

Van İli ve Çevresinde Risk Altındaki İnsan ve Hayvan Gruplarında Tularemi Seroprevalansı*

Seroprevalence of Tularemia in Risk Groups of Humans and Animals in Van, East of Turkey

Yasemin BAYRAM¹, Ayşe ÖZKAÇMAZ², Mehmet PARLAK¹, Yıldırım BAŞBUĞAN³, Selçuk KILIÇ⁴, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

¹Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Van, Turkey.

²Bitlis Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bitlis.

²Bitlis State Hospital, Microbiology Laboratory, Bitlis, Turkey.

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Van

³Yuzuncu Yil University Veterinary Faculty, Department of Internal Medicine, Van, Turkey.

⁴Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bakteriyel Zoonozlar Referans Araştırma Laboratuvarı, Ankara.

⁴Public Health Agency of Turkey, Bacterial Zoonoses Reference Research Laboratory, Ankara, Turkey.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı (BAPB)
Fonu tarafından 2012-TF-U008 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Geliş Tarihi (Received): 08.05.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.07.2015

ÖZ

Tularemi, son yıllarda Türkiye'de yeniden önem kazanan zoonotik bir enfeksiyondur. Bu çalışmada, bölgemizde *F.tularensis* açısından risk oluşturabilecek kırsal alanda yaşayan insanlar ve bu insanlara ait evcil hayvanlarda tularemi seroprevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ocak-Temmuz 2012 tarihleri arasında Van merkezi ve bağlı bulunan yerleşim merkezlerinde yaşayan kişiler ve bu kişilere ait hayvanlar dâhil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, prevalansı bilinen bir olayda küme örnekleme yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve kesitsel tipte epidemiyolojik bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmaya alınacak bireylerin belirlenmesinde orantılı rastgele örneklem yöntemi kullanılmıştır. Buna göre, gönüllü 495 kişi (343 kadın, 152 erkek; yaş aralığı: 18-79 yıl, ortalama yaş: 40.61) ve bu kişilere ait 171 hayvandan (40 sığır, 124 koyun ve 7 keçi) alınan serum örneklerinde tularemi antikorlarının varlığı, safranin O ile boyalı *F.tularensis* antijeni (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu) kullanılarak mikroaglutinasyon yöntemi ile araştırılmıştır. *Brucella* spp. ile oluşabilecek çapraz reaksiyonların varlığını araştırmak için, pozitif bulunan örneklerde brusella mikroaglutinasyon testi uygulanmıştır. İnsan serumlarının %11.9'u (59/495), hayvan serumlarının ise %44'ünde (76/171) tularemi mikroaglutinasyon testi ile $\geq 1/20$ titrelerde pozitiflik saptanmıştır. Pozitif insan serumlarının %69.5'inde (41/59) ve hayvan serumlarının %78.9'unda (60/76) brusella titreleri, tularemi titrelerine eşit veya daha yüksek bulunmuş;

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Mehmet Parlak, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 65200, Van, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 432 216 4711, **E-posta (E-mail):** mehmetparlak65@hotmail.com

bu örnekler çapraz reaktif olarak değerlendirilmiştir. Bu örneklerin değerlendirme dışı bırakılmasıyla, *F.tularensis* seropozitifliği insanlarda %3.6 (18/495), hayvanlarda ise %9.4 (16/171) olarak hesaplanmıştır. Pozitifliğin saptandığı 16 hayvanın 12'si koyun, üçü sığır ve biri de keçidir. Alınan örnek sayılarına göre, seropozitiflik açısından hayvan türleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Böcek ısırığı, kene ısırığı, fare teması, av hayvanı (tavşan) eti yenmesi ve ev içi hayvan besleme (kedi) gibi risk faktörlerine maruziyetler arasında tularemi seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). İnsanlarda saptanan seroprevalans, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer olmakla birlikte, hayvanlarda saptanan oranın, ülkemizde kısıtlı sayıda yapılmış olan çalışmalarla kıyaslandığında yüksek olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak, hastalığın yayılımının önlenmesinde risk faktörleri açısından gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: *Francisella tularensis*; insan; hayvan; seroprevalans; tularemi.

