

Yozgat İlinde Kene Kaynaklı İki Tularemi Olgusu

Two Cases of Tick-Borne Tularemia in Yozgat Province, Turkey

Murat YEŞİLYURT¹, Selçuk KILIÇ², Özlem ÇAÇAŞAR³, Bekir ÇELEBİ², Serdar GÜL¹

¹ Sorgun Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Yozgat.

¹Sorgun State Hospital, Infectious Diseases Clinic, Yozgat, Turkey.

² Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarı, Ankara.

² Refik Saydam National Public Health Agency, Department of Communicable Diseases Research, National Tularemia Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Yerköy Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Yozgat.

³ Yerköy State Hospital, Infectious Diseases Clinic, Yozgat, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 15.04.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 16.06.2011

ÖZET

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etken olduğu dünya çapında dağılım gösteren zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. *F.tularensis*, oldukça geniş bir yelpazedeki hayvanları enfekte edebilir ve insanlara, Kuzey Amerika ve Avrupa'da çoğunlukla enfekte artropod vektörler (sıklıkla keneler) tarafından ısırılma olmak üzere farklı yollarla bulaşabilir. Klinik tablo; etkenin konağa giriş yerine göre ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, pnömonik ya da tifoidal tularemi olmak üzere altı klasik forma ayrılmaktadır. Artropod kaynaklı enfeksiyon, genellikle ülseroglandüler forma neden olmaktadır. Türkiye'de kontamine su tüketimiyle ilişkili orofarengeal form en sık görülen klinik tablodur. Bu raporda, Yozgat ilinde kene teması sonucu gelişen iki ülseroglandüler tularemi olgusu sunulmaktadır. Kene teması sonrası sağ koltuk altındaki ağrılı şişlik şikayetiyle hastaneye başvuran 33 yaşındaki kadın hastaya ampirik amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanmıştır. Tedaviye rağmen ağrılı şişlikte bir gerileme olmaması üzerine hastanemize başvuran hastanın öyküsünde; başvurudan beş gün önce sağ omuz bölgesinde kene ısırığını takiben ateş, titreme ve sağda hassas kitle geliştiği öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde; sol omuz bölgesinde hiperemi ve sol aksillada ağrılı lenfadenopati saptanmıştır. Hastanın tanısı, mikroaglutinasyon testiyle saptanan serokonversiyon (akut ve konvalesan serum örneklerinde sırasıyla 1/160 ve 1/1280) ve lenf nodu aspiratında polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanan *F.tularensis* DNA pozitifliği sonucu konulmuştur. RD1 hedef gen dizilerinin amplifikasyonu ile etkenin *F.tularensis* alt tür holarctica olduğu tespit edilmiştir. İkinci olgu olan 18 yaşındaki erkek hasta, bir haftadır devam eden ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, genel vücut ağrısı, bulantı ve kusma ve sol koltuk altında ağrılı şişlik şikayeti ile hastanemize başvurmıştır. Hastanın fizik muayenesinde, saçlı deride ağrılı ülser (eskar) ile

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Selçuk Kılıç, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ulusal Tularemi Referans Tanı Laboratuvarı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye.
Tel (Phone): +90 312 458 2169, **E-posta (E-mail):** selcuk.kilic@rshm.gov.tr

servikal lenfadenopati saptanmıştır. Hastanın kendisi tarafından saçlı deriden çıkarılan kene, *Dermacentor* spp. olarak tanımlanmıştır. Olguda düşünülen ülseroglandüler tularemi tanısı, mikroagglütinasyon testiyle saptanan 1/2560 titredeki pozitiflik ile doğrulanmıştır. Her iki olguya da gentamisin tedavisi (5 mg/kg/gün, PO) başlanmış; ancak olguların lenfadenopatilerinde gerileme olması üzerine apse drenajı ve gentamisin tedavisinden sonra iki hafta süreyle siprofloksasin (1500 mg/gün, PO) tedavisi uygulanmıştır. İkinci antibiyotik tedavisi ve tekrarlayan drenajlar sonucu lenfadenopatiler gerilemiş ve hastalar herhangi bir sekel kalmadan iyileşmiştir. Ülkemizde ilk kez saptanan bu doğrulanmış kene kaynaklı tularemi olguları, *F.tularensis*'in diğer bulaş yollarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Tularemi; *Francisella tularensis*; kene kaynaklı; Yozgat.

