

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ELAZIĞ İLİ VE ÇEVRE İLLERDE AVCILAR, AV  
HAYVANLARI VE ÜRÜNLERİYLE UĞRAŞANLARDA  
TULAREMİ GÖRÜLME SIKLIĞININ MİKROAGLÜTİNASYON  
YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI.**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet AKSU**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

**ELAZIĞ  
2013**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve birikimiyle yardımlarını esirgemeyen, sabırla destekleyen değerli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YILMAZ 'a, tez çalışmamı yönlendiren, emeğini, bilgisini ve desteğini sonuna kadar benden esirgemeyen Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D Öğretim üyesi Doç. Dr. Şaban GÜRCAN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında yetişmemde önemli katkıları olan bilgi ve deneyim kazanmama olanak sağlayan değerli hocalarım; Prof. Dr. Adnan SEYREK, Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN, Prof. Dr. Ahmet KİZİRGİL ve Doç. Dr. Yasemin BULUT'a,

Araştırma görevlisi ve teknisyen, arkadaşlarıma,

Sevgili eşim Pakizehanım ve çocuklarım Oğuzhan, Emre ve Begüm'e içtenlikle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet AKSU

## ÖZET

Tularemi, *Francisella tularensis* isimli bakterinin etken olduğu, hayvanlardan (zoonoz) bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Tavşan, fare, sincap gibi kemirici hayvanlar hastalığın asıl kaynağıdır. Tavşan ateşi veya avcı hastalığı olarak da bilinir. Keneler ve kan emici sinekler ise hastalığı bulaştırır. Tüm Dünya’da ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Avcılar, av hayvanları ve bunların ürünleriyle uğraşan kişiler, tularemi hastalığı için önemli bir risk grubudur.

Tularemi tanısında en sık kullanılan yöntemler hasta serumunda antikor aramaya yönelik mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonu, lateks aglutinasyonu ve ELISA dır. Mikroaglutinasyon tüp aglutinasyonuna göre 100 misli daha duyarlı bir yöntemdir. Aglutinasyonda yer alan antikorlar IgG ve IgM tipidir ve her ikisi de hastalığı geçirenlerde on yıla kadar pozitif kalabilir.

Bu çalışmada Elazığ ve çevre illerde tularemi için önemli bir risk grubunu oluşturan avcılar, av hayvanları ve ürünleriyle uğraşan kişilerin serumlarında, mikroaglutinasyon yöntemiyle *Francisella tularensis*’e karşı gelişmiş olabilecek IgG tipi antikorlar araştırılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu amaçla toplam 110 kişinin serum örneği (risk grubundan 60, kontrol grubundan 50), kullanılmıştır. Risk grubuna dahil olan 2 kişide (%3.3) 1/2560 titrede pozitiflik saptanmıştır. Kontrol grubunda antikor pozitifliği saptanamamıştır. İstatistiksel değerlendirmede, hasta ve kontrol grupları arasında seropozitiflik yönünden anlamlı fark tespit edilmiş olup ( $p<0.05$ ), bu sonuçlara göre tularemi tanısında mikroaglutinasyon yönteminin duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tularemi tanısında serolojik bir yöntem olan mikroaglutinasyon yöntemi en duyarlı tanı yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca Elazığ ve çevre illerde tularemi hastalığının önemli bir halk sağlığı sorununa yol açabileceği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Avcı, Tularemi, mikroaglutinasyon yöntemi

## ABSTRACT

### ELAZIĞ HUNTERS IN AND SURROUNDING PROVINCES, THE INCIDENCE OF TULAREMIA WHO DEALED AV MİKROAGLÜTİNASYON METHOD INVESTIGATION OF ANIMALS AND ITS PRODUCTS

Tularemia is a zoonotic infectious disease caused by a bacteria that is named *Francisella tularensis*. Rodent animals like rabbits, rats and squirrels are primer sources of the disease. It is also known as ‘rabbit fever’ or ‘hunters disease’. Ticks or biting flies are vectors of the disease. Tularemia is a public health problem in our country and all over the world. Hunters and people who deal with game animals and their products compose an important risk group for tularemia.

The most often assay for the diagnosis of tularemia are microagglutination, tube agglutination, latex agglutination which depend on detection of antibody in host serum. Microagglutination is hundredfold more sensitive method than tube agglutination. The antibodies appearing in agglutination are the type of IgG and IgM and both of them may stay positive up to ten years.

In this study, in serums of important risk groups for tularemia such as hunters, people who are dealing with game animals and their products in Elazığ and neighboring provinces, IgG antibodies against *Francisella tularensis* were detected with microagglutination and were compared with control group. For this purpose 110 serum samples (60 serums from risk group, 50 serums from control group) were used. 2 out of the risk group (%3,3) were positive at 1/2560 titers. There was no antibody positivity at control group. In statistical analysis significant difference between patient and control groups were dedected in the seropositivity according to these results the sensitivity and specificity of microagglutination in diagnosis of tularemia were %100. According to the results of this study microagglutination is a serological assay and it is the most sensitive diagnostic assay for tularemia. Also it was observed that tularemia may lead to an important public health problem in Elazığ and neighboring provinces.

**Keywords:** The hunter, tularemia, microagglutination assay.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>RESİM LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel bilgiler	1
1.2. Bulaş Yolları	2
1.2.1. Direkt bulaş: (Deri ve Mukozal Yol)	3
1.2.2. Solunum Yoluyla Bulaş	3
1.2.3. Sindirim Yoluyla Bulaş (Oral yol)	4
1.3. Hastalık Kaynakları	4
1.3.1. Vektörler	5
1.4. Risk Grupları	7
1.5. Korunma	8
1.6. Epidemiyoloji	9
1.6.1. Dünya’da tularemi	9
1.6.2. Türkiye’de tularemi	12
1.6.3. Demografik özellikler	16
1.7. Mikrobiyolojik Özellikler	17
1.7.1. Sınıflandırma ve Francisella Alt Türleri	18
1.7.1.1. F. tularensis alttür tularensis	19
1.7.1.2. F. tularensis alttür mediasiatica	20
1.7.1.3. F. tularensis alttür novicida	20
1.8. Klinik	20

1.8.1. Klinik özellikler	20
1.8.2. Klinik Tablolar	20
1.8.3. Klinik formlar	21
1.8.3.1. Ülseroglandüler form	21
1.8.3.2. Glandüler form	22
1.8.3.3. Orofarengeal Form	22
1.8.3.4. Oküloglandüler Form	23
1.8.3.5. Pnömonik Form	24
1.8.3.6. Tifoidal form	25
1.9. Vaka tanımları	26
1.9.1. Şüpheli Vaka	26
1.9.2. Olası vaka	26
1.9.3. Kesin vaka	26
1.10. Laboratuvar Tanısı	26
1.10.1. Kültür	27
1.10.2. Seroloji	28
1.10.3. Moleküler Tanı	30
1.11. Ayırıcı Tanı	30
1.12. Örnek alınması	31
1.12.1. Boğaz sürüntüsü	31
1.12.2. Göz	31
1.12.3. Yara, ülser ya da akıntılı lezyon	31
1.12.4. Lenf bezi/yumuşak doku aspirasyon örneği	31
1.12.5. Solunum sistemi örneği	31
1.12.6. Serolojik incelemeler için serum örneği	31
1.13. Bildirim	32
1.14. Koruyucu önlemler	32
1.15. Sürveyans	32
1.16. Vaka algoritması	33
1.17. Tedavi	33
1.18. Profilaksi ve immünizasyon	35
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>

2.1. Mikroaglutinasyon testi değerlendirilmesi	37
2.2. İstatiksel Analizler	37
<b>3. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>40</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>48</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>55</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Tularemidde enfeksiyonun tabiattaki bulaş döngüsü	6
<b>Şekil 2.</b>	Dünyada Tulareminin görüldüğü bölgeler.	10
<b>Şekil 3.</b>	Dünyada tulareminin görüldüğü bölgeler.	11
<b>Şekil 4.</b>	Türkiye’de tularemi bildirilen bölgeler.	14
<b>Şekil 5.</b>	Türkiye’de tulareminin endemik olduğu yerler.	16
<b>Şekil 6.</b>	Ülserglandüler tularemi.	22
<b>Şekil 7.</b>	Glandüler tularemi.	22
<b>Şekil 8.</b>	Orofaringeal tularemi formları.	23
<b>Şekil 9.</b>	Oküloglandüler tularemi formu.	24
<b>Şekil 10.</b>	Pnömotik tulareminin akciğer grafilerindeki görünümü.	24
<b>Şekil 11.</b>	Mikroaglutinasyon testi için kullanılan mikropleyt. Toplam 12 kişilik test içerir.	36

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> 1936-2005 yılları arasında ülkemizde bildirilen tularemi salgınları.	14
<b>Tablo 2.</b> Tularemi tanısı ve doğrulanmasında kullanılan laboratuvar yöntemleri.	32
<b>Tablo 3.</b> Risk grubuna dahil kişilerin yaşadıkları yerlere göre dağılımı	38
<b>Tablo 4.</b> Risk grubuna dahil kişilerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.	38

## RESİM LİSTESİ

- |                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Resim 1.</b> | Tularemi bulaşmasında rol oynayan bazı küçük kemiriciler (61).              | 5  |
| <b>Resim 2.</b> | Tularemi bulaşında rol oynayan bazı kene ve sinek türleri (18).             | 6  |
| <b>Resim 3.</b> | Avcılar ve av hayvanlarıyla uğraşanlar en önemli risk grubunu oluştururlar. | 8  |
| <b>Resim 4.</b> | <i>F.tularensis</i> 'in kültür ve direkt preparattan Gram boyalı görünümü.  | 18 |

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

<b>AIDS</b>	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
<b>BGD</b>	: Biyogüvenlik Düzeyi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CFU</b>	: Colony Forming Unit
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>DFA</b>	: Direkt Floresan Antikor
<b>DGTS</b>	: Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi
<b>DIC</b>	: Dissemine Intravascular Coagulation
<b>ED</b>	: Enfektif Doz
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immune Sorbent Assay
<b>FDA</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>MAT</b>	: Mikro Aglütinasyon Testi
<b>MD</b>	: Mikro Dilüsyon
<b>MİC</b>	: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
<b>°C</b>	: Santigrat Derece
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit

## 1. GİRİŞ

Tularemi, gram negatif küçük bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. *Francisella tularensis* esas olarak kemiriciler başta olmak üzere hayvanlarda hastalığa neden olan bir patojendir. Ancak bazen insanlara da bulaşarak değişik klinik tablolara yol açabilirler (1).

Tularemi, Kuzey Amerika, Avrupa (özellikle Orta ve Kuzey Avrupa ülkeleri), Çin ve Japonya'yı içine alan geniş bir kuşakta genellikle sporadik olgular şeklinde ve zaman zaman da küçük salgınlar şeklinde görülmektedir.

Enfektif dozunun çok düşük olması (inhalasyonla alınan 10 bakteri enfeksiyon oluşturabilir), virülansının ve mortalite oranının yüksek olması gibi özellikleri nedeniyle *F.tularensis* 1950'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve eski Sovyetler Birliği tarafından biyolojik silah programlarına dahil edilmiştir (2).

Tularemi, 1911 yılında McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare Bölgesinde sincaplarda görülen veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Önceleri *Pasteurella* ve *Brucella* cinsleri içinde incelenen bakteri görüldüğü bölgeye ithafen *Bacterium tularensis* olarak isimlendirilmiştir. 1947 yılında ise insanlarda hastalığı ilk tanımlayan ve bunlarla ilgili çalışmalar yapan bilim adamı olan Edward Francis'in adına izafeten *Francisella* adı verilen yeni bir cins içine alınmış ve adı *Francisella tularensis* olarak değiştirilmiştir (2).

Tularemi, "Francis hastalığı, Ohara hastalığı, tavşan ateş-vebası, at sineği ateşi, Sibirya ülseri ve avcı hastalığı" gibi değişik isimlerle anılmaktadır. Ülkemizde son yıllarda hastalığın daha önceden tanımlandığı Trakya, Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinin dışında birçok bölgede tanımlanması ve su kaynaklı küçük salgınların görülmesi tulareminin önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmesine sebep olmuştur (2).

### 1.1. Genel bilgiler

Tularemi, Kuzey Amerika, Avrupa (özellikle Orta ve Kuzey Avrupa ülkeleri), Çin ve Japonya'yı içine alan geniş bir kuşakta genellikle sporadik olgular şeklinde ve zaman zaman da küçük salgınlar şeklinde görülmektedir (2).

Enfektif dozunun çok düşük olması (inhalasyonla alınan 10 bakteri enfeksiyon oluşturabilir), virülansının ve mortalite oranının yüksek olması gibi özellikleri nedeniyle *F.tularensis* 1950'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

ve eski Sovyetler Birliği tarafından biyolojik silah programlarına dahil edilmiştir (3-5).

Tularemi, 1911 yılında McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare Bölgesinde sincaplarda görülen veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Önceleri Pasteurella ve Brucella cinsleri içinde incelenen bakteri görüldüğü bölgeye ithafen Bacterium tularensis olarak isimlendirilmiştir. 1947 yılında ise insanlarda hastalığı ilk tanımlayan ve bunlarla ilgili çalışmalar yapan bilim adamı olan Edward Francis'in adına izafeten Francisella adı verilen yeni bir cins içine alınmış ve adı *Francisella tularensis* olarak değiştirilmiştir (6-8).

### **1.2. Bulaş Yolları**

*F. tularensis*, doğada oldukça yaygındır ve 125'den fazla yabani ve evcil memeli hayvan, kuş, eklem bacaklı, balık ve sürüngenden izole edilmiştir. Bakterinin doğal rezervuarları çoğunlukla yabani tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz, geyik ve rakun gibi vahşi kemirici hayvanlardır (1, 8).

*F. tularensis* hayvanlarda genellikle ölümcül hastalık oluşturmasına rağmen, bazı kemiricilerde belirgin bir hastalık tablosu oluşturmadan aylarca varlığını sürdürebilir (1,8).

Bakterinin doğadaki yayılımı, karasal döngü ve su döngüsü (aquatik) olmak üzere iki bölümde incelenebilir. Karasal döngüde; yabani tavşan, küçük kara kemiricileri ile artropodlar (Ixodid-sert keneler ve Tabanidae) *F. tularensis* için ana rezervuardırlar (1,2).

Keneler, doğadaki enfeksiyon odaklarının (Enzootik) kalıcılığını sağlaması açısından oldukça önemli rol oynamaktadırlar. Etkeni özellikle dışkılılarıyla veya ısırmaıyla duyarlı olan konağın dolaşım sistemine bulaştırmaktadırlar. Vahşi hayvanlardan ve sığır, keçi, koyun, at, domuz, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlardan, bakteri temel olarak keneler ve kan emici sinekler aracılığıyla (mekanik vektörlük) taşınır. Bazı kene türleri sadece vektör olarak değil, bakteriyi vücudunda ömür boyu (1-2 yıl) taşıyarak aynı zamanda rezervuar olarak da rol oynamaktadırlar. İnsanlarda kene kaynaklı enfeksiyonların çoğu yaz aylarında görülmektedir (2,9).

*F. tularensis* sineklerde iki hafta süreyle canlı kalabilmektedir. ABD'de at sinekleri ve Kuzey Avrasya'da sivrisinekler aracılığıyla gelişen mekanik vektörlük insana etkenin geçişi açısından önemlidir. Biyolojik ve mekanik vektörlerdeki bu

çeşitlilik (>15 kene türü ve >10 sinek türü, mite ve pireler) hem doğal döngü hem de insana geçiş açısından bazı bölgelerde (Kuzey Amerika ve İskandinav ülkeleri gibi) önemlidir (2,10).

*F. tularensis* alt tür *holarctica*'nın doğadaki döngüsünde su ile ilişkili kemirgenler (kunduz, misk sıçanı ve diğer sıçan türleri) ana rezervuar olarak rol oynamaktadır. *F. tularensis*'in dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olması, özellikle sudaki serbest yaşayan amipler (*Acanthamoeba castellani*) içinde yaşamını sürdürebilmesinin, su kaynaklı epidemiler ve hastalığın bölgesel devamlılığı açısından önemli olduğu kabul edilmektedir (2, 9).

Suda, toprakta, hayvan leşleri ile atıklarında aylarca, samanda altı ay ve 15°C'de dondurulmuş tavşan etinde yıllarca canlı kalabilmektedir (9).

İnsan ve evcil hayvanlar, *F. tularensis*'in rastlantsal konağıdır. İnsanlara hastalık temel olarak üç yol ile bulaşmaktadır (11,12):

#### **1.2.1.Direkt bulaş (Deri ve Mukozal Yol)**

Enfekte kene veya sinek gibi vektörlerin ısırmasıyla veya enfekte hayvan, hayvan ürünleri-çıkartılarıyla (idrara, dışkı ya da kan) temas sonucunda ya da bu hayvanlar tarafından doğrudan ısırılma sonucunda insana bulaşmaktadır. Bu yol Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkeleri ile Kuzey Avrasya'da en sık görülen türlerdir. Deri ve mukozal yol ile enfeksiyon gelişimi için 10-50 bakteri yeterlidir (9,11,13).