ABSTRACT

Tularemia has become a re-emerging zoonotic disease in Turkey recently. The aims of this study were to determine the seroprevalence of tularemia in humans and their animals living in rural risky areas of our region and to investigate the risk factors. Between January and July 2012, people living in rural areas of Van province (located at eastern part of Turkey) and their domestic animals were included in the study. The sample size was determined by using cluster sampling method like in an event with known prevalence and planned as a cross-sectional epidemiological study. Proportional random sampling method was used to determine which individuals will be included in the study. Presence of tularemia antibodies in the sera of a total 495 voluntary persons (343 female, 152 male; age range: 18-79 years, mean age: 40.61) and their 171 animals (40 cattle, 124 sheep and 7 goats) were screened by microagglutination test using safranin O-stained *F.tularensis* antigen (Public Health Agency of Turkey). For the evaluation of cross-reactivity between *Brucella* spp., tularemia positive serum samples were also tested with brucella microagglutination test. Among human and animal samples, 11.9% (59/495) and 44% (76/171) yielded positive results with the titers of $\geq 1:20$ in *F.tularensis* microagglutination test, respectively. However, 69.5% (41/59) of human sera and 78.9% (60/76) of animal sera demonstrated equal or higher titers in the brucella test, so those sera were considered as cross-reactive. After exclusion of these sera, the seroprevalence for *F.tularensis* were calculated as 3.6% (18/495) for humans and 9.4% (16/171) for animals. Among the 16 animals with positive results, 12 were sheep, three were cattle and one was goat. The difference between seropositivity rates among the domestic animal species was not statistically significant ($p > 0.05$). In addition, no statistically significant differences were found between risk factors including insect bite, tick bite, contact with rodents, eating the meat of hunted animals (rabbit), having pet (cat) in home ($p > 0.05$). In this study, the rate of tularemia seropositivity among humans was similar to the results of previous studies which were performed in our country; however the seropositivity rate of tularemia among domestic animals in our study was higher than the results of a few studies which were conducted on domestic animals. In conclusion, preventive procedures and precautions must be taken into consideration to control the transmission of the infection.

Keywords: *Francisella tularensis*; human; animal; seroprevalence; tularemia.

GİRİŞ

Francisella cinsi bakterilerin neden olduğu tularemi, özellikle kuzey yarım kürede insan ve hayvanları geniş çapta etkileyen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır¹. Hastalık, insanlara enfekte hayvanlar ile doğrudan temas, kontamine su veya gıdaların alınması, arthropodların (sivrisinek, kene vb.) ısırması, enfekte toz veya aerosollerin solunması yoluyla

bulaşmaktadır. Virülansının yüksek olması nedeniyle, bu bakteri biyolojik savaş ajanları içerisinde yer almaktadır. Bakteri sağlam deriye penetre olabilme yeteneğine sahip olmasına rağmen, genel görüş bakterinin derideki gözle görülmeyen küçük sıyrıklardan vücuda girdiği yönündedir. Diğer giriş yolları; konjonktiva gibi mukoz membranlar, gastrointestinal sistem ve solunum sistemidir². Tularemi, ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, pnömonik, tifoid, orofarengeal form olmak üzere altı klinik formda kendini göstermektedir. Enfeksiyon bazen subklinik seyir gösterip, tanısı antikor pozitifliği ile konmaktadır. Ülkemizde su kaynaklı bulaşlara sık rastlanması nedeniyle, hastalık genelde orofarengeal formda karşımıza çıkmaktadır³.

Tularemi tavşan ve kemiriciler başta olmak üzere 200'den fazla evcil ve yabani hayvanı etkileyebilir². Evcil hayvanlardan koyunlar, diğer türlere oranla hastalığa en duyarlı olan hayvanlardır. Sığırlarda, etkene karşı değişen titrelere oranla tularemi antikorları tespit edilmesine karşın, klinik enfeksiyon gösterilmemiştir. Sığırlar, tularemi enfeksiyonuna karşı diğer evcil hayvanlara göre oldukça dirençli kabul edilirler⁴. Tularemi hastalığının tanısı, anamnez, şüpheli klinik bulguların varlığı, klinik örneklerden etkenin izolasyonu, serolojik yöntemlerle antijen veya antikor varlığının gösterilmesi ve genetik yapının moleküler yöntemlerle belirlenmesiyle konulmaktadır⁵. Klinik örneklerden *F.tularensis*'in üretilmesi, tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir⁶. Hasta serumunda etkene karşı gelişen antikorların veya akut evrede bakteriye ait antijenlerin serolojik yöntemlerle araştırılması, tanıda en sık kullanılan ve uygulaması kolay yöntemlerdendir⁷.

