



AKDENİZ BENEKLİ ATEŞİ

Dr. Figen KULOĞLU
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD.
EDİRNE

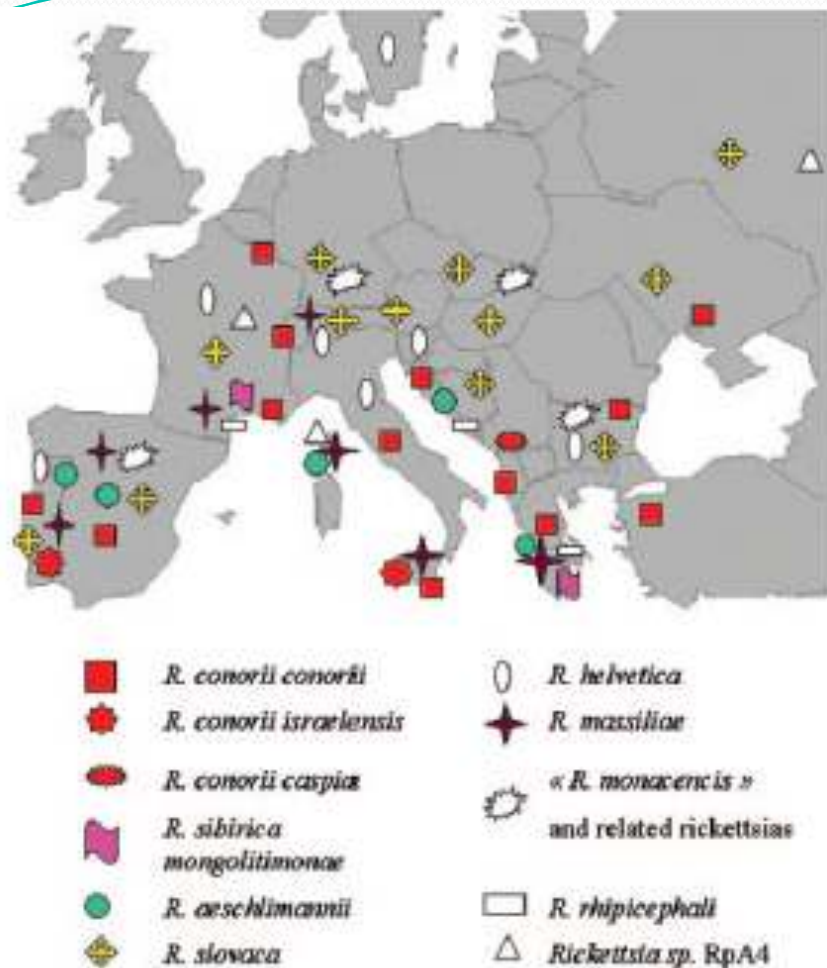


FIG. 10. Tick-borne rickettsiae in Europe. Colored symbols indicate pathogenic rickettsiae. White symbols indicate rickettsiae of possible pathogenicity and rickettsiae of unknown pathogenicity.