ABSTRACT

Tularemia which has a worldwide distribution, is a zoonotic infection caused by *Francisella tularensis*. *F.tularensis* can infect a wide range of animals and can be transmitted to humans in a variety of ways, the most common being by the bite of an infected arthropod vector (usually tick) in the USA and Europe. The clinical presentations have been classically divided into ulceroglandular, glandular, oculoglandular, pharyngeal, respiratory, and typhoidal tularemia depending on the route of transmission. Arthropod-borne infection generally leads to the ulceroglandular form of tularemia. In Turkey, oropharyngeal form which is related to the consumption of contaminated water, is the most common presentation of tularemia. In this report, two cases of ulceroglandular tularemia which developed as a consequence of tick bite in Yozgat province have been presented. A 33-year-old female patient was admitted to the hospital with a tender lump on the right axilla. Empiric antibiotic treatment with amoxicillin clavulanate did not lead to an improvement in the painful axillary mass. She reported a tick bite on her right shoulder before development of fever, chills and regional tender lump. On physical examination, hyperemia was seen on the shoulder, with enlarged tender right axillary lymph node. The clinical diagnosis of suspected ulceroglandular tularemia was confirmed by the seroconversion (1/160 and 1/1280 titers in acute and convalescent sera, respectively) with microagglutination test (MAT) and *F.tularensis* DNA positivity in lymph node aspirate by polymerase chain reaction. The agent was identified as *F.tularensis* subsp. *holarctica* based on the results of amplification of target RD1 gene. Second case, a 18-year-old male, was admitted to our hospital with a-week history of sudden onset of fever, headache, generalized aches, vomiting, nausea, and tender lump on the left axilla. On physical examination, an inflammatory eschar was seen on his scalp with enlarged cervical lymph node on left side. The tick, which has removed from the scalp lesion by the patient himself was identified as *Dermacentor* spp. The suspected diagnosis of ulceroglandular tularemia was confirmed by 1/2560 titer positivity obtained with MAT. Gentamicin (5 mg/kg/day, PO) was initiated for the treatment of both patients, however, LAP did persist in both of them requiring abscess drainage and prolonged treatment with gentamicin following a 14-day course of ciprofloxacin (1500 mg/day, PO). LAP decreased after medical treatment and repetitive drainage procedures. The patients recovered completely without sequelae. These cases, to the best of our knowledge, who were the first confirmed tick-borne tularemia cases in our country, were presented to call attention to a different mode of transmission for *F.tularensis*.

Key words: Tularemia; *Francisella tularensis*; tick-borne; Turkey.

GİRİŞ

Tularemia, *Francisella tularensis*'in etken olduğu Kuzey Yarımkürede görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır¹. *F.tularensis*, doğada oldukça yaygındır ve 250'den fazla hayvan türünden izole edilmiştir. Yabani tavşan, sincap, tarla faresi, su sıçanı ve kunduz gi-

bi küçük kemirici hayvanlar bakterinin doğal rezervuarı olarak kabul edilmektedir. Kan emen ektoparazitler ise bakterinin doğadaki devamlılığı ve insanlara bulaştırılmasında en önemli vektörlerdir¹⁻³. Hastalık, insanlara enfekte hayvanların dokuları veya vücut sıvılarının deri ve mukozayla direkt teması, artropod (kene, bit ve sinek) ısırığı, kontamine su veya gıdaların tüketilmesi veya enfekte aerosollerin solunmasıyla bulaşmaktadır⁴⁻⁶.