F.tularensis, son yıllarda Türkiye'de yeniden önem kazanan zoonotik bir enfeksiyon olmuştur. Hastalığın bölgemizde insanları ne derecede tehdit ettiği, hastalara nasıl bulaştığı, risk faktörlerine maruz kalan toplumlarda seropozitiflik oranının ne olduğu konusunda veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, *F.tularensis* açısından risk oluşturabilecek kırsal alanda yaşayan insanlar ve bu insanlara ait evcil hayvanlarda tularemi seropozitifliğinin belirlenmesi ve ayrıca önlenilebilir risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Ocak 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında Van merkezi ve bağlı bulunan yerleşim merkezlerinde yaşayan kişiler ve bu ailelere ait hayvanlar üzerinde yürütüldü. Bu süre içerisinde tularemi olgusu bildirilmiş köyler, bu köylerin çevresindeki yakın köyler ve bu köylerle ilişkisi olmayan uzak köylerde yaşayan gönüllü insanlar ve sahipleri tarafından kan alınmasına izin verilen hayvanlardan (sığır, koyun, keçi) kan örnekleri alındı. Türkiye'de daha çok su kaynaklı bulaşa bağlı orofarengeal tularemi olguları görüldüğü için, klorlanmamış su kullanımı risk faktörü olarak görüldüğünden özellikle bu köyler tercih edildi. Çalışmaya katılan gönüllü kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı ve sonra katılımcılar için tularemi anket formu düzenlendi.

Anket Formu

Örnek vermeyi kabul eden kişilerden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, av hayvanı yeme hikâyesi, ölü veya canlı fare ile temas, kemirici idrar veya dışkısı ile karşılaşma, kemirici hayvan ölüsü görme, böcek ısırığı, çevreden su içme, hayvan besleme ve beslenen hayvanlarda ölüm gözlenip gözlenmediği konusunda anket uygulandı.

Örneklem Seçimi

Örneklem büyüklüğü, prevalansı bilinen bir olayda küme örnekleme yöntemi kullanılarak belirlendi ve kesitsel tipte epidemiyolojik bir araştırma olarak planlandı. Ülkemizde sağlıklı kişilerde bildirilen tularemi seropozitifliğinin %0.3-20.9 olduğu bilgisi doğrultusunda, ortalama değer olarak %10 kabul edildi⁸⁻¹⁰. Örneklem büyüklüğü; %95 güven doğruluk oranı, %10 prevalans ve %3 (d= 0.03) yanılma payı kabul edilerek 384 olarak hesaplandı. Saha çalışması, hedeflenen örneklem büyüklüğünün daha üzerinde olarak 495 örnek üzerinde yürütüldü. Örneklem büyüklüğü belirlendikten sonra çalışma kapsamına alınacak bireylerin belirlenmesinde orantılı rastgele örneklem yöntemi kullanıldı.

Hayvan Örneklerinin Alımı

Çalışmaya katılan ve hayvanlarından kan alınmasına izin veren toplam 66 farklı ailenin hayvanlarından, hayvan hakları korunmak suretiyle 171 serum örneği toplandı. Üç ailede farklı (koyun + keçi) hayvan cinslerinden, diğer ailelerin ise tek cins hayvanından kan alındı.

Örneklerin Toplanması

Gönüllü insanlardan ve bazı gönüllülere ait hayvanlardan (inek, koyun, keçi), deri antiseptisi yapılarak jelli tüplere 5'er ml venöz kan alındı ve uygun kan taşıma kaplarında, kısa sürede mikrobiyoloji laboratuvarına nakledildi. Her bir kan örneğinin serumu, 4000 devir/dk hızla 10 dakika soğutmali santifüj yapılarak ayrıldı. Elde edilen serumlar iki farklı ependorf tüpüne aktarılarak çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı.

