

Orta Anadolu Kaynaklı Tularemi Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Tularemia Cases Originated from Central Anatolia, Turkey

Esragül AKINCI¹, Fatmanur ÜLGİN¹, Selçuk KILIÇ², Sevim YILMAZ¹, SümeYYe YILDIZ¹,
Burcu ÖZDEMİR¹, Deniz ALIRAVCI¹, Bekir ÇELEBİ², Selim Sırrı EREN¹, Ayşe BUT¹,
Pınar ÖNGÜRÜ¹, M. Arzu YETKİN¹, Hürrem BODUR¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

¹ Ankara Numune Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

² Refik Saydam Hıfızssıhha 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.

Geliş Tarihi (Received): 22.02.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 21.07.2011

ABSTRACT

Tularemia is an infection caused by *Francisella tularensis* with a worldwide distribution and diverse clinical manifestations. In recent years, tularemia cases are increasing in Turkey, with a special attention to Marmara, western Blacksea and Central Anatolia regions. The aim of this study was to evaluate tularemia cases admitted to our hospital during an outbreak emerged at Central Anatolia between December 2009 and September 2010, making a point for the disease. A total of 32 patients (17 female, 15 male; age range: 15-80 years, mean age: 41 ± 16 years) with fever, sore throat, cervical mass and failure to respond to beta-lactam antibiotics, were followed up with the preliminary diagnosis of tularemia. The diagnosis was confirmed by specific laboratory tests. Serum samples were obtained from 25 patients and in 17 (68%) of them microagglutination test yielded positive result ($\geq 1/160$) in their first serum samples. All of the 8 patients who had negative results in their first samples ($< 1/160$), revealed seroconversion in their second samples. In 10 (91%) of the 11 patients from whom lymph node aspirates were obtained, PCR performed with species specific (*tul4*) primers yielded positivity and subspecies differentiation done by RD1 primers identified the agent as *F.tularensis* subspecies *holarctica*. *F.tularensis* growth was not detected in the cultures of lymph aspirates and/or throat swabs of the cases ($n=16$). All the patients had oropharyngeal tularemia and eight of them also had oculoglandular form. The mean duration of the symptoms were 25.6 ± 17.2 (2-60) days. They had a history of oral intake of contaminated water. Cervical or submandibular lymphadenopathy were detected in all patients. One patient had cervical abscess and the other one had erythema nodosum. Elevated sedimentation rate was found in 26 (81.3%) patients and elevated CRP in 24 (75%) patients. Spontaneous drainage was detected in nine cases during follow-up. Lymph node aspiration was performed in patients when fluctuation was detected. Streptomycin 2 g/day for 10 days was given to 21 patients and doxycycline 2 x 100 mg for 14 days was given to 11 patients. Twelve (37.5%) patients received further antibiotic treatment since they failed to respond to the first therapy. Of the patients, 21 recovered completely and two patients had lymph node excision. No

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Esragül Akıncı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 508 4841, **E-posta (E-mail):** esragulakinci@gmail.com

severe complications were observed. The patients who applied to the hospital within 10 days of the initiation of the symptoms were treated successfully, while the others that applied later were not. In conclusion, tularemia which is an endemic disease in Turkey, should be kept in mind in patients with fever, sore throat and lymphadenopathy.

Key words: *Tularemia; outbreak; Francisella tularensis; oropharyngeal tularemia; lymphadenopathy; Turkey.*

Sayın Editör,

Tularemia, primer olarak Kuzey Yarımküre’de görülen, *Francisella tularensis*’in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır¹. Türkiye’de ilk tularemia epidemisi 1936 yılında Lüleburgaz askeri garnizonunda ortaya çıkmış, daha sonra değişik zamanlarda farklı bölgelerde epidemiler tespit edilmiştir^{2,3}. Bu çalışmada, Aralık 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında Orta Anadolu’da ortaya çıkan tularemia salgını sırasında kliniğimize başvuran hastalara ait veriler değerlendirilmiştir. Tularemia ile uyumlu klinik bulguları olanlara “şüpheli olgu” tanısı ve şüpheli olgulara “kesin tularemia olgusu” tanısı, T.C. Sağlık Bakanlığı Standart Tanı ve Sürveyans Rehberindeki kriterlere göre konulmuştur⁴. Hastaların boğaz sürüntüsü ve lenf nodu aspiratı örneklerinin kültürü; lenf aspiratı örneklerinde “in-house” polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); serum örneklerinde ise mikroaglutinasyon testi (MAT), Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Tularemia Referans Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Serum örneğinin alınmasına onay vermeyen yedi hasta, epidemiyolojik ve klinik bulguların varlığı ile şüpheli olgu olarak kabul edilmiştir.