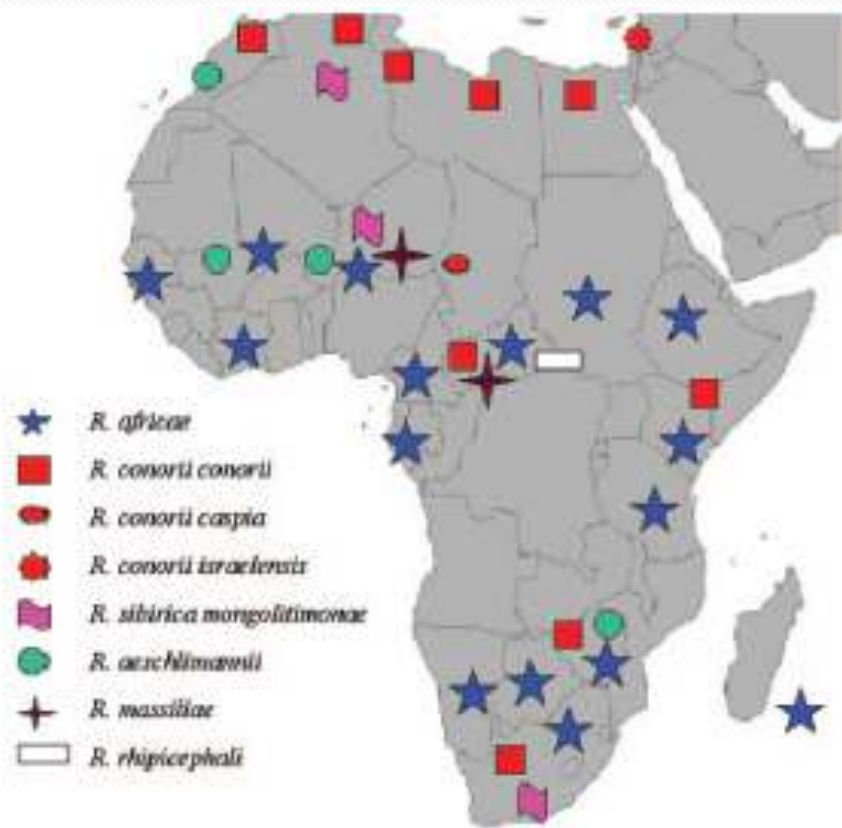


FIG. 7. Tick-borne rickettsiae in Africa. Colored symbols indicate pathogenic rickettsiae. White symbols indicate rickettsiae of possible pathogenicity and rickettsiae of unknown pathogenicity.

