



## KLİNİK ÇALIŞMA

# TULAREMİ: AMASYA'DA 11 YILLIK DENEYİMİN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ

Dr. Mustafa ARSLAN<sup>1</sup> , Dr. Sinan SEYHAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Amasya, Türkiye

<sup>2</sup>Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz, Amasya, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Tularemi, Francisella tularensis'in etken olduğu ve farklı klinik belirtilerle seyreden zoonotik karakterde bir enfeksiyon hastalığıdır. Son yıllarda mevsimsel değişikliklerin de etkisi ile tularemi vaka sayılarında artış gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu çalışmada ilimizde tanı alan hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini literatür eşliğinde incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2012-Temmuz 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran, klinik ve serolojik olarak tularemi tanısı konulmuş hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Toplam 22 hastanın verilerine ulaşıldı. Bunlardan 14'ü kadın 8'i erkekti. Yaş ortalaması 38,82±12,98 (18-66) idi. Hastalarda en çok orofaringeal form görülmüştür. Hastalığın başlangıcından etkin tedavinin başlatılmasına kadar geçen ortalama süre tüm hastalarda 13,82±4,43 (8-24) gün iken, lenf nodu süpürasyonu olan hastalarda 18,50±3,50 (14-24) gün, lenf nodu süpürasyonu gözlenmeyen hastalarda ise 12,06±3,37 (8-20) gün olarak saptandı. Hastalığın başlangıcından etkin tedavinin başlatılmasına kadar geçen süre ile lenf nodu süpürasyonu görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi (p=0,001). Medikal tedaviye rağmen lenf nodu süpürasyonu kontrol altına alınamayan 6 (%27,3) hastaya cerrahi drenaj uygulanmıştır.

**Sonuç:** Beta laktam antibiyotikler, ko-trimoksazol ve makrolid grubu antibiyotiklere cevap alınamayan tonsillofarenjit olgularında ve servikal lenfadenomegali ile başvuran ve kırsal kesimde yaşayan olgularda tularemi mutlaka akla getirilmelidir.

*Anahtar Sözcükler:* Tularemi, epidemiyoloji, tedavi, lenf nodu süpürasyonu

**TULAREMIA: RETROSPECTIVE REVIEW OF 11 YEARS OF EXPERIENCE IN AMASYA**

### SUMMARY

**Purpose:** Tularemia is a zoonotic infectious disease caused by Francisella tularensis and with different clinical symptoms. It is stated that the number of tularemia cases has increased in recent years with the effect of seasonal changes. In this study, we aimed to examine the epidemiological, clinical, laboratory and treatment characteristics of patients diagnosed in our city, in the light of the literature.

**Materials and Methods:** The data of patients who were admitted to our hospital between January 2012 and July 2023 and were diagnosed with tularemia clinically and serologically were examined retrospectively.

**Results:** Data from a total of 22 patients were accessed. 14 of them were women and 8 were men. The average age was 38,82±12,98 (18-66). The oropharyngeal form was most common in patients. The average time from the onset of the disease to the initiation of effective treatment was 13,82±4,43 (8-24) days in all patients, 18,50±3,50 (14-24) days in patients with lymph node suppuration, and 12,06±3,37 (8-20) days in patients without lymph node suppuration. A statistically significant correlation was observed between the time from the onset of the disease to the initiation of effective treatment and the occurrence of lymph node suppuration (p=0.001). Surgical drainage was performed in 6 (27,3%) patients whose lymph node suppuration could not be controlled despite medical treatment.

**Conclusion:** Tularemia should definitely be considered in tonsillopharyngitis cases that do not respond to beta-lactam antibiotics, co-trimoxazole and macrolide group antibiotics, and in cases presenting with cervical lymphadenomegaly and living in rural areas.

*Keywords:* Tularemia, epidemiology, treatment, lymph node suppuration

## GİRİŞ

Tularemi gram negatif, hareketsiz, fakültatif, intraselüler, katalaz pozitif, aerob bir kokobasil olan Francisella tularensis'in neden olduğu bir zoonozdur<sup>1,2</sup>. Hastalık Rusya ve

Japonya'da 1800'lü yıllardan beri bilinmekte olduğu halde, 1911 San Francisco depreminden sonra 1912'de bu bölgedeki Tulare kentinde yapılan çalışmalarla ilk kez bakteri üretilmiş ve tanımlanmıştır. Bu şehrin adına ithafen Bacterium tularense adını alan tularemi etkeni daha sonra Francis isimli bilim adamının kültür ve serolojik yöntemleri geliştirme gibi önemli katkıları nedeniyle Francisella tularensis adını almıştır<sup>3</sup>. F. tularensis türünün dört farklı alt türü bulunmaktadır. Tip A F. tularensis spp. tularensis yüksek virülansa sahiptir ve ciddi hastalığa neden olmaktadır. Başlıca bulaş yolu kene ve tavşanlar ile temastır. Ayrıca sivrisinek, tatarcık ve böceklerin vektörlüğü yolu ile de bulaş mümkün olmaktadır<sup>4,5</sup>. Tip B F. tularensis spp.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Sinan SEYHAN, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz, Amasya, Türkiye, E-mail: snn.seyhan@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 31 Ocak 2024, revizyonun gönderildiği tarih: 17 Mayıs 2024, yayın için kabul edilme tarihi: 17 Haziran 2024

