



Sık görülen zoonotik enfeksiyonlar

# TULAREMİ

***Doç. Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR***

**Doğu-Güney Doğu Bölgesel Toplantıları/ MAYIS-2023**



# TULAREMİ

Francisella tularensis'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığı

Dünyada kuzey yarım kürede 30-70 enlemleri arasında görülmekte

Başlıca rezervuarları tavşan, rodent ve kenelerdir.

İnsanlara bulaşma genellikle bu hayvanlarla temas ve bu hayvanların kontamine ettiği sular aracılığıyla oluşmaktadır.

# TARİHÇE

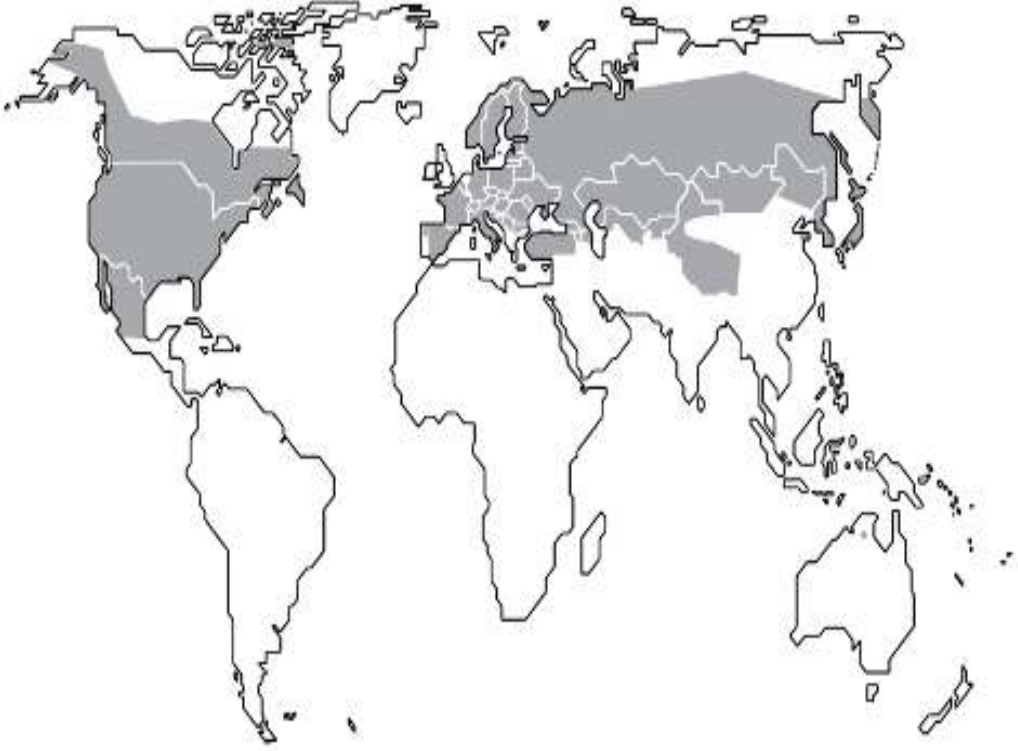
Tularemi, 1911 yılında McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare Bölgesinde sincaplarda görülen veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmış, görüldüğü bölgeye ithafen *Bacterium tularensis* olarak isimlendirilmiştir.

- Edward Francis, insanlarda hastalığı ilk tanımlayan kişi
- Bakterinin adı Francisella tularensis olarak değiştirilmiştir.
- “Francis hastalığı, Ohara hastalığı, tavşan ateş-vebası, at sineği ateşi, Sibirya ülseri ve avcı hastalığı” gibi değişik isimlerle anılmaktadır.
- Genus ismi (1959) Francisella olarak kabul edilmiştir.