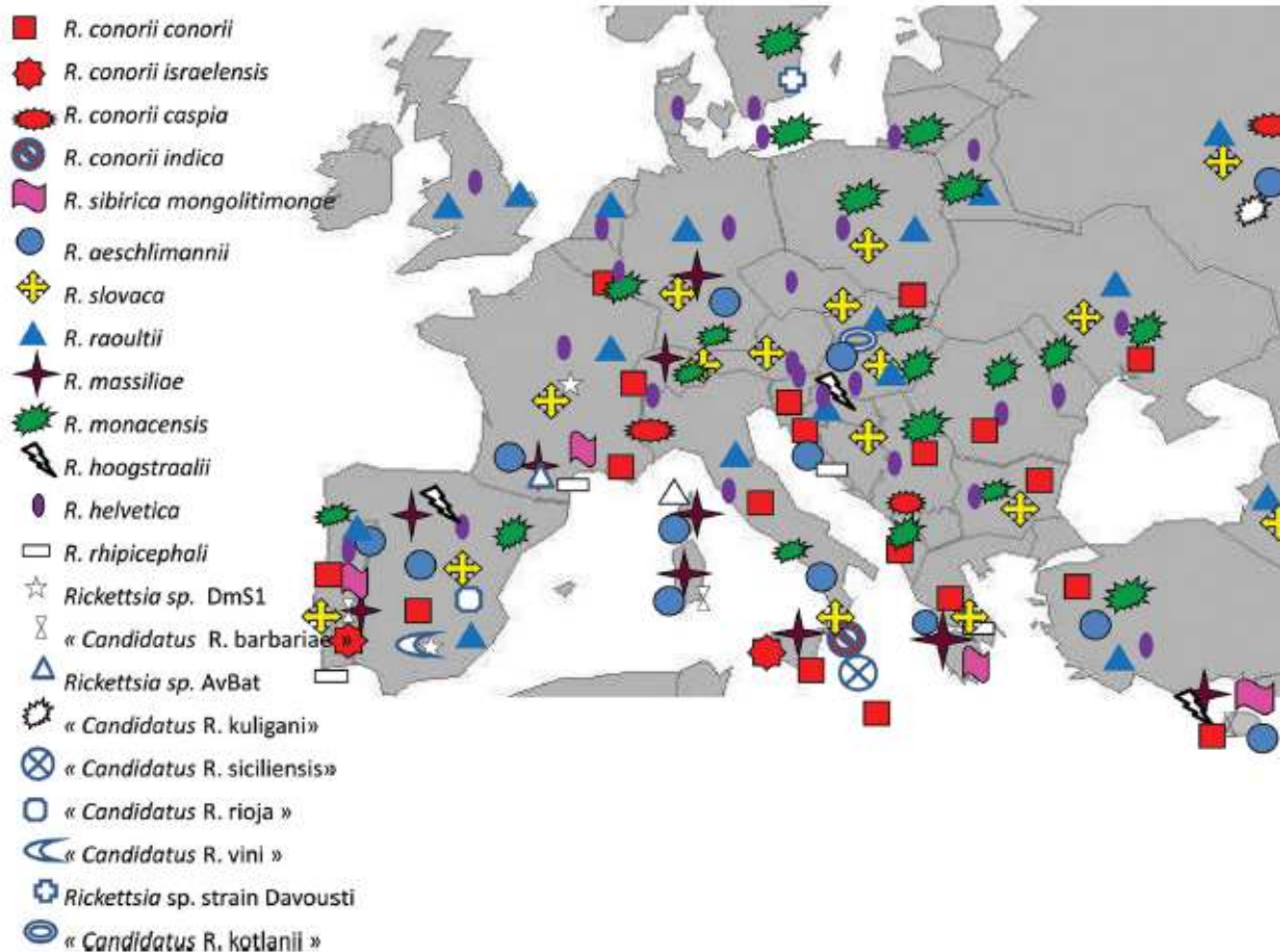


FIG 7 Tick-borne rickettsiae in Europe. Colored symbols indicate pathogenic rickettsiae. White symbols indicate rickettsiae of possible pathogenicity and rickettsiae of unknown pathogenicity. (Adapted from reference 2.)

Rickettsiaceae Ailesi

- Riketsiyalar, zorunlu hücre içi paraziti
- Doğada memeli rezervuarlar ve artropod vektörler arasında bir döngüde yaşamlarını sürdürür
- Küçük pleomorfik (0.3-0.5x1-2 μm) kokobasiller
- Giemsa, Gimenez veya akridin oranj



Rickettsiaceae Ailesi

- Antijenik benzerlikleri ve hücre içi büyüme özelliklerine göre:
 - Benekli ateş grubu
 - Tifus grubu
- Patogenez: küçük arter, ven ve kapillerlerin endotelinde organizmaların proliferasyonu ile oluşan vaskülit

Riketsiya hastalıklarının etyolojisi, epidemiyolojisi ve ekolojisi

Etken organizma	Hastalık	Coğrafi dağılım	İnsanlara bulaşma şekli	Doğal döngüsü
Benekli ateş grubu				
<i>R. rickettsii</i>	Kayalık Dağlar benekli ateşi	Batı Yarıküre, ABD	Kene ısırması	Kenelerde transovarial ve kemirici-kene döngüsü
<i>R. akari</i>	Riketsiya çiçeği	ABD,Ukrayna , Hırvatistan, Kore	Akar ısırması	Akarlarda transovarial ve akar-fare döngüsü
<i>R. conorii</i>	Akdeniz benekli ateş	Güney Avrupa, Afrika, Orta Doğu	Kene ısırması	Kenelerde transovarial
<i>R. africae</i>	Afrika kene ısırması ateşi	Sahra-altı Afrika, Karayip Adaları	Kene ısırması	Kenelerde transovarial
<i>R. parkeri</i>	Amerika kene ısırması ateşi	Kuzey ve Güney Amerika	Kene ısırması	Kenelerde transovarial
<i>R. sibirica</i>	Kuzey Asya kene tifusu	Asya, Avrupa, Afrika	Kene ısırması	Kenelerde transovarial
<i>R. japonica</i>	Japon benekli ateşi	Japonya	Kene ısırması	Keneler
<i>R. australis</i>	Queensland kene tifüsü	Avusturalya	Kene ısırması	Keneler
<i>R. honei</i>	Flinders Adası benekli ateşi	Avusturalya, Tayland	Kene ısırması	Kenelerde transovarial
<i>R. slovaca</i>	Kene ile ilişkili lenfadenopati	Avrupa, Asya	Kene ısırması	Bilinmiyor
<i>R. felis</i>	Pire ile ilişkili benekli ateş	Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika	Bilinmiyor	Kedi pirelerinde transovarial
Tifüs grubu				
<i>R. prowazekii</i>	Epidemik tifüs (Primer bitle bulaşan tifüs)	Tüm dünyada	Enfekte bit dışkısının derideki sıyrıklarla veya mukozalarla teması ile	İnsan-bit döngüsü
<i>R. prowazekii</i>	Brill-Zinsser hastalığı	Tüm dünyada	Epidemik tifüsün ilk atağından yıllar sonra nüksetmesi	
<i>R. typhi</i>	Fare tifüsü (Endemik tifüs)	Tüm dünyada	Enfekte bit dışkısının derideki sıyrıklarla veya mukozalarla teması ile	Fare-pire döngüsü
Çalılık tifüsü grubu				
<i>O. tsutsugamushi</i>	Çalılık tifüsü	Japonya, Doğu Asya, Kuzey Avusturalya, Doğu ve Güney-doğu Pasifik	Akar ısırması	Akarlarda transovarial

Benekli Ateş Grubu Riketsiyozlar

- Kene / akarlarla bulaşan zoonotik enf.
- Mevsimsel dağılımı kene aktivitesine paralel
- Olguların çoğu ilkbahar sonu ve yaz aylarında
- Kene hem vektör hem ana rezervuar
- Kenelerde transstadial ve transovarial aktarılır
- Kene ısırığı hikayesinin olmamasının nedeni immatür larva ve nimflerle bulaşma