Kaynak gösterimi Arslan M., Seyhan S. Tularemi: Amasya'da 11 Yıllık Deneyimin Retrospektif İncelemesi KBB-Forum 2024;23(2):064-073



palaerctica daha az virülandır. Su ve kontamine olmuş besinler ile bulaşmaktadır<sup>6</sup>. *F. tularensis* spp. *mediaasiatica* sadece Orta Asya'da gösterilmiştir ve nadiren insan ve hayvanlarda hastalığa neden olmaktadır. İnsanlarda ender olarak hastalık yapan *F. tularensis* spp. *novicida* ise az sayıda vaka ile Kuzey Amerika'da bildirilmiştir<sup>7</sup>. Ülkemizde virülansı daha düşük olan *F. tularensis* spp. *holarctica* sonucu gelişen enfeksiyonlar daha sık görülmekte ve son yıllarda yaşanan salgınların kaynağı olarak enfekte sular bildirilmektedir<sup>8</sup>. Kene ile temas neticesinde görülen bulaşlar nadiren bildirilmiştir<sup>7,9</sup>. Etkenin giriş yerine, virülansına ve konakçının immün sistemine göre hastalığın 6 klinik formu vardır. Bunlar ülseroglandüler, glandüler, orofarengeal, oküloglandüler, tifoidal ve pulmoner formlardır<sup>5-9</sup>. Avrupa'da en sık görülen form ülseroglandüler formudur. Türkiye'deki salgınların nedeni genellikle enfekte sular olduğu için bakterinin giriş yeri itibarı ile en sık görülen form orofarengeal formdur<sup>1,6</sup>. Bu çalışmanın amacı Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tularemî tanısı alan ve tedavi edilen olguların epidemiyolojik, klinik ve tedavi özelliklerini değerlendirmektir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 2023/166) alınarak ve 1964 Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirildi. Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Polikliniklerinde, Ocak 2013 - Temmuz 2023 tarihleri arasında tularemî tanısı ile tedavi gören olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, kırsal alanda yerleşim, hayvan ile temas ve kene ısırığı öyküleri gibi epidemiyolojik karakterleri, başvuru öncesi yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavilerin klinik sonuçları değerlendirildi. Tularemî tanısı; uyumlu klinik bulgular ve sosyodemografik özelliklerin olması ile birlikte serum mikroaglutinasyon testinin (MAT) pozitif saptanması ( $\geq 1/160$ ) veya 5-12 gün sonra alınan ikinci serum örneğinde MAT titresinin 4 kat

artması ile konuldu. Orofarengeal tularemî; özellikle kırsal bölgeden gelen; beta-laktam/makrolid/ko-trimoksazol gibi tularemîde etkisiz antibiyotiklere yanıt alınamayan veya bu antibiyotikleri alırken semptomlarında ilerleme olan; ateş, tonsillit ve/veya farenjit ile birlikte özellikle boyun bölgesinde lenfadenopati (LAP) olan ve pozitif laboratuvar sonuçları olan olgularda tanımlandı. Glandüler tularemî ateş ve/veya LAP'si olan ve serolojik olarak pozitif saptanan olgularda tanımlandı. Ülseroglandüler tularemî ise, ateş ve LAP'nin eşlik ettiği bakterinin giriş yeri olduğu düşünülen cilt ülseri tespit edilen ve MAT pozitifliği olan olgularda tanımlandı. Hastaların başvurusunda bakılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri incelendi. MAT değerleri, Sağlık Bakanlığı Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Merkez Laboratuvarı'nda çalışılan sonuçlardı. *F. tularensis* antikor titresinin 1/160 ve üstünde olması pozitif olarak kabul edildi. 2. Ultrasonografik olarak LAP'nin yerleşim yeri, LAP içindeki nekroz ve apse formasyonu değerlendirildi. Semptom ve bulguları düzelen ve tutulmuş lenf bezlerinde süpürasyon olmadan iyileşen hastalarda, medikal tedavi başarılı olarak kabul edildi. Tutulan lenf bezinde tedavi süresince veya sonrasında süpürasyon gelişmiş olması, tutulmuş lenf bezi boyutlarında artış veya yeni LAP saptanması ise medikal tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizinde "SPSS for Windows Version 15.0" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