Çalışma süresince kliniğimizde 32 hasta (17 kadın, 15 erkek; yaş aralığı: 15-80 yıl, ortalama yaş: 41 ± 16 yıl) tularemia tanısıyla takip edilmiştir. Hastalık, tüm olgularda orofarengeal form; 8 hastada ise ek olarak oküloglandüler form ile seyretmiştir. Semptomların ortalama süresi 2-60 (25.6 ± 17.2) gün arasında değişmektedir. Hastaların 14’ü Ankara, 10’u Kırşehir, ikişer hasta olmak üzere Çankırı, Çorum, Hakkari ve Bolu ve birer hasta olmak üzere Kızılcahamam, Çankırı ve Yozgat’tan başvurmuştur. Ankara/Bala’da çıkan salgın nedeniyle başvuran 14 hastada şebeke ve çeşme suyu, diğer hastalarda ise kaynak suyu kullanma öyküsü mevcuttur. Avcılık ve av eti yeme gibi riskli davranışlar hiçbir hastada tespit edilmemiştir. Klinik bulgular değerlendirildiğinde; 30 (%94) hastada ateş, 23 (%72) hastada boğaz ağrısı, 8 (%25) hastada gözde kızarıklık ve göz çevresinde şişlik saptanmış; fizik muayenede 21 hastada tonsillofarenjit ve üç hastada konjunktivit ve periorbital ödem tespit edilmiştir. Hastaların tümünde boyunda şişlik mevcut olup, çekilen boyun ultrasonografisinde 18 (%56.3) hastada unilateral servikal lenfadenopati (LAP), 14 (%43.8)’ünde unilateral submandibuler LAP, ikişer hastada da (%6.3) bilateral servikal LAP ve bilateral submandibuler LAP saptanmıştır. Bir hastada boyunda apse ve başka bir hastada eritema nodozum mevcuttur. İzlem sırasında dokuz hastada spontan drenaj gelişmiş; fluktuasyon veren hastalardan aspirasyon ile lenf nodu drenajı yapılmıştır. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; hastaların 26 (%81.3)’sında yüksek sedimentasyon değeri (> 20 mm/saat; ortalama 51.3 ± 28); 24 (%75)’ünde yüksek CRP düzeyi (> 1 mg/dl; ortalama 3.2 ± 3.1) ve 9 (%28)’unda lökositoz (> 10.500/mm³) tespit edilmiştir. Serolojik olarak test edilen 25 hastanın 17 (%68)’sinin ilk serum örneğinde MAT pozitif (≥ 1/160) bulunmuş; ilk serumda MAT ile negatif (< 1/160) sonuç alınan sekiz hastanın tümünde ikinci serum örneğinde serokonversiyon saptanmıştır. Bu şekilde, serum örneği alınabilen 25 hastanın hepsinde tularemia tanısı serolojik olarak desteklenmiştir. Lenf aspiratı örneği alınan 11 hastanın 10 (%91)’unda cinse özgül (*tul4*) primerler ile yapılan PCR sonunda pozitiflik tespit edilmiş; RD1 primerleri ile yapılan alt tür ayırımı sonunda ise etkenin *F.tularensis* alt tür *holarctica* olduğu belirlenmiştir. Olguların (n= 16) lenf aspiratı ve/veya boğaz sürüntüsü örneklerinden yapılan kültürlerde *F.tularensis* üremesi gözlenmemiştir.

Antimikrobiyal tedavi olarak; 21 hastaya streptomisin (2 g/gün, 10 gün), 11 hastaya doksisisiklin (2 x 100 mg, 14 gün) verilmiştir. Hastaların 12 (%37.5)’si, ilk tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle ikinci kez tedavi almıştır. İkinci tedaviyi alan üç hastada yine yanıt alınamamış, ancak 14 günlük siprofloksasin (2 x 500 mg) tedavisinden sonra klinik bulgular gerilemiştir. Hastaların 21’inde klinik tamamen düzelmiş, iki hastaya lenf nodu eksizyonu yapılmış, diğer hastalara ulaşılamadığı için prognoz ile ilgili bilgi alınamamıştır. Takiplerde, bir hastada lezyon yerinde skar gelişimi dışında komplikasyon olmamıştır. Şikayetleri

başladıktan sonra 10 gün içerisinde başvuran hastalar antibiyotik tedavisine yanıt verirken, 10 günden sonra başvuran hastalarda ilk tedaviye yanıt alınamayıp ikinci kez tedavi uygulanmıştır.