Örneklerin Analizi

Serumda tularemi antikorlarının varlığı, safranin O ile boyalı tularemi antijeni (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara) kullanılarak mikroaglütinasyon yöntemi ile araştırıldı. Önce 1/20'lik dilüsyonda tüm serum örnekleri tularemi antikoruna açısından tarandı; pozitif bulunan örnekler sulandırılarak daha yüksek titrelerde çalışıldı. Ayrıca *Brucella* spp. tarafından oluşabilecek çapraz reaksiyonların varlığını araştırmak için, pozitif bulunan örnekler brusella antijeni (Spinreact, İspanya) kullanılarak, *Brucella* mikroaglütinasyon testi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden, sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler bakımından yapılan oran karşılaştırmalarında Z testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için Minitab (ver. 14) istatistik paket programı kullanıldı.

Etik Kurul Onayı

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.08.2012 tarih 08 no'lu etik kurul kararı ile çalışmaya başlandı. Ayrıca Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02.01.2014 tarih 2014/01 sayılı kararı ile proje kesin sonuç raporu onaylandı.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışmaya, 343'ü kadın (%69.3), 152'si erkek (%30.7) olmak üzere toplam 495 kişi dâhil edilmiştir. Çalışma, onam formu vermeyi kabul eden gönüllü kişiler üzerinde yürütüldüğü için, kadın olgu sayısı daha yüksek olmuştur. Kadın olguların yaş ortalaması 39.14 yıl (aralık: 18-93, SS: 15.41), erkek olguların ise 40.61 yıl (aralık: 18-79, SS: 15.86) olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak her iki cinsiyet benzer olarak bulunmuştur ($p > 0.334$). Hayvanlardan alınan toplam 171 örneğin dağılımı ise; 40 (%23.4) sığır, 124 (%72.5) koyun ve 7 (%4.1) keçi olacak şekildedir.

İnsanlarda Mikroaglütinasyon Testi (MAT) Sonuçları

MAT çalışılan toplam 495 insan örneğinin 59'u (%11.9) 1/20 ve daha yüksek titrede pozitiflik vermiştir. Pozitif örneklerin 41'inin (%69.5) brusella MAT titreleri, tularemi MAT titrelerine eşit veya daha yüksek bulunduğundan, bu örnekler muhtemel bruselloz lehine yorumlanmıştır. Brusella MAT titreleri, tularemi MAT titrelerinden daha düşük bulunan 4 (%6.8) örnek, muhtemel tularemi lehine yorumlanmıştır. Brusella antijeni ile hiçbir şekilde çapraz reaksiyon vermeyen toplam 14 (%23.7) örnek ise, tularemi açısından pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu 14 kişinin ayrıntılı sorgusunda 3'ünün daha önce tularemi tanısı aldığı ve tedavi gördüğü belirlenmiştir. İnsanlarda tularemi seropozitifliği, *F.tularensis* seropozitif ve muhtemel *F.tularensis* seropozitif olarak belirlenen kişiler birlikte değerlendirildiğinde, 18/495 (%3.6) oranında tespit edilmiştir. İnsan serum örneklerinde tularemi ve brusella MAT titreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Yerleşim yerleri arasında insan tularemi seropozitifliği açısından sadece Gürpınar ve Gevaş ilçeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p < 0.046$), diğer yerleşim yerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sorgulanan 495 kişinin 119'u fare teması bildirmekle birlikte, tüm bireyler ev içi veya çevresinde fare varlığını bildirmişlerdir. İstatistiksel açıdan böcek ısırığı, kene ısırığı, fare teması ve ev içi hayvan besleme (kedi) gibi risk faktörlerine maruziyetler arasında tularemi seropozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Tularemi açısından seropozitif saptanan 18 kişinin 3'ü av hayvanı (tavşan eti) yediklerini bildirmişlerdir. Av hayvanı (tavşan eti) yiyen ve yemeyen örnekler arasında tularemi seropozitifliği açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Hayvanlarda MAT Sonuçları