## BULGULAR

Hastanemizde Tularemî tanısı almış toplam 22 hastanın verilerine ulaşıldı. Bunlardan 14'ü kadın 8'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $38,82 \pm 12,98$  (18-66) idi. Kırsal alanda yerleşim oranı %77,3'tü. Hastaların tamamı musluk (şebeke) suyu kullanmakta iken hiçbir hastada kuyu suyu veya doğal kaynak suyu kullanma öyküsü yoktu. Hastaların semptomlarının başlaması ile sağlık kuruluşuna ilk başvuru süreleri ortalama 10,7 gün idi. Merkezimizden tularemî tanısı için gönderilen serum örneklerinden çalışılan MAT sonucunun rapor



edilmesi süresi ise ortalama 7,4 gün olarak saptandı. İlk serum örneğinde MAT sonucu  $\geq 1/160$  olup tanı konan hasta sayısı 17 (%77,3) olup, 5 hastada ilk MAT sonucu  $< 1/160$  titrede idi. Semptomların başlangıcından hedefe yönelik tedavi başlayana kadar geçen sürede tularemîye etkisiz antibiyotik (aminopenisilin, sefalosporin, makrolid, metronidazol ve ko-trimoksazol) kullanan hasta sayısı 18 (%81,8) idi. Hastalığın başlangıcından etkin tedavinin başlatılmasına kadar geçen ortalama süre tüm hastalarda  $13,82 \pm 4,43$  (8-24) gün olarak bulundu. Hastaların yaklaşık yarısında hastalığa ait bir bulaş yolu saptanamadı. Hayvan teması, kene ve kemirgen ile temas, bazı hastalarda tespit edilebilen bulaş yollarından idi. Yüksek ateş, servikal bölgede ağrılı LAP varlığı ve boğaz ağrısı yakınmaları hastayı klinisyene yönlendiren semptomların en sık olanları idi (sırası ile %72,7, %68,1 ve %63,6). Hastaların 5 (%22,7)'inde ilk başvuruda süpüre olmuş servikal LAP mevcuttu. Bir hastada da medikal tedavi esnasında lenf nodu süpürasyonu gelişmişti. Dört hastada servikal bölgede LAP saptanmamış olup, vücudun diğer bölgelerinde (axiller, inguinal ve üst ekstremitelerde) LAP mevcuttu. Ülseroglandüler tularemî olarak tanımlanan 2 hastanın elinde bakterinin giriş yeri olduğu düşünülen eskar dokusu mevcuttu. Laboratuvar bulgularından anemi, lökositoz, trombositopeni, ESH ve CRP yüksekliği ve karaciğer enzim yüksekliği görülme oranları sırası ile %27,3; %50; %13,6; %81,8; %59,1 ve %22,7 idi (Tablo 1). Hastalara ait laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir. İlk başvuruda MAT sonucu  $< 1/160$  olan 5 hastanın aradan geçen süre ile ikinci kez çalışılan MAT sonuçlarının değişimi Tablo 3'te özetlenmiştir. Tularemînin klinik formlarına bakıldığında hastaların 13 (%59,1)'ü orofarengeal form; 7 (%31,8)'si glandüler; 2

(%9,1)'si ise ülseroglandüler form tularemî idi (Şekil 1). Olgu serimizde vakaların tespit edildiği aylara göre dağılımları irdelendiğinde ise en sık ocak ayında olmak üzere mart ve nisan aylarında diğer aylara göre daha fazla tularemî tanısı konduğu tespit edildi (Şekil 2). Hastaların 12'sine streptomisin (15 mg/kg/gün, 2 dozda, 10 gün, intramüsküler), 5'ine gentamisin (7 mg/kg/gün, 2 dozda, 10 gün intramüsküler), 5'ine ise doksisisiklin (2x100 mg, 21 gün oral) tedavileri verildiği tespit edildi. Hastaların 5'inde ilk tanı anında lenf nodu süpürasyonu mevcut olup medikal tedaviye rağmen süpürasyon devam ettiği için bu hastaların tümüne cerrahi drenaj tedavisi uygulanmıştır. Bir hastada ise başvuruda süpürasyon olmamasına rağmen tedavi esnasında spontan lenf nodu süpürasyonu gelişmiştir ve bu hastaya da cerrahi drenaj uygulanmıştır. Lenf nodu süpürasyonu ile komplike olmuş hastalarda semptomların başlaması ile hedefe yönelik tedavi başlanması arasında geçen süre ortalama  $18,50 \pm 3,50$  (14-24) gün iken, bu komplikasyon gelişmemiş hastalarda bu süre ortalama  $12,06 \pm 3,37$  (8-20) gün bulunmuştur (Tablo 1). Hastalığın başlangıcından etkin tedavinin başlatılmasına kadar geçen süre ile lenf nodu süpürasyonu görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Lenf nodu süpürasyonu gelişmiş tüm hastaların tedavisinde streptomisin tercih edilmiştir. Medikal tedavi süreleri tamamlanan ve lenf nodu süpürasyonu devam eden hastalarda antibiyoterapi süreleri uzatılmamıştır. Lenf nodu süpürasyonu ile komplike olmuş vakalar da dahil olmak üzere hiçbir olguda tedaviden sonraki altıncı ayda relaps gözlenmemiştir. Mortalite ile sonuçlanan olgumuz bulunmamaktadır.