Ülkemizde endemik olan tularemi, 2005 yılından beri bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır. Yıllar içinde olgu sayısı giderek artmakta olup, 2010 yılı içinde 1165 olgu bildirilmiştir^{2,5}. Bu artışın olası nedenleri arasında; hastalığa karşı hekimlerin ilgisinin artması, insan aktivitelerinde ve ekolojik dengelerdeki değişiklik ya da laboratuvar tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayılabilir. Yakın zamana kadar çoğunlukla Marmara ve Batı Karadeniz Bölgesinde görülürken, 2005 yılından sonra Orta Anadolu'dan artan sayıda olgu bildirilmeye başlanmıştır. Yaban hayatında ve vektör popülasyonundaki değişikliklerin bu sonucu doğurmuş olabileceği düşünülmektedir^{2,5}. Ülkemizdeki epidemilerin büyük çoğunluğu su kaynaklıdır ve en yaygın görülen klinik formu orofarengeal tularemidir^{2,5-10}. Az sayıda olguda oküloglandüller ve orofarengeal formun birlikte olduğu bildirilmiştir^{8,11}. Serolojik tanıda en duyarlı yöntem MAT olmakla birlikte, erken dönemde sonuç verebilmesi ve tiplendirme yapılabilmesi nedeniyle günümüzde moleküler yöntemler (PCR) ön plana çıkmıştır^{2,12}. Tedavinin başarısında erken ve uygun antibiyotik başlanması oldukça önemlidir. Geç başlanılan tedavinin başarısı düşüktür ve çoğu olguda lenf nodu eksizyonu ya da drenajı gerekmektedir^{6,8,13}. Ülkemizde endemik olmasına rağmen başlangıçta sıklıkla tularemi tanısı atlanmakta ve komplikasyonlar gelişmektedir. Bu çalışmada da, hastaların çoğunda ilk başvuru sağlık merkezinde üst solunum yolu enfeksiyonu düşünülerek özgül olmayan tedavi verilmiş ve sonuç alınmayınca ileri bir merkeze sevk edilmiştir. Sonuç olarak, endemik bölgelerde ateş, boğaz ağrısı ve boynunda şişlik şikayetleri ile başvuran hastalarda tularemi mutlaka akla gelmelidir. Özellikle beta-laktamlara yanıt vermeyen tonsillofarenjit öyküsünün, tularemi tanısı için iyi bir ipucu olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia), pp: 2927-37. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Kilic S. A general overview of *Francisella tularensis* and the epidemiology of tularemia in Turkey. FLORA 2010; 15(2): 37-58.
3. Helvacı S. Tularemi, s: 990-5. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Süveyans ve Laboratuvar Rehberi. 2004, Ankara.
5. Kılıç S. Türkiye'de tulareminin güncel durumu. XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 07-11 Kasım 2010, Girne, Kıbrıs. Program ve Bildiri Kitabı, s: 62-3.
6. 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.
7. 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.
8. Celebi G, Baruonu F, Ayoglu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect Dis 2006; 59(4): 229-34.
9. 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.
10. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. Jpn J Infect Dis 2007; 60(1): 51-2.
11. Oztoprak N, Celebi, Alpay A, Keskin AS, Kozluca Y. Oculoglandular and oropharyngeal tularemia: a case report and review of the literature. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2009; 26(4): 346-50.
12. Çelebi B. Tularemi: Laboratuvar tanısı. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 01-02 Kasım 2010, Ankara. Available from: <http://www.tvhb.org.tr/wp-content/uploads/2010/11/bekir-çelebi.ppt>
13. Oztoprak N, Celebi G, Hekimoglu K, Kalaycioglu B. N, Evaluation of cervical computed tomography findings in oropharyngeal tularaemia. Scand J Infect Dis 2008; 40(10): 811-4.