*F. tularensis* küçük deri lezyonlarından veya konjunktiva gibi mukoza lezyonlarından vücuda girer. Deri ve mukozalar için bakterinin enfeksiyon dozu 10 bakteri olarak bildirilmektedir. Kene, bit, pire ve sinek gibi insektlerin enfekte kedi veya sincapları ısırıldıktan sonra insanları da ısırmasıyla enfeksiyon insanlara bulaşır (9,12).

#### **1.2.2. Solunum Yoluyla Bulaş**

Aerosol şeklinde bulunan kontamine su veya toz partiküllerinin solunması ile bulaş olur. Kırsal alanda kemiricilerin dışkı, idrar gibi çıkartılarıyla kontamine olmuş saman, ot ve tahılların hasatı esnasında veya depolarda çalışanların bakteriyi tozlarla solması sonucu solunum sisteminde enfeksiyon gelişir. Solunum yolu ile bulaşta enfektif doz 10-50 bakteri olarak kabul edilmektedir. Laboratuvar çalışanları da solunum yolu ile bulaş açısından yüksek risk grupları arasında gösterilmekte ve

solunum yolu ile bulaş riski nedeniyle biyoterörizm ile ilişkili etkenler arasında sayılmaktadır (9,11-13).

### **1.2.3. Sindirim Yoluyla Bulaş (Oral yol)**

Enfekte hayvan dokusu veya çıkartıları ile kontamine olmuş sularla veya hasta hayvanların etlerinin iyi pişirilmeden tüketilmesiyle olan bulaşma; günümüzde ABD ve Kuzey Avrupa'da nadiren bildirilmekte iken, ülkemizdeki ana bulaş yoludur. Oral yolla enfeksiyon gelişimi için (ED)  $\geq 10^8$  bakteri gereklidir (9,11-13).

Kontamine olmuş kuyulardan içilen suların neden olduğu tularemi salgınları özellikle Türkiye ve Güney Avrupa'dan bildirilmektedir. 2000 yılında Düzce'de dere suyu içmeye bağlı tularemi salgını meydana gelmiştir. Kontamine olmuş sularla bulaştan kunduzlar, tarla faresi ve su fareleri sorumlu tutulmaktadır. Enfekte hayvanların (farelerin) idrar ve dışkılarıyla veya bu hayvanların ölüsüyle, karada yaşayan hayvanların girip çıkması ile kirlenen sular tularemi açısından risklidir. Enfekte bir su faresi veya sıçan 500.000 litre suyu kontamine edebilir (9, 11-13).

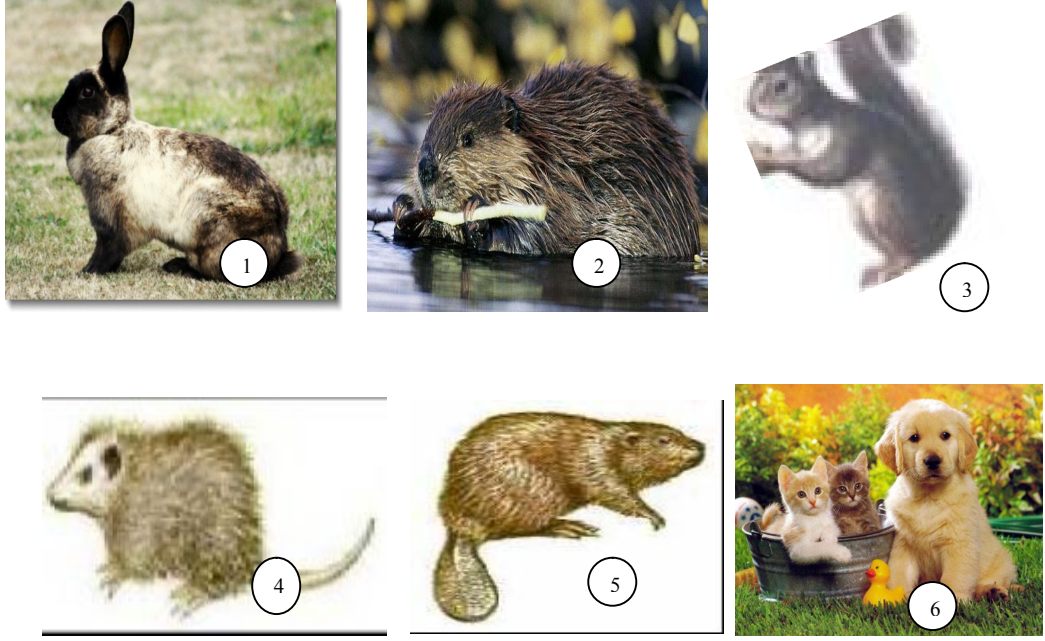
Yetersiz sanitasyon yöntemleri, sel, deprem gibi doğal afetler, savaşlar gibi insan yaşamını ve refahını olumsuz etkileyen olaylar, insanlarda tulareminin ortaya çıkmasında çok önemli hazırlayıcı faktörler olarak görülmektedirler (9, 11-13).

### **1.3. Hastalık Kaynakları (9,11-13)**

Francisella tularensis 250'den fazla hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilir, ancak küçük kemiriciler esas doğal rezervuarlarıdır (14, 15).

Yabani tavşanlar, sincap, kunduz, fare ve diğer küçük kemiricilerle temas insan enfeksiyonlarının büyük bir kısmında söz konusudur (3, 15).

Hayvan rezervuarları arasında vahşi tavşanlar, sincaplar, kuşlar, koyunlar, kunduzlar, misk sıçanları, ev hayvanları ve kediler yer alır. Ayrıca çeşitli lagomorflar, böcek yiyen hayvanlar, ot yiyen hayvanlar, toynaklı hayvanlar, kuşlar, amfibianlar, balık ve vertebrasız hayvanlarda da hastalık tanımlanmıştır (16, 17).



**Resim 1.** Tularemi bulaşmasında rol oynayan bazı küçük kemiriciler (61).

1)Yabani tavşan 2)Su samuru 3)Sincap 4)Kunduz 5) Sıçan 6)Kedi, köpek(çok nadir)

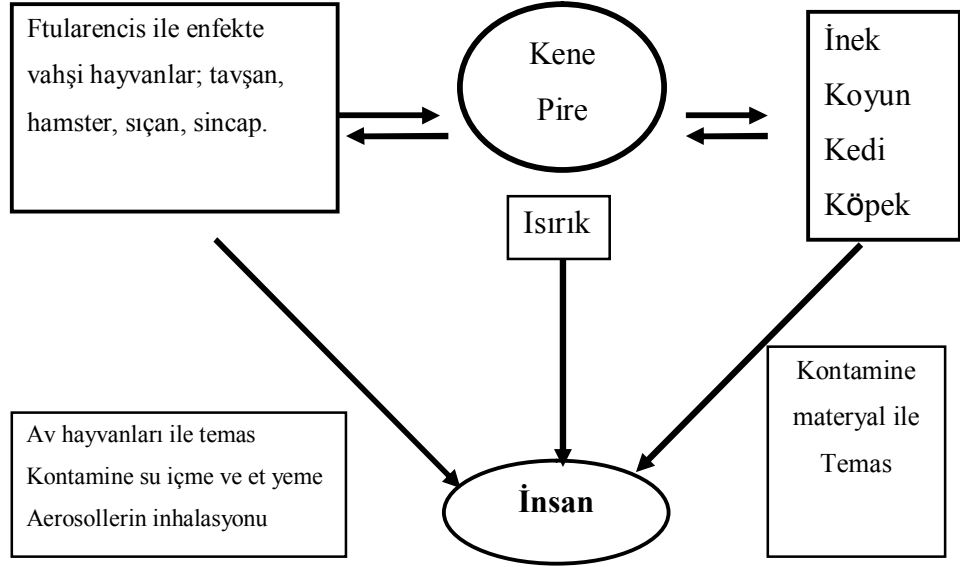
### 1.3.1. Vektörler

Keneler, özellikle Amerikan köpek kenesi '*Dermacentor variabilis*' başta olmak üzere diğer *Dermacentor*'lar, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* cinsi keneler enzootik (hayvanlar arasında her zaman, ancak az sayıda vakalar şeklinde oluşan) enfeksiyonların doğada devamını sağlarlar. Kenelere ilaveten sivrisinekler ve diğer sinekler insanlara hastalığın bulaştırılmasında en yaygın vektörlerdir (15).

Eski Sovyetler Birliği'nde bakterinin *Aedes*, *Culex* ve *Anopheles* cinsi sivrisineklerle ve *Ixodes* cinsi kenelerle bulaşabileceği bildirilmiştir (3).



**Resim 2.** Tularemi bulaşında rol oynayan bazı kene ve sinek türleri (18).



**Şekil 1.** Tularemi enfeksiyonunun tabiattaki bulaş döngüsü (2)

ABD'nin güneydoğusunda ve Kayalık Dağlar bölgesinde çoğu tularemi olgularının kaynağı keneler ve vahşi tavşanlardır. Nevada ve California'da en yaygın vektörler tabanid sineklerdir. Dolayısıyla kırsal alanlarda yaşayanlar, endemik alanlarda çiftçilik, avcılık, orman alanlarında çalışma ve yürüyüş yapanlar hastalık için riskli gruplardır. Nemli ve soğuk ortamlara oldukça dayanıklı olan bakteri,

kontamine su ve çamur gibi çevresel kaynaklarda bir yıldan daha uzun süre canlılığını koruyabilmektedir (16,19).

#### **1.4. Risk Grupları**

Tulareminin, insandan insana bulaşı gösterilememiştir. Bu nedenle, hasta ile temas edilmesi veya aynı ortamda bulunulması hastalık gelişimi açısından risk taşımaz. Her mevsimde görülebilmesine karşın, kemiricilere bağlı infeksiyonlar avcılık nedeniyle kış aylarında, kene ile ilişkili olanlar ise daha çok yaz aylarında görülmektedir (16, 19).

Tularemi için riskli meslekler bulaş yolları nedeniyle; avcılar, tarımla uğraşanlar, ormanda çalışanlar, doğa tutkunları, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları risk grubunda yer almaktadırlar. Laboratuvar çalışanları, kırsal alanlarda yaşayanlar, çiftçilik, orman alanlarında çalışma ve yürüyüş yapanlar, veterinerler, koyunlarla temas edenler, avcılar, et işleyenler ve yemek yapanlar olarak bildirilmiştir (3, 20).

ABD’nde “Martha’s Vineyard”da 2000 yılında meydana gelen respiratuvar tularemi salgınında çim makinası kullanma veya çim kesme işi yapanlarda riskin yüksek olduğu hesaplanmıştır (20).

Bu bölgede yapılan seroprevalans çalışmalarında peyzaj işiyle uğraşanlarda seropozitivitenin %9.1 saptandığı oysa diğer bireylerde %1’in altında kaldığı belirtilmektedir. Peyzaj işiyle uğraşanlardan seropozitif olanların negatif olanlardan daha fazla zararlı otları temizlediği, çim kestiği ve kuvvetli üfleyicilerle yaprak temizliği yaptıklarından tularemi etkeniyle karşılaşma olasılıklarının arttığı düşünülmüştür (20).

Kanada’da yapılan bir çalışmada, avcılardaki seropozitiflik oranı kontrol grubuna göre dört kat daha fazla saptanmış ve misk sıçanıyla temas oranının risk faktörü olduğu belirtilmiştir (21).



**Resim 3.** Avcılar ve av hayvanlarıyla uğraşanlar en önemli risk grubunu oluştururlar (22).

### 1.5. Korunma

a) İçme ve kullanma suyu kanalları ile depolarının, dışardan herhangi bir kirlenmeyi engelleyecek şekilde yapılması ve mevcutların ıslah edilmesi.

b) Suların klorlandıktan sonra veya kaynatıldıktan sonra kullanılması veya içilmesi.

c) Doğadan kaynağı belli olmayan ve kirlenmeye müsait yerlerdeki suların kesinlikle içilmemesi ve kullanılmaması.

d) Av hayvanlarını yüzerken ve etlerini parçalarken eldiven kullanılması.

e) Özellikle av hayvanlarına ait etler başta olmak üzere, etlerin iyice pişirildikten sonra tüketilmesi.

f) Meyve ve sebzelerin bol su ile iyice yıkandıktan sonra yenmesi.

g) Kan emici sineklerin ve kenelerin ısırmasını önleyici önlemlerin alınması vücuda yapışan kene varsa, bunların kesinlikle patlatılmadan bir cımbızla baş kısmından tutulup sağa sola oynatarak çıkarılması.

h) Gıda maddelerinin, fare gibi kemirici hayvanların ulaşamayacağı şekilde muhafaza edilmesi.

i) Hayvan leşlerinin çevreyi kontamine etmeyecek şekilde gömülmesi veya yakılması gerekmektedir (2, 23).

## 1.6. Epidemiyoloji

### 1.6.1. Dünya’da tularemi

Tularemi dünyanın kuzey yarımküresinin geniş bir kısmında tanımlanmış bir hastalıktır. En fazla 30-71° kuzey enlemleri arası görülür (Şekil 2) (3,17).

Tularemi, özellikle Kuzey Yarım Kürede 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. Ancak tulareminin Kuzey Yarım Küredeki dağılımı homojen olmayıp, parçalı bir dağılım göstermektedir. Genel olarak hayvan temasının daha fazla ve hijyenik koşulların uygun olmadığı kırsal alanlarda görülmekle birlikte, nadiren şehirlerde yaşayanlarda da hastalığa rastlanmaktadır (2, 23).

Birçok ülkede bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almaması, hastalığın yeterince tanınmaması ve bu nedenle sıklıkla gözden kaçırılması, vakaların bir bölümünün rapor edilmemesi, özellikle çocuklar ve yetişkinlerde klinisyen tarafından kolayca tanımlanamayan ılımlı enfeksiyon formunun görülebilmesi veya asemptomatik seyretmesi gibi nedenlerle tularemi insidansının belirlenmesinde bazı güçlükler yaşanmaktadır. Sayılan bu faktörler nedeniyle dünyadaki tularemi insidansı tam olarak bilinmemektedir (2, 23).

Tularemi ABD’de Ortabatı Bölgesi ve dağlık yerlerde endemik olarak görülmekte olup; 1950’den önce her yıl yüzlerce vaka bildirilirken, 1965 yılından itibaren vaka sayısında belirgin bir azalma olmuştur. Günümüzde yılda yaklaşık 100-200 vaka bildirilmektedir (insidans: 0.15/100.000). Eski Sovyetler Birliği’nde II. Dünya Savaşından sonra yaygın olarak görülmekte iken, son yıllarda yılda 100 vakadan az görülmektedir (2).

Eski Sovyetler Birliği’nin biyolojik silahlarla ilgilenen bilim adamı Ken Alibeck 2. Dünya Savaşı sırasında kasıtlı kullanım sonucu onbinlerce Sovyet ve Alman askerinin tularemi salgınından etkilendiğini bildirmiştir (2).

1969’da Dünya Sağlık Örgütü uzmanları, en tehlikeli biyolojik ajanların içinde yer aldığı kategori A’da yer alan F.tularensis’in 50 kg aerosolünün 5 milyon nüfuslu bir şehirde 250.000 kişinin hastalanmasına, 19.000 kişinin ölmesine yol açacağını hesaplamışlardır (4,5).

Tularemi günümüzde, Avrupa kıtasında Finlandiya ve İsveç'te endemik olarak görülmektedir. Ancak, bu ülkelerden bildirilen vaka sayısı 50'nin altındadır. İsveç'te 1973–1985 yılları arasında yıllık 5-500 vaka bildirilmiştir. Avusturya, Almanya, İspanya, Macaristan ve Bulgaristan'da bazen sporadik vakalar, bazen de küçük salgınlar şeklinde tularemi vakaları bildirilmektedir. Japonya'da ise 1924-1987 yılları arasında toplam 1335 vaka saptanmıştır (2).



**Şekil 2.** Dünyada Tulareminin görüldüğü bölgeler (2).

Tularemi dünyanın kuzey yarımküresinin geniş bir kısmında tanımlanmış bir hastalıktır. En fazla 30-71° kuzey enlemleri arası görülür.

Son yıllarda iklim değişikliklerine paralel olarak rezervuar ve vektör popülasyonu ile dağılımındaki değişiklikler, savaş ve göçler nedeniyle uygun olmayan yaşam koşullarına bağlı olarak dünyada tularemi epidemiyolojisi belirgin bir şekilde değişmiş, vaka sayılarında önemli artışlar izlenmiştir. Örneğin; Kosova'da savaş sonrası 2000 ve 2003 yılında 300'den fazla vakanın bildirildiği iki tularemi salgını görülmüştür (25).

