

# TULAREMİ

Tularemi, kemiriciler başta olmak üzere hayvanların bir patojeni olan fakat bazen insanlara da bulaşarak değişik klinik tablolara yol açan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde son yıllarda pınar suları ile ilişkilendirilen salgınlara yol açması, dünya genelinde ise biyolojik silah olma özelliği nedeniyle güncellenmiştir. 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. Francis isimli bilim adamının kültür ve serolojik yöntemleri geliştirme gibi önemli katkıları nedeniyle *Francisella tularensis* adını almıştır.

**ETİYOLOJİ:** *Francisella* cinsinde bulunan bakteriler aerob, fakültatif intrasellüler, katalaz pozitif, pleomorfik, Gram negatif özellikte, Gram veya Giemsa ile boyandığı bipolar soluk boyanan kokobasil görünümündedirler. Lipidden zengin bir kapsülleri vardır. Kapsül tek başına toksik veya immunojen olmamakla birlikte, kapsülün kaybı virulansta azalmaya, serumda yaşama özelliğinin kaybına yol açmaktadır.

**SINIFLANDIRILMASI:** *F.tularensis*; *Francisellaceae* ailesinde *Francisella* cinsinde bulunan iki türden (diğeri *F.philomiragia*) biridir. *F.tularensis* türünde medikal önemi olan dört alt tip mevcuttur.

1. *F.tularensis subsp. tularensis* (Jellison tip A)
2. *F.tularensis subsp. Holarctica* (Jellison tip B),
3. *F.tularensis subsp. Novicida*
4. *F.tularensis subsp. mediaasiatica*.

*F.tularensis subsp. tularensis* Jellison tip A diye de isimlendirilir; en virulan türdür. Kuzey Amerika'da bulunur ve son yıllarda az da olsa Avrupa'da da gösterilmiştir. *F.tularensis subsp. holarctica*, Jellison tip B diye de isimlendirilir. Asya ve Avrupa'daki infeksiyonların en sık etkenidir, insan ve tavşanda *tularensis* alt türüne göre daha az virulandır. *F.tularensis* rutinde kullanılan kanlı agar, EMB ve benzeri besiyerlerinde üremez. Bu bakterinin üremesi için zengin ve sistin veya sistein içeren besiyeri gerekir. Klasik olarak sisteinli glukozlu kanlı agar bakteriyi üretmek için kullanılan besiyeridir. Ayrıca CHAB (% 9 ısıtılmış koyun kanı içeren

cysteine-heartagar) agar ve BCYE (buffered charcoal yeast extract) kullanılabilir. Besiyerine penisilin, sikloheksimid, polimiksin B gibi antibiyotiklerin eklenmesi selektiviteyi sağlar. Bakterinin izolasyonu; ülser kazıntıları, lenf nodu biyopsi örnekleri, boğaz sürüntüsü ve balgam gibi örneklerden mümkün olabilir. Kandan üretmek oldukça zordur. *F.tularensis* laboratuvar bulaşı yönünden dikkatli olunması gereken bir bakteridir. Canlı bakteri ile çalışılıyorsa biyogüvenlik düzeyi III (Biosafety level III) koşullarında, şüpheli örneklerle çalışılıyorsa biyogüvenlik düzeyi II koşullarında çalışılmalıdır.