Akdeniz Benekli AteŖi

- Genellikle ilkbahar, yaz mevsiminde
- AteŖ, baŖ ağrısı, döküntü \pm eskar
- Köpek kenesi teması/ısırması
- Kırsal alanda yaŖam, mesleki temas

Makulopapüler Döküntü



Makulopapüler Döküntü



Ayak Tabanında Döküntü



Eskar ya da “Tache noir”



Eskar ya da “Tache noir”



Eskar ya da “Tache noir”



Akdeniz Benekli AteŖi

- Kene, koparılırken parmaklar arasında parçalanırsa, infekte kene hemolenfine maruz kalan kiŖi infekte olabilir



Mikrobiyolojik Tanı

- Serolojik tanı
- PZR
- Riketsiya izolasyonu
- İmmunolojik tanı

Serolojik Tanı

- Weil-Felix *Proteus* aglütinasyonu
 - *P. vulgaris* OX₂, Benekli Ateş Grubu R.
 - *P. vulgaris* OX₁₉, Tifüs Grubu ve Kayalık Dağlar Benekli Ateşi
 - *P. mirabilis* OXK, *Orientia tsutsugamushi*
 - ≥ 4 kat titre artışı veya
 - $\geq 1/320$ tek bir titrede pozitiflik
 - Brill-Zinsser hastalığında antikor saptanmaz

Mikroimmunfloresan testi (IFA)

- **IFA testi aşağıdaki koşullarda pozitif kabul edilir:**
 - (i) Serokonversiyon saptanırsa
 - (ii) Akut ve konvelesan faz serum örneklerinde ≥ 4 kat antikor artışı saptanırsa
 - (iii) IgG antikorları $\geq 1:128$, IgM antikorları $\geq 1:64$ dilüsyonda pozitif saptanırsa
 - Benekli ateş grubu riketsiyalar arasında ayırım sağlamaz

PZR

- 16S rRNA geni
- 17 kDa protein kodlayan gen
- Sitrat sentaz kodlayan gen
- OmpA ve OmpB genleri (outer membrane protein)
- **“Tache noir” veya makülopapüler döküntüden cilt biyopsi örnekleri**
- **Artropod dokuları**
- **Antibiyotik tedavisi başlamadan ve antikorlar saptanabilir düzeye gelmeden önce denenmeli**

Riketsiya İzolasyonu

- **Hücre kültürü:**
 - İnsan embriyonik akciğer fibroblastları ile birlikte “centrifugation-shell vial” tekniği
 - Vero ve L929, HEL ve MRC5
- Hayvan inokülasyonu
 - Kobaylar
- Embriyonlu yumurta
- Cilt biyopsisinden (antibiyotik verilmeden)
- Artropod örneklerinden izole edilebilir
- Heparinli kanın “buffy coat” tabakasından
- Defibrine tam kandan, plasmadan

1997-2002

- 1997-2002 yılları arasında 30 olgu
- Her yıl Nisan-Eylül döneminde
- Edirne, Kırklareli, Tekirdağ
- Ani başlayan yüksek ateş, başağrısı, miyalji, artralji
- Makülopapüler döküntü (avuç içi ve ayak tabanını tutan)
- Kenenin ısırıldığı yerde eskar (“tache noire”)
- Beta-laktam antibiyotikler kullanmış
- **Esgin H, Akata F.** Bilateral multiple retinal hyperfluorescent dots in a presumed *Rickettsia conorii* infection. *Retina* 2001; 21(5): 535-7.

Serolojik Tanı

- 1997-2000 yıllarında
- Weil-Felix *Proteus* aglütinasyon testi ile
- 2001-2002
- **IFA IgG** (*Rickettsia conorii*- Spot IFA, BioMerieux)