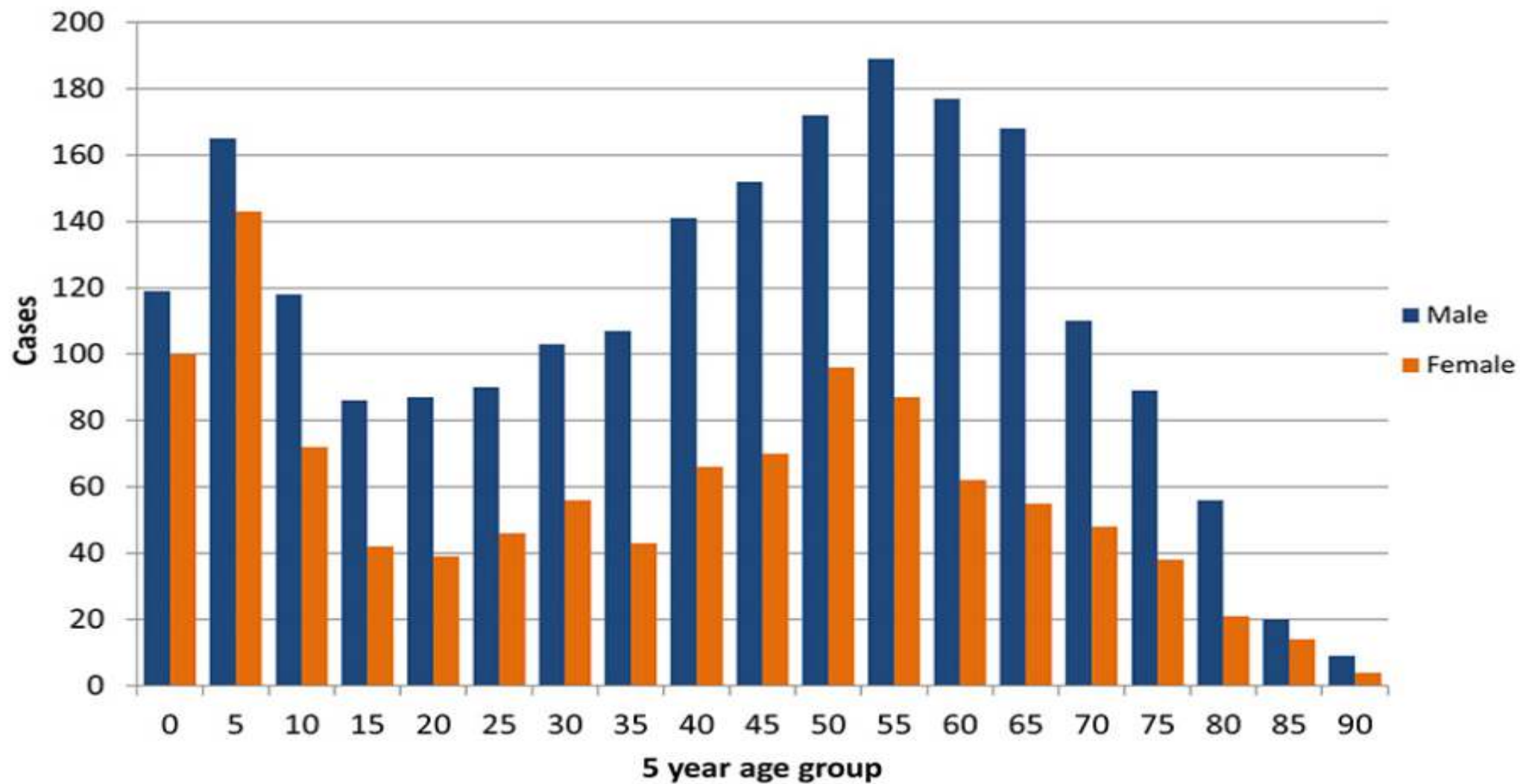
# Epidemiyoloji

WHO GUIDELINES ON TULARAEMIA

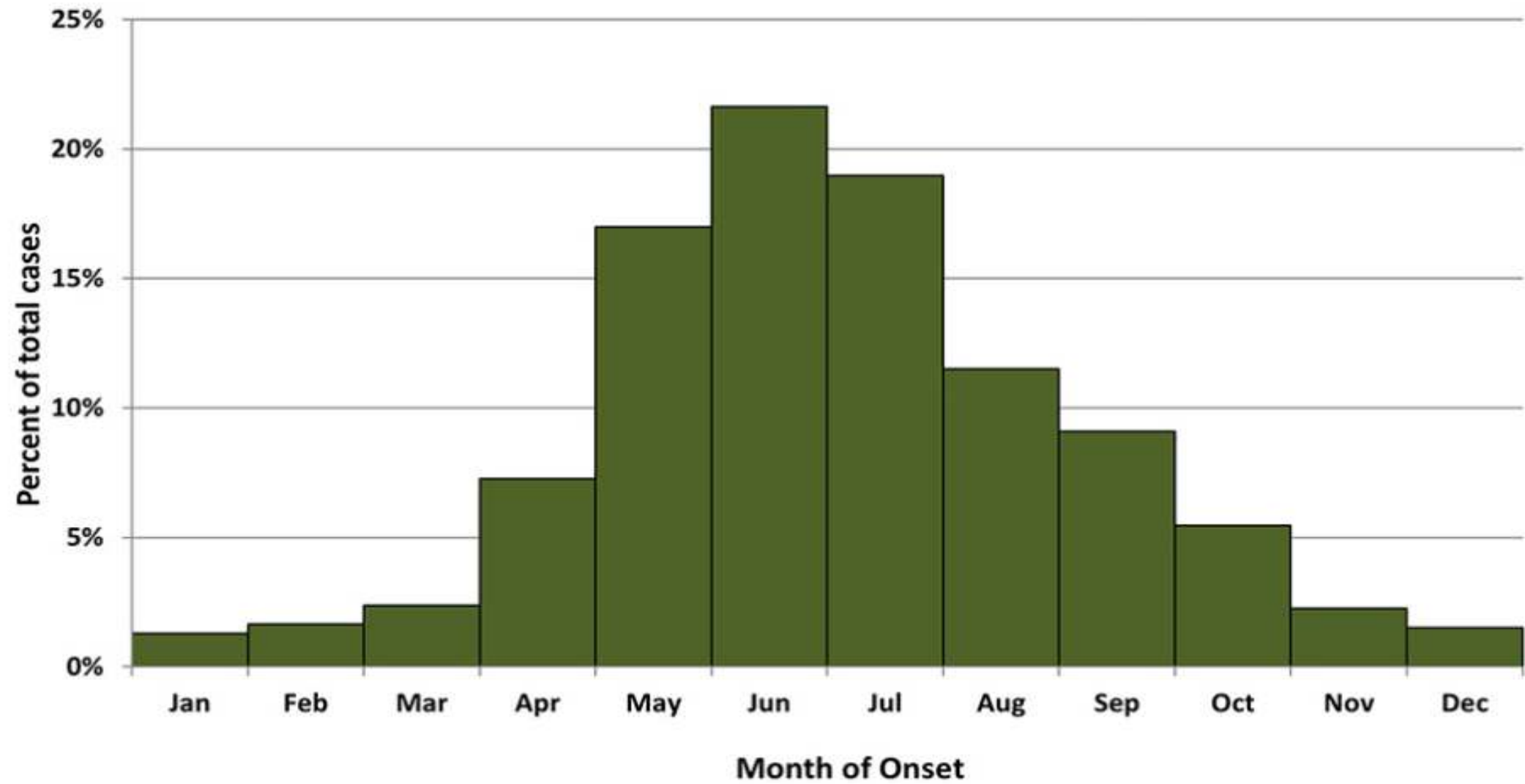


- ✓ Kuzey Yarım Kürede Kuzey Amerikada, Asyada, Orta ve Kuzey Avrupada özellikle İskandinav ülkelerinde
  - ✓ genellikle sporadik, zaman zaman da epidemik şekilde
- ✓ Daha çok kırsal alanlarda, nadiren şehirlerde yaşayanlarda da hastalığa rastlanmakta

## Age & Sex Reported Cases - U.S. 2001-2020



## Monthly Reported Cases - U.S. 2001-2020



# Ülkemizde Tulareminin Epidemiyolojisi

1936-1953

- I. Dönem: İlk 18 yıl (1936-1953)
- Dört Salgın

1954-1988

- .....