Kuzey Amerika, İskandinavya ve Japonya gibi tulareminin endemik olduğu bölgelerde enfekte hayvan ve kene teması en sık gözlenen bulaşma yolu iken, ülkemizde klorlanmamış içme suyu tüketilmesi ana bulaş yoludur^{2,5,6}. Ülkemizdeki olguların çoğu kontamine suların tüketilmesine bağlı olarak orofarengeal form ile seyreden olgulardır⁶. Düce'de 2000 yılında 22 olgunun tanımlandığı bir salgında kene teması olduğu düşünülen üç olgu dışında, ülkemizde kene kaynaklı tularemi konusunda herhangi bir veriye ulaşılamamıştır⁷. Bu raporda, Yozgat ilinde kene teması sonucu gelişen iki tularemi olgusu sunulmaktadır. Olgularımız, ülkemizde doğrulanmış kene kaynaklı ilk olgular olması nedeniyle, tularemili olgularda diğer bulaş yollarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yozgat ili Yerköy ilçesinin bir köyünde ikamet eden 33 yaşındaki kadın hasta, ateş ve koltuk altında gelişen şişlik nedeniyle 21.10.2010 tarihinde bölge hastanesi genel cerrahi polikliniğine başvurmuş ve piyodermi ön tanısıyla amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanmıştı. Ateşin daha da yükselmesi, koltuk altındaki şişliğin büyümesi ve ağrılı olması üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Hikayesinde dört gün önce (18.10.2010) bahçede çalışırken sağ omuzunda kan emen keneyi fark ederek tırnağıyla keneyi bütün olarak çekip çıkarttığını ve iki gün sonra da mevcut şikayetlerinin başladığı öğrenildi. Bölgemizde Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'nin varlığı ve tularemi salgınının yaşanması sebebiyle, hasta 22.10.2010 tarihinde tanı amacıyla hastaneye yatırıldı.

Kliniğe kabulünde; genel durumu orta, koopere, oryante ve halsiz görünümde olan olgunun, vücut ısı 38.4°C, kan basıncı (KB) 130/80 mmHg, kalp tepe atımı 104/dakika, sağ omuz bölgesinde kene ısırığına ait hiperemi (Resim 1a) ve sağ aksiller bölgede 2 x 2 cm boyutunda fluktuasyon vermeyen, sert, palpasyonla ağrılı lenfadenopati mevcuttu. Hastanın kan sayımında beyaz küre sayısı 9.7 K/ μ L (%64 PNL ve %27 lenfosit), trombosit sayısı 388 x 10³/ μ L (N: 150-300 x 10³/ μ L), hemoglobin (Hb) 9.8 g/dL ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 93 mm/saat olarak saptandı. Hastada, C-reaktif protein (CRP) 49.6 mg/L (N: 0-8 mg/L) yüksekliği dışında, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kreatin kinaz ve kanama profili normal sınırlarda bulundu. Hastanın klinik-laboratuvar özellikleri KKKA desteklememesine rağmen, bölgemizde endemik olması ve mevsimsel olarak uygunluk nedeniyle ayırıcı tanıda KKKA göz önünde bulunduruldu. Kan sayımı ve biyokimyasal testler ile günlük takibi yapılan olgudan alınan serum örnekleri KKKA ve tularemi açısından değerlendirilmek üzere Refik Saydam Hıfzısıhha Mer-



Resim 1. a) Sağ omuz bölgesinde kene skarı; **b)** Bacaklarda eritema nodozum şeklinde döküntüler; **c)** Ellerde eritema multiforme şeklinde döküntüler.

kezine gönderildi. Hastanın yüksek ateş şikayetinin dördüncü gününde her iki bacak ön yüzünde eritema nodozum ve ellerinde çift taraflı eritema multiforme benzeri deri döküntüleri gelişti (Resim 1b ve 1c).

25.10.2010 tarihinde alınan serum örneğinde KKKA ELISA IgM negatif olarak bildirildi. *F.tularensis* lipopolisakkaridine karşı gelişen özgül aglütininler, *F.tularensis* LVC (NCTC 10857) suşundan hazırlanmış safranin-O ile boyalı antijen kullanılarak mikroaglütinasyon testi (MAT) ile araştırıldı ve 1/160 titrede pozitiflik saptandı (temasın yedinci günü). MAT'ın düşük titrede pozitifliği nedeniyle, bölgemizde brusellozun yaygın olarak görülmesi ve *F.tularensis* ile çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle *Brucella* tüp aglütinasyon testi çalışıldı ve negatif olarak bulundu.