*Francisella tularensis*'in insanlar için en virülan alt türü olan *F.tularensis subsp. tularensis*'in dağılımı genellikle Kuzey Amerika ile sınırlıdır. Diğer bir alt tür olan *F.tularensis subsp. holarctica*'ya ise Kuzey Amerika'dan başka Asya ve Avrupa'da da rastlanmaktadır (25).

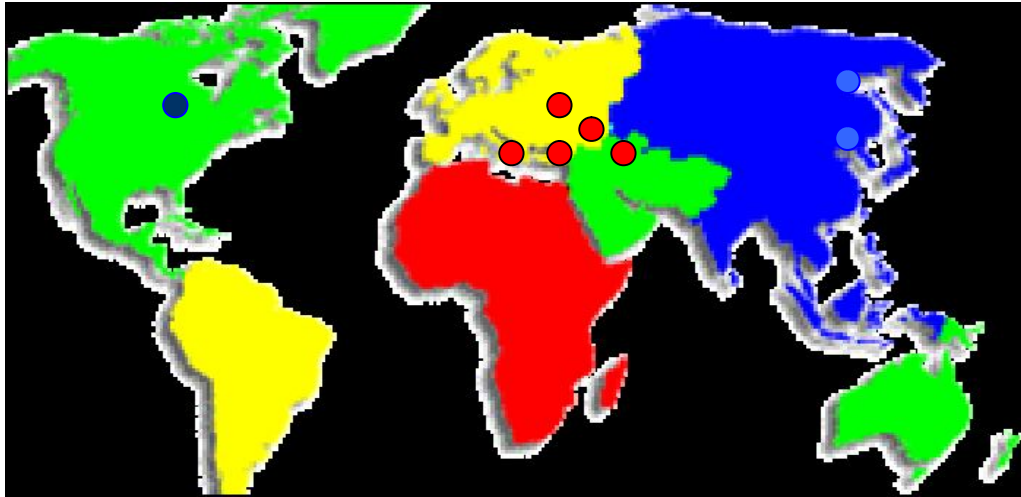
*F.tularensis subsp. mediasiatica* enfeksiyonları sadece Orta Asya'dan, nadiren tularemi benzeri bir tabloya yol açan *F.tularensis subsp. novicida* ise Kuzey Avustralya'dan bildirilmiştir. Hastalık, Amerika kıtasında Kanada, Meksika ve ABD'nin hemen tüm eyaletlerinden yıllık ortalama bir milyonda 0.5-5 insidansında bildirilmektedir (17).

Japonya’da 1950’lerde yabani tavşan tüketimine bağlı olarak görülen bir pikten sonra hastalık bildiriimi yıllık 10 olguya kadar gerilemiştir (26).

Avrasya kıtasında ise eski Sovyetler Birliği’nde yüksek prevalansta bildirilirken yine 2005 Ağustos ayında Rusya’nın değişik bölgelerinde 334 kişinin etkilendiği tularemi salgını meydana gelmiştir (27).

İkinci Dünya Savaşı sırasında Doğu Avrupa ülkelerinde yıllık 10.000-100.000 olguluk su kaynaklı büyük salgınlar olmuştur (17).

Kosova Savaşı sonrasında da 1999-2000 yıllarında 327 kişinin etkilendiği kemiricilerin kirlettiği su ve yiyecekler aracılığı ile bir salgın ortaya çıkmıştır (28). İsveç, İsviçre, Finlandiya, İspanya, Almanya gibi Avrupa ülkelerinden de olgular bildirilmiştir (17). Komşumuz Bulgaristan’da iki salgın patlak vermiş olup 1998-2003 yıllarında meydana gelen son salgında su kaynaklı 262 tularemi olgusu saptanmıştır (25).



● Öncelikli olarak görüldüğü ülkeler ● Son yıllarda Görülmeye başlayan ülkeler

**Şekil 3.** Dünyada tulareminin görüldüğü bölgeler (2).

Kuzey Amerika ve İsveç’te genel popülasyondaki tularemi seroprevalansı %0-1.8 arasında iken Avrupa’da salgının olduğu toplumlarda bu oranın %9.7-19.7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (17,20). İspanya’da daha önceden hiç tularemi olgusunun bildirilmediği ancak 1997-1998 yıllarında 559 kişinin etkilendiği Castilla Leon’da salgın henüz çıkmadan önce alınan serumlarda daha sonradan yapılan seroprevalans çalışmasında 4825 kişiden %0.2’sinde antikor pozitifliği bildirilmiştir (29).

### 1.6.2. Türkiye’de tularemi

Ülkemizde son yıllarda tularemi vakalarında artış, bazı ekolojik dengelerin değişmesi ile izah edilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda özellikle yağışlı sezonlardan sonra kemirici popülasyonundaki artışın tularemi vaka sayısının artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak, ülkemizde tularemi vakalarının kümelenme eğilimi ve genel olarak küçük çaplı su kaynaklı salgınlar şeklinde görülmesi nedeniyle kemiricilerin su kaynağına teması en önemli etken olarak görülmektedir. Tularemi; 2005 yılı öncesinde Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinde yaygın olarak görülürken, 2009-2010 yıllarının ilk yarısında özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere diğer bölgelerden yeni vakalar bildirilmiştir (1,8).

Kaynak suyu tüketimi, avcılık ve vahşi tavşan etinin yenmesi, kemirici çıkartlarıyla temas, hijyenik olmayan gıda tüketilmesi, ev ve çevresinde kemirici sayısında belirgin artış gözlenmesi ile doğayla ilişkili aktiviteler gibi bağımsız değişkenler epidemiyolojik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Dünyada enfekte hayvan ve kene ile temas en sık gözlenen bulaşma yolu iken, ülkemizde klorlanmamış içme suyu veya kaynak suyu tüketilmesi ana bulaş yolunu oluşturmaktadır (1,23).

Türkiye’de tularemi seroprevalansı ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1988 yılında Bursa Bölgesi’nde çıkan salgından sonra yapılmış ve incelenen 393 serum örneğinin %20.9’unda tularemi antikorları saptanmıştır (30).

Sonraki çalışmada Bolu-Gerede-Yazıkara Köyü’ndeki salgın sırasında tüm köylülerin (108 kişi) serumları incelenmiş ve seroprevalansın %16.7 olduğu hesaplanmıştır (31).

Edirne-Lalapaşa-Demirköy’de 2005 yılında çıkan salgın sırasında 400 köylünün 266’sı ve köydeki ilköğretim okuluna devam eden çevre köylerden 124 öğrencinin serolojik incelemesinde toplam 390 kişinin %2.6’sında seropozitiflik bildirilmiştir (32).

Türkiye’de seroprevalans çalışmaları 2006 yılına gelinceye kadar hep salgın bölgesi ve yakın çevresiyle ilgili yapılmış, daha geniş bölgeleri temsil eden seroprevalans çalışmaları yapılmamıştır. 2006 yılında Kılınç (33) tarafından yapılan bir çalışmada, Trakya Bölgesi’nde (Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illerinin 90 köyünde) 1782 kişinin beşinde (%0.3) 1/20-1/160 arasında değişen titrelerde

tularemi antikorları saptanmıştır. Bu durum Trakya Bölgesi'nde etkenin hala var olduğunu düşündürmektedir (1).

Ülkemizde, daha önce de, Bursa, Gerede ve Trakya bölgesinde epidemiler yapan tularemi, üst solunum yolu infeksiyonu ve boyunda kitle öyküsü ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Ülkemizde ilk tularemi salgını 1936 yılında Lüleburgaz'dan bildirilmiş olup sonraki yıllarda da farklı bölgelerden sporadik vakalar ve küçük noktasal salgınlar bildirilmektedir (1).

Ülkemizdeki en büyük tularemi salgını ise 1953 yılında Antalya'nın kuzey doğusunda Bademağacı Köyü'nde yaşanmıştır. İkiyüzden fazla vakanın saptandığı bu salgının, üstü açık bir şekilde köy çeşmesine gelen suyun kontamine olmasıyla geliştiği rapor edilmiştir (1).

Bu salgından 35 yıl sonra 1988 yılında Bursa ili Karacabey Harası ve Badırğa köyü'nde 64 vakalık bir epideminin saptanmasıyla tularemi ülkemizde tekrar gündeme gelmiştir (1).

1988'den sonra Bursa ve çevresi ile Çanakkale, Susurluk gibi yakın bölgelerde 1080 olgu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar ülkemizdeki tularemi salgınlarının su kaynaklı olduğunu göstermiştir. Bütün bu veriler; Marmara ve Karadeniz Bölgesi ağırlıklı olmak üzere Türkiye'de Francisella tularensis'in endemik olarak bulunduğunu ve küçük salgınlara neden olduğunu göstermektedir. Çeşitli bölgelerde rapor edilen tularemi salgınlarının, illere ve mevsimlere göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir (23,33).

2005 yılına kadar bildiri zorunlu hastalıklar listesinde yer almayan tularemi; artan olgu sayısı ve farklı bölgelerden vakaların bildirilmesi nedeniyle "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi"nde C grubu hastalıklar listesine alınmıştır. Böylece tularemi için standart vaka tanımı, tanı için laboratuvar kriterleri, örnek alma ve gönderme kuralları belirlenmiştir. Türkiye'de tularemi bildirilen bölgeler Şekil 7.'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** 1936-2005 yılları arasında ülkemizde bildirilen tularemi salgınları (23, 33).

Yıl	Bölge	Vaka	Mevsim	Bulaşma
1936	Lüleburgaz	150	Yaz	Su kaynaklı
1937	Tatvan	6	Kış	Gıda
1945	Lüleburgaz	18	İlkbahar	Su kaynaklı
1953	Antalya	200	Sonbahar	Su kaynaklı
1988 - 2002	Bursa	205	Kış	Su kaynaklı
1997	Ankara	16	Kış	Su kaynaklı
2000	Düzce	21	Sonbahar	Su kaynaklı
2001	Bolu	14	Sonbahar	Su kaynaklı
2002	Balıkesir	115	Kış	Su kaynaklı
2004	Suluova	43	Sonbahar	Su kaynaklı
2004 - 2005	Zonguldak	61	Kış	Su kaynaklı
2004 - 2005	Koceli	145	Kış -İlkbahar	Su kaynaklı
2004 - 2005	Kars	56	Kış-ilkbahar	Su kaynaklı
2005	Kocaeli	129	Kış	Su kaynaklı
2005	Tokat	8	Kış	Su kaynaklı
2005	Edirne	10	Kış	Su kaynaklı
2005	Düzce	11	Kış	Su kaynaklı



**Şekil 4.** Türkiye’de tularemi bildirilen bölgeler (23,33).

Bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almasıyla olgular ve salgınlar hakkında epidemiyolojik verilerin toplanabilmesi mümkün olmuştur. Ülkemizde son yıllarda tularemi vakalarında artış, bazı ekolojik dengelerin değişmesi ile izah edilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda özellikle yağışlı sezonlardan sonra kemirici popülasyonundaki artışın tularemi vaka sayısının artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak, ülkemizde tularemi vakalarının kümelenme eğilimi ve genel olarak küçük çaplı su kaynaklı salgınlar şeklinde görülmesi nedeniyle kemiricilerin su kaynağına teması en önemli etken olarak görülmektedir. Tularemi; 2005 yılı öncesinde Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinde yaygın olarak görülürken, 2009-2010 yıllarının ilk yarısında özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere diğer bölgelerden yeni vakalar bildirilmiştir. Kaynak suyu tüketimi, avcılık ve vahşi tavşan etinin yenmesi, kemirici çıkartılarıyla temas, hijyenik olmayan gıda tüketilmesi, ev ve çevresinde kemirici sayısında belirgin artış gözlenmesi ile doğayla ilişkili aktiviteler gibi bağımsız değişkenler epidemiyolojik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Dünyada enfekte hayvan ve kene ile temas en sık gözlenen bulaşma yolu iken, ülkemizde klorlanmamış içme suyu veya kaynak suyu tüketilmesi ana bulaş yolunu oluşturmaktadır.

Bazen hastada tularemi antikorları saptanmasına rağmen klinik tablonun olmadığı asemptomatik olgular da görülebilir (31, 34, 35).

*F.tularensis subsp. tularensis* ile oluşan hastalık tabloları daha ağır seyreder ve mortalitesi daha yüksektir. Antibiyotik tedavisi yapılmayan olgularda mortalite %5-60 arasında değişmektedir (14, 19, 36).

Bu alt türün en çok neden olduğu klinik tablo ülseroglandüler formdur. Avrupa'daki tularemi hastalığının başlıca etkeni olan *F.tularensis subsp. holarctica*'nın ise virülansı düşüktür ve çok nadiren ölümlere neden olur. Bu alt türün esas neden olduğu klinik tablo orofarengeal formdur. Türkiye'de daha çok orofarengeal formda tularemi tabloları bildirilmektedir (31, 35, 37-41).

Orofarengeal formun daha çok görülmesi ve mortalitenin çok düşük olması ülkemizde tularemiye neden olan türün *F. tularensis subsp. holarctica* olduğunu düşündürmektedir (31, 35, 37-41).

Ülkemizde genellikle görülen orofarengeal formda yakınmalar ateş ve boğaz ağrısı ile başlar, takip eden haftalar içinde servikal lenfadenopati bu tabloya eklenir.



Erişkin dönemde, kadın ve erkeklerin tularemi enfeksiyonuna aynı oranda maruz kalması beklenirken, hastalığın kadınlarda daha sık rapor edildiği dikkat çekmektedir. Bunun sebebinin kadınların ev ortamında kontamine su ve gıda ile daha fazla temasta olmaları ve yaşam alanlarında etkeni taşıyan rezervuar hayvan çıkartılarına daha fazla maruz kalmaları olduğu düşünülmektedir (1, 2, 23, 33).

2005-2010 yılları arasında tanı konulan tularemi vakalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, risk grubu aktivitelerini çoğunlukla erişkinlerin yapması nedeniyle 30 yaşın üstündeki bireylerde ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla sıklıkta görülmektedir (33).

Tularemi tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen, çocuk yaş gruplarında tanı konulamamasına bağlı olarak daha az oranda bildirilmektedir. Ülkemizde, son yıllarda bildirilen çocuk olgu sayısında belirgin bir artış gözlenmekte olup bildirilen tularemi olgularının yaklaşık %10'unu çocuk vakalar oluşturmaktadır (33).

Morbidite oranları sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, toplu yaşam alanlarında, kalabalık gruplar halinde yaşayanlarda, uygun olmayan hijyenik koşullarda, yetersiz ve kötü beslenenlerde artmaktadır. Ülkemizde tularemi salgınlarının su kaynaklı olması nedeniyle vakalar en sık kırsal bölgelerde çoğunlukla çiftçi aileleri, ev hanımları, çocuklar, avcılar ve orman işçileri arasında görülmektedir (33).

### **1.7. Mikrobiyolojik Özellikler**

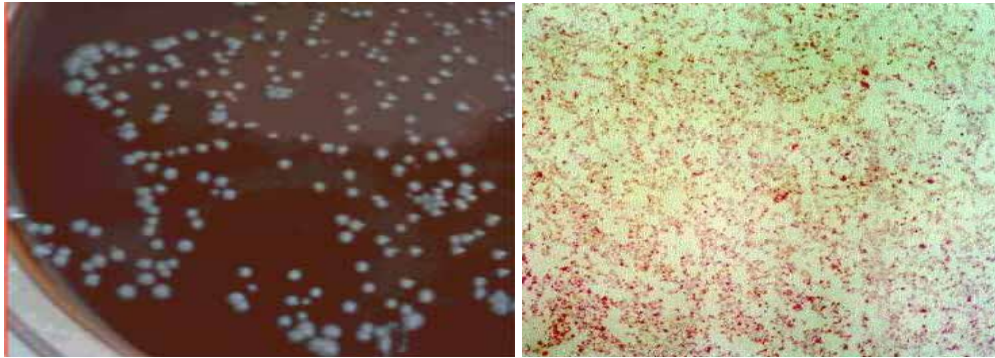
Francisella cinsinde bulunan bakteriler aerop, fakültatif intrasellüler, katalaz pozitif, pleomorfik, Gram negatif özellikte, Gram veya Giemsa ile boyandığında bipolar soluk boyanan kokobasil görünümündedirler. Francisella cinsi bakterilerin hücre duvarında fazla miktarda yağ asidi bulunması, bu cinse özelliğini vermektedir. Hastalık etkeni olarak izole edildiğinde lipidden zengin bir kapsülleri vardır. Kapsül tek başına toksik veya immunojen olmamakla birlikte, kapsülün kaybı virulansta azalmaya, serumda yaşama özelliğinin kaybına yol açmaktadır (14, 45).

