sayıda örneğin kısa zamanda çalışılabilmesi, aglütinasyon testlerine göre duyarlılığının daha yüksek ve dolayısıyla çapraz reaksiyon olasılığının daha düşük olması gibi avantajlara sahiptir. Ancak ELISA testinde kullanılan antijenler (tüm hücre, LPS ekstraksiyon veya rekombinant antijenler gibi) için henüz bir standardizasyon sağlanamadığından, bu yöntemler henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır^{18,26-29}. Tularemi tanısında kullanılan ELISA testinde *F.tularensis* LPS ya da rekombinant antijenlere karşı gelişmiş immünglobulin tipleri de araştırılabilir. Çalışmamızda kullandığımız ELISA kiti *F.tularensis* LPS'ye karşı gelişen total (IgG, IgA ve IgM) antikorları saptayabilmektedir. Tularemi sırasında bakteriye karşı oluşan IgG, IgA ve IgM antikorlarının eş zamanlı olarak ortaya çıkması ve kaybolması nedeniyle, *F.tularensis*'e karşı IgM antikorunun saptanmış olması, enfeksiyonun geçirilme ya da yakın zamanda geçirilmiş olduğunun güvenilir bir göstergesi değildir^{5,30-32}. ELISA yöntemi ile farklı antijenler kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda ELISA testinin duyarlılığı %95.7-100, özgüllüğü ise %96-100 arasında bulunmuştur³¹⁻³⁵. Çalışmamızda kullanılan ELISA kitinin duyarlılık ve özgüllüğü ise, üretici firma tarafından sırasıyla %100 ve %99.7 olarak verilmektedir.

Çalışmada incelenen 240 gönüllünün 71'inde LAT ile pozitiflik belirlenmiş, bunların 25'i MAT ile de pozitif sonuç vermiş, ancak MAT ile pozitiflik saptanan tüm örneklerde *Brucella* ve/veya *Salmonella* antijenleri ile de pozitiflik saptanmıştır (Tablo I). Diğer çalışmalarda^{26,27,29,31,36} da sıklıkla rastlanılan bu durum, *F.tularensis* aglütinasyon testleri ile alınan pozitif sonuçların dikkatle değerlendirilmesi ve çapraz reaksiyon oranlarının yüksek olduğunun akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle düşük titlerde (< 1/80) saptanan MAT pozitifliklerinin ELISA gibi daha duyarlı bir test ile doğrulanması önerilmektedir²⁸. Bu nedenle bizim çalışmamızda da, ELISA ile pozitif bulunan kişiler

(n= 5) tularemi yönünden seropozitif olarak değerlendirilmiştir. Ancak ülkemizde tularemi seroepidemiolojisine yönelik ELISA yöntemi ile yapılmış bir çalışmaya ulaşılamadığından, verilerimizin tartışılması mümkün olmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, Erzurum ilinde tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşan özellikle kırsal kesimde yaşayan popülasyonun tularemi yönünden risk altında olduğu söylenebilir. Buna karşın verilerimizin, bölgemizde daha geniş gruplarda yapılacak kapsamlı çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 631-46.
2. Dennis DT. Tularemia, pp: 1649-53. In: Cohen J, Powderly WG (eds), Infectious Disease. 2004, 2nd ed. Elsevier, New York.
3. Choi E. Tularemia and Q fever. Med Clin North Am 2002; 86(2): 393-416.
4. World Health Organization. Guidelines on Tularaemia. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf
5. Cross JT, Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia), pp: 2393-402. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, New York.
6. Plevnelioğlu KH. Memleketimizde tularemi. Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı Derg 1936; 6: 119-35.
7. 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.
8. Gurcan S. *Francisella tularensis* and tularemia in Turkey. Mikrobiyol Bul 2007; 41(4): 621-36.
9. Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. Int J Infect Dis 2009; 13(5): 547-51.
10. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16(3): 271-6.
11. Gurcan S, Eskiocak M, Varol G, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. Jpn J Infect Dis 2006; 59(6): 391-3.
12. Sahin M, Atabay HI, Bicakci Z, Unver A, Otlı S. Outbreaks of tularemia in Turkey. Kobe J Med Sci 2007; 53(1-2): 37-42.
13. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. Int J Infect Dis 2008; 12(3): 265-9.
14. 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.
15. Willke A, Meric M, Grunow R, et al. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water. J Med Microbiol 2009; 58(Pt 1): 112-6.
16. Kaygusuz S, Arikan O, Azkur K, et al. Epidemia of tularemia in Central Anatolia. J Anim Vet Adv 2010; 9(12): 1702-6.
17. Meric M, Sayan M, Dundar D, Willke A. Tularaemia outbreaks in Sakarya, Turkey: case-control and environmental studies. Singapore Med J 2010; 51(8): 655-9.
18. Jacobs DS, DeMott WR, Oxley DK (eds), Tularemia diagnostic procedures, pp: 1279-80. In: Laboratory Test Handbook. 2004, 3rd ed. Lexi-Comp, Hudson Ohio.
19. Hornick RB. Tularemia, pp: 787-802. In: Alfred SE, Philip SB (eds), Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control. 1991, Plenum Publishing Co., New York.
20. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. Vet Microbiol 2010; 140(3-4): 332-8.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi. Standart Tanı Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi. S.B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2005, Ankara.