Öykü ve fizik inceleme bulguları da göz önünde bulundurularak hastada tularemi düşünüldü ve gentamisin tedavisi (5 mg/kg/gün, IV, üçe bölünerek, 10 gün) başlandı. Tedavinin ikinci gününde hastanın ateşi düştü; diğer yakınmaları ise tedavinin beşinci gününden sonra geriledi ve genel durumu düzeldi. Tedavi ile kene ısırık izi siyah bir eskar (tache-noire) oluşturmada 10. günde minimal skarla iyileşti. Bacak ve ellerdeki deri döküntülerinde ise tedavi ile belirgin bir gerileme gözlemlendi. Ancak antibiyotik tedavisine rağmen aksiller lenf nodunda büyüme ortaya çıktı. Ultrasonografi (USG) incelemesinde (02.11.2010); sağ aksiller bölgede hafif heterojen vasıfta reaktif lenf nodu ile heterojen hipoekoik nodüllerin izlendiği bildirildi. On günlük tedavi sonunda lenf nodunda küçülme olmaması, aksiller bölgede ağrı şikayetinin devam etmesi ve CRP ile ESH'de yüksekliğin devam etmesi nedeniyle hastaya 14 gün süreyle siprofloksasin (2 x 750 mg) tedavisi başlandı. Ayrıca, fluktuasyon veren lenf noduna ultrason eşliğinde cerrahi drenaj uygulandı. Alınan lenf nodu aspiratının kültüründe üreme olmamasına rağmen, 17 kDa membran proteinini kodlayan *tul4* genini hedefleyen konvansiyonel PCR ile *F.tularensis* DNA'sı saptandı⁸. *F.tularensis* dört alt türünün ayırımını sağlayan "Farklılık Bölgeleri 1-Regions of Difference (RD1)" hedef gen dizilerinin amplifikasyonu ile etkenin *F.tularensis* alt tür *holarctica* olduğu tespit edildi⁹.

Siprofloksasin tedavisinin sekizinci gününde (tedavinin 22. günü) tulareminin deri bulguları tamamen geriledi. Tedavinin sonunda yapılan USG incelemesinde; sağ aksiller fossada lobüle kontürlü lenf nodu ile multipl hipoekoik lenf nodları izlendi. Siprofloksasin tedavisiyle klinik ve laboratuvar bulguları (CRP ve ESH) normale dönen hastanın lenfadenopa-

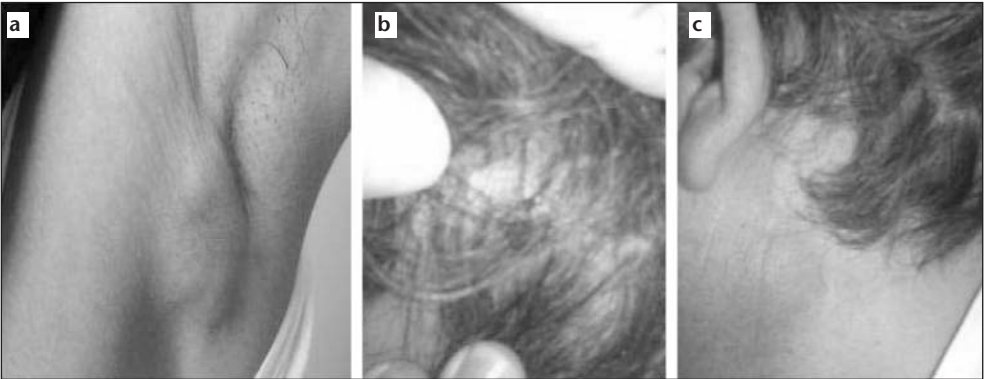
tilerde beklenen düzeyde gerileme olmaması nedeniyle poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Kene temasından bir ay sonra alınan ikinci serum örneğinde antikor titres 1/1280 olarak saptandı. Hasta USG ile düzenli takip edildi ve hastalığın başlangıcından üç ay sonra yapılan USG’de, 14 x 8 mm boyutunda bir adet nekroze regrese lenf nodu izlendi.