Francisella tularensis 0.2x0.7 µm boyutlarında, hareketsiz, aerobik, pleomorfik gram negatif bir kokobasildir. Gram boyası ile soluk boyanır (Resim 4). Çok küçük olması ve soluk boyanması nedeniyle enfekte dokulardan hazırlanan direk preparatların tanısıl değeri yoktur (3, 46). *Francisella tularensis*, aerobik,

hareketsiz, spor oluşturmeyen, pleomorfik Gram negatif bir kokobasildir. Hücre duvarı yağ asitleri bakımından zengindir. Klinik örneklerden izole edildiğinde bazı kökenlerde lipidden zengin ince lipopolisakkarit bir kapsül vardır. Tek başına toksik veya immünojen olmayan kapsül, hücre içi yaşama özelliği sağlayarak bakterinin virülansında rol oynamaktadır (14, 45, 46).

Tulareminin kesin tanısı, klinik örneklerden *F. tularensis*'in izole edilmesiyle konulmaktadır. Ancak, *F. tularensis* üremek için sülfidril bileşikleri (sistein, sistin, tiyosülfat vb.) içeren zengin besiyerlerine gereksinim duyan bir bakteridir. Bu nedenle genellikle rutinde kullanılan besiyerlerinde üretilmez. Nadiren ilk izolasyonda kanlı agar gibi genel kullanım besiyerlerinde üreyebilir (14, 45).

Koloniler sülfidril içeren glikoz sistein kanlı agar, modifiye Thayer-Martin besiyeri gibi besiyerlerinde aerobik şartlarda 37°C'de iki-dört gün içerisinde görünür hale gelir (Şekil2). Laboratuvara transport için kömürlü taşıma besiyerleri kullanılabilir.



**Resim 4.** *F.tularensis*'in kültür ve direkt preparattan Gram boyalı görünümü (47).

#### 1.7.1. Sınıflandırma ve Francisella Alt Türleri

Francisella taksonomisi oldukça karmaşıktır ve zamanla değişmektedir. Mikroarray genom analizi gibi genotiplendirme yöntemleri sınıflandırmayı biraz daha kolaylaştırmıştır. *F.tularensis*, *F.philomiragia* ile birlikte Francisellaceae ailesinde bulunan iki türden biridir (48).

Francisella cinsi içine önceleri *F.tularensis* ve *F.novicida* olmak üzere iki tür dahil edilmiştir (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1984). Sonraki yıllarda, daha önceden *Yersinia philomiragia* olarak isimlendirilen tür de Francisella cinsine alınmıştır (*F.philomiragia*) (48).

Bugün için *F.novicida*'nın ayrı bir tür olmadığı ve *F.tularensis* subsp. *novicida* alt türü olduğu görüşü benimsenmektedir (3).

*F.tularensis* besiyerlerinde üreyebilmek için sistin veya sistein gibi bir tiol bileşiğine gereksinim gösterirken, *F.tularensis* subsp. *novicida* ve *F.philomiragia* bu maddelere gereksinim göstermez ve kültürde daha kolay ürerler (48).

Ayrıca *F.tularensis* subsp. *novicida* sükrözdan asit oluşturmaması, tavşan ve insanlar için virülansının düşük olması özellikleri ile *F.philomiragia* ise oksidaz pozitif olması ve jelatini sıklıkla hidrolize edebilmesiyle *F.tularensis*'ten ayrılır (3).

Yağ asidi bileşimleri *Francisella* türlerini diğer bakterilerden ayırmakla birlikte alt türlerin ayrımında yetersizdir (48). *F.tularensis* ile *F.philomiragia* ve *F.tularensis* subsp. *tularensis* ile subsp. *holarctica* moleküler tekniklerle birbirinden ayırt edilebilir. Biyokimyasal testler de *Francisella* türlerinin tanımlanmasında kullanılmaktadır (48).

Günümüzde artık *F. tularensis*'in bir alt türü olarak kabul edilen *F. Tularensis* subsp. *novicida* dışında *F.tularensis*'in üç alt türü daha vardır: *F.tularensis* subsp. *tularensis* (Tip A biovarı), *F.tularensis* subsp. *holarctica* (*palaearctica* veya tip B biovarı) ve *F.tularensis* subsp. *mediasiatica* (3, 36).

Gliserol fermentasyonu ile tip A biovarı ile tip B biovarı birbirinden ayrılabilir. Ancak gliserol fermentasyonunun tip A biovarının yanısıra *F.tularensis* subsp. *mediasiatica* ve subsp. *Novicida* için de pozitif olduğu unutulmamalıdır (48). *Francisella* cinsinde *F. tularensis* ve *F. philomiragia* türlerine ek olarak bazı kaynaklarda *F. noatunensis*, *F. novicida* türleri de bulunmaktadır. *F. tularensis*'in virülansı ve coğrafik dağılımları farklılık gösteren *F. tularensis* alttür *tularensis* (*nearctica*, biyovar tip A), alttür *holarctica* (*palaearctica*, biyovar tip B), alttür *mediasiatica* ve alttür *novicida* olmak üzere 4 alttürü tanımlanmıştır. *F. tularensis* alttürlerinin hepside insan infeksiyonlar ile ilişkili olmakla birlikte *tularensis* ve *holarctica* alttürlerine bağlı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (14, 45, 48).

#### **1.7.1.1. F. tularensis alttür tularensis**

Yüksek düzeyde virülandır (enfeksiyon gelişimi için 10 CFU'dan az bakteri bile yeterlidir) ve Kuzey Amerika'da yaygındır. Alttür *tularensis*'in insana bulaşmasında enfekte hayvan ya da doku ile direkt temas ve vektörler (kene, sinek vb.) önemlidir (1, 2, 33, 33).

Daha az virülan olan alttür *holarctica* tüm Kuzey Yarım Kürede görülmektedir ve bulaşmada rol oynayan misk sıçanı, kunduz gibi suyla yaşamsal ilişkisi olan çok sayıda vektör tanımlanmıştır. *F. tularensis* alttür *holarctica*, Türkiye’de de bulunan bir türdür (2, 23, 33).

#### **1.7.1.2. F. tularensis alttür mediasiatica**

Esas olarak Orta Asya’da görülmektedir ve virülansı zayıf olup insan ve tavşanlarda hafif hastalık yapar (33).

#### **1.7.1.3. F. tularensis alttür novicida**

Özellikle Kuzey Amerika’da görülmektedir, virülansı zayıftır ve insanlarda nadiren enfeksiyona sebep olur.

### **1.8. Klinik**

#### **1.8.1. Klinik özellikler**

Tularemide klinik bulgular bakterinin konağa giriş yerine, virülansına, inokülasyon dozuna ve konağın immün durumuna göre değişir. Hastalık bu faktörlere göre; orofarengeal, ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, tifoid ve pnömonik tularemi olmak üzere başlıca altı klinik formda sınıflandırılmaktadır. Asemptomatik veya subklinik seyreden hafif klinik tablolardan, ağır sepsis tablosuna kadar değişen, hatta ölümlü sonuçlanan farklı klinik tablolar görülebilir.

Tularemide inkübasyon süresi genelde 2-10 gündür (1-21 gün arasında değişebilir). Hastalık, inkübasyon süresini takiben boğaz ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, sırt ağrısı, baş ağrısı, titreme ile yükselen ateş ve terleme ile başlar. Takip eden semptomlar hastalığın lokalizasyonuna göre değişir (11).

#### **1.8.2. Klinik Tablolar (2, 46)**

Tularemide inkübasyon süresi 1 ila 21 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 3-5 gündür. Hastalık belirtileri, bakterinin alınmasından 1-14 gün (ortalama 3-5 gün) sonra ortaya çıkabilmektedir. Başlıca klinik belirtileri şunlardır:

- Ateş
- Üşüme, titreme
- Boğaz ağrısı
- Yutma güçlüğü
- Boyunda şişlik ve hassasiyet
- Baş ağrısı

- Öksürük
- Halsizlik

Kulak-Burun-Boğaz kliniklerine boyunda kitle yakınmasıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanıyı yapabilmek çok önem taşımaktadır. Bu olgularda; metastaz, üst solunum yolu infeksiyonları, konjenital hastalıklar, tüberküloz ve primer neoplazmlar ilk sıralarda akla gelirken, epidemiyolojik veriler yoksa tularemi pek akla gelmemektedir (49, 50).

Üst solunum yolu yakınmaları ile başvuran olgularda sıklıkla ilk seçenek antibiyotik olarak betalaktam antibiyotikler tercih edilmektedir. F.tularensis betalaktam antibiyotiklere dirençlidir ve bu olguların başvuru öncesinde betalaktam antibiyotikle tedavi edilmeleri süreci kronikleşmeye götürmekte ve tanıyı geciktirmektedir. Benzer yakınmaları, Brusellosis vakaları da taklit edebilir ve iki organizmaya ait antikörler arasında çapraz etkileşim de olabilme Cerrahi eksizyon yapılan olgularda, spesimenlerin kronik granülomatoz iltihap olarak rapor edilmesi hastaların tüberküloz yönünden tetkik ve tedavi edilmesine yol açmaktadır. Tüberkülozda granülomatöz iltihap kazeifikasyon nekrozu göstermesine rağmen, tularemi olguları zaman zaman tüberküloz tanısı almaktadır. Tüberküloz tedavisi alan olgularda streptomisin kullanılması, eğer tedaviye erken başlanılmışsa, hastaların bir kısmında tedaviye yanıt alınmasına neden olabilir. Bazı olgularda, erken tanı ve tedaviye rağmen kitlenin gerilememesi, estetik açıdan cerrahi girişim gerekliliğini ortaya koymaktadır (2, 46, 49).

### **1.8.3. Klinik formlar**

Tularemi başlıca 6 klinik tabloda seyreder (51):

#### **1.8.3.1. Ülseroglandüler form**

Enfekte hayvanla temas veya kene ısırığı sonrası gelişen deri lezyonları ve lenfadenopati, tularemi hastalığının bu formlarını akla getirmelidir. Bu temas yolu ile ülseroglandüler tularemi görülmektedir. Mikroorganizmanın giriş yerinin etrafında ilk olarak kırmızı renkli papüler bir lezyon oluşur ve takiben bölgesel lenfadenopati gelişir. Daha sonra papülde ülserasyon gelişir ve birkaç hafta içerisinde genellikle iz bırakarak iyileşir (51).

Etkenin konağa giriş yerinin bilinmediği, hassas lenfadenopati ve ateş ile seyreden klinik tablo “glandüler” tularemi olarak tanımlanmaktadır. Ateş, kütanöz

ülser ve lenfadenopati ile karakterize olan ülseroglandüler/glandüler form Kuzey Amerika, İskandinav ülkeleri ve Kuzey Avrasya’da en sık bildirilen klinik form iken, ülkemizde nadiren bildirilmektedir (2).

Bölgesel lenfadenopati ve kütanöz ülserlerle seyreder. (Resim 1.4) En sık kene ısırması veya enfekte hayvanın dokularına temas sonrası gelişir. Derideki inokülasyon yerinde bir kaç gün içerisinde kırmızı, ağrılı papül oluşur. Lezyon birkaç günde kenarları kalkık, ağrılı, düz tabanlı, çoğu zaman koyu kabuklu ülsere dönüşür (eskar). Ağrılı bölgesel lenfadenit ilave olur. Bazen lenf nodları süpüre olabilir ve spontan olarak drene olabilir. Hastalık 3-4 hafta ve daha fazla süre devam edebilir (2).



**Şekil 6.** Ülserglandüler tularemi (41,46).

### 1.8.3.2.Glandüler form

Ülsersiz bölgesel lenfadenopatiye neden olur. Ateş ve lenfadenomegali vardır. Tedavisiz olgularda haftalarca devam eder (Resim 41,46).



**Şekil 7.** Glandüler tularemi (41, 46).

### 1.8.3.3. Orofarengeal Form

Bakterinin kontamine suların içilmesi ve besinlerin yenmesi ile alınması sonucu gelişir (Şekil 8). Stomatit farenjit veya tonsillit ile servikal lenfadenopati sözkonusudur. Ateş, şiddetli boğaz ağrısı, eksüdatif tonsilit, bazen ülseratif tonsilit,

ağız mukozasında ülserler, tek taraflı veya iki taraflı ağrılı servikal lenfadenomegali  
Ülkemizde en sık görülen tularemi formudur (1, 2, 8).



**Şekil 8.** Orofaringeal tularemi formları (41,46).

Tularemi kontamine su ve gıdaların alınması sırasında bakterinin oral mukozadan girmesi ile oluşur ve ülkemizde en sık görülen klinik tablodur. Bu formda; ateş, boğaz ağrısı, oral ve farengeal müköz membranlarda kızarıklık ve püstüler değişiklikler oluşur. Tonsillerde büyüme, hiperemi veya difteridekine benzer sarı-beyaz renkli psödomembranla kaplı, eksüdatif tonsillo-farenjit gözlenebilir. Genellikle tek taraflı veya bilateral bölgesel (servikal) lenfadenopati gelişir. Bu klinik tablo streptokokal tonsillit, enfeksiyöz mononükleoz ve tüberküloz lenfadenit ile kolayca karıştırılabilir. Olgulara çoğu zaman akut streptokoksik tonsillofarenjit ön tanısı konur ve beta-laktam grubu antibiyotikler kullanılır ancak tedaviden fayda görmezler. Su kaynaklı tulareminin sıklıkla orofaringeal tabloya yol açmasına rağmen, göze temas ile oküloglandüler form veya granülom benzeri lezyonlarla seyreden ülseroglandüler tipte olgular da bildirilmiştir. Orofaringeal formda en sık görülen komplikasyon lenf nodu süpürasyonudur (1, 2, 8).

#### **1.8.3.4. Oküloglandüler Form**

Preariküler, servikal, submandibüler lenfadenopati ve konjunktivit vardır. Konjunktival bulaş sonucu gelişir. Ekseriya tek taraflı konjunktivit ve

lenfadenomegali bulunur. Gözde ağrı, kaşınma, fotofobi, lakrimasyon, oküler konjestiyon, oküler konjonktival ödem, mukopürülan akıntı bulunur (Şekil 9).



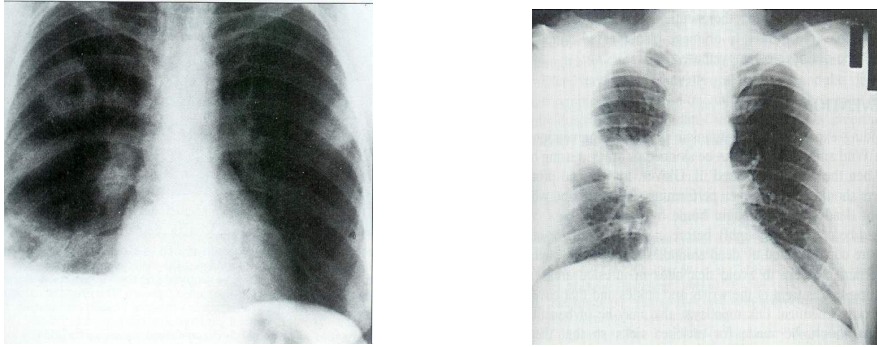
**Şekil 9.** Oküloglandüler tularemi formu (41, 46).

Sıklıkla kontamine olmuş ellerle gözlerin kaşınması, enfekte hayvanın vücut sıvılarının konjunktivaya sıçraması veya kontamine su ile temas sonrasında mikroorganizmanın konjunktivadan girmesiyle “Oküloglandüler” tularemi gelişir. Genellikle tek taraflı, oldukça ağrılı, pürülan konjunktivit ile hassas lenfadenopatinin (preauriküler, submaksiller veya servikal) eşlik ettiği bir klinik formdur. Vakalarda, göz kapaklarında ve göz etrafında ödem, kızarıklık, palpebral konjunktivada küçük nodüler lezyonlar veya ülserasyon tespit edilebilir (1,2).

#### **1.8.3.5. Pnömonik Form**

Primer plöropulmoner hastalık da denir. Etkenin solunum yoluyla alınmasıyla gelişir. Tifoid veya ülseroglandüler tularemi olgularının komplikasyonu da olabilir. Özellikle laboratuvar çalışanları için tehlikelidir. Ateş, öksürük, substernal yanma yan ağrısı şikayetlerine neden olur. Balgam azdır. Radyolojik olarak hiler lenfadenopati, yama tarzında infiltratlar (bilateral olabilirler), lobar konsolidasyon ve plevral effüzyon bulguları vardır (1, 23).

Pnömotik tulareminin akciğer grafigerindeki görünümü Şekil 10’de görülmektedir.



**Şekil 10.** Pnömotik tulareminin akciğer grafigerindeki görünümü (23).

Bu form, primer olarak enfeksiyöz aerosollerin solunması (primer pleuropulmoner hastalık) veya diğer formların seyri sırasında kan dolaşımı ile plevral kaviteye bakterinin yayılması sonucunda (sekonder pleuropulmoner hastalık) gelişir. Akciğer tutulumu, tek veya iki taraflı lobar, segmental veya yamalı infiltrasyon şeklinde olabilir. Nadiren miliyer tutulum, kavitasyon veya kistik yapılar gözlenebilir. Hiler lenfadenopati olguların yaklaşık yarısında saptanır. Bronkoskopik incelemede patolojik bulgular, tüberküloz veya sarkoidozdan ayırt edilemez.