**Tablo 1:** Tularemî hastalarının demografik, epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri

<b>Demografik ve epidemiyolojik özellikler</b>	<b>n(%)</b>
Yaş, yıl (ortalama)	38,8
Kadın	14 (63,6)
Erkek	8 (36,4)
Kırsal alanda yaşama	17 (77,3)
Şehirde yaşama	5 (22,7)
Kuyu suyu kullanımı	0 (0)
Musluk (şebeke) suyu kullanımı	22 (100)
Semptomların başlaması ile ilk başvuru arasında geçen süre, gün (ortalama)	10,7
Semptomların başlaması ile tularemî tanısı konana kadar geçen süre, gün (ortalama)	14,8
MAT sonucunun rapor edilme süresi, gün (ortalama)	7,4
İlk başvurudaki serum örneğinde MAT sonucu $\geq 1/160$ olan olgular	17 (77,3)
<b>Tularemî tanısı konana kadar etkisiz antibiyotik kullanan hastalar</b>	<b>18 (81,8)</b>
Beta laktam (aminopenisilin veya oral sefalosporin)	13 (59)
Makrolid	4 (18,1)
Ko-trimoksazol + metronidazol	1 (4,5)
Semptomların başlangıcı ile hedefe yönelik tedaviye başlanması süresi, gün (ortalama)	13,8
<b>Muhtemel bulaş yolu</b>	
Bilinmiyor	12(54,5)
Hayvan teması	6 (27,3)
Av eti tüketimi	0 (0)
Kemirgen teması	2 (9,1)
Kene ısırması	2 (9,1)
<b>İlk başvuruda semptom ve bulgular</b>	
Yüksek ateş	16 (72,7)
Boğaz ağrısı	14 (63,6)
Baş ağrısı	14 (63,6)
Miyalji	15 (68,1)
Boyunda şişlik	18 (81,8)
Ciltte ülser	2 (9,1)
Akıntılı lenfadenopati	5 (22,7)
Akıntısız lenfadenopati	17 (77,2)
<b>Servikal lenfadenopati</b>	<b>22 (100)</b>
Tek taraflı lenfadenopati	13 (59,1)
İki taraflı lenfadenopati	5 (22,7)
Submandibular lenfadenopati	6 (27,3)
<b>Servikal bölge dışında (aksiller, inguinal, ekstremiteler) lenfadenopati varlığı</b>	<b>4 (18,2)</b>
<b>Ağrılı lenfadenopati</b>	<b>15 (68,1)</b>
<b>Lenfadenopati &gt;3 cm</b>	<b>11 (50)</b>
<b>Lenfadenopati &gt;5 cm</b>	<b>8 (36,4)</b>
<b>Tosillofarenjit</b>	<b>13 (59,1)</b>
<b>Laboratuvar Bulguları</b>	
Anemi	6 (27,3)
Lökositoz	11(50)
Trombositopeni	3 (13,6)
Yüksek ESH	18 (81,8)
Yüksek CRP	13 (59,1)
Karaciğer enzim yüksekliği	5 (22,7)
<b>Tedavi özellikleri</b>	
Streptomisin (15 mg/kg/gün, 2 dozda, 10 gün)	12 (54,5)
Gentamisin (7 mg/kg/gün, 2 dozda, 10 gün)	5 (22,7)



Doksisiklin (200 mg/gün, 2 dozda, 21 gün)	5 (22,7)
Cerrahi drenaj	6 (27,3)
6 aylık takiplerde nüks gelişimi	0(0)
Tedavi sonrası altıncı ayda halen palpabl lenf nodu olan hastalar	3 (13,6)
Lenf nodu süpürasyonu ile komplike olmamış hastalarda etkin tedaviye başlama süresi, ortalama (gün)	12,06
Lenf nodu süpürasyonu gelişmiş hastalarda etkin tedaviye başlama süresi, ortalama (gün)	18,5

MAT: Mikroaglütinasyon testi; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; LAP: Lenfadenopati.

**Tablo 2:** Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları †	Toplam (n=22)	Normal aralıklar
WBC(mm <sup>3</sup> )	9.412 ± 3.206	4.37 - 9.68
Hemoglobin (g/dL)	12.8 ± 1.35	11.1 - 14.7
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	289.000 ± 77.346	186 – 353 X10 <sup>3</sup>
AST (U/L)	32±2.33	0-35
ALT U/L)	31±3.58	0-35
ESH (mm/saat)	42 ± 5.8	0-20
CRP (mg/L)	13.2 ± 1.76	0-5

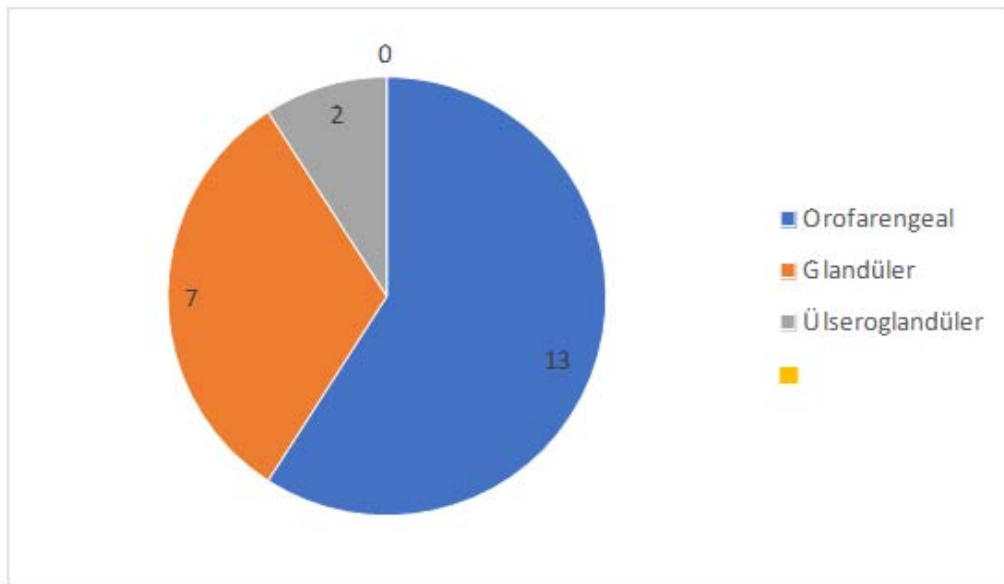
† Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. WBC: Beyaz kan hücresi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.