Çalışmaya dâhil edilen 171 hayvan serumunun 76'sında (%44) tularemi MAT titreleri 1/20 ve daha yüksek titlerde pozitif bulunmuştur. Pozitif örneklerin 60'ı (%78.9) brusella MAT titreleri, tularemi MAT titrelerine eşit veya daha yüksek bulunduğu için sonuçlar muhtemel bruselloz lehine yorumlanmıştır. Örneklerin 11'i (%14.5), brusella antijeni ile hiç çapraz reaksiyon vermediği için tularemi olarak; 5'inin (%6.6) de tularemi titresini brusella titresinden daha yüksek olduğu için muhtemel tularemi olarak yorumlanmıştır. Sonuçta 171 örneğin 16'sı (%9.4) tularemi hastalığı açısından seropozitif olarak

Tablo I. İnsan Serum Örneklerinde Tularemi ve Brusella Mikroaglutinasyon Titreleri

Mikroaglutinasyon testi sonuçları	<i>F.tularensis</i> titresi	<i>Brucella</i> titresi	Örnek sayısı	Toplam (%)
<i>F.tularensis</i> seropozitif	1/20	Negatif	7	14 (23.7)
	1/40	Negatif	1	
	1/80	Negatif	2	
	1/160	Negatif	1	
	1/320	Negatif	2	
	1/640	Negatif	1	
Muhtemel <i>F.tularensis</i> seropozitif	1/40	1/20	1	4 (6.8)
	1/160	1/20	2	
	1/320	1/20	1	
Muhtemel brusella seropozitif	1/20	1/20	21	41 (69.5)
	1/20	1/40	13	
	1/20	1/80	2	
	1/20	1/160	1	
	1/20	1/320	2	
	1/40	1/40	2	

kabul edilmiştir. Bu 16 örneğin 12'sinin koyun, 3'ünün sığır ve bir tanesinin de keçiye ait olduğu tespit edilmiştir. Alınan örnek sayılarına göre, seropozitiflik açısından hayvan türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hayvan serum örneklerinde tularemi ve brusella MAT titreleri Tablo II'de verilmiştir.

Tularemi seropozitifliği açısından, hayvanların yerleşim yerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca, tularemi seropozitif hayvana sahip olan hiçbir kişide tularemi seropozitifliğine rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Tularemi, özellikle kuzey yarım kürede (30° ve 50° enlemler arasında) Kuzey Amerika'nın birçok kesimlerinde, Asya'da, Orta ve Kuzey Avrupa'da özellikle İskandinav ülkelerinde genellikle sporadik olgular şeklinde görülmekte, zaman zaman da epidemiler yapmaktadır. Güney yarım kürede ise nadirdir¹¹. Tularemi Amerika kıtasında Kanada, Meksika ve ABD'nin hemen tüm eyaletlerinden yıllık ortalama bir milyonda 0.5-5 insidansında bildirilmektedir. Avrupa'da, eski Sovyetler Birliği'nde (SSCB) II. Dünya Savaşı'ndan sonra 100.000/yıldan fazla olgu görülmekte iken son yıllarda yılda 100 olgudan az görülmektedir¹². Avrupa'da tularemi İzlanda, Portekiz, Biranya adaları dışındaki tüm ülkelerden bildirilmiştir. Orta ve Güney Avrupa'dan özellikle tavşan ve hamster gibi hayvanlardan doğrudan temas ile bulaşın yanında, kene kaynaklı ve kontamine olmuş gıda ve su kaynaklı bulaşlar da bildirilmiştir².

Tablo II. Hayvan Serum Örneklerinde Tularemi ve *Brucella* Mikroaglutinasyon Titreleri

Mikroaglutinasyon testi sonuçları	<i>F.tularensis</i> titresi	<i>Brucella</i> titresi	Örnek sayısı	Toplam (%)
<i>F.tularensis</i> seropozitif	1/20	Negatif	4	11 (14.7)
	1/40	Negatif	5	
	1/80	Negatif	2	
Muhtemel <i>F.tularensis</i> seropozitif	1/40	1/20	4	5 (6.7)
	1/320	1/20	1	
Muhtemel <i>brucella</i> seropozitif	1/20	1/20	36	60 (78.6)
	1/20	1/40	6	
	1/20	1/80	8	
	1/20	1/160	1	
	1/40	1/40	5	
	1/40	1/80	2	
	1/40	1/160	2	