Bakterinin konağa giriş yolunun belirlenemediği ve lenfadenopatinin bulunmadığı klinik tablo, sistemik (tifoidal) tularemi olarak tanımlanmaktadır.

### **1.8.3.6. Tifoidal form**

Erken lokalize belirti ve bulgu olmaksızın oluşan ateşli hastalıktır. Üşüme, yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, kusma, karın ağrısı, diyare gibi semptomları vardır. Bakterinin giriş yeri belli değildir. Adenopati yoktur. Hastalık sepsis gibi seyreder. Çoğunlukla kronik hastalığı olan ve direnci düşük kişilerde görülür. DIC, ARDS, organ yetmezliği ve şoka yol açabilir. Olguların %50'sinde pnömoni saptanır. Menenjit görülebilir. Bakteri kandan izole edilebilir.

Yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve karında hassasiyet mevcuttur. Genellikle birçok organın tutulmasına bağlı olarak pnömoni, menenjit, hepatit, kardit (rölatif bradikardi) ve nefropati gelişimi söz konusudur. Bu klinik tablonun, inokülüm miktarının yüksek olması veya konağın bağışıklığının yetersizliğine bağlı geliştiği kabul edilmektedir (1).

Genel olarak Kuzey Amerika'ya sınırlı bir klinik formdur ve yüksek mortalite (%30-60) ile seyreder.

Tulareminin seyri sırasında (olguların yaklaşık %35-43'ünde) primer ve sekonder deri lezyonları görülebilir. Primer lezyonlar etkenin konağa giriş kapısı ile ilişkili iken, sekonder deri döküntülerinin (tularemide) ise sistemik yayılıma bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Tulareminin tüm klinik formlarında yaygın makülopapüler veya vezikülopapüler döküntü, püstül, eritema nodosum, eritema multiforme, akneiform lezyonlar veya ürtiker gibi deri döküntüleri gelişebilir ancak; papüler ve vezikülopapüler form en sık bildirilen deri lezyonlarıdır. Deri döküntüleri genellikle semptomların ikinci haftasında ortaya çıkar ve ikialtı hafta kadar devam edebilir.

### **1.9. Vaka tanımları (1, 23, 33)**

Tulareminin başlangıcı, klinik belirti ve bulguları spesifik olmadığı için birçok hastalıkla karıştırılabilmektedir. Bununla birlikte, tularemi enfeksiyonuna özgün laboratuvar bulgularının olmaması tanının geç konulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle vaka tanımı önemlidir.

Tularemi vakaları şüpheli vaka, olası vaka ve kesin vaka olarak sınıflandırılır. Buna göre kullanılan vaka tanımları aşağıdadır.

#### **1.9.1. Şüpheli Vaka**

Tularemi ile uyumlu klinik bulguları olan vakada aşağıdakilerden en az birinin bulunması durumu;

1. Son bir ay içerisinde tularemi bildirilen bir bölgede bulunmuş olmak,
2. Son bir ay içinde riskli temas öyküsünün varlığı (klorlanmamış su içmek, yabani hayvanla temas, kene ısırığı, hayvan leşleriyle temas),
3. Beta laktam grubu antibiyotiklere yanıt vermeyen akut tonsillo farenjit.

#### **1.9.2. Olası vaka**

Şüpheli vakada aşağıdakilerden en az birinin bulunması durumu;

1. Aşılammamış veya daha önce tularemi geçirmemiş vakada tek serum örneğinde 1/160 ve üzeri titrede antikor varlığı,
2. Klinik örneklerde PCR pozitifliği,
3. Klinik örneklerde ELISA, floresan mikroskopi vb. incelemelerde antikor veya antijen pozitifliği.

#### **1.9.3. Kesin vaka**

Şüpheli vakada aşağıdakilerden en az birinin bulunması durumu;

1. Klinik örneklerden F. tularensis izolasyonu
2. En az 10 gün arayla tekrarlanan serolojik incelemede antikor titresinde en az dört kat artış.

Tularemi incelemeleri yalnızca Yetkili/Referans laboratuvarında yapılır.

### **1.10. Laboratuvar Tanısı (21,46)**

Tularemi tanısı karakteristik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre konulmaktadır. Şüpheli tularemi vakalarının laboratuvar ile doğrulanması, klinik tanıyı desteklemesinin yanı sıra gerçek enfeksiyon prevalansının saptanması açısından da çok değerlidir.

Ek olarak; hastalığın sürveyansında sağlıklı veri elde edilmesini sağlar; kontrol çalışmalarının yürütülmesinde önemli rol oynar.

### **1.10.1. Kültür**

Tulareminin laboratuvar tanısında “altın standart” halen kültür yöntemidir. *F. tularensis* erken evrede izole edilebilir. Bu nedenle klinik vaka tanımına uyan şüpheli bir vaka ile karşılaşıldığında örnek alınması en idealidir.

Kültürde bakterinin izole edilmesi kesin tanı koydurucu olması yanında antibiyotik duyarlılığının ve kökenlerin orijininin belirlenmesi (moleküler epidemiyolojinin) açısından da oldukça önemlidir. Ayrıca, yeni türlerin/alttürlerin keşfine de imkan sağlayabilir.

*F. tularensis*'in kültürlerden başarılı bir şekilde izolasyonu; klinik örneklerin uygun bir şekilde alınması ve uygun şartlarda laboratuvara iletilmesi ile yakından ilişkilidir.

Tulareminin kültürle tanısı daha düşük virülanslı *F.tularensis* subsp. *holarctica* ile hastalığın meydana geldiği İskandinav ülkelerinden bildirilmiştir (52).

Kültürün duyarlılığını artırmak için yapılan çalışmalarda hasta örneğinin taşınması sırasında kullanılan vasatın önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Yara örnekleri için ticari taşıma besiyerleri kullanılarak kültür duyarlılığının %62'ye kadar çıkarılabileceği ifade edilmektedir (52).

Yurdumuzda görülen vakalarda klinik daha çok orofarengeal form seyretmekte, daha az olarak oküloglandüler ve ülseroglandüler form görülmektedir. Bu amaçla; hastaya antibiyotik tedavisi başlanmadan önce şüpheli-olası tularemi vakasından klinik forma göre boğaz, konjuktival sürüntü, yara veya doku (Lenf aspirasyon) örneği alınmalıdır. Taşıma esnasında bakterinin canlılığını koruyabilmek amacıyla sürüntü örnekleri taşıma besiyerine alınmalıdır. Hekim örneği aldıktan sonra taşıma besiyerine daldırılmalıdır. Taşıma besiyeri olarak aktif kömürlü Amies, Stuart ve Carry-Blair gibi taşıma vasatları kullanılabilir.

Alınan doku biyopsi örnekleri; kurumayı önlemek amacıyla steril serum fizyolojik ile nemlendirilmelidir. Ayrıca, örnek taşıma besiyerine alınabilir (+4 °C) veya dondurulabilir (-80 °C /kuru buz/sıvı azot). Alınan klinik örnekler referans laboratuvara gönderileceği için önemlidir (53).

### 1.10.2. Seroloji

Serolojik testler tularemi tanısında 1920'li yıllardan beri en sık kullanılan tanı yöntemidir. Serolojik olarak hasta serumunda etkene karşı gelişen antikorlar veya akut evrede bakteriye ait antijenler aranabilir. Tüp veya mikro-pleylerde yapılan aglütinasyon testlerinde F. tularensis'e karşı gelişen antikorların aranması uygulanması en kolay tanı yöntemidir. Mikroaglütinasyon testi (MAT) en sık kullanılan yöntemdir (21, 46).

Kültürle doğrulama genellikle başarısız olduğundan tularemi tanısı klinik bulguların yanısıra serolojik testlerle yapılır. Tularemi antikorları semptomların başlangıcından sonraki 6-10 gün, genellikle 2 hafta içinde serumda saptanmaya başlamakta, 4-7 hafta içinde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bundan sonraki haftalarda giderek azalarak 25 yıl veya daha da uzun bir süre içinde saptanamayacak düzeylere düşmektedir (16,54).

Serolojik tanıda çeşitli testlerin kullanılabilmesine rağmen, mikroaglütinasyon testi halen en yaygın kullanılan yöntemdir (55).

Aglütinasyon testlerinin tulareminin erken ve özgül tanısı için yararlı olmasına rağmen yıllar sonraki antikorları saptamakta başarısız olabileceğini iddia eden yazarlar (56) olmasına rağmen mikroaglütinasyon testlerinin yüksek güvenilirliğe sahip olduğunu söyleyenler (55) de vardır. Tularemi tedavisinden sekiz yıl sonra yapılan mikroaglütinasyon testinde olguların %64'ünde hala seropozitiflik saptanabilmiştir (57). Mikroaglütinasyon testlerinin kısa zamanda ve kolay yapılabilmesi, az antijen kullanılması ve kolay değerlendirilebilmesi de bu testlerin tercih edilmesinde önemlidir. Ülkemizde tularemi mikroaglütinasyon testleri için ticari F.tularensis antijeni (Becton Dickinson, Sparks, MD., USA) kullanılabildiği gibi yerli suşlardan üretilmiş antijenler de kullanılmaktadır (31, 35).

Yerli antijen 2006 yılına kadar sadece Uludağ Üniversitesi'nde üretilirken, 2005 yılında Bolu-Gerede'nin köylerinden gelen örneklerden F.tularensis izolasyonundan sonra Trakya Üniversitesi'nde de mikroaglütinasyon testleri için bu suşlardan üretilen yerli antijenler kullanılmaktadır. Aglütinasyon testlerinde anlamlı titreler, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yapılan olgu tanımlarında  $\geq 1:160$  iken bazı yazarlar  $\geq 1:80$  titreyi de pozitif olarak kabul etmektedirler (31,51,55).

Akut hastalık tanısı için bu titreler kabul edilirken uzun yıllar sonraki antikor takiplerinde daha düşük titreler anlamlı kabul edilmiştir (16, 21, 57).

Bu sebeplerden dolayı seroprevalans çalışmalarında, çoğu yazar tarafından 1/20 ve daha yüksek titreler anlamlı kabul edilir. *Brucella* spp., *Escherichia coli* O:116 ve O157, bazı *Salmonella* serotipleri, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas* spp. Ve *Yersinia enterocolitica* serotip O:9'a karşı oluşan antikorlar indirek immünfloresan veya aglütinasyon testlerinde *F.tularensis* ile çapraz reaksiyonlar verebilir (55, 56).

Bunlardan en çok üzerinde durulan ülkemizde de endemik olarak görülen brusellozla ilgili antikorlardır. Türkiye'deki çalışmalarda sadece brusellozla ilgili çapraz reaksiyonlar değerlendirilmiş, diğer çapraz reaksiyonların üzerinde durulmamıştır (30, 31, 58).

Fazla sayıda örneğin kolayca ve hızlı çalışılabilmesi, uzun süre önce oluşan antikorların tespitinde daha duyarlı olması ve çapraz reaksiyon olasılığının daha düşük olması gibi nedenlerden dolayı bazı araştırmacılar yarı saflaştırılmış lipopolisakkaritler ya da bakteriyel sonikatlar ile hazırlanan ELISA yönteminin daha uygun olduğunu savunmaktadırlar (55-57).

Yapılan bir çalışmada ELISA'nın duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %97.1, Western blot testinin duyarlılığı %100'e yakın ve özgüllüğü %99.6 olarak saptanmış ve epidemiyolojik çalışmalarda bu iki testin birlikte kullanılması önerilmiştir (56).

Tularemili çoğu olguda IgG, IgA ve IgM antikorları eş zamanlı olarak oluştuğundan ELISA testlerinde immunglobulin seçiminin önemli olmadığı ve her izotipin de yüksek tanı skoruna sahip olduğu belirtilmektedir. Bazen hastalığın erken fazında ELISA testi pozitifken IgM antikorlarındaki yükselmenin gecikmesinden dolayı mikroaglütinasyon testleri negatif olabilir (55).

Antikorlar, semptomların başlangıcından sonraki 6-10 gün içinde serumda belirir ve 4-7 hafta içinde tepe noktasına ulaşır. Olguların %89-95'inde iki hafta sonra antikor oluşurken, bazı vakalarda antikorlar 3.-4. haftalarda saptanabilir, düzeylere ulaşmaktadır (55).

MAT testi ile temel olarak IgM sınıfı, daha az oranda ise IgG ve IgA antikorları saptanır. *F.tularensis* antikorları uzun bir süre (8-25 yıl) düşük titrelerde pozitif olarak kalır (55).

Kültür işleminin biyogüvenlik düzeyi-3 (BGD-3) laboratuvar ortamına ve deneyimli personele ihtiyaç duyması nedeniyle, son yıllarda klinik örneklerde bakteriye ait spesifik gen bölgelerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilmesi önem kazanmıştır (55).

Herhangi bir salgın varlığında; aynı risklere maruz kalan bireylerde tularemi semptomlarının gelişip gelişmediği takibe alınmalı; semptomatik bulunanların örnekleri de laboratuvara gönderilmelidir (33).

### **1.10.3. Moleküler Tanı**

Bakterinin virülansının yüksek ve kültürün duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıda hızlı, duyarlı ve güvenilir bir yöntem geliştirme çabaları yoğunluk kazanmıştır. Bunun sonucunda, idrar örneği için RNA hibridizasyon ve antijen saptama testleri ile diğer klinik örnekler için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direk immüno Floresan ve ELISA testleri geliştirilmiştir. PCR, yara örneklerinde *F.tularensis*'in gösterilmesinde kültürden daha duyarlı (100 bakteriyi saptayabilir) bulunmuştur. Kültür ve serolojisi negatif olan kliniği tularemiyle uyumlu sekiz hastanın dördünde *F.tularensis* DNA'sı PCR ile gösterilmiş ve hastaların serumunda henüz antikor yanıtının saptanamadığı erken dönemlerde bu yöntemin yararlı olabileceği bildirilmiştir (52).

Tularemi tanısı için deri testleri ve in vitro lenfosit stimülasyon testleri de tanımlanmıştır (55).

### **1.11. Ayırıcı Tanı**

Lenfadenopatilerin patolojik incelemesi ile granüloamatöz inflamasyonun saptanması enfeksiyöz olan ve olmayan hastalıklarla ayırıcı tanıyı gerektirir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında sarkoidoz, yabancı cisim reaksiyonu, kollajenozlar ve nedeni belli olmayan diğer granüloamatöz hastalıklar sayılabilir. Enfeksiyöz nedenler arasında tüberküloz, bruselloz, yersinyoz, salmonelloz, kedi tırmığı hastalığı gibi bakteriyel hastalıklar, toksoplazmoz, layşmanyoz gibi paraziter hastalıklar ve sporotrikoz, kandidoz gibi mantar hastalıkları yer alır. Serolojik incelemeler, mikroskopik ve kültürle bu hastalıkların ve tulareminin tanısı konulabilir (43).

## **1.12. Örnek alınması**

### **1.12.1. Boğaz sürüntüsü**

Bir eküvyon aracılığıyla bademcikler ve farinksten sürüntü alınır. Pamuklu silgiç yanak mukozası ve dile dokundurulmamalıdır (23, 33).

### **1.12.2. Göz**

Alt göz kapağı hafifçe çekilir ve içerisinden nemlendirilmiş pamuklu silgiç yardımıyla örnek alınır.

### **1.12.3. Yara, ülser ya da akıntılı lezyon**

Nemlendirilmiş pamuklu eküvyon yardımıyla (ülserin yayılan sınırından) örnek alınır ya da yaradan biyopsi yapılabilir. Silgiçin yüzeyini kaplayacak kadar örnek alınmalıdır.

### **1.12.4. Lenf bezi/yumuşak doku aspirasyon örneği**

Deri iyot içeren dezenfektan ile 3 kez silinir, kuruması beklenir. Örnek bir enjektör aracılığıyla aspirasyon şeklinde alınır. Lenf bezinde süpürasyon yoksa, lenf nodu/yumuşak doku içine önce enjektör aracılığıyla 0.5-1 ml steril serum fizyolojik enjektörde edilir. Sonra aspirasyon yapılır. Alınacak örneğin miktarı 1 ml'den az olmamalıdır.

### **1.12.5. Solunum sistemi örneği**

Sabah, aç karına ve diş fırçalama/ağız temizliğini takiben, derin öksürük/indüksiyon ile balgam örneği alınmalıdır. Alınacak örnek miktarı en az 1-2 ml olmalıdır. Alternatif olarak mide yıkama suyu, endotrakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj örnekleri alınabilir.

### **1.12.6. Serolojik incelemeler için serum örneği**

Antikoagülan içermeyen tüplere 2-3 ml alınan kan 15-20 dakika bekledikten sonra santrifüj edilir. Şekli elemanlarından ayrılan serum sızdırmaz, vida kapaklı bir tüpe aktarılır Ağzı pamuk, flaster gibi sızdırabilen materyalle kapatılmış tüplere aktarılmamalıdır.