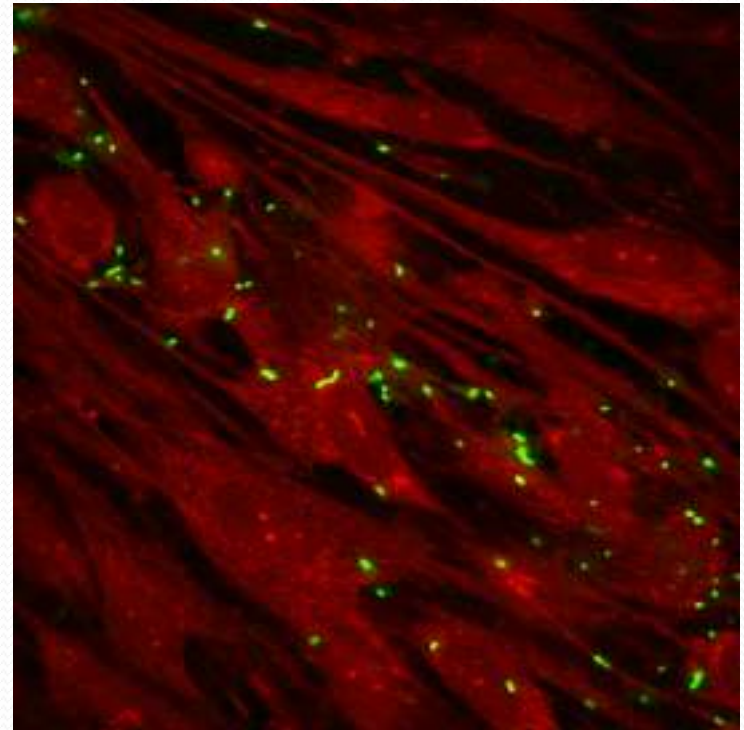
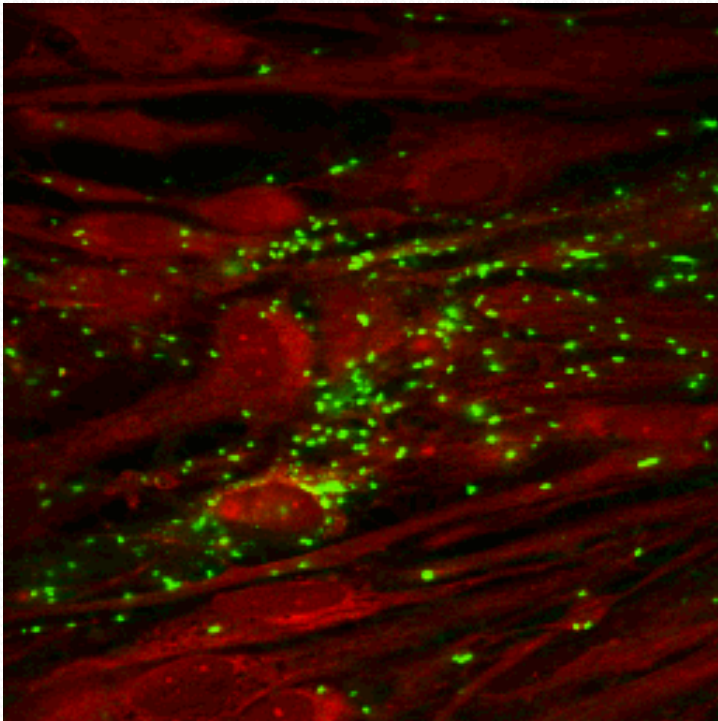
2003

- Temmuz-Ağustos **11 hasta**
- Edirne 7, Kırklareli 3, Tekirdağ 1 hasta
- Yaş ort. 54,7 yıl, 5 kadın, 6 erkek hasta
- Yüksek ateş (39-40°C)
- Ort. 3.8 gün sonra makülopapüler döküntü
- 9 hastada avuç içi/ayak tabanında döküntü
- 4 olguda eskar (“tache noir”)

2003

- Deri biyopsileri- “shell vial” yöntemi ile hücre kültürü
- HEL h.lerinin Gimenez boyaması= **3 hastanın örneğinde bazik fuksini tutan kısa kokobasiller**
- Lamelin, *R. conorii* ‘ye yönelik poliklonal antikolar ile IFA testi= kuvvetli pozitif
- PCR ile deri biyopsilerininin DNA’sında *ompA* ve sitrat sentaz (*gltA*) genleri çoğaltıldı= **10 hastada pozitif**