## PATOGENEZ

*F. tularensis*'in çok düşük miktarlarda infektif olabildiği bilinmektedir. 2-4 gün sonra aynı bölgede ülserasyon görülmektedir. Deriden inoküle olduktan 3-5 gün sonra inokülasyon yerinde küçük bir papül oluşmakta, 2-4 aynı bölgede ülserasyon görülmektedir. Bakterinin girdiği yerde çoğalarak bölgesel lenf nodlarına geldiği, daha sonra lenfohematojen yolla yayılarak birçok organı tutabildiği düşünülmektedir. Tularemi geçirildikten sonra hem humoral hem hücrel bağışıklık gelişir. Tularemi tam iyileşmeyi sağlayan hücrel immun yanıt ve bakterinin protein antijenlerine karşı gelişir; CD4+ ve CD8+ T hücreleri bu bağışıklıkta yer alır. *F.tularensis* intrasellüler bir patojendir; makrofaj, hepatosit, endotel hücreleri gibi hücrelerin içinde yaşayabilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Tulareminin dünya genelinde görülmesi, kuzey yarımküre ülkeleri ile (30°-71° enlemler arası) sınırlıdır. Avrupa'da, eski Sovyetler Birliği'nde II. Dünya Savaşı'ndan sonra 100,000/yıl'dan fazla olgu görülmekte iken son yıllarda yılda 100 olgudan az görülmektedir. Türkiye'de ise son yıllarda daha çok su ile ilişkilendirilen salgınlarla güncel bir hastalıktır. Ülkemizde tularemi bildirim zorunlu hastalıklardandır. Ülkemizde 1936 yılından beri tularemi epidemileri daha çok Trakya bölgesinden bildirilmiştir. 1988'den sonra Bursa ve çevresinde, Çanakkale, Susurluk gibi yakın bölgelerde 1080 olgu saptanmıştır. Tularemi olguları ABD'de, Japonya'da, İskandinav ülkeleri ve Batı Avrupa'da daha çok kene, sinek ısırması veya avlanan hayvanlardan bulaştığı görülür ve en sık klinik form ülseroglandüler şekildedir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa ülkelerinde ise kontamine kaynak suları ile bulaşmakta ve daha çok orofarenjyal klinik şekil görülmektedir. Su kaynaklı salgınlar daha çok kışın görülmektedir. ilkbahar aylarında patlak vermektedir

İnsandan insana bulaştığı şimdiki kadar gösterilmemiştir.

## KLİNİK

Klinik tablo bakterinin virulansına, giriş yoluna, sistemik yayılım olup olmadığına ve konağın immun durumuna göre değişmektedir. Asemptomatik şekilden akut sepsis ve ölüme kadar giden geniş bir klinik spektrum gösterebilir. Tulareminin inkübasyon süresi ortalama 3-5 gündür(1-21 gün) arasında değişir. Başlıca 6 klinik formda seyredir

1. Ülseroglandüler
2. Glandüler
3. Okuloglandüler
4. Faranjiyal
5. Tifoidal
6. Pnömonik form

Hastaların en önemli yakınması boğaz ağrısı ve ateştir. Bu nedenle anjinlerle karışır. Hastalar sıklıkla betalaktam antibiyotiklerle tedavi görmüş ancak iyileşmemiş olgulardır. Fizik muayenede membranlı anjin ve daha çok servikal tek taraflı lenf adenopati bulunur. Ülkemizde en sık görülen klinik form orofaranjiyal şekildedir. Bu klinik tabloda bakterinin orofarenksi doğrudan invazyonu söz konusudur. Hastalarda ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık gibi belirtiler görülebilir. Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur.

## TANI

Tularemi tanısında hastalığın akla gelmesi çok önemlidir. Kesin tanı bakterinin çeşitli örneklerden izolasyonu ile konur. Ancak üretmek için özel besiyeri gerektiğinden tanı daha çok serolojik testlerle tanı konur. Serolojik testler: mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonu, lateks aglutinasyonu ve ELISA'dır. Mikroaglutinasyon tüp aglutinasyonuna göre 100 misli daha duyarlı bir yöntemdir. Tek bir serum örneğinin muhtemel tanıyı destekleyecek titresi tüp aglutinasyonunda  $\geq 1/160$ , mikroaglutinasyonda ise  $\geq 1/128$  olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda özellikle çabuk tanıda PCR oldukça sık kullanılan bir yöntem özelliği kazanmıştır.

## TEDAVİ

Tularemi tedavisinde kontraendikasyonları hariç ilk tercih streptomisindir. Gentamisin de iyi bir seçenektir. Aminoglikozit tedavisi en az 10 gün olmalıdır. Çocuklarda streptomisin ve gentamisin ilk seçenektir. Doksisiklin ve oral yoldan çocuk ve erişkinde kullanılacak diğer ilaçlardır, uygulama süresi 14-21 gündür.

## KORUNMA VE KONTROL

Esas korunma prensibi bakteri ile temasın önlenmesidir. Av hayvanlarını keserken, yemeğe hazırlarken eldiven, maske, gözlük kullanılmalıdır. Ölü hayvanlarla teması olduğu düşünülen sular içilmemelidir. Yüksek riskli teması olduğu bilinenlere 14 gün süreyle doksisiklin veya siprofloksasin verilmesi koruyucu olmaktadır.