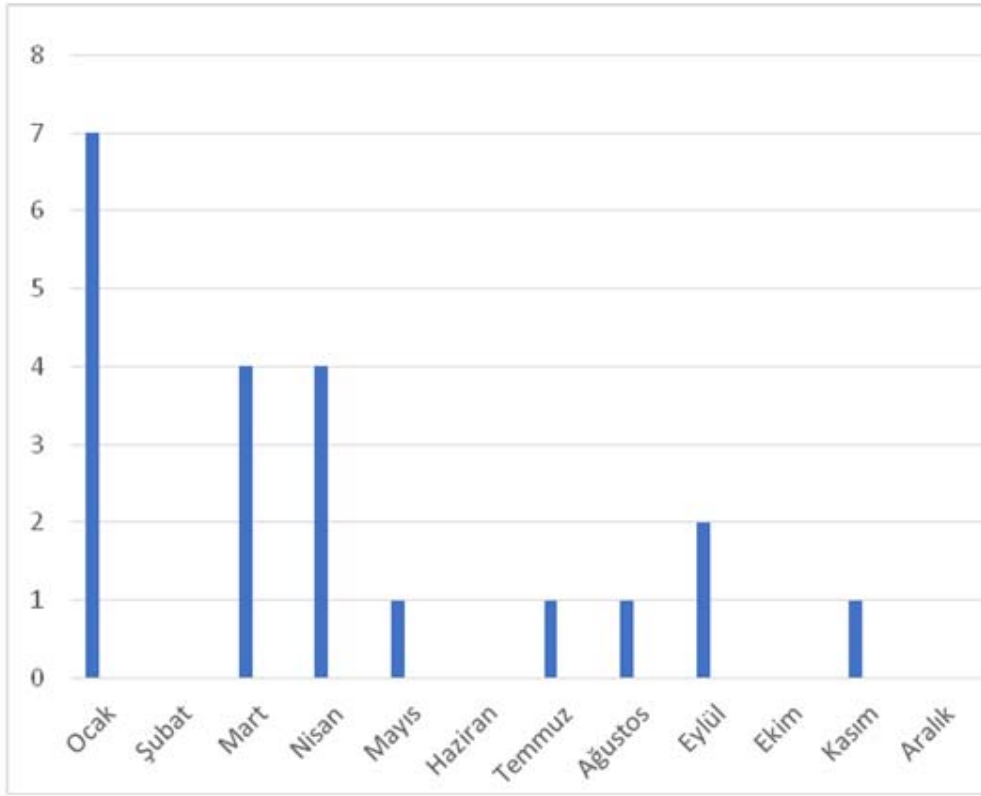
**Tablo 3:** İlk başvuruda MAT sonucu <1/160 titrede olan beş olgunun ikinci MAT sonuçlarının zamana göre değişimleri

	İlk MAT sonucu	Aradan geçen süre (gün)	İkinci MAT sonucu
<b>Olgu 1</b>	1/40	5	1/320
<b>Olgu 2</b>	1/80	7	1/640
<b>Olgu 3</b>	1/40	8	1/640
<b>Olgu 4</b>	1/20	12	1/320
<b>Olgu 5</b>	1/20	8	1/1280

MAT: Mikroaglutinasyon testi



**Şekil 1:** Tularemî olgularının klinik formlara göre dağılımları



Şekil 2: Tularemî olgularının görüldüğü aylara göre dağılımı

## TARTIŞMA

Tularemî esas olarak kemirgenlerde görülen bir hastalık olmakla birlikte insan ve diğer hayvanlarda farklı klinik şekillerde ortaya çıkmaktadır. Avrupa ülkelerinden Finlandiya ve İşveç'te endemiktir. Bulgaristan, Almanya, Avusturya, Macaristan ve İspanya'da ise vaka raporları ve küçük çaplı epidemiler bildirilmiştir<sup>9,10</sup>. Tularemî Türkiye'de ilk kez 1936'da rapor edilmiştir, ancak Anadolu'da birkaç bin yıldır var olduğu yönünde tahminler vardır<sup>11</sup>. İlimizde daha önceki yıllarda su kaynaklı olduğu tespit edilen orofarengeal tularemî vakaları görüldüğü bilinmektedir<sup>9</sup>. Çalışmamızda, Türkiye'de görülen vakalara benzer şekilde en çok orofarengeal form tularemî (%59,1) görülmüştür. Türkiye'de tularemînin 30 yaş üstünde ve kadınlarda daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur<sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda

da kadın/erkek oranı 14/8 ve hastaların yaş ortalaması 38,82±12,98'dir.