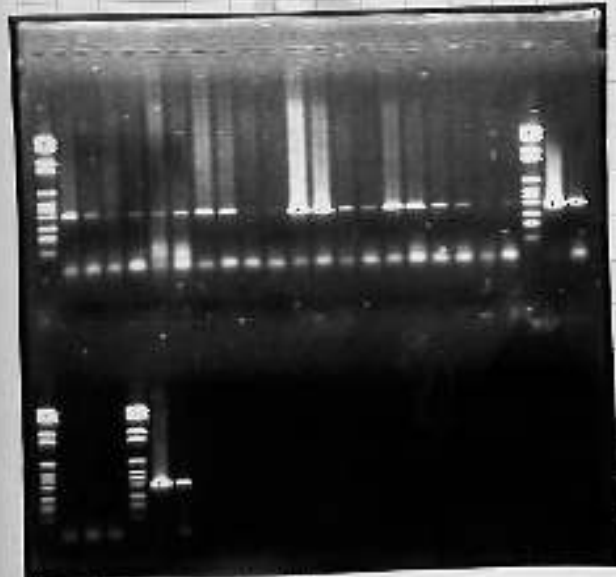
IFA



NOM	NUMERO	NATURE	DATE	GENE	PCR
CEZMI/TURQUIE Eris	25516	BCU	20/10/03	CS ompA	⊕
ERDAL/TURQUIE Yumat	25517	BCU	20/10/03	CS ompA	⊕
NAILE/TURQUIE Yerienderiz	25518 ^{TN}	BCU ⊕	20/10/03	CS ompA	+
GILIMSER/TURQUIE Akman	25519 ^{TN}	BCU ⊕	20/10/03	CS ompA	+
SEHRIBAR/TURQUIE Gilinglr	25520	BCU	20/10/03	CS ompA	⊕
HASINE/TURQUIE Altay	25521 ^{TN}	BCU ⊕	20/10/03	CS ompA	+
SADIK/TURQUIE Hayrik	25522	BCU	20/10/03	CS ompA	⊕
MUKERREM/TURQUIE Baker	25523 ^{TN}	BCU ⊕	20/10/03	CS ompA	+
RESMIGE/TURQUIE Karakas	25524	BCU ⊕	20/10/03	CS ompA	+
ARIF/TURQUIE Ugurtar	25525	BCU	20/10/03	CS ompA	⊕

TN = tache noire

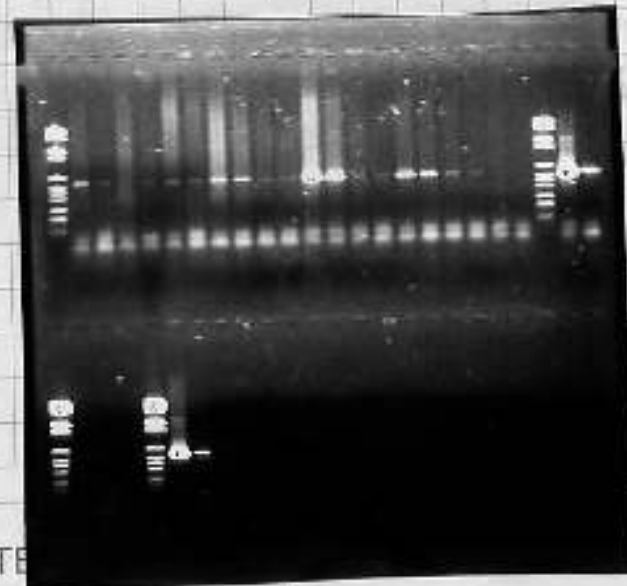
T+ 2-4



CS

Epp

AP9



ompA

Epp

AP9

adom

2003

- 10 hastanın deri biyopsilerinden elde edilen *ompA* and *gltA* genlerinin ve
- 3 “shell vial” izolatının DNA dizi analizi
- ***Rickettsia conorii*, strain Seven (Malish)**
- *ompA* (Genbank accession number U43806)
- *gltA* (Genbank accession number U59730) genleri ile 100% benzer

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2004) 23: 609–614
DOI 10.1007/s10096-004-1179-4

ARTICLE

F. Kuloglu · J. M. Rolain · P. E. Fournier · F. Akata ·
M. Tugrul · D. Raoult

**First isolation of *Rickettsia conorii* from humans in the Trakya
(European) region of Turkey**

Eskar ya da “Tache noir”



Eskar ya da “Tache noir”



Prospective Evaluation of Rickettsioses in the Trakya (European) Region of Turkey and Atypic Presentations of *Rickettsia Conorii*