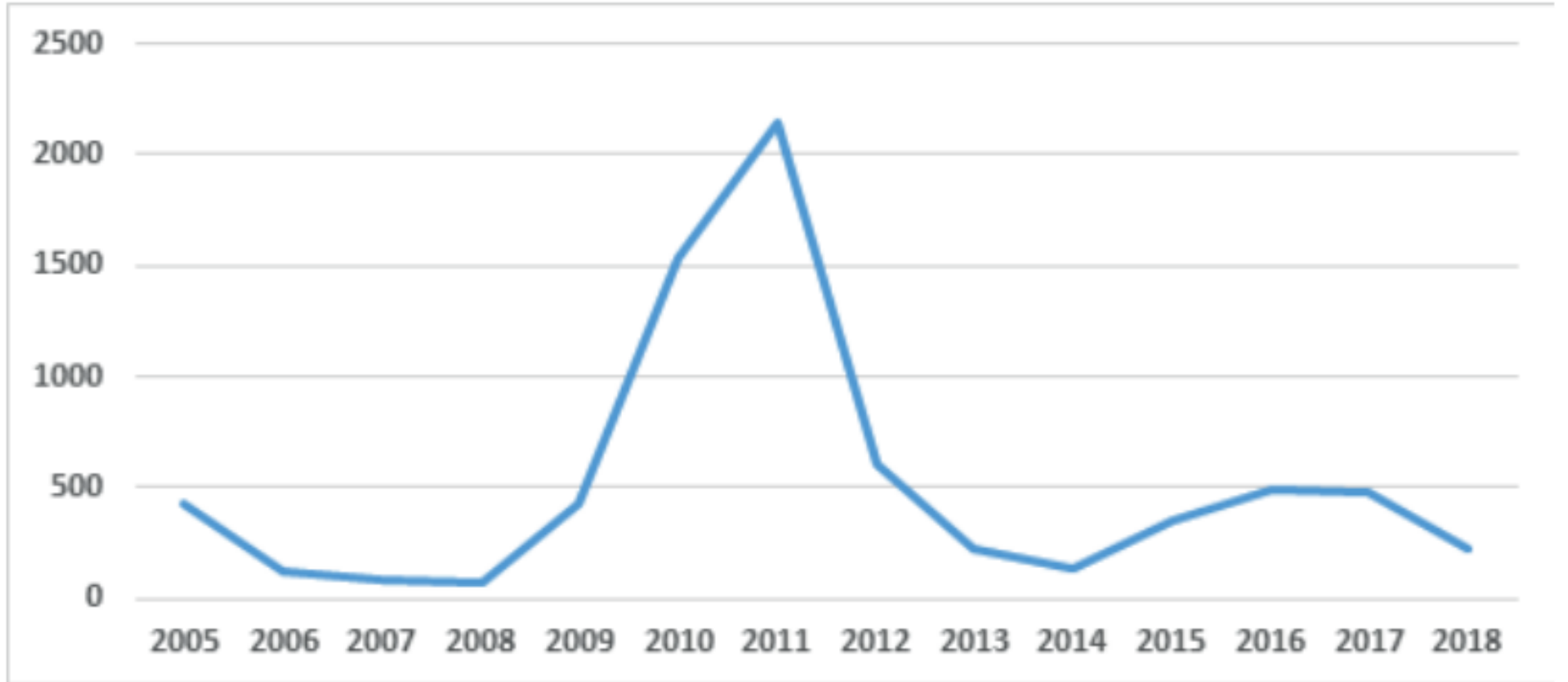
1988-2004

- II. Dönem: 17 yıl, Salgınlar... Çoğunlukla Marmara ve Batı Karadenizde, diğer bölgelerde sporadik olgular şeklinde

2005-2009

- III. Dönem: > 2005 Bildirimi zorunlu... 2010-2011: İç Anadolu Bölgesinde salgınlar





Şekil 11. Tularemi vakalarının yıllara göre dağılımı, Türkiye, 2005-2018

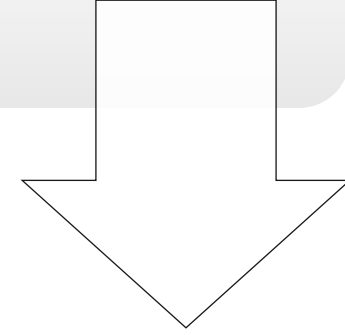
# TULAREMİ

Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2008-2017

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	71	0,10	0	0,00
2009	72.561.312	428	0,59	0	0,00
2010	73.722.988	1531	2,08	0	0,00
2011	74.724.269	2151	2,88	0	0,00
2012	75.627.384	607	0,80	0	0,00
2013	76.667.846	218	0,28	0	0,00
2014	77.695.904	132	0,17	0	0,00
2015	78.741.053	347	0,44	0	0,00
2016	79.814.871	491	0,62	0	0,00
2017	80.810.525	476	0,59	0	0,00