Bunların dışında gerek görülürse, kemik iliği, karaciğer ve dalak biyopsi örnekleri alınabilir veya kan kültürü yapılabilir. Deri iyot içeren dezenfektan ile 3 kez silinir, kuruması beklenir.

Steril şartlarda doku biyopsisi alınır. Alınacak örnek miktarı 2 gramdan az olmamalıdır. Tularemi tanısı ve doğrulanmasında kullanılan laboratuvar yöntemleri Tablo 2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Tularemi tanısı ve doğrulanmasında kullanılan laboratuvar yöntemleri (2, 23, 33).

<b>Materyal</b>	<b>İnceleme yöntemi</b>
Boğaz sürüntüsü	Kültür, Direkt Floresan Antikor testi (DFA)
Lenf nodu aspirasyonu	Kültür, DFA
Deri lezyonu, yara sürüntü örneği	Kültür, DFA
Doku biyopsi örneği	Kültür, DFA
Balgam	Kültür, DFA
Mide yıkama sıvısı	Kültür, DFA
Kan/Kemik iliği	Kültür, DFA
Otopsi materyali	Kültür, DFA
Yukarıdaki örnek türleri ve su örneği	Konvansiyonel (biyokimyasal) yöntem ve PCR, Western-Blot
İzolat	Antibiyotik Duyarlılık Testi (E-test yöntemi; Dilüsyon Yöntemleri)
Serum	Serolojik Tanı (Mikroaglutinasyon/Tüpaglutinasyon ELISA IgM ve IgG) yöntemleri

### **1.13. Bildirim (2, 23, 33)**

Tularemi bildirim zorunlu bir hastalıktır. Şüphelenilen bütün vakaların araştırılıp doğrulanması esastır. Vaka tanımlarına göre olası ve kesin tularemi vakaları, mevcut bildirim sistemimizde geçerli vaka bildirim formlarıyla (Form 014, Form 017C) İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilmelidir.

### **1.14. Koruyucu önlemler (2, 23, 33)**

Tularemi insandan insana bulaşmaz. Akut dönemde hastalardan örneklerin alınmasında ve hasta çıkartılarının bertaraf edilmesinde standart kişisel koruyucu önlemlerin alınması yeterlidir. Bu işlemler esnasında aerosolizasyon riski varsa maske ve gözlük gibi kişisel koruyucu ekipmanlar mutlaka kullanılmadadır.

### **1.15. Sürveyans**

Tularemi hastalığına ait sürveyans verilerinden;

- a) Salgının belirlenmesi, kaynağın ve büyüklüğünün saptanmasında,
- b) Yüksek riskli bölgelerin belirlenmesinde

c) Alınan kontrol önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlanır

### **1.16. Vaka algoritması**

a) Klorlanmamış su kaynaklarının içme suyu olarak kullanımı, enfekte hayvanlar (tavşan, fare) ya da atıklarıyla doğrudan temas varsa klinik örnek (boğaz sürüntüsü, Lenf bezi aspirasyonu, serum vs.) alınmalı ve tedaviye başlanmalıdır

b) Tularemi ile ilgili riskli temas hikayesi ve beta laktam antibiyotiklere cevap vermeyen ateş, boğaz ağrısı, farenjit, tonsillit ve/veya boyunda şişlik (>1,5 cm lenfadenopati) varsa kesin veya olası tularemi vakası olarak değerlendirilmeli ve İl Sağlık Müdürlüğüne Form 014 ile bildirilmelidir.

c) Lenf bezi süpürasyonu gelişirse cerrahi drenaj olarak lezyonun boşaltılması gerekir.

d) Klinik örnekte kültür pozitifliği, serumda 4 kat titre artışı, klinik örnekte PCR pozitifliği, tek serum örneğinde 1/160 ve üzeri pozitiflik kesin tularemi vakası olarak değerlendirilmeli ve İl Sağlık Müdürlüğüne Form 014 ile bildirilmelidir.

### **1.17. Tedavi (21,46)**

Tularemi tedavisinde, aminoglikozid, tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Hastalığın erken döneminde başlanılan antibiyotik tedavisi daha başarılı olmaktadır. Tularemi vakalarının tedavisinde aminoglikozidler ilk seçenektir. Bu amaçla streptomisin veya gentamisin kullanılabilir. Alternatif tedavide siprofloksasin veya doksisiklin kullanılabilir (2).

Vakaların ağırlığına göre antibiyotikler damar yolundan veya ağızdan verilebilir. Siprofloksasin, doksisiklin veya kloramfenikol ile parenteral olarak başlanan tedavi, hastanın klinik durumunda görülen düzelmeye paralel olarak oral uygulamayla tamamlanabilir.

Çocuklarda streptomisin ve gentamisin F.tularensis'e bakterisidal etkili aminoglikozitlerdir ve tedavide ilk seçenek ilaçlardır (3).

Hamilelere tedavi uygulanmadan önce ilaçların yarar risk durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Hamilelerin tedavisinde siprofloksasin veya gentamisin bir seçenek olarak önerilmektedir ancak; hamilelikte gentamisin ve siprofloksasin uygulanması birçok ülkede ruhsatlı değildir. Ağır seyreden olgularda (menenjit, perikardit, pnömonik ve tifoidal form vb.) ve immünsüpresiflerde kombinasyon

tedavisi uygulanabilir, bu amaçla aminoglikozid veya doksisiklin ile kinolonlar kombine kullanılabilir (1).

Hastalığın erken döneminde başlanılan antibiyotik tedavisi daha başarılı olmaktadır. Tedaviye geç başlanması durumunda iyileşme süresi uzamaktadır. İkinci-üçüncü haftadan sonra tedaviye başlanan olgularda tedaviye rağmen lenf bezlerinde süpürasyon gelişmekte ve cerrahi müdahale gereksinimi artmaktadır. Tedavi süresi bakterisit ilaçlar (gentamisin, streptomisin, siprofloksasin) için 10-14 gün, bakteriyostatik ilaçlar (doksisiklin, kloramfenikol) için 14-21 gündür. Uygun süre ve dozda tedavi verilmesine rağmen lenf nodu süpürasyonu görülebilir, lenf bezlerinin küçülmesi uzun zaman alabilir. Bu durum yeni bir tedavi verilmesi için endikasyon oluşturmaz. Subklinik seyirli olgular hiç tedavi almadan iyileşebilirler. (33)

Tularemi tedavisinde penisilin, sefalosporinler, makrolidler, rifampisin, kotrimaksazol ve klindamisin önerilmemektedir (1, 21, 46).

Hastalığın bulaşma yollarına ait bir hususun varlığı ile belirtilerin görülmesi halinde en yakın sağlık kuruluşuna müracaat edilirse, hastalık antibiyotiklerle tedavi edilebilmektedir. Geç kalınması durumunda antibiyotiklerin etkisi sınırlı olup cerrahi girişim gerekebilmektedir. Ancak hastalığın bazı klinik şekillerinde ölümlerinde görülebileceği unutulmamalıdır (23, 33).

Streptomisin ve gentamisin *F.tularensis*'e bakterisidal etkili aminoglikozitlerdir ve tedavide ilk seçenek ilaçlardır (3).

Bazı tularemi olgularında siprofloksasin ve levofloksasinin başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir; ancak beta-laktamlar, makrolidler, linkozamidler ve kotrimoksazollerin tularemi tedavisinde yeri yoktur (3,7).

Bir çalışmada, seftriaksonun mükemmel in vitro minimal inhibitör konsantrasyonlarına sahip olmasına rağmen, in vivo sonuçlarla uyumsuz olduğu rapor edilmiştir (59).

Ayrıca kloramfenikol ve tetrasiklin gibi bakteriyostatiklerle tedavi zorunlu ise, tedavi sürelerinin 2-3 haftaya uzatılmasının gerektiği ifade edilmektedir (3,7). Ülkemizde Kasım-Aralık 2005 tarihlerinde Gerede'nin Yazıkara ve Nuhören köylerindeki salgınlar sırasında (53, 60) birer hastanın servikal lenf bezi aspiratından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'nda izole edilen iki *F.tularensis* suşunun duyarlılık çalışmasında, disk difüzyon testi ile ofloksasin, siprofloksasin, kloramfenikol, gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, tetrasiklin, nitrofurantoin ve rifampisine 24 mm'den daha fazla duyarlılık zonları tesbit edilmiştir. Beta-laktam antibiyotikler, eritromisin ve ko-trimoksazol disklerinin etrafında ise hiç duyarlılık zonu oluşmamıştır. E-test ile yapılan çalışmada ise siprofloksasin, doksisisiklin, rifampisin ve gentamisin için 0.5 µg/ml'den daha düşük, streptomisin için 4 µg/ml minimal inhibitör konsantrasyonları tesbit edilmiştir. Bursa'daki suşların duyarlılıkları ile ilgili yayınlanmış bir veriye ulaşılammıştır. Ülkemizdeki olguların tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler doksisisiklin, streptomisin ve gentamisindir (31, 35, 43, 61)

### **1.18. Profeksi ve immünizasyon**

*F. tularensis* biyolojik terörde kullanılabilecek bir ajan olarak A kategorisinde yer almaktadır. Bu bakterinin biyoterör ajanı olarak inhalasyon şeklinde kullanılacağı tahmin edilmektedir. Böyle bir durumda kitlesel tedavi ve profeksi gereksinimi olacağı unutulmamalıdır. Profilaksinin süresi 14 gündür(1, 2).

*F. tularensis* ile laboratuvarda çalışan personel canlı atenüe aşısı ile aşılanır. Aşısı ile inkomplet koruma sağlanabilir. Günümüzde FDA onayı almış bir tularemi aşısı mevcut değildir. Temas sonrası profeksi için aşısı önerilmemektedir (23, 33).

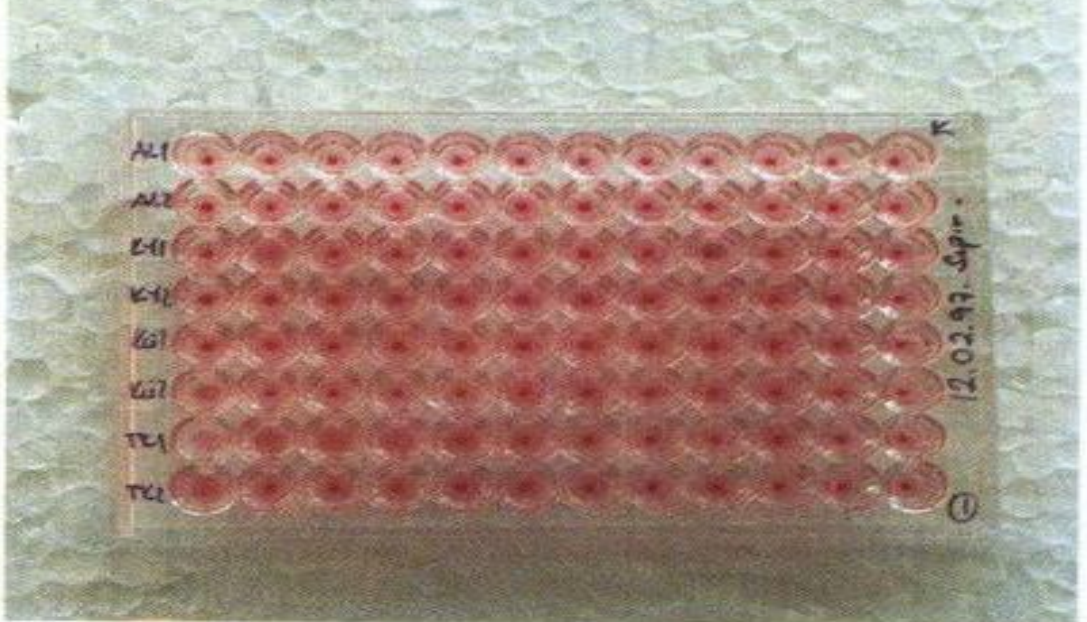
İlk Trakya salgınından sonraki dönemde hastalığın tedavisi ile ilgili araştırmalar da yapılmıştır. Trakya salgınından elde edilen Gülhane suşunun Berlin 38 ve Stockholm 4 suşundan daha virülan olduğu belirtilmiştir. Tularemiye çok hassas olduğu bilinen beyaz farelerle yapılan bağışıklık oluşturma çalışmalarında düşük virülanlı tularemi basili ile immünize edilenlerin biri dışında hepsinin yüksek virülanlı suşlara direnç gösterdikleri bildirilmiştir. İmmünize edilmeyenlerin ise hepsi ölmüştür (67). Hazırlanan tularemi aşısı iki kişiye subkütan olarak birer hafta ara ile üç kez verilmiş ve serokonversiyonun geliştiği (1/200-1/400) izlenmiştir. Kobaylarda yapılan çalışmalarda ise aktif immünizasyon için virülanı çok düşük olan Berlin 38 suşunun subkütan olarak kullanılabileceği belirtilmiş, ancak pasif immünizasyon için hazırlanan serumlar farelerde koruyucu bulunmamıştır (62, 63).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Hedef risk grubu olarak belirlenen avcılar, av hayvanları ve ürünleriyle uğraşan gruba ait 60 kişiden, kontrol grubu olarak da 50 kişiden, bilgilendirilerek ve izinleri alınarak, aseptik şartlara uygun şekilde genellikle sol, bazen de sağ koldan, enjektörle, yaklaşık 5cc venöz kan alındı. Bu kanlar enjektörden vakumlu jelli kan alma tüpüne aktarıldı. 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar 1,5 cc'lik eppendorf tüplere aktarıldı ve çalışılacağı güne kadar derin dondurucuda, -20°C'de saklandı.

Kontrol grubuna ait serumlar Fırat Üniversitesi Hastanesi Polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran, öykülerinde tularemi açısından risk faktörü bulunmayan kişilerin çeşitli tetkikler için alınan kan örneklerinden santrifüje edilerek ayrılan serumlardan artan 1,5cc'lik kısmının eppendorf tüplere alınmasıyla elde edildi. Bu serumlar da çalışılacağı güne kadar derin dondurucuda -20°C'de saklandı.

Çalışma günü, serumlar derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısında kendi kendilerine çözülmeleri beklendi. Çözülen serumlardan mikroaglutinasyon yöntemi kullanılarak tularemi için İg G antikorları arandı. Mikroaglutinasyon testi, üzerinde her hasta serumu için toplam 8 adet çukurcuk bulunan V pleytler kullanılarak yapıldı. V pleytlerde toplam 12 hasta için 96 çukurcuk bulunmaktadır (Şekil 11).



**Şekil 11.** Mikroaglutinasyon testi için kullanılan mikropleyt. Toplam 12 kişilik test içerir (1).

İlk çukurcuğa 45µl, sonraki 6 çukura 25µl serum fizyolojik konuldu. Sekizinci çukura pozitif kontrol için tularemi antikoruna pozitif olduğu bilinen 25µl serum konuldu. İlk çukura 5µl hasta serumu eklendi. Böylelikle hasta serumunun 1/10'lük dilüsyonu elde edilmiş oldu. Pipetle karıştırıldıktan sonra ilk çukurdan 2. çukura 25µl hasta serumu aktarıldı. Bu şekilde 2. çukura 1/10'lük dilüsyon tekrar yarı yarıya dilüe edilerek 1/20'lik yeni dilüsyon elde edilmiş oldu. Benzer şekilde 2, 3, 4 ve 5. çukurlardan 25µl alınarak bir sonraki çukura aktarılıp 3. çukurda 1/40, 4. çukurda 1/80, 5. çukurda 1/160 ve 6. çukurda 1/320'lik dilüsyonlar elde edinceye kadar serum dilüsyonlarına devam edildi. Altıncı çukurdaki dilüsyondan sonra 25µl serum atıldı. Yedinci çukura negatif kontrol için hasta serumu konulmadı. Tüm sekiz çukura 25µl boyanmış tularemi febril antijeni eklendi. Pleytin üzerini kaplayacak şekilde parafilm ile örtüldü. Anijen antikor birleşmesi için gerekli süre ve ortamı oluşturmak üzere 37°C'lik etüvde bir gece enkübe edildi. Daha sonra değerlendirmeye alınan dilüsyonlardan 1/320 de pozitif olan 2 tanesi yeni bir pleytte 1/640, 1/1280, 1/2560, 1/5120, 1/10240 ve 1/20480 şeklinde tekrar dilüe edilerek 1 gece daha enkübe edildi ve yeniden değerlendirildi. Bu serumlarda en son 1/2560'da pozitiflik saptandı.

### **2.1. Mikroaglutinasyon testi değerlendirilmesi**

- a) Dipteki düğme şeklinde çökmeler negatif olarak değerlendirildi.
- b) Dipte düğme şeklinde çökme olmadan mat ve yaygın bir hücre birikimi görüntüsü olanlar pozitif olarak değerlendirildi.
- c) 1/80 ve üzerindeki titrelerdeki pozitiflik anlamlı kabul edildi.