Ülkemizde ilk tularemi olguları 1936 yılında Lüleburgaz'da saptanmış olup, sonraki yıllarda değişik bölgelerden sporadik olgular ve küçük noktasal salgınlar şeklinde tularemi olguları bildirilmiştir¹³. Türkiye'de 1936-1953 yılları arasında 374 olgu, 1988-2005 yılları arasında ise 1080 olgu bildirilmiştir. 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmasıyla da 2005-2013 yılları arasında bildirilen olgu sayısı 5200'e yükselmiştir. Olguların sıklıkla İç Anadolu, Karadeniz ve Marmara Bölgelerinden bildirildiği görülmektedir. Tanı almış tularemi olgularının hastalıkla ilişkili riskli aktiviteleri daha ziyade erişkinler için geçerli olduğundan, sıklıkla 30-64 yaş arasındaki bireylerde tespit edilmiştir. Ayrıca kadınların evde kontamine gıda, su ve etken için rezervuar olabilecek hayvan çıkartıları ile daha fazla temasta bulunması, kadınlarda daha sık gözlenmesinin nedeni olarak sayılmaktadır (kadın/erkek oranı= 1.27)^{3,14-16}. Çalışmamızda seropozitif çıkan bireylerde kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ülkemizdeki seroprevalans çalışmaları, genellikle salgın bölgeleri ve yakın çevrelerinde yapılmıştır. 1988 yılı Kasım ayı sonlarında Bursa çevresinde başlayan tularemi salgınından sonra yapılan çalışmada, 393 kişinin 82'sinde tularemi antikorları saptanmıştır⁸. Gürcan ve arkadaşları⁹ 2005 yılında Edirne'de çıkan salgın sırasında 266 köylü ve çevre köylerden gelen 124 öğrenciden oluşan 390 kişilik grubun serolojik incelemesinde, 10 (%2.6) kişide seropozitiflik bildirmişlerdir. Doğu Anadolu bölgesinde yer alan Erzurum merkez ve kırsalında 240 gönüllüde yapılan seroprevalans çalışmasında, daha önce bu yöreden bildirilmiş olgu olmamasına rağmen seropozitiflik oranı %2.1 olarak bulunmuştur¹⁷. Bu çalışma, tularemi etkeninin Doğu Anadolu bölgesinde asemptomatik olgularla olsa bile varlığını sürdürdüğünü vurgulamaktadır¹⁷. Bizim çalışmamızda, *F.tularensis* seropozitifliği, 18 (%3.6) kişide tespit edilmiş, üç birey geçmişinde orofarengeal tularemi nedeniyle tedavi gördüğünü ifade etmiştir. Diğer bireylerde hastalık ile ilgili bir bulguya rast-

lanmamıştır. İlimizde bruselloz da sık gözleendiği için, *Brucella* spp. antikorumları ile çapraz reaksiyonlar oldukça fazla görülmüştür [insanlarda %69.5 (41/59), hayvanlarda %78.9 (60/76)].