Olgu 2

Yozgat ili, Sarıkaya ilçesinin bir köyünde ikamet eden 18 yaşındaki erkek hasta, üç gündür devam eden ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı ve iştahsızlık yakınmaları ile 20.01.2011 tarihinde sağlık ocağına başvurmuş ve hastaya amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanmıştı. Tedaviye rağmen hastanın şikayetlerinin tam düzelmesi ve sol koltuk altında sert, bastırmakla ağrılı şişliğin ortaya çıkması üzerine 27.01.2011 tarihinde hastanemize başvurdu (Resim 2a).

Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, hayvancılıkla uğraştığı, bir hafta önce tarlada çalışırken başının sol-arka bölgesindeki saçlı derisinden bir kene kopardığı ve keneyi kap içerisinde sakladığı öğrenildi. İzlemi sırasında, yaygın kol ve bacak ağrıları, halsizlik ve yüksek ateş üzerine yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde; ateş 38.5°C, KB 130/85 mmHg, nabızı 94/dakika olup genel durumu iyi olarak değerlendirildi. Hastanın kene ısırığı bölgesinde 1 cm çapında, “tache-noire” ile uyumlu siyah kurutlu lezyon ve submandibüler bölgeye doğru uzanan kızarıklık ve lenfadenopati (LAP) ile uyumlu şişlik mevcuttu (Resim 2b ve 2c). Sol aksillada, 2 x 1 cm boyutunda fluktuasyon vermeyen, sert, palpasyonla ağrılı lenfadenopati dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Hasta tarafından çıkartılan kene dişi *Dermacentor* spp. olarak tanımlandı.

Hastanın kan sayımında lökosit 8.8 K/μl (%52.8 PNL, %37.9 lenfosit, %7.4 monosit), Hb 13.7 g/dl, trombosit 328 x 10³/μl ve ESH 37 mm/saat olarak saptandı. Laboratuvar incelemesinde; CRP (20 mg/L) yüksekliği dışında, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kreatin kinaz ve kanama profili normal sınırlarda bulundu. Hastaya uygulanan sol koltuk altı yüzeysel USG’de; sol aksillada heterojen ekojenitede, lobüle kon-



Resim 2. a) Sol aksiller lenfadenopati; b) Saçlı deride eskar (tache-noire); c) Kurutlu lezyona eşlik eden lenfadenopati.

türlü, solid lezyon ile hipoekoik (ortasında nekroz ile uyumlu anekoik alanlar içeren), oval yapılı LAP izlendiği rapor edildi. Ayrıca bu lezyonların çevresinde reaktif görünümde çok sayıda lenf nodu saptandı.