### **2.2. İstatiksel Analizler**

Veriler SPSS for Windows (version11.0) paket programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Ortalama değerler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Sayısal olmayan veriler ise % olarak ifade edildi ve istatistiksel değerlendirilmesi' ki kare' testi ile yapıldı.

### 3. BULGULAR

Bu çalışmada risk grubu olarak avcılar, av hayvanları ve ürünleriyle uğraşan kişilerde tularemi pozitifliğini araştırmak amacıyla bir alan taraması yapılmıştır. Risk grubuna ait 60 kişiden 25'i Elazığ Avcılar derneğinde kayıtları olan ve yılın belli zamanlarında avcılık işiyle uğraşan kişilerdi. Geri kalan 35 kişi ise her ne kadar avcılar derneğine kayıtlı değilseler de av hayvanlarının bol bulunduğu köylerde yaşayan ve vakitlerinin büyük bölümünde avcılık yapan kişilerle, bunların et ve deri gibi ürünleriyle uğraşan yakınlarından oluşmaktaydı. Risk grubunun yaşadığı köyler ise Elazığ'ın Maden ilçesine bağlı Tekevler Köyü ve çevresiyle Elazığ'a yakın olan, fakat çevre illere bağlı olan Karınca, Gökdere, Züver, Hor ve Erkek isimli köylerdi.

Risk grubuna dahil kişilerin yaşadıkları yerlere göre dağılımı Tablo 3'de, yaş, cinsiyete göre dağılımı ise Tablo 4.'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Risk grubuna dahil kişilerin yaşadıkları yerlere göre dağılımı (n=60)

Yerleşim yeri	N	%
Elazığ merkez	22	%36.6
Tekevler	12	%20.0
Karınca	6	%10
Gökdere	4	%6.6
Züver	9	%15.0
Hor	7	11.6
Toplam	60	100

**Tablo 4.** Risk grubuna dahil kişilerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Erkek(n=40)	Kadın(n=20)	Toplam(n=60)
20-29	7 (%17.5)	2 (%10.0)	9 (%15.0)
30-39	12 (%30.0)	7 (%35.0)	19 (%31.6)
40-49	15 (%37.5)	8 (%40.0)	23 (%38.3)
50-59	5 (%12.5)	2 (%10.0)	7 (%11.6)
60+	1 (%2.5)	1 (%5.0)	2 (%3.3)

Risk grubuna dahil olan toplam 60 ve kontrol grubu olarak da 50 kişiye ait serumlardan mikroaglütinasyon yöntemi kullanılarak yapılan tularemiye ait İg G antikorunu aranması çalışmasında risk grubuna ait serumlardan 2 tanesinde 1/2560 titrede pozitiflik saptandı. Kontrol grubuna ait serumlarda pozitiflik saptanmadı. Bu bulgulara göre pozitiflik oranı % 3.3 olarak belirlendi.

#### 4. TARTIŞMA

Tularemi, gram negatif küçük bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. *Francisella tularensis* esas olarak kemiriciler başta olmak üzere hayvanlarda hastalığa neden olan bir patojendir. Ancak bazen insanlara da bulaşarak değişik klinik tablolara yol açabilir.

Tularemi, Kuzey Amerika, Avrupa (özellikle Orta ve Kuzey Avrupa ülkeleri), Çin ve Japonya'yı içine alan geniş bir kuşakta genellikle sporadik olgular şeklinde ve zaman zaman da küçük salgınlar şeklinde görülmektedir.

Enfektif dozunun çok düşük olması (inhalasyonla alınan 10 bakteri enfeksiyon oluşturabilir), virülansının ve mortalite oranının yüksek olması gibi özellikleri nedeniyle *F.tularensis* 1950'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve eski Sovyetler Birliği tarafından biyolojik silah programlarına dahil edilmiştir (3-5).

Tularemi, "Francis hastalığı, Ohara hastalığı, tavşan ateş-vebası, at sineği ateşi, Sibiryaya ülseri ve avcı hastalığı" gibi değişik isimlerle anılmaktadır. Ülkemizde son yıllarda hastalığın daha önceden tanımlandığı Trakya, Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinin dışında birçok bölgede tanımlanması ve su kaynaklı küçük salgınların görülmesi tulareminin önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmesine sebep olmuştur.

Tularemi, birçok ülkede bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almaması, hastalığın yeterince tanınmaması ve bu nedenle sıklıkla gözden kaçırılması, vakaların bir bölümünün rapor edilmemesi, özellikle çocuklar ve yetişkinlerde klinisyen tarafından kolayca tanımlanamayan ılımlı enfeksiyon formunun görülebilmesi veya asemptomatik seyretmesi gibi nedenlerle tularemi insidansının belirlenmesinde bazı güçlükler yaşanmaktadır. Sayılan bu faktörler nedeniyle dünyadaki tularemi insidansı tam olarak bilinmemektedir (64). Tularemi ABD'de Ortabatı Bölgesi ve dağlık yerlerde endemik olarak görülmekte olup; 1950'den önce her yıl yüzlerce vaka bildirilirken, 1965 yılından itibaren vaka sayısında belirgin bir azalma olmuştur (64). Günümüzde yılda yaklaşık 100-200 vaka bildirilmektedir (insidans: 0.15/100.000). (64)

Japonya'da ise 1924-1987 yılları arasında toplam 1335 vaka saptanmıştır. Son yıllarda iklim değişikliklerine paralel olarak rezervuar ve vektör popülasyonu ve

dağılımındaki değişiklikler, savaş ve göçler nedeniyle uygun olmayan yaşam koşullarına bağlı olarak dünyada tularemi epidemiyolojisi belirgin bir şekilde değişmiş, vaka sayılarında önemli artışlar izlenmiştir.(65,66) Örneğin; Kosova’da savaş sonrası 2000 ve 2003 yılında 300’den fazla vakanın bildirildiği iki tularemi salgını görülmüştür (9, 64).

Tularemi Türkiye’de ilk defa 1936 yılında Trakya’da saptanmıştır (68). Dirik (37). 1937’de Konya, 1938’te Doğu Anadolu’da olgular bulunduğu bahsetmiş ve 1938 yılında Tatvan’ın Reşadiye Köyü’nde beşi çocuk toplam altı kişiyi etkileyen tularemi salgını bildirmiştir. Yazar salgının tavşan eti yenmesine bağlı olduğunu düşünmüştür. Trakya’daki ilk salgından dokuz yıl sonra Lüleburgaz’da salgın tekrarlamıştır (38).

Olguların ve salgınların bildirildiği yerlerine bakıldığında, Karadeniz Bölgesi tulareminin en çok saptandığı bölge olarak dikkati çekmektedir. Dağlık ve ormanlık alanlar, yağışlı mevsimler gibi coğrafi özellikler ve yayla kültürü, dağ çileği, böğürtlen, mantar gibi doğadan toplanan besinlerle beslenme gibi sosyal yaşamı açısından bundan sonra da aynı bölge yeni tularemi salgınlarına adaydır.

Türkiye’deki en büyük tularemi salgını İbrahim Etem Utku tarafından bildirilmiştir. Antalya Bademağacı Köyü’nde 1953 Ocak-Eylül arasında meydana gelen salgından yerel sağlık kuruluşlarına göre 154, araştırmacıya göre 300’e yakın olgunun salgından etkilendiği belirlenmiştir (39). Utku, salgına tavşan ve sıçanların suyu kirletmesinin ve bu suların tüketilmesinin neden olabileceğini düşünmüş ancak sulara etken varlığını gösterememiştir.

1953’ten sonra 1988 yılına kadar başka tularemi olguları bildirilmezken 1988 yılında Bursa’nın Karacabey ilçesinde birçok köyü etkileyen ve iki aylık bir sürede sönen 64 kişilik yeni bir salgın ortaya çıkmıştır (30, 69). Köylülerden alınan bilgilere göre salgın döneminde farelerde bir artış olduğu belirlenmiş ve salgının farelerin kirlettiği sularla olabileceği düşünülmüştür (30).

1988 yılından bu yana Bursa Bölgesi’de tularemi olguları sporadik olarak bildirilmeye devam etmiştir (34).

1997 yılının Kasım-Aralık aylarında Ankara’nın Ayaş ilçesine bağlı Yağmurdere Köyü’nde su kaynaklı olduğu düşünülen ve 16 kişiyi etkileyen bir salgın bildirilmiştir (70). Düzce-Akçakoca’da 2000 yılında 22 hastanın saptandığı bir

salgından sonra 2005 yılında önceki köylere komşu başka bir köyde 11 olgunun eklenmesiyle Düzce salgınlarından toplam 33 kişi etkilenmiştir (71).

2001 yılında ise Bolu'nun Gerede İlçesi'nin Yazıkara Köyü'nde 21 kişinin etkilendiği ve yine su kaynaklı olduğu düşünülen bir salgın patlak vermiştir (31). İlk olgulardan birkaç ay sonra dört olgunun daha eklendiği bu salgın söndükten beş yıl sonra aynı köyde ve yakın bir köyde (Nuhören) yeni tularemi salgınları bildirilmiştir (53, 60).

Daha sonra salgın yine Karadeniz Bölgesi'nde Zonguldak, Bartın ve Kastamonu'da 2004 ve 2005 yıllarında meydana gelmiş ve 61 kişiyi etkilemiştir (16,46). Ülkemizden bildirilen son salgın 250 kişinin etkilendiği Kocaeli'nin Gölcük Bölgesi'ndedir (40, 41).

Uludağ Üniversitesi'ne değişik illerimizden tularemi mikroaglutinasyon testi için gönderilen serum örnekleri arasında Bilecik'ten 21 (Mart 1998), Samsun-Havza'dan 34 (Aralık 1999), Yalova'dan 22 (Nisan 2000), Sinop-Yeşilyurt'tan 27 (Ekim 2000) olguda pozitiflik saptanmıştır (48). Yayınlanmış sporadik olgu sunumları da vardır (60, 72-75).

Daha önceden bildirim zorunlu olmayan tularemi olgularının 2005 yılında bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar (Grup C) içine alınmasıyla daha sağlıklı veriler alma olanağı elde edilmiştir. Bu uygulamadan sonra alınan 2005 yılına ait verilere göre Kocaeli'de 136, Samsun'da 51, Konya'da 45, Sinop'ta 43, Çorum'da 34, Balıkesir ve Kastamonu'da 25'er, Amasya'da 23, Sakarya'da 16, Bartın'da sekiz, Düzce ve Edirne'de yedişer, Bolu ve Bursa'da üçer ve Çankırı, İstanbul, Kayseri, Van ve Kırıkkale'de birer olmak üzere toplam 431 kesin tularemi olgusu bildirilmiştir (23).

Olguların ve salgınların bildirildiği yerlere bakıldığında, Karadeniz Bölgesi tulareminin en çok saptandığı bölge olarak dikkati çekmektedir. Dağlık ve ormanlık alanlar, yağışlı mevsimler gibi coğrafi özellikler ve yayla kültürü, dağ çileği, böğürtlen, mantar gibi doğadan toplanan besinlerle beslenme gibi sosyal yaşamı açısından bundan sonra da aynı bölge yeni tularemi salgınlarına adaydır.

Türkiye'de tularemi seroprevalansı ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1988 yılında Bursa Bölgesi'nde çıkan salgından sonra yapılmış ve incelenen 393 serum örneğinin %20.9'unda tularemi antikörleri saptanmıştır (30).

Sonraki çalışmada Bolu-Gerede-Yazıkara Köyü'ndeki salgın sırasında tüm köylülerin (108 kişi) serumları incelenmiş ve seroprevalansın %16.7 olduğu hesaplanmıştır<sup>14</sup>. Edirne-Lalapaşa-Demirköy'de 2005 yılında çıkan salgın sırasında 400 köylünün 266'sı ve köydeki ilköğretim okuluna devam eden çevre köylerden 124 öğrencinin serolojik incelemesinde toplam 390 kişinin %2.6'sında seropozitiflik bildirilmiştir (32).

Türkiye'de seroprevalans çalışmaları 2006 yılına gelinceye kadar hep salgın bölgesi ve yakın çevresiyle ilgili yapılmış, daha geniş bölgeleri temsil eden seroprevalans çalışmaları yapılmamıştır. 2006 yılında Kılınç (33) tarafından yapılan bir çalışmada, Trakya Bölgesi'nde (Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illerinin 90 köyünde) 1782 kişinin beşinde (%0.3) 1/20-1/160 arasında değişen titrelere tularemi antikoru saptanmıştır. Bu durum Trakya Bölgesi'nde etkenin hala var olduğunu düşündürmektedir (1).

Tulareminin Türkiye'de ilk teşhisini Çorlu Askeri Hastane'sinden Dr. Ömer Bican, Dr. İrfan Titiz ve Dr. Mustafa Fevzi Kurtaran, İstanbul Gülhane Hastanesi'nden Prof. Dr. Kemal Hüseyin Plevnelioğlu koymuştur (44, 68).

İlk tularemi olguları Haziran 1936'da Lüleburgaz Askeri Hastanesi'nde askerlerde ve Silivri, Çatalca ve Tekirdağ köylerinden sporadik olgu olarak saptanmıştır. Eylül 1936 tarihinde bölgeye giden araştırma ekibi 133'ü asker, 17'si Lüleburgaz Turgutbey Köyü'nden sivil halktan olmak üzere 150 kişinin salgından etkilendiğini belirlemişlerdir (44).

Önceki salgınlar sırasında geçmişe yönelik sorgulamada 1935 yazında Lüleburgaz'da lenf bezi şişliği olan 26 şüpheli asker olduğu bilgisi üzerine askerliği biten beş askerin memleketlerinden alınıp gönderilen serumlarında da seroloji pozitif saptanmıştır (44).

Dr. Talat Vasfi Öz (76) tulareminin Trakya'da daha önceki yıllarda da var olduğunu köylülerin ifadesinden belirlemiş, hatta bazı köylerde köylülerin hastalığa "top hastalığı, şiş hastalığı, pirinç hastalığı" isimlerini verdiklerini ifade etmiştir. Aynı araştırmacı 1930'da hastalanan iki olguda nedbe izi saptamış ve serolojik olarak olgunun tularemi geçirdiğini kanıtlamıştır. Bir olgunun 1928'te hastalığı geçirdiğini öğrenmiş, bu olguda seropozitiflik ve nedbe izinin tesbit edildiğini belirtmiştir. Hatta 1924'te serolojisi 1/20 dilüsyonda pozitif olan ve tularemi kliniği

tarif eden bir kişinin saptanmasıyla tulareminin çok daha eskiden beri Trakya Bölgesi'nde var olduğunu ifade etmiştir (76).

Lüleburgaz'da 1945'te ikinci bir tularemi salgını olmuştur (38). Olguların tanısı yine Çorlu Askeri Hastanesi'nde konmuştur. Salgından Lüleburgaz garnizonuna ait 15 asker ve sivil halktan üç kişi etkilenmiştir. Altmış yıl boyunca Trakya Bölgesi'nden tularemi olgusu bildirilmezken Şubat 2005'te Edirne'nin Bulgaristan sınırına yakın ilçesi olan Lalapaşa'nın bir köyünde (Demirköy) 10 kişinin etkilendiği küçük bir salgın bildirilmiştir. Etraftaki köylerde olguların olmadığı öğrenilmiştir. Tanı bir olguda hem serolojik hem de TaqMan-PCR ile diğerlerinde tularemi mikroaglutinasyon testi ile konmuştur (5, 43).

İlk tularemi salgınından etkilenen köylülerde yabani tavşan avlama ve yüzmenin bulaşmada risk faktörleri olabileceği, ancak askerlerin hayvanlarla temas öyküsünün bulunmadığı belirtilmiştir. Hastalığın ilk haftasında hastaların yüzlerinde böcek sokma izlerinin bulunması gözlemine dayanarak askerlere hastalığın bulaşmasında kene ve sokucu sineklerin rolünün olabileceği ifade edilmiştir (44).

Salgın bölgesindeki yerleşim yerlerinden geçen Kaynarca Deresi'nin de kaynak olabileceği düşünülmüştür. İkinci salgında da olguların Kaynarca Deresi ile temasının olduğu belirlenmiştir (38).

Talat Vasfi Öz (76) yapmış olduğu geniş kapsamlı incelemede, Kırklareli ve Tekirdağ'a bağlı 34 köy ile birlikte Lüleburgaz'da olgular tesbit etmiştir.

Bulaş yolları ile ilgili araştırmalarda hastalığın dere köylerinde ortaya çıkması, sulu senelerde kurak senelere göre fazla olması, özellikle pirinç tarlalarında çalışanlarda, dere ve ark suları içenlerde ve bu sularda yıkananlarda görülmesinden dolayı hastalık kaynağının sular olabileceği üzerinde durulmuştur.