Ülkemizde tularemî vakaları sıklıkla sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkmaktadır<sup>13</sup>. Farklı bir çalışmada ise ülkemizdeki vakaların tüm yıl boyunca görüldüğü ancak geç sonbahar ve kış aylarında daha sık görüldüğü belirtilmiştir<sup>14</sup>. Bartın ve Zonguldak ile birlikte Kastamonu'yu da içeren 2004 ve 2005 yıllarındaki salgınlarda olguların aylara göre dağılımına bakıldığında, en sık Şubat olmak üzere Aralık - Nisan ayları vakaların en fazla tespit edildiği aylardır<sup>15</sup>. Çalışmamızdaki olguların %72,7'sinin Ocak - Nisan ayları arasında tespit edildiği görülmektedir. Mayıs, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında da görülen vakalarımız olmuştur ancak nadirdir.

Salgınlarda %13,6-50 oranında aile içi olgular bildirilmiştir<sup>16</sup>. Olgularımızda ise üç





aileden ikişer kişilik vaka kümeleri mevcuttur ve aile içi vaka görülme oranı %15,7'dir.

Ülkemizde tularemî olgularının en sık tarımla uğraşan çiftçiler ve ailelerinde, şebeke suyu yerine kuyu suyu kullanılan alanlarda yaşayanlarda, avcılarda ve orman işçilerinde görüldüğü saptanmıştır. Kırsal alanda yaşamının tularemîye yakalanmak açısından en önemli risk faktörü olduğu belirtilmektedir<sup>14-16</sup>. Vakalarımızın çoğunun (%77,3) kırsal bölgelerde yaşamakta olduğu, 5 (%22,7) olgunun ise kentsel alanda yaşamakta ve kırsal alanla yakın bir temasının olmadığı görülmüştür. Tüm olguların şebeke suyu kullandığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler bize kırsal bölgelerdeki içme sularının klorlama işleminin yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Öyle ki vakalarımızın %59,1'i orofarengeal tularemî olup, ülkemizde görülen orofarengeal tularemî salgınlarının su kaynaklı olduğu çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir<sup>9</sup>. Kene ısırığı ve kemirgen ile temasın hastalığın insana bulaş yollarından biri olduğu bilinmektedir<sup>1,13</sup>. Bizim çalışmamızda 2 hastada kene ısırığı öyküsü vardı ve bu hastalar ülseroglandüler tularemî kliniğine sahipti. Kemirgen teması öyküsü 2 olguda mevcut olup, muhtemel bulaş yolunun evlerinde ve çevresinde gözlenen fareler ile indirekt temas olabileceği düşünüldü. Kedi, köpek gibi evcil hayvanla temas öyküsü olgularımızın 6 (%27,3)'sında mevcut olup muhtemel bulaş yolunun bu hayvanlarla temas olduğu tahmin edildi. Olgularımızın 12 (%54,5)'sinde hastalığa ait bir bulaş yolu gösterilemedi.

Tularemî olgularında, tanı almadan önce tularemîye etkisiz antibiyotik tedavisiyle sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu antibiyotiklerin başlıcaları beta laktam grubu antibiyotiklerdir. Bunun dışında makrolidler, kindamisin, metronidazol, ko-trimoksazol de tularemîye etkinliği olmayan antibiyotiklerdir<sup>9-16</sup>. Çalışmamızda hastaların 18 (%81,8)'i tanı almadan önce tularemîye etkisiz antibiyotik kullanmakta idi. Hastaların 13 (%59)'ü beta-laktam (aminopenisilin veya sefalosporin), 4'ü makrolid ve 1'ide ko-trimoksazol ve metronidazol kullanmakta olduğu gözlemlendi. Beta-laktam veya diğer tularemîye etkisiz antibiyotiklere cevap vermeyen tonsillofarenjit ve servikal bölgede kitle şikayetleri ile başvuran hastalarda tularemînin

mutlaka akla getirilmesi gerekliliği çalışmamızda da ortaya konulmuştur.