22. Dedeoğlu Kilinc G, Gurcan S, Eskiocak M, Kilic H, Kunduracılar H. Investigation of tularemia seroprevalence in the rural area of Thrace region in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(3): 411-8.
23. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. *İnfeksiyon Derg* 1990; 4(1): 9-15.
24. Gurcan S, Otkun MT, Otkun M, Arikan OK, Ozer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004; 45(1): 17-22.
25. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların (Grup C) İllere Göre Dağılımı, Türkiye, 2005. <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/temel2005/tablo-64devam3.htm>
26. Koskela P, Herva E. Immunity against *Francisella tularensis* in northern Finland. *Scand J Infect Dis* 1982; 14(3): 195-9.
27. Saslaw S, Carlisle HN. Studies with tularemia vaccines in volunteers. IV. *Brucella* agglutinins in vaccinated and nonvaccinated volunteers challenged with *Pasteurella tularensis*. *Am J Med Sci* 1961; 242: 166-72.
28. Splettstoesser WD, Tomaso H, Al Dahouk S, Neubauer H, Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularemia with special focus on molecular and immunological techniques. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005; 52(6): 249-61.
29. Syrjala H, Koskela P, Ripatti T, Salminen A, Herva E. Agglutination and ELISA methods in the diagnosis of tularemia in different clinical forms and severities of the disease. *J Infect Dis* 1986; 153(1): 142-5.
30. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 361-73.
31. Bevanger L, Maeland JA, Naess AI. Agglutinins and antibodies to *Francisella tularensis* outer membrane antigens in the early diagnosis of disease during an outbreak of tularemia. *J Clin Microbiol* 1988; 26(3): 433-7.
32. Jenzora A, Jansen A, Ranisch H, Lierz M, Wichmann O, Grunow R. Seroprevalence study of *Francisella tularensis* among hunters in Germany. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 53(2): 183-9.
33. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol* 1985; 22(6): 973-9.
34. Bevanger L, Maeland JA, Naess AI. Competitive enzyme immunoassay for antibodies to a 43000-molecular-weight *Francisella tularensis* outer membrane protein for the diagnosis of tularemia. *J Clin Microbiol* 1989; 27(5): 922-6.
35. Schmitt P, Splettstößer W, Porsch-Ozcürümez M, Finke EJ, Grunow R. A novel screening ELISA and a confirmatory Western blot useful for diagnosis and epidemiological studies of tularemia. *Epidemiol Infect* 2005; 133(4): 759-66.
36. Behan KA, Klein GC. Reduction of *Brucella* species and *Francisella tularensis* cross-reacting agglutinins by dithiothreitol. *J Clin Microbiol* 1982; 16(4): 756-7.