

TULAREMİ

Prof. Dr. Esragül Akıncı

Giriş:

Tularemi dünyada ve Türkiye’de yaygın bir zoonotik hastalıktır. Hastalık ilk kez 16. yüzyılda Norveç’te kemiricilerde tanımlanmıştır. Hastalık etkeni 1911 yılında Kaliforniya eyaletindeki Tulare kentinde MacCoy ve Chapin tarafından ölü bir sincap’tan izole edilmiş ve etkene *Bacterium tulareense* adı verilmiştir. İlk insan vakası da 1914 yılında bildirilmiştir. İnsanlarda hastalığın epidemiyolojisini, klinik bulgularını ilk kez tanımlayan ve ‘tularemî’ terimini ilk kullanan kişi ise Edward Francis’tir (1).

Epidemiyoloji:

Hastalık Kuzey Yarımküre’de görülmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa, eski Sovyetler Birliği, Uzak Doğu, Çin, Kore, Japonya hastalığın görüldüğü bölgelerdir. İngiltere, İzlanda, Sahra-altı Afrika, Güney Amerika, Antartika ve Güney Asya ise hiç vaka bildirilmeyen yerlerdir. Avusturalya’dan ise sadece 2 vaka bildirilmiştir. Orta ve Kuzey Avrupa, İskandinav ülkeleri ve eski Sovyetler Birliği en fazla vakaların bildirildiği bölgelerdir. Son yıllarda dünyada artan tularemî vakaları, iklim değişiklikleri, savaşlar, doğal afetler, seyahatler ve hayvan hareketleri ile ilişkilendirilmektedir. Küresel ısınma nedeniyle hava sıcaklığındaki artışlar, tularemî vakalarındaki artışın en önemli nedenlerinden biridir (2,3).

Etken ve Bulaş Yolları:

Hastalık etkeni Gram negatif kokobasil olan *Francisella tularensis*’tir. Enfeksiyözitesi yüksek bir mikroorganizma olup az sayıda bakteri hastalık gelişmesi için yeterlidir. Bu nedenle biyoterörizm ajanları arasında kategori A’da yer almaktadır. Doğada tavşan, fare, sincap gibi kemiricilerde enfeksiyon oluşturmaktadır. Mikroorganizma doğadaki sulardaki serbest yaşayan amipler içinde uzun süre canlı kalmaktadır. Su, idrar, dışkı, tüy, çamur enfeksiyon kaynağı olabilmektedir (1).

Bakteri, enfekte materyal veya hayvan ile deri ve mukozalardan direkt temas, kontamine su veya yiyeceklerin sindirim yoluyla alınması, inhalasyon ya da kene veya sivrisinek ısırması yoluyla insanlara bulaşır. Artropodlarla temas sonucu gelişen enfeksiyonlar sıklıkla yaz ve sonbahar aylarında görülürken, sonbahar-kış aylarında görülen vakalar ve salgınların çoğu kontamine su ya da enfekte hayvanlarla temas sonucudur. Kontamine kuyu sularıyla bulaş Türkiye’de sık görülmektedir. Daha az sıklıkla Rusya ve Balkan ülkelerinden de kontamine sularla bulaş bildirilmektedir. Bu yolla bulaş ABD ve Kuzey Avrupa’da nadirdir (1,2,4).

Etkenin bilinen 4 alt türü vardır. Kuzey Amerika'da en sık görülen ve en sık enfeksiyona neden olan tipi *F. tularensis* tip A, Avrupa ve diğer bölgelerde sık görülen ve daha az şiddette enfeksiyon yapan tipi *F. tularensis* subtip *holartica* (tip B)'dir. Epidemiler çoğunlukla enfekte suların içilmesi ya da temas edilmesi sonucu genellikle sonbahar-kış aylarında ortaya çıkmaktadır. Kuzey Avrupa ülkelerinde bu tür salgınlar bildirilmekte iken Kuzey Amerika'da genellikle kene kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir (2).