Tularemî tanısı, *F. tularensis*'in yüksek virülansı ve kültürde üretilme zorlukları nedeniyle klinik bulgular eşliğinde serolojik testlerle konulmaktadır. Tularemîye karşı oluşan antikorlar genellikle semptomların başlamasından sonraki ikinci haftada serumda saptanmaya başlar. Bu antikorlar en yüksek düzeylere 4-7. haftada ulaşır. Antikorların düzeyi giderek azalarak 25 yıldan fazla süre serumda saptanabilir. MAT halen en yaygın kullanılan serolojik yöntemdir. Akut olgular için ?1/160 titreler anlamlı kabul edilirken, seroprevalans için daha düşük titreler de anlamlı kabul edilmektedir. Kültür ve serolojisi negatif olan olgularda polimeraz zincir reaksiyonu kullanılabilir<sup>2</sup>. Çalışmamızda tanı için kültür yöntemi kullanılmamıştır. Hastalar klinik şüphe ve MAT sonucu ile tularemî tanısı konulmuştur. İlk MAT sonucu <160 olan ve klinik şüphenin devam ettiği vakalarda en az 10 gün sonra test tekrarı önerilmektedir<sup>17</sup>. Hastalarımızın 17 (%77,3)'sinde ilk başvurudaki serum örneklerinde MAT sonucu ?1/160 olarak raporlanmış olup, 5 hastada MAT sonucu <1/160 titrede idi. Bu hastalarda en az 5, en fazla 12 gün ara ile çalışılmış MAT sonuçları ilk titreye göre en az dört kat artmış olduğu görülmüştür. Özellikle bir vakada beş gün ara ile çalışılmış olan MAT sonuçlarının değişimi Tablo 2'de de görüldüğü üzere 1/40/ - 1/320 şeklinde gerçekleşmiş olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda vurgulamak istediğimiz bir başka önemli konu ise tularemî için MAT'ne ulaşım zorluğudur. İlimizde tularemî şüpheli hastalardan alınan serum örnekleri İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile Ankara'daki Sağlık Bakanlığı Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Merkez Laboratuvarı'na gönderilmektedir. Çalışmamızda hastalardan ilk başvuruda aldığımız serum numunelerine ait MAT sonuçlarının raporlanma süresi ortalama 7,4 gündür. Bu durum ilimiz gibi referans laboratuvara uzak olan yerlerde tularemî tanısı koymada bir haftalık bir gecikmeye neden olabilmektedir.

Tularemî tedavisinde, aminoglikozid (streptomisin, gentamisin), doksisisiklin ve kinolon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır ve ilk tercih aminoglikozid grubu





antibiyotiklerdir<sup>9,10</sup>. Alternatif tedavide siprofloksasin veya doksisisiklin kullanılabilir<sup>9,10,17,18</sup>. Tularemi tedavisinde gecikme, artmış lenf nodu süpürasyonu komplikasyonu ile ilişkilidir<sup>9</sup>. Lenf nodu süpürasyonu gelişmeden, sadece medikal tedavi ile kür sağlanan hasta sayımız 16 olup, bu grupta semptomların başlaması ile etkin tedaviye başlanma süresi ortalama 12,06±3,37 gündü. İlk başvuruda ve tedavi altında lenf nodu süpürasyonu gelişmiş olan hasta sayımız ise 6 olup, bu grupta semptomların başlaması ile etkili tedaviye başlanması arasında geçen süre ise 18,50±3,50 gündü. Hastalığın başlangıcından etkin tedavinin başlatılmasına kadar geçen süre ile lenf nodu süpürasyonu görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,001). Buna göre tedaviye erken başlamanın lenf nodu süpürasyonunu engellemede önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Lenfadenotapatinin spontan olarak drene olduğu gözlenen olgularda daha düzensiz ve geniş bir skar kalırken, cerrahi insizyon uygulanan hastalarda hafif bir insizyon skarı kalması nedeniyle cerrahi insizyon tercih edilmelidir<sup>19</sup>. Bununla birlikte, enfeksiyonun ilk haftalarında enfeksiyonun lokal yayılım riski nedeniyle insizyondan kaçınılmalıdır<sup>20</sup>. Meriç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada apsenin fluktuasyon döneminde ince iğne aspirasyonunun apseyi etkili bir şekilde drene edemediği, bunun yerine insizyonla apsenin drene edilmesi ve apse materyali kalmayınca kadar bir dren yerleştirilmesi önerilmiştir<sup>19</sup>. Bununla birlikte uzun süren, cilt tutulumu olan, büyük boyun kitleleri bulunan hastalarda lezyonların boyun diseksiyonu ile cerrahi olarak çıkarılması daha az skarla yara iyileşmesi ve diğer morbiditeleri azaltmak için etkili bir tedavi yöntemi olabilir<sup>21</sup>.

Uygun antibiyotikle yeterli süre tedavi sonrası lenf nodları steril hale gelir. Süpüre olmamış lenfadenopatilerin gerilemesi için 3 yıla (ortalama 2-6 ay) kadar uzayan bir konvelesan döneme ihtiyaç vardır<sup>20</sup>. Bu literatürle uyumlu olarak; süpürasyon komplikasyonu gelişmemiş hastalarımızda lenfadenopatilerin iyileşme süreci ortalama 4,7 aydır (1-5,5 ay). Çalışmamızda tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda halen LAP saptanan hasta sayısı 3 (%13,6)' tür. Bu 3 hasta

daha sonra kontrole gelmediği için LAP'lerin ne zaman tamamen iyileştiği tespit edilememiştir. Hastaların 5'inde ilk başvuruda, 1'inde ise tedavi altında spontan lenf nodu süpürasyonu gelişmiştir ve bu hastaların tamamına 10 gün süre ile streptomisin tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda tedavi bitiminde lenf nodu süpürasyonu devam ettiği için tamamlayıcı tedavi olarak cerrahi drenajı uygulanmıştır. Relaps ve mortalite ile sonuçlanan olgumuz olmamıştır.