Öykü ve fizik inceleme bulguları da göz önünde bulundurularak hastada tularemi düşünüldü; serum örneği örneği Ulusal Tularemi Referans Tanı Laboratuvarına gönderildi. Hastanın serum örneğinde MAT ile 1/2560 titrede pozitiflik saptandı. Ülseroglandüler tularemi tanısı konulan hastaya 5 mg/kg/gün dozunda gentamisin tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde ateşi düştü ve beşinci günde iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, miyalji, artralji yakınmaları gerileyerek genel durumu düzeldi. Yapısal semptomlardaki düzelmeye karşın, LAP boyutunda yeterince gerileme olmaması ve akut faz reaktanlarının (CRP) yüksekliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Bu nedenle, 10 günlük gentamisin tedavisine ek olarak 14 gün süreyle siprofloksasin tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında saçlı derideki eskarda gerileme gözlemlendi. 09.02.2011 tarihindeki kontrol USG’de, sol aksillada en büyüğü 35 x 12 mm boyutlu, birkaç adet pake yapmış hipoekoik, oval lenfadenopati saptandı. LAP gerilemesi uzun zaman aldığı için fluktuasyon döneminde lenf nodu drenajı uygulandı. Antibiyotik tedavisi 24. güne tamamlanan hasta taburcu edildi. Hastanın üçüncü aydaki USG kontrolünde aksiller LAP’ın boyutunda yarı yarıya küçülme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Virülans, biyokimyasal özellikler ve coğrafi dağılımlarına göre dört alt türü olan *F.tularensis*’in, klinik ve epidemiyolojik açıdan en önemli alt türleri *tularensis* ve *holarctica*’dır^{1,4,5,9}. Kuzey Amerika’da görülen alt tür *tularensis* için yabani tavşanlar ve küçük kara kemiricilerinin ana konakçı olduğu, etkenin diğer türlere aktarılmasında ise keneler ve bazı sinek türlerinin rol oynadığı karasal döngü gerçekleşmektedir. Avrasya ve ülkemizde etken olan alt tür *holarctica*’da ise, tavşan ve su ile ilişkili kemiricilerin (kunduz, misk sıçanı ve sıçan) rezervuar olduğu su döngüsü görülmektedir^{1,6}. Ancak bu alt tür ile oluşan kene kaynaklı salgınlar da bildirilmiştir^{3-5,10-13}. *F.tularensis*’in eko-epidemiyolojisinde *Ixodidae* (sert keneler, mera keneleri) ailesindeki *Dermacentor*, *Ixodes*, *Haemophysalis* ve *Amblyomma* cinsine ait 14 tür vektör olarak önemlidir^{4,11-13}. Kuzey Amerika’da *D.variabilis* (köpek kenesi), *D.andersoni* (ağaç kenesi), *A.americanum* ve *I.persulcatus*’un, Avrasya’da ise *D.reticulatus*, *D.marginatus*, *I.ricinus*, *I.trianglicepe* ve *H.punctata*’nın insanlara *F.tularensis*’in bulaştırılmasında vektör olarak rol oynadığı bilinmektedir^{1-5,10-12}.

İlk olgumuzda kene temasının fark edilmesiyle kene hasta tarafından çıkartılmış ve atılmıştır. İkinci olguda ise hastanın kendisi tarafından çıkartılan kene bir kap içerisine alınarak saklanmıştır. Saçlı deri bölgesinden çıkartılan kene dişi *Dermacentor* spp. olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu ülkemizde kene kaynaklı tularemiye ait ilk doğrulanmış veridir. Ülkemizde *D.marginatus* özellikle İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesi olmak üzere tüm coğrafi bölgelerde yayılım göstermektedir^{14,15}. *D.marginatus*, sıklıkla yoğun çalılık arazi ve ağaçlarla kaplı yerlerde, çoğunlukla da meşe ve çam ağaçlarının altında bulunmaktadır. *F.tularensis*’in eko-epidemiyolojisinde önemli olan *D.marginatus*, *I.ricinus* ve *H.punctata* türlerinin ülkemizde tüm bölgelerde yayılım göstermesi ve son yıllardaki iklimsel de-

ğişikliklere bağlı olarak kemirici ve vektör popülasyonlarındaki değişimler, doğal hastalık odaklarında ve dolayısıyla tularemi olgu sayılarında artışa neden olabilir.