Türkiye'de Tularemi:

Türkiye'de tularemi 1930'lardan beri bilinmektedir. İlk tularemi epidemisi 1936 yılında Lüleburgaz askeri garnizonunda ortaya çıkmıştır. Daha sonra değişik zamanlarda Van, Antalya, Bursa, Ankara, Bolu, Zonguldak, Kocaeli, Kastamonu gibi farklı bölgelerde epidemiler tespit edilmiştir. Yakın zamana kadar çoğunlukla Marmara ve Batı Karadeniz Bölgesi'nde görülürken, 2005 yılından sonra Orta Anadolu'dan artan sayıda olgu bildirilmeye başlanmıştır. Yaban hayatında ve vektör popülasyonundaki değişikliklerin bu sonucu doğurmuş olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizdeki salgınların çoğu Marmara bölgesinde görülmekle birlikte, Orta ve Doğu Anadolu, Doğu Karadeniz, Ege ve Akdeniz kıyılarında da hastalığın görüldüğü, zaman zaman salgınların meydana geldiği bilinmektedir. Ülkemizde tularemi 2005 yılında bildiri zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. 2009 yılından sonra da vakalar artarak devam etmiş, 2011 yılında pik yapmıştır (2151 vaka). 2011 yılı vaka sayısı, Avrupa birliği ülkeleri toplam vaka sayısından yüksektir. 2017 yılında bildirilen vaka sayısı ise 477'dir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verisi). Ülkemizdeki epidemilerin büyük çoğunluğu su kaynaklıdır. Genellikle kış ve sonbahar mevsiminde görülmüştür. *F. tularensis* subtip *holartica*'nın etken olduğu gösterilmiştir. Kaynak olarak çoğunlukla enfekte farelerin kirlettiği klorlanmamış içme suları tespit edilmiştir. Ülkemizde en önemli risk faktörü iyi klorlanmamış içme suyu veya kontrolsüz kaynak suyu tüketimidir. En yaygın görülen klinik formu orofarengeal tularemidir (%99). Az sayıda olguda oküloglandüler ve orofarengeal formun birlikte olduğu bildirilmiştir. Salgınlar sırasında %4-19 oranlarında asemptomatik ya da subklinik enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Salgınlar genellikle sonbahar-kış aylarında görülmektedir. En fazla etkilenen yaş grubu 30-44 yaşdır. Hastalık genellikle köylerde görülmekte olup, kemiriciler su kaynakları ve yiyecek depolarını kontamine etmektedir. Akarsu ya da kaynak sularından beslenen köy çeşmeleri düzenli dezenfekte edilmediğinden kolayca enfeksiyon kaynağı olmaktadır (2,3).

Patogenez:

Virülansı yüksektir. Az sayıdaki bakterinin (1-50) solunum yolu ya da deriden vücuda girmesi enfeksiyon oluşturmaya için yeterlidir. Deriden giren bakteri önce papül sonra ülser oluşturur. Lenf nodlarına taşınan bakteri süpürasyona neden olur. Bakteriyemiye yol açabilir, retikuloendotelial organlarda tüberküloza benzer granülomlar oluşturabilir. Hastalık geçirildikten sonra ömür boyu bağışıklık bırakır (1).

Klinik:

Hastalığın ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik ve tifoid olmak üzere farklı klinik formları vardır. Dünya'da en fazla görülen formu ülseroglandüler tularemidir. Hastalığın seyri sırasında döküntülü deri lezyonları görülebilir. İyi tedavi edilmez ise süpüratif lenfadenit, sepsis, menenjit, hepatit, endokardit gibi komplikasyonlar gelişebilir. İnkübasyon dönemi ortalama 3-5 (1-21 gün) gündür. Ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji gibi semptomlarla başlar. Boğaz ağrısı, bulantı, kusma, öksürük diğer önemli semptomlarıdır (1,4).