Kuzey Amerika, İskandinavya, Japonya gibi tulareminin endemik olduğu ülkelerde en sık gözlenen bulaş yolu, enfekte hayvan ve kene teması iken; ülkemizde bulaş, kontamine olmuş (sıklıkla enfekte fareler) su kullanımı ve klorlanmamış içme suyu tüketilmesi ile olmaktadır, buna bağlı olarak da en sık orofarengeal tularemi tablosu ortaya çıkmaktadır³. Dikici ve arkadaşları¹⁸ Konya'da meydana gelen tularemi epidemilerinden klorlama yapılmayan kaynak suyunun sorumlu olduğunu; Helvacı ve arkadaşları¹⁹ da, tularemi saptanan hastaların kaynak suyu tükettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda örnek alınan kişilerin tamamı klorlanmamış kaynak suyu kullandıklarını ve bazen yağışlı günlerde sularının bulandığını ifade etmişlerdir. Klorlanmamış kaynak suyu kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Tularemi açısından diğer risk faktörleri arasında; evde kemirgen atığı (fare dışkısı) bulunması, yabancı hayvan eti yeme, enfekte yabancı hayvan atıkları ile temas ve kontamine çim veya otlara maruziyet yer alır^{10,20-22}. Ulu Kılıç ve arkadaşları²¹, evde kemirgen atığı bulunmasının, tularemi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Dikici ve arkadaşları¹⁸ Konya'da meydana gelen epidemide, olguların ortaya çıktığı bölgelerde, son aylarda ev içi ve çevresinde farelerde artış olduğunu vurgulamışlardır. Tavşan eti yemesi ile ilişkili, altı kişinin etkilendiği tularemi olguları ilk kez 1938 yılında Bitlis'in Tatvan ilçesinden bildirilmiştir²⁰. Ülkemizde Trakya bölgesinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, tularemi seroprevalansı %0.3 (5/1782) olarak saptanmış; seropozitif iki olgu kene ısırığı öyküsü vermiş, iki olgu ise doğadan ot toplayıp yediklerini ifade etmişlerdir¹⁰. Bizim çalışmamızda, fare ve atıkları ile temas ve tavşan eti yeme öyküsü, hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Pozitiflik saptanan bireyler de dâhil olmak üzere, gönüllülerin hepsi çevreden ot toplayıp tükettiklerini belirtmişlerdir. Çevreden toplanan bu otların enfekte hayvan dışkılarıyla kontamine olma ihtimalinin yüksek olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, yeterince temizlenmeden tüketilen bu otların tularemi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Evcil hayvanlardan koyunlar, hastalıktan en sık etkilenen hayvanlardır ve tularemi hastalığı için primer konakdırlar. Bunun yanında hastalık, köpek, kedi, domuz ve atlarda da klinik ve laboratuvar bulgularıyla gösterilmiştir. Sığırlarda ise antikor varlığı saptanmasına karşın, klinik hastalık bulunmamaktadır⁴. 1969-1970 yıllarında İran'da yapılan bir çalışmada, 100 koyun, 100 sığır ve 39 yabancı memeliden elde edilen serum örneklerinde aglütinasyon ve pasif hemaglütinasyon testleriyle sekiz koyun, üç sığır ve bir kirpi örneğinde tularemi antikorlarının varlığı gösterilmiştir²³. Kars'ta koyunlarda tularemi enfeksiyonunun prevalansını saptamak amacıyla 1412 koyun serumunda yapılan bir çalışmada, tularemi antikor pozitifliği, tüp aglütinasyon yöntemi ile %1.98, mikroaglütinasyon yöntemi ile %3.54, ELISA yöntemi ile %7.8 olarak tespit edilmiştir²⁴. Gürcan ve arkadaşları²⁵ Edirne'ye bağlı Demirköy köyünde görülen tularemi salgınının kaynağını belirlemeye yönelik yaptığı çalışmada, 27 tavşan, 27 inek, 19 koyundan aldıkları serum örneklerinden, bir tavşan ve 19 inekte *F.tularensis*'e karşı değişen titrelerde antikor varlığı saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, 40 sığır örneğinin üçünde, 124 koyun örneğinin 12'sinde ve yedi