Öz (76) köylülerin anlattığı bir olayın bu görüşünü desteklediğini belirtmiştir: "Olguların biri arktan su içmekle hastalığa yakalanmayacağını iddia edip su içmiş, iki gün sonra bademcik iltihabını takiben beşinci günde lenf bezi büyümüş ve sonrasında abseleşmiş, serolojisi de pozitif olarak bulunmuştur. Bu olgunun üç oğlu da arktan su içerek hastalanmıştır." Turgutbey ve Yenitaşlı dere suyunun içirildiği fareler hastalanarak ölmüş ve otopside tularemi bulguları saptanmıştır. Dere suyunun enjeksiyonundan sonra ölen farenin karaciğerini yiyerek ölen bir farenin kanından etken izole edilmiştir (1).

Hamzabey Deresi ve Ceylanköy suyundan da bakteri izole edilerek suların kaynak olabileceği kanıtlanmıştır (76).

Öz (55) suların hastalık etkeniyle kontamine olmasında da fareleri suçlamıştır. Lüleburgaz'da 1930 ve 1936 yıllarında kemiricilerde ve özellikle su sığınlarında ölümlerin hissedilir derecede artmasından sonra tularemi salgınları tesbit edilmiştir. Daha sonraki yıllarda kemiricilerin azalması ve pirinç ekiminin yasaklanmasıyla olgular da azalmıştır (38).

Talat Vasfi Öz (76) farelerle ilgili şüphelerini bir hastadan aldığı öyküye dayanarak yazısında şöyle açıklamaktadır: “Halil İbrahim tulareminin köylerinde 1934'te başladığını, beş altı kişiyi öldürdüğünü ve teşhis ve tedavisinden aciz kaldığını yana yakıla anlattıktan sonra kendi hastalığının başlayışını şöyle izah ediyordu. Bostan bozumunda kavunları evine taşıyıp asıyor. Bir gün bu kavunların birçoklarını farelerin oyduğunu görüyor. Sekiz nüfustan ibaret efradı ailesinin bunları yemediklerini, kendisinin acıdığından atamadığını ve yedikten bir kaç gün sonra sağ taraf mültekayi şefetanda bir yara çıkardığını, arkasından ateş geldiğini, ağır bir şekilde yatakta yattığını ve –buccinateur- sağ mübevvika bezinin şiştiğini ve bunu çenealtı bezlerinin takip ettiğini anlatıyordu. Şişler üç ay kadar devam ediyor, deliniyor, akıyor ve kapanıyor” (76).

Demirköy salgınında da farelerin ve suların kaynak olabileceği düşünülmüştür. Salgından önceki yaz mevsiminde tüm Trakya Bölgesi'nde tarla farelerinde çok büyük bir artış olmuştur. Farelerle mücadele için ilaçlamalar yapılmış ve kış aylarına kadar sorun devam etmiştir. Bol yağışlı bir sonbahar ve kış mevsiminden sonra salgın patlak vermiştir. Köylüler şebeke suyundan çok, içiminin güzel olduğunu düşündükleri köy içindeki üç kaynak suyunu içtiklerini belirtmişlerdir. Hatta Edirne Merkez'de oturan köylüler bile içme sularını bu kaynak sularından getirtmekte olup bunlardan birinde de olgularla aynı dönemde tularemi tesbit edilmiştir. Köylülerden şebeke suyunun 2-3 ayda bir klorlandığı öğrenilmiştir. Suların bakteriyolojik incelemesinde tümünde sağlığa zararlı sayıda koliform basil saptanmıştır. Kaynak sularının birinde PCR ile pozitiflik saptanmış, bir diğer kaynak suyu kullanımının ise hastalık riskini iki kattan fazla artırdığı hesaplanmıştır. Alınan boğaz, lenf aspirasyonu ve su örneklerinde etken üretilmemiştir (35).

Demirköy'deki evcil hayvanlardaki hastalık araştırmalarında 27 Angora Tavşanı'nın birinde, 27 sığırın 19'unda 1/20-1/80 dilüsyonlarda tularemi antikorları tesbit edilmiş, ancak 18 koyunun hiçbirinde antikor saptanmamıştır. Köy içindeki tavşan çiftliğinde bazı tavşanların hastalanarak öldüğünün öğrenilmesi üzerine ölen bir tavşandan alınan karaciğer ve dalak örneklerinin kültürlerinden etken üretilmemiştir. Ölü olarak yakalanan sekiz ev faresinde (*Rattus rattus*) de etken üretilmemiştir (35).

Kulak-Burun-Boğaz kliniklerine boyunda kitle yakınmasıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanıyı yapabilmek çok önem taşımaktadır. Bu olgularda; metastaz, üst solunum yolu enfeksiyonları, konjenital hastalıklar, tüberküloz ve primer neoplazmlar ilk sıralarda akla gelirken, epidemiyolojik veriler yoksa tularemi pek akla gelmemektedir (49, 50).

Üst solunum yolu yakınmaları ile başvuran olgularda sıklıkla ilk seçenек antibiyotik olarak betalaktam antibiyotikler tercih edilmektedir. *F.tularensis* betalaktam antibiyotiklere dirençlidir ve bu olguların başvuru öncesinde betalaktam antibiyotikle tedavi edilmeleri süreci kronikleşmeye götürmekte ve tanıyı geciktirmektedir. Benzer yakınmaları, Brusellosiz vakaları da taklit edebilir ve iki organizmaya ait antikorlar arasında çapraz etkileşim de olabilir. Cerrahi eksizyon yapılan olgularda, spesimenlerin kronik granülo-matoz iltihap olarak rapor edilmesi hastaların tüberküloz yönünden tetkik ve tedavi edilmesine yol açmaktadır. Tüberkülozda granülo-matöz iltihap kazeifikasyon nekrozu göstermesine rağmen, tularemi olguları zaman zaman tüberküloz tanısı almaktadır. Tüberküloz tedavisi alan olgularda streptomisin kullanılması, eğer tedaviye erken başlanılmışsa, hastaların bir kısmında tedaviye yanıt alınmasına neden olabilir. Bazı olgularda, erken tanı ve tedaviye rağmen kitlenin gerilememesi, kozmetik yönden cerrahi girişim gerekliliğini ortaya koymaktadır (2, 23, 33)

Görüldüğü üzere Dünya'nın ve yurdun dört bir tarafından tularemiyle ilgili salgınlar ve sporadik vakalar bildirildiği halde tularemi için her türlü risk faktörü taşıyan şehrimiz Elazığ ve çevresindeki illerde elle tutulur bir çalışma yapılmadığı için herhangi bir bildirimde rastlanmamıştır. Bu nedenle belki de çeşitli enfeksiyon hastalıkları nedeniyle tedavi edilen bir kısım hasta aslında tularemi olmuş olabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmemiş olabilir. Özellikle solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle

gereksiz antibiyotik kullanımı; tedavi süresini, maliyetini ve işgücü kayıplarını arttırmış olabilir. Dahası bu durum hastalığın mortalite ve morbiditesini arttırmış olabilir. Bu çalışma bölgede yapılan ilk semi-Tularemi çalışmasıdır.

Bu çalışmada avcılarda tularemi seropozitifliği % 3.3 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde, daha önce de, Bursa, Gerede ve Trakya bölgesinde epidemiler yapan tularemi, yakın bir gelecekte bölgemizde de ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle üst solunum yolu infeksiyonu ve boyunda kitle öyküsü ile başvuran hastalarda tularemi ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına göre Elazığ ve çevre illerde daha kapsamlı bir seroprevalans çalışması yapılmasının zorunlu hale geldiği görülmüştür.

## 5. KAYNAKLAR

1. 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: 17–22.
2. Sjostedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1105: 1–29.
3. Ellis J, Oyston PC, Green M. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 631-46.
4. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 2763-73.
5. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2278-2281.
6. Nano FE. *Francisella*, Collier L, Balows A, Sussman M (eds), *Microbiology and Microbial Infections*. New York: Oxford University Press Inc, 1998: 1347-1350.
7. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21: 361-373.
8. Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 547-551.
9. Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 350-355.
10. Penn RL: *Francisella tularensis* (Tularemia), “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. Baskı Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2674-2685.
11. Sjostedt A. Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1105: 1-29.
12. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 289-311.
13. Hornick RB. Tularemia. Alfred SE, Philip SB (eds), *Bacterial infections of humans epidemiology and control*. New York: Plenum Publishing Co, 1991; 38: 787-802,

14. Johansson A, Ibrahim A, Goransson I. Evaluation of PCR-based methods for discrimination of *Francisella* species and subspecies and development of a specific PCR that distinguishes the two major subspecies of *Francisella tularensis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4180-4185.
15. Grunow R, Splettstoesser W, McDonald S. Detection of *Francisella tularensis* in biological specimens using a capture enzyme-linked immunosorbent assay, an immunochromatographic handheld assay, and a PCR. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 86-90.
16. Porsch-Ozcurumez M, Kischel N, Priebe H. 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: 1008-1015.
17. Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Vet Res* 2005; 36: 455-467.
18. Akalin H, Helvaci S, Gedikog̃lu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2009;13: 547–551.
19. Broekhuijsen M, Larsson P, Johansson A. Genome-wide DNA microarray analysis of *Francisella tularensis* strains demonstrates 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: 2924-2931.
20. Feldman KA, Stiles-Enos D, Julian K. Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalence and occupational risk. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 350-354.
21. Levesque B, De SG, Higgins R. Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia) among trappers in Quebec, Canada. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 496-498.
22. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1691–169.
23. Willke A, Meric M, Grunow R, et al. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol* 2009; 58: 112–116.

24. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 631–46.
25. Christova I, Velinov T, Kantardjiev T. Tularaemia outbreak in Bulgaria. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 785-9.
26. Ohara Y, Sato T, Homma M. Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 13: 185-9.
27. Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 350–355.
28. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 69-73.
29. Gutierrez MP, Bratos MA, Garrote JI. Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y Leon (Spain) prior to 1997. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 165-169.
30. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. *İnfeksiyon Derg* 1990; 4: 9-15.
31. Gürcan Ş, Otkun MT, Otkun M. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004; 45: 17-22.
32. Gürcan Ş, Eskiocak M, Varol G. Re-emerging tularemia in european part of Turkey after 60 years. *FEMS Symposium on Vector Borne Emerging and Re-emerging Pathogens and Their Infections*. Istanbul: Abstract Book, 2005: 4-6; 36.
33. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 29.
34. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 271-276.
35. Gürcan Ş, Eskiocak M, Varol G. Tularemia re-emerging in European Part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 391-393.

36. Johansson A, Forsman M, Sjostedt A. The development of tools for diagnosis of tularemia and typing of *Francisella tularensis*. *APMIS* 2004; 112: 898-907.
37. Dirik K. Van Gölü havzasında Tularémie. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1939; 2: 193-195.
38. Golem SB. Lüleburgaz'da yeni bir tularemi epidemisi. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1945; 5: 27-40.
39. Utku İE. Antalya'da tularemi epidemisi ve hususiyetleri. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1954; 14: 288-93.
40. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F. 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: 712-716.
41. Meriç M, Wilke A, Finke J. Kocaeli'nde saptanan tularemi olgularının değerlendirilmesi: Klinik, laboratuvar ve iyileşme sürecinin incelenmesi. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. *Klimik Derg (Kongre Kitabı Özel sayı)* 2005; 18: 210-211.
42. Gürcan Ş, Tatman-Otkun M, Otkun M. Bolu-Gerede-Yazıkara Köyü'nde Tularemi Epidemisi. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17: 145-149.
43. Gürcan Ş, Uzun C, Karagöl A. The first tularemia case in Thrace Region of Turkey in the last 60 years. *Turk J Med Sci* 2006; 36: 127-128.
44. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da Tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1938; 1: 115-23.
45. U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 4th ed. Washington: U.S. Government Printing Office, 1999.
46. Gedikoğlu S. *Pasteurella, Francisella, Bordetella*, pp: 1658-67. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul.: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
47. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 200;16: 271-276

48. Whipp MJ, Davis JM, Lum G. Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *J Med Microbiol* 2003; 52: 839-842.
49. Rinaldo A, Bradley PJ, Ferlito A. Tularemia in otolaryngology: a forgotten but not gone disease and a possible sign of bio-terrorism. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 257-259.
50. Stupak HD, Scheuller MC, Schindler DN, Ellison DE. Tularemia of head and neck: a possible sign of bioterrorism. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 263-265.
51. CDC. Case Definitions for Infectious Conditions Under Public Health Surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep Recommendation and Reports* 1997; 46: 1-55.
52. Johansson A, Berglund L, Eriksson U. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 22-26.
53. Karabay O, Gürcan Ş, Karadenizli A, Vahaboglu H. Second tularemia outbreak within 5 years in same village of Bolu, Turkey. *The First International Congress of Central Asia Infectious Diseases. Bishkek, Kyrgy Republic. Program and Abstracts Book, 2006: 80-81.*
54. Ericsson M, Sandstrom G, Sjostedt A. Persistence of cell-mediated immunity and decline of humoral immunity to the intracellular bacterium *Francisella tularensis* 25 years after natural infection. *J Infect Dis* 1994; 170: 110-114.
55. 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: 433-437.
56. Schmitt P, Splettstosser W, Porsch-Ozcurumez M. A novel screening ELISA and a confirmatory Western blot useful for diagnosis and epidemiological studies of tularemia. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 759-766.
57. Bevanger L, Maeland JA, Kvan AI. Comparative analysis of antibodies to *Francisella tularensis* antigens during the acute phase of tularemia and eight years later. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 238-240.
58. Dedeoğlu Kılınç G, Gürcan Ş, Eskiocak M, Kılıç H, Kunduracılar H. Investigation of tularemia seroprevalence in the rural area of Thrace region in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 411-418.

59. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 976-980.
60. Karabay O, Yilmaz F, Gurcan S. Medical image. Tularaemic cervical lymphadenopathy. *N Z Med J* 2007; 120: 2403.
61. Celebi G, Baruonu F, Ayoglu F. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 229-234.
62. Tokgöz SK, Golem SB. Tularemide laboratuvar araştırmaları. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1938; 1: 137-153.
63. Gotschlich E, Golem SB. Virölansı azalmış hayattar tularemi suşları ile muafiyet tecrübeleri. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1938; 1: 157-158.
64. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol* 2010; 3: 332-338.
65. Feldman K, Stiles-Enos D, Julian K. Tularemia on Martha's vineyard: Seroprevalence and occupational risk, *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 350-354.
66. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies, *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 69-73.
67. Gotschlich E, Golem SB, Berkin T. Virüsiyeti azaltılmış tularemi bakterisi ile laboratuvar hayvanları üzerinde muafiyet tecrübeleri. *Turk Hij Tecr Biyol Derg* 1940; 2: 133-143.
68. Plevnelioğlu KH. Memleketimizde tularemi. *Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı Derg* 1936; 6: 119-135.
69. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Gedikoğlu S. Bursa'da tularemi epidemisi. *İnfeksiyon Derg* 1989; 3: 149-56.
70. Erbay A, Dokuzoğuz B, Baykam N. Ankara yöresinde tularemi. *İnfeksiyon Derg* 2000; 14: 453-458.
71. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 51-52.

72. Hatipoğlu CA, Bayız U, Fırat SK. Case report: a case of tularemia with delayed diagnosis. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 89-94.
73. Őenol M, Ozcan A, Karıncaoğlu Y. Tularemia: a case transmitted from a sheep. Cutis 1999; 63: 49-51.
74. Őencan İ, Kaya D, Öksüz Ő. Salmonelloz ön tanısı ile izlenen bir tifoidal tularemi olgusu. Klimik Derg 2000; 13: 113-116.
75. Arikan OK, Koc C, Bozdoğan O. Tularemia presenting as tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: a case report and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260: 298-300.
76. Öz TV. Dr. Talat Vasfi Özel'in 1937 yılı yazında Trakya'da tularemi tetkikatı. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1938; 1: 1-30.
77. Coker R, Rushton J, Mounier-Jack S, Karimuribo E, Lutumba P, Kambarage D, et al. Towards a conceptual framework to support one-health research for policy on emerging zoonoses. Lancet Infect Dis 2011;11: 326-331.
78. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Sencan I, Çiçek Őentürk G, Gürbüz Y, Tütüncü EE, et al. A water borne tularemia outbreak caused by Francisella tularensis subspecies halortica in Cenral Anatolia region. Mikrobiyol Bul 2011; 45: 234-247
79. Gedikoğlu S. Bakteriyel Zoonozlar: Tularemi. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın. Kongre Kitabı, 2004: 123-124.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Kahramanmaraş'ın Dereli Köyü'nde doğdum. İlköğrenimimi Merkez Dereli Köyü İlköğretim Okulu'nda orta öğrenimimi Merkez Kahramanmaraş Sütçü İmam Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1999 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. On yıl boyunca yurdun çeşitli bölgelerinde pratisyen hekim olarak hizmet verdim. 2009 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünde uzmanlık eğitimi almaktayım.

Evli, ikisi erkek (Oğuzhan ve Emre), biri kız (Begüm) üç çocuk babasıyım.