FIGEN KULOGLU,^{a,b} JEAN MARC ROLAIN,^b BAYRAM AYDOSLU,^a
FILIZ AKATA,^a MURAT TUGRUL,^a AND DIDIER RAOULT^b

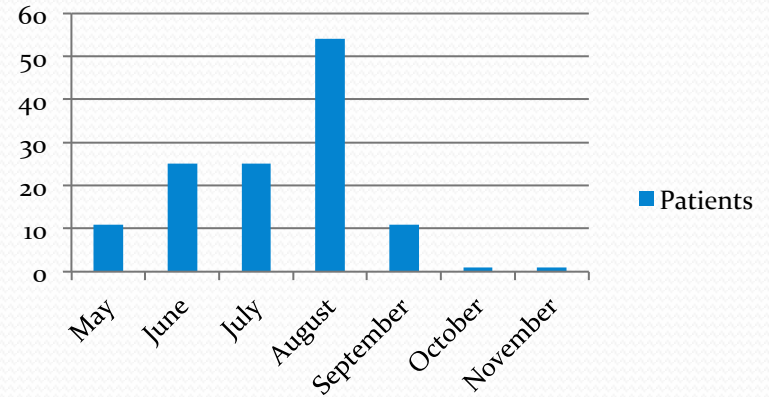
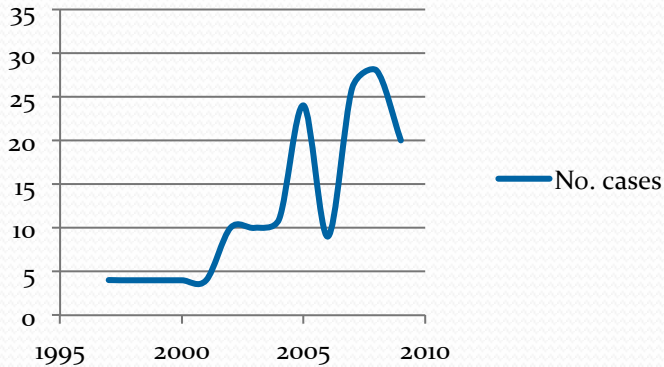
^a*Trakya Universitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları AD, 22030, Edirne, Turkey*

^b*Unité des rickettsies, IFR48, CNRS UMR 6020, Faculté de médecine, Université
de la Méditerranée, 13385 Marseille Cedex 05, France*

**Ann. N.Y. Acad. Sci. 1078: 173–175 (2006). © 2006 New York Academy of Sciences.
doi: 10.1196/annals.1374.031**

ABA 2003-2009

- 128 hasta (62 erkek, 66 kadın)
- Yaş ortalaması 52.7 ± 18.4 (12-88)
- 11 hasta Mayıs, **25 Haziran, 25 Temmuz,**
- **54 Ağustos**, 11 Eylül, 1 Ekim, 1 Kasım



ABA 2003-2009

- Bütün hastalarda yüksek ateş
- 122 hastada (95.3%) makülopapüler döküntü
- 108 hastada (84.4%) avuç içi ve ayak tabanında döküntü
- 90 hastada (%70.3) eskar
- 75 hasta (%58.6) kene/köpek teması

ABA 2003-2009

- Yüksek ateş ile makülopapüler döküntü arası süre ortalama 3.41 ± 1.98 gün [12 saat - 10 gün]
- Yüksek ateşle sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların %74.4'üne antibiyotik başlanmış
 - beta laktam-beta laktamaz inhibitörü veya sefalosporin

ABA 2003-2009

- 14 hastanın (%10.9) klinik tablosu ciddi
 - 5 hastada pnömoni,
 - 4 hastada meningoensefalit,
 - 1 hastada meningoensefalit ve pnömoni,
 - 3 hastada çoklu organ yetmezliği,
 - 1 hastada pnömoni ve çoklu organ yetmezliği
- Çoklu organ yetmezliği ile gelen hastalardan 2'si (%1.6) kaybedildi
 - 87 yaşında bir erkek hasta ve 77 yaşında bir kadın hasta

ABA klinik ve laboratuvar özellikler

(n=128)	%		%
Ateş	100	Lokositoz >10 000/mm³	32
Makülopapüler döküntü	95.3	Lokopeni < 5 000/mm³	12.7
Avuç içi/ayak tabanında döküntü	84.4	Trombosit <150 000/mm³	52.5
Peteşiyel döküntü	10.6	ALT/AST > 50 IU/ml	72
Eskar	70.3	Anemi (Erkek Hb<13)	23
Baş ağrısı	66.9	Anemi (Kadın Hb<12)	40.8
Miyalji	60.3	Azotemi	28
Konjonktivit	19.8	CRP pozitifliği > 10 mg/lt	98
Stupor	5.8		
Meningismus	4.9		
Hepatomegali	11.6		
Splenomegali	5.8		
Ral	9		
Dispne	4		