keçi örneğinin birinde saptanan, 1/20-1/320 arasında değişen antikor titreleri pozitif kabul edilmiştir. Tularemi seropozitifliği, hayvanlarda toplam olarak %9.4 oranında izlenmiştir. Herhangi bir salgın olmaksızın yapılan çalışmamızda, saptadığımız bu oran diğer çalışmalarla kıyaslandığında nispeten yüksek bulunmuştur. Bu durum, etkenin hayvanlara keneler veya kontamine olmuş otlar ve sular aracılığı ile bulaştığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma, ilimiz ve çevresinde kırsal kesimde yaşayan insan ve hayvanların tularemi hastalığı açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Herhangi bir salgın olmadan yürüttüğümüz bu çalışmada insanlarda, insanlardaki tularemi seropozitifliği yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak bulunurken, hayvanlarda nispeten yüksek olarak bulunmuştur. Klordanmamış kaynak suyu kullanımı ve hayvan dışkılarıyla kontamine olma ihtimalinin yüksek olduğu otların tüketilmesi konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Hastalığın önlenmesi için; düzenli olarak klordanan sağlıklı içme suyu kaynaklarının sağlanması, çevreden toplanan yiyeceklerin gerekli hijyen kurallarına göre tüketilmesi ve halkın hastalık konusunda gerekli eğitimlerle bilinçlendirilmesi yararlı olacaktır.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın yürütülmesine katkılarından dolayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na (BAPB) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Johansson A, Forsman M, Sjostedt A. The development of tools for diagnosis of tularemia and typing of *Francisella tularensis*. APMIS 2004; 112(11-12): 898-907.
2. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Back E. Tularemia: current epidemiology and disease management. Infect Dis Clin North Am 2006; 20(2): 289-311.
3. Kılıç S. *Francisella tularensis* ve Türkiye'de tularemi epidemiyolojisine genel bir bakış. Flora 2010; 15(2): 37-58.
4. Feldman KA. Tularemia. J Am Vet Med Assoc 2003; 222(6): 725-30.
5. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. *Francisella* and *Brucella*, pp: 815-34. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2007, 9th ed. ASM Press, Washington, D.C.
6. World Health Organization. WHO Guidelines on Tularaemia. Epidemic and Pandemic Alert and Response. 2007, WHO Press, Geneva.
7. Porsch-Ozcürümez M, Kischel N, Priebe H, Spletstösser W, Finke EJ, Grunow R. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, microagglutination, indirect immunofluorescence assay, and flow cytometry for serological diagnosis of tularemia. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11(6): 1008-15.
8. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. İnfeksiyon Derg 1990; 4(1): 9-15.
9. Gürcan 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.
10. Kılıç Dedeoğlu G, Gürcan Ş, Eskioçak M, Kılıç H, Kunduracılar H. Trakya Bölgesinin köylerinde tularemi seroprevalansının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2007; 41(3): 411-8.
11. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. Eur Respir J 2003; 21(2): 361-73.
12. Gürcan Ş. *Francisella tularensis* ve Türkiye'de tularemi. Mikrobiyol Bul 2007; 41(4): 621-36.
13. Golem SB. The recent outbreak of tularemia in Luleburgaz. Turk Hij Tec Biol Der 1945; 5: 27-40.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. 2011, Ankara.

15. Kılıç S. Ülkemizde önem kazanan zoonotik hastalıkların güncel durumu: Tularemi. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Antalya. Kongre Kitabı, s: 184-7.
16. Gürcan Ő. Epidemiology of Tularemia. Balkan Med J 2014; 31(1): 3-10.
17. Yazgı H, Uyanık MH, Ertek M ve ark. Erzurum'un merkez ve kırsalında yaşıyan riskli gruplarda tularemi seroprevalansı. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 67-74.
18. Dikici N, Ural O, Sümer Ő ve ark. Konya bölgesinde tularemi. Mikrobiyol Bul 2012; 46(2): 225-35.
19. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16(3): 271-6.
20. Dirik K. Van Gölü havzasında tularemi. Türk Hij Tec Biol Der 1939; 2:193-4.
21. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Őencan I ve ark. İç Anadolu Bölgesinde *Francisella tularensis* alt tür *halorctica*'ya bağlı su kaynaklı bir tularemi salgını. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 234-47.
22. Agger WA. Tularemia, lawn mowers, and rabbit's nests. J Clin Microbiol 2005; 43(8): 4304-5.
23. Arata A, Chamsa M, Farhang-Azad A, Meserjakova I, Neronow V, Saidi S. First detection of tularaemia in domestic and wild mammals in Iran. Bull World Health Organ 1973; 49(6): 597-603.
24. Őeyda T. Kars Blgesinde koyunlarda tularemi enfeksiyonunun insidansı üzerinde serolojik ve kltrel alışmalar: İlk rapor. Kafkas niv Vet Fak Derg 1996; 2(1): 49-60.
25. Gürcan S, Tatman Otkun M, Oktun M, Arıkan OK, zer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. Yonsei Med J 2004; 45(1): 17-22.