Sonuç olarak, özellikle beta-laktam antibiyotiklere cevap vermeyen tonsillofarenjit ve servikal lenfadenopatisi olan ve kırsal alanda yaşayan, çiftçilik ve hayvancılıkla geçimini sağlayan hastalarda, ayırıcı tanıda tularemi mutlaka akla gelmelidir. Spontan lenf nodu süpürasyonu komplikasyonu gelişmesindeki en önemli faktör geciken tanı ve etkin tedavidir. Tanı yöntemlerine kolay ulaşma konusunda ilimizde sorunlar devam etmektedir. Tulareminin endemik olduğu bölgelerde bakterinin uzun süreler canlılığını ve enfektivitesini koruyacağı bilindiğinden tanı yöntemlerinin çok kolay ulaşılabilir olması bölgemiz açısından da önem arz etmektedir. Sonuç olarak, Amasya İli'nin tularemi için önemli sayılabilecek bir endemik alan olduğu bilinmelidir.

#### **Maddi ve teknik destek:**

Bu çalışma için alınmış herhangi bir finansal destek, bağış ve teknik yardım yoktur.

#### **Çıkar Çatışması:**

Yazarın, bu makalenin içeriğiyle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### **KAYNAKLAR**

1. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. Folia Microbiol (Praha) 2021;66(1):1-14.
2. Maurin M. Francisella tularensis, Tularemia and Serological Diagnosis. Front Cell Infect Microbiol 2020; 26:10:512090.
3. Arslanyılmaz M, Aslan D, Akın L, Aktaş D. Tularemi: güncel değerlendirmeler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2014; 71(2), 99-106.
4. Zellner B, Huntley JF. Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? Front Cell Infect Microbiol 2019; 8:9:146.



5. Seiwald S, Simeon A, Hofer E, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms* 2020; 16;8(10):1597.
6. Ebani VV, Nardoni S, Giani M, Rocchigiani G, Archin T, Altomonte I, Poli A, Mancianti F. Molecular survey on the occurrence of avian haemosporidia, *Coxiella burnetii* and *Francisella tularensis* in waterfowl from central Italy. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 2019; 25:10:87-92.
7. Kazemzadeh K, Hajj Chehade M, Hourdoir G, Brunet CD, Caspar Y, Loiseau L, Barras F, Pierrel F, Pelosi L. The Biosynthetic Pathway of Ubiquinone Contributes to Pathogenicity of *Francisella novicida*. *J Bacteriol* 2021; 203(23):e0040021.
8. Kutlu M, Ergin Ç, Karadenizli A, Sayın Kutlu S. An outbreak of tularemia in southwestern Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2021; 15(6):812-817.
9. Uzun MÖ, Yanik K, Erdem M, Kostakoglu U, Yılmaz G, Tanriverdi Çaycı Y. Epidemiological and clinical characteristics and management of oropharyngeal tularemia outbreak. *Turk J Med Sci* 2015; 45(4):902-6.
10. Uyar M, Cengiz B, Unlu M, Celebi B, Kılıç S, Eryılmaz A. Evaluation of the oropharyngeal tularemia cases admitted to our hospital from the provinces of Central Anatolia. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1):58?66.
11. Mızrakçı S, Dindar Demiray EK. Antalya İlinin Tularemia Açısından Değerlendirilmesi. *Black Sea Journal of Health Science* 2022; 5(1), 149-152.
12. Gürcaan Ş. *Francisella tularensis* and tularemia in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(4):621-36.
13. Alkan Çeviker S, Şener A, Güçlü Kayta SB, Eker E, Önder T, Doğan E. Tularemia Outbreak in Western Part of Turkey; Revenge of "Mount Ida". *Turkiye Klin J Med Sci* 2021; 41(2):145-149.
14. Kılıç S. A general overview of *Francisella tularensis* and the epidemiology of tularemia in Turkey. *Flora* 2010; 15:37-58.
15. Celebi G, Baruönü F, Ayoğlu F, Cinar F, Karadenizli A, Uğur MB, Gedikoğlu S. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59(4):229-34.
16. Mengelöglu Z, Duran A, Hakyemez İN, Ocak T, Küçükbayrak A, Karadağ M, Tas T, Akdeniz H. Evaluation of patients with tularemia in Bolu province in northwestern Anatolia, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8:315-9.
17. Tularemia Hastalığının Kontrolüne İlişkin Saha Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. <https://www.halksagligiokulu.org/Kitap/DownloadEBook/52882fa2-5> (Erişim 2 Ocak 2024).
18. Wawszczak M, Banaszczak B, Rastawicki W. Tularaemia - a diagnostic challenge. *Ann Agric Environ Med* 2022; 29(1):12-21.
19. Meric M, Willke A, Finke EJ, Roland G, Sayan M, Erdogan S, Gedikoglu S. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008; 116(1): 66-73.
20. Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemia: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 2011; 24.1.
21. Kızıl Y, Aydil U, Cebeci S, Güzeldir OT, Inal E, Bayazıt Y. Characteristics and management of intractable neck involvement in tularemia: report of 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Apr;269(4):1285-90.