ABA 2003-2009

- Klinik belirti ve bulguları ile ABA düşünölen hastalara **7-14 gün doksisisiklin**
- Doksisisiklini tolere edemeyen 2 olguda kinolon
- Yüksek ateş doksisisiklin sonrası ortalama 2.5 ± 1.4 gün [1- 8 gün] sonra normale döndü



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Ticks and Tick-borne Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ttbdis



Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey

Figen Kuloglu^{a,*}, Jean Marc Rolain^b, Filiz Akata^a, Cafer Eroglu^c, Aygul Dogan Celik^a, Philippe Parola^b

- Aim: To evaluate the cases with confirmed diagnosis of MSF from 2003 to 2009 in the Trakya region of Turkey
- There were 128 patients with confirmed MSF diagnosis
- Before doxycycline treatment, skin biopsy specimens, preferably from the eschar or from the maculopapular rash, were obtained for DNA extraction

Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey

- **IFA** was performed in acute and convalescent sera
 - Seroconversion or ≥ 4 fold rise in titre in 97 (**77%**) patients
 - A single high titre in 16 (12.7%) patients
- **PCR reaction** using primers suitable for ompA and citrate synthase (gltA) genes was performed
- 77 (**72.6%**) of 106 biopsy samples showed positive results
 - 58 (**73%**) of 79 biopsy specimens from the **eschar**
 - 19 (**70%**) of 27 specimens from the **maculopapular rash**
 - **No significant difference** was found between the rate of positive skin biopsies taken from the eschar and the maculopapular rash

Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey

- 14 (**10.9%**) patients presented with a severe course of disease
 - 5 had pneumonia, 4 had meningoencephalitis,
 - 1 had both pneumonia and meningoencephalitis,
 - 4 had multiple organ dysfunction,
- We had 3 patients in whom a differentiation between CCHF and SFG rickettsiosis could not be made
- Later these 3 cases were diagnosed as SFG rickettsioses

Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey

- *R. conorii* subsp. *conorii* (type strain: Malish, ATCC VR-613)
- MSF is a potentially severe and even fatal disease
- While IFA allows for retrospective diagnosis in MSF
- Advanced molecular techniques provide the rapid detection of rickettsia in all skin samples, including eschar and maculopapular rash

Kaynaklar

1. **Esgin H, Akata F.** Bilateral multiple retinal hyperfluorescent dots in a presumed *Rickettsia conorii* infection. **Retina** 2001; 21(5): 535-7.
2. **Kuloglu F, Akata F, Tansel O, Gurcan S, Otkun M, Tugrul M.** Son altı yılda Trakya Bölgesi'ndeki benekli ateş grubu riketsiyoz olgularının özellikleri. **KLİMİK Dergisi** 2004;17(2):87-90.
3. **Kuloglu, F, F. Akata, Ö. Tansel, Ş. Gürcan, N. Şakru, M. Otkun, M. Tuğrul,** "Serologically confirmed cases of Mediterranean spotted fever in the Trakya Region of Turkey," **Türkiye Parazitoloji Dergisi (Acta Parasitologica Turcica)**, 2004; 28 (3), 167-170.
4. **Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, Akata F, Tugrul M, Raoult D.** First isolation of *Rickettsia conorii* from human in the Trakya Region (European Part) of Turkey. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2004; 23: 609-14.
5. **Kuloglu F, Rolain JM, Aydoslu B, Akata F, Tugrul M, Raoult D.** Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) region of Turkey and atypic presentations of *Rickettsia conorii*. **Ann N Y Acad Sci.** 2006; 1078:173-5.
6. **Kuloglu F, Rolain JM, Celik AD, Akata F, Tugrul M, Raoult D.** Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) Region of Turkey in 2005. **Clin Microbiol Infect.** 2009; 15 (Suppl 2): 220-1.
7. **Oztoprak, N. , G. Celebi, H. Aydemir, N. Piskin, S. Bektas, R. Koca, F. Kuloglu,** "Mediterranean spotted fever due to contact with dog-tick", **Mikrobiyoloji Bulteni**, 42(4): 701-706 (2008).
8. **Engin, DÖ., F. Kuloğlu, AŞ. İnan, N. Ceran, Ş. Çakar, P. Göktaş,** "Akdeniz Benekli Ateşi:İki olgu Sunumu", **Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi**, 2011 ; 31 (6) : 1554-1558 .
9. **Kuloglu F, Rolain JM, Akata F, et al.** **Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey.** **TICKS AND TICK-BORNE DISEASES** 2012; 3 (5-6): 297-303.



Trakya Üniversitesi Edirne