Tularemide klinik tablo; etkenin konağa giriş yoluna göre ülseroglandüler (bölgesel LAP ve kütanöz ülser), glandüler (ülseriz bölgesel LAP), oküloglandüler (konjunktivit ve preauriküler LAP), orofarengeal (stomatit, farenjit veya tonsillit ile servikal LAP), pnömönik (primer plöropulmoner hastalık) ya da tifoidal (erken lokalize belirti/bulgu olmaksızın ateşli hastalık) form olmak üzere altı ana formda sınıflandırılır^{1,2}. Kuzey Amerika, Orta/Kuzey Avrupa ülkeleri ve Japonya'da, enfekte vektör ısırığı veya kontamine hayvan ürünlerinin hasarlı deriye teması sonucu en sık ülseroglandüler/glandüler form görülmektedir⁴. Kene ısırığına bağlı olarak derideki inokülasyon bölgesinde birkaç gün içerisinde kırmızı, ağrılı papül oluşur ve ağrılı, çoğunlukla kabuklu ülser (eskar) dönüşür. Takiben klinik tabloya bölgesel LAP eklenir^{2,4,5}. İlk olgumuzda sağ omuz bölgesinde kenenin kan emdiği yerde ağrılı, kabuksuz eskar oluşumu gözlenmiştir. İkinci olgumuzda ise; kene temasından yaklaşık bir hafta sonra saçlı deride ağrılı, siyah bir eskar (tache-noire) ve takiben servikal bölgede üzeri eritemli ve ödemli LAP'lar gelişmiştir. Bununla birlikte aksiller bölgede gelişen LAP, hastanın kliniğe başvurmasının esas nedenidir.

Tularemi her mevsimde görülebilmesine karşın, kene ile ilişkili olanlar doğadaki aktivitelerin artmasına bağlı olarak yaz aylarında, kemiricilere bağlı enfeksiyonlar ise avcılık nedeniyle kış aylarında daha sık görülmektedir^{2,4,5}. Bulaş yolları nedeniyle; avcılar, tarımla uğraşanlar, ormanda çalışanlar, doğa tutkunları ve veteriner hekimler risk grubunda yer almaktadır^{1,4,5}. Kırsal bölgede tarımla uğraşan iki olgumuz da, açık alanda kene ile temas etmiştir. İlk olgumuzun kene ile teması ekim ayında, ikinci olgumuzun ise ocak ayında gerçekleşmiştir. *Ixodidae* ailesindeki kenelerin mevsimsel aktiviteleri coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte, *Dermacentor* türleri her mevsimde aktivite gösterebilmektedir¹⁵.

Tularemide, etkenin konağa giriş yolu ile ilişkili primer ve sistemik yayılım sonucu ortaya çıkan sekonder (tularemide) deri lezyonları görülebilir^{16,17}. Tulareminin tüm klinik formlarında özellikle difüz makülopapüler veya vezikülopapüler erüpsiyon olmak üzere püstül, eritema nodozum, eritema multiforme, akneiform lezyonlar veya ürtiker gibi deri döküntüleri gelişebilir. Tularemi olguların yaklaşık %35-43'ünde gözlenen sekonder deri lezyonları, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Genellikle hastalığın ilk iki haftası içinde ortaya çıkan ve 2-6 hafta kadar devam eden deri döküntüleri, özgül tedavi ile tamamen gerilemektedir^{1,2,4,16}. Bacaklarda eritema nodozum ve ellerde eritema multiforme benzeri deri döküntüleri gelişen birinci olgumuzda; tedavinin 22. gününde sekonder lezyonlar kaybolmuştur. Kene temaslı ikinci olgumuzda ise etkenin konağa giriş yerinde gelişen (primer lezyon) ağrılı, siyah kabuklu eskar, tedavinin ikinci haftasında gerilemiştir.

Tulareminin başlangıcı, gerek klinik belirti ve bulguları gerekse laboratuvar bulgularının özgül olmaması nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir^{1,2}. "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı ve Sürveyans Rehberi"nde tularemi ile uyumlu klinik bulguları olan olguda; klinik örneklerden *F.tularensis* izolasyonu ve/veya MAT'da

tek serum örneğinde yüksek titrede antikor varlığı ($\geq 1/160$) veya en az 10 gün arayla tekrarlanan serolojik incelemede antikor titresinde dört kat ve üzerinde artışı ile klinik tanı doğrulanmaktadır¹⁸. Olgularımızda, serolojik ve/veya PCR pozitifliği ile tularemi tanısı konulmuştur. İlk olgumuzda akut ve konvalesan serum örnekleri arasında serokonversiyon (sırasıyla, 1/160 ve 1/1280), ikinci olgumuzda ise tek örnekte yüksek (1/2560) titrede antikor varlığı saptanmıştır. İlk olgunun lenf nodu aspiratında PCR ile *F.tularensis* DNA'sı tespit edilmiş; alt tür saptamaya yönelik RD1 hedef bölgesinin amplifikasyonu ile de etkenin *F.tularensis* alt tür *holarctica* olduğu gösterilmiştir.