Ülseroglandüler tularemi kenenin bulunduğu ya da etkenin deriden girdiği yerde ağrılı ülser gelişir. Ağrılı bölgesel lenfadenit tabloya eşlik eder. Deri şarbonu ile karışabilir. Glandüler tularemi ise farklı olarak deride ağrılı ülser oluşmaz, sadece lenfadenit mevcuttur. Oküler tularemi genellikle tek taraflı konjonktivit ve bölgesel lenfadenit vardır. Ülkemizde en sık görülen form olan orofaringeal tularemi kontamine su ve yiyeceklerin tüketilmesi ile bulaşmakta olup, eksüdatif tonsilit ve servikal lenfadenit mevcuttur. Tüberküloz lenfadenit, hematolojik maligniteler, EBV, Adenovirüs gibi viral enfeksiyonlar ve streptokokal tonsillofarenjit ile karışabilir. Akciğer infiltrasyonu ile karakterize pnömonik tularemi ile bakteremi ile seyreden tifoidal tulareminin kliniği daha ağır, mortalitesi yüksektir (1,2,3).

Tanı:

Tanıda endemik bölgelerde tulareminin akla gelmesi, özellikle beta-laktamlara cevap vermeyen tonsillit ve lenfadenopatilerde düşünülmesi önemlidir. Çok bulaşıcı olduğu için kültürden izole edilmesi rutin olarak önerilmemektedir. Serolojik testler ön plandadır. Serolojik tanıda en duyarlı yöntem MAT olmakla birlikte, erken dönemde sonuç verebilmesi ve tiplendirme yapılabilmesi nedeniyle günümüzde moleküler yöntemler (PCR) ön plana çıkmıştır (4).

Tedavi:

Menenjit dışında tüm formlarında önerilen tedavi streptomisindir (12 saatte bir 7.5-10 mg/kg IM, 7-14 gün). Gentamisin bir alternatif olabilir. Menenjit varsa streptomisin/gentamisin ile kloramfenikol/doksisiklin kombinasyonu önerilmektedir. Hafif-orta olgularda siprofloksasin ya da doksisiklin 14 gün kullanılabilir (1).

Korunma ve Kontrol:

Vektör ve rezervuarlar ile teması kesmek en önemli kontrol ve korunma yoludur. Kırsal alanda koruyucu giysiler ve repellent kullanılmalı, vahşi hayvan ya da ölü hayvanlarla temastan kaçınılmalı, yiyecek ve içecekler hijyenik ortamda saklanmalı, iyi klorlanmış sular içilmeli, etler iyi pişirilerek yenilmelidir. Özellikle av etleri iyi pişirilmeli, kene ve sivrisineklerle karşı koruyucu repellentler kullanılmalıdır. İçme sularının düzenli klorlanması, kaynağı belli

olmayan suların içmeden önce kaynatılması önemlidir. Çok bulaşıcı bir bakteri olduğu için laboratuvarlarda biyogüvenlik önlemleri (BSL-3) mutlaka alınmalıdır. Laboratuvar çalışanları ve avcılar için canlı attenüe aşısı mevcuttur. Erken tanı, hem hastalığın iyi tedavi edilmesinde, hem de kontrol önlemlerinin zamanında alınmasında önemlidir. Endemik ya da yüksek riskli bölgelerde vektörlerin takip edilmesi ve su kaynaklarının hijyenik kontrolleri salgınların önlenmesinde yardımcı olacaktır. Korunmada vektör ve rezervuarlar ile temasın kesilmesi, kemiricilerle mücadele, yiyecek ve içeceklerin hijyenik ortamlarda saklanması, iyi klorlanmış suların içilmesi ve etlerin iyi pişirilerek yenilmesi önemlidir (2,3).

Kaynaklar:

1. Penn RL. Francisella tularensis. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, eight edition 2010;2590-2601.
2. Kılıç S. A general overview of Francisella tularensis and the epidemiology of tularemia in Turkey. Flora Dergisi, 2010;15(2):37-58
3. Gürçan Ş. Epidemiology of tularemia. Balkan Med J, 2014;31:3-10
4. Snowden J, Simonsen KA. Tularemia. NCBI Bookshelf. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/