Genel olarak, hastalığın başlangıcındaki ilk hafta içerisinde uygun antibiyotik tedavisi verildiğinde lenf nodlarındaki şişlikler gerilemektedir. Her iki olgumuzun da, hastalığın ilk haftasında başlanan aminoglikozid tedavisi ile yapısal semptomlarında hızla düzelme gözlenmiş, ancak LAP'larda gerileme olmamıştır. Bu durum tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiş ve gentamisine ek olarak iki hafta süreyle siprofloksasin tedavisi uygulanmıştır. Olgularımızda siprofloksasin tedavisine olumlu yanıt alınmış; antibiyotiklere bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Son yıllarda ülkemizde görülme sıklığı giderek artan tularemi, Marmara ve Batı Karadeniz Bölgesinden, İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgesine doğru bir yayılım göstermektedir. Olgularımız, kene temasına bağlı olarak gelişen ve tanısı serolojik ve/veya moleküler olarak doğrulanmış ilk olgular olması nedeniyle önem arz etmektedir. Genellikle kontamine içme suyu tüketimiyle ilişkili olan tularemi olgularının yanı sıra, hastalığın endemik olduğu bölgelerde kene kaynaklı olgularının da görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Guidelines on Tularemia. WHO/CDS/EPR/2007.7. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf
2. Sjöstedt A. Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1105: 1-29.
3. Friend M. Tularemia, pp: 1-68. Circular 1297. 2006. U S Geological Survey, Reston, VA.
4. Hayes EB. Tularemia, pp: 207-17. In: Goodman LJ, Dennis DT, Sonenshine DE (eds), *Tickborne Infectious Diseases of Humans*. 2005, 1st ed. ASM Press, Washington, DC.
5. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(2): 289-311.
6. Kılıç S. *Francisella tularensis* ve Türkiye'de tularemi epidemiyolojisine genel bir bakış. *FLORA* 2010; 15(2): 37-58.
7. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. *Yonsei Med J* 2009; 50(1): 50-4.
8. Sjöstedt A, Kuoppa K, Johansson T, Sandström G. The 17 kDa lipoprotein and encoding gene of *Francisella tularensis* LVS are conserved in strains of *Francisella tularensis*. *Microb Pathog* 1992; 13(3): 243-9.
9. Broekhuijsen M, Larsson P, Johansson A, et al. Genome-wide DNA microarray analysis of *Francisella tularensis* strains demonstrate extensive genetic conservation within the species but identifies regions that are unique to the highly virulent *F.tularensis* subsp. *tularensis*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7):2924-31.
10. Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:350-5.

11. Mörner T. The ecology of tularaemia. Rev Sci Tech 1992; 11(4): 1123-30.
12. Hubalek Z, Tremf F, Halouzka J, Juricová Z, Hunady M, Janík V. Frequent isolation of *Francisella tularensis* from *Dermacentor reticulatus* ticks in an enzootic focus of tularemia. Med Vet Entomol 1996; 10(3): 241-6.
13. Hornik RB. Tularemia, pp: 787-802. In: Evans AS, Brachman PS (eds), Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. 1991, 2nd ed. Plenum Publishing Co., New York.
14. Aydın L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res 2007; 101(Suppl 2): S163-6.
15. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye keneleri ve vektörlükleri, s: 363-434. Özcel MA, Daldal N (ed), Arthropod Hastalıkları ve Vektörler. 1997, Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 13. İzmir.
16. Penn RL, *Francisella tularensis* (tularemia), pp: 2927-37. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
17. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. J Am Acad Dermatol 2003; 49(3): 363-92.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi. 2004, Ankara.