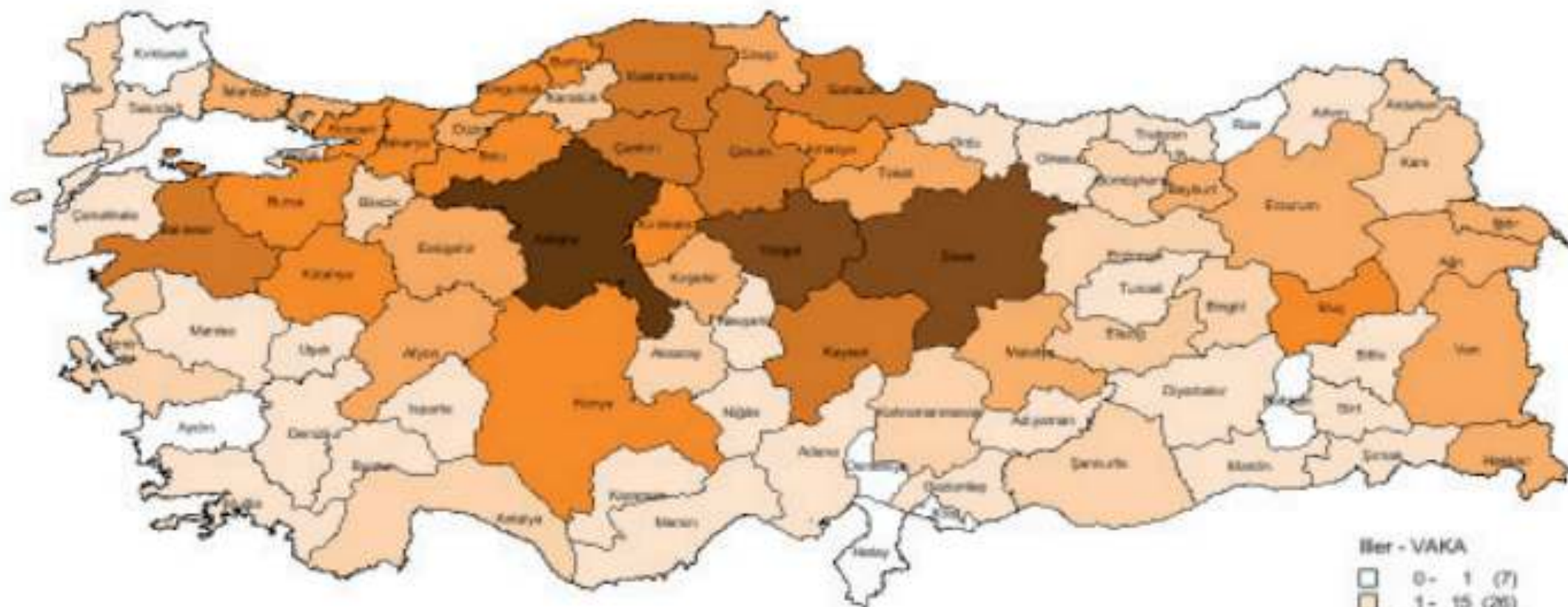
## Epidemiyoloji belirgin bir şekilde değişti

- iklim değişiklikleri
- rezervuar ve vektör popölasyonu ve dağılımındaki değişiklikler,
- savaş ve göçler nedeniyle uygun olmayan yaşam koşullarına bağlı,



vaka sayılarında önemli artışlar izlenmiştir

## 2005-2018 YILLARI TULAREMİ VAKALARININ DAĞILIMI



İler - VAKA

□	0- 1 (7)
□	1- 15 (20)
□	15- 30 (11)
□	30- 50 (3)
□	50- 100 (8)
□	100- 150 (6)
□	150- 250 (11)
□	250- 400 (6)
□	400- 550 (2)
□	550- 750 (1)

2004 yılında Zonguldak Bölgesi'nde salgın

ilk Ulusal Tularemi Sempozyumu gerçekleştirildi

Sağlık Bakanlığı bildirim zorunlu hastalıklar listesine aldı

2008 yılında Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü tularemi tanı testlerini rutin olarak yapmaya başlamıştır.

Farkındalığın, mikrobiyolojik tanı olanaklarının artmasıyla her bölgeden tularemi olgu bildirimleri

Olgu bildirimi 2013 yılından bu yana çevrimiçi olarak "Tularemi Hastalığı Bilgi Sistemi" ile yapılmakta

# ETKEN

- *Francisella tularensis*
  - aerobik, hareketsiz, sporsuz, pleomorfik Gram negatif kokobasil
- Klinik örneklerden izole edildiğinde bazı kökenlerde lipidden zengin ince lipopolisakkarit bir kapsül var
  - hücre içi yaşama özelliği sağlayarak bakterinin virülansında rol oynamakta



## Genellikle rutinde kullanılan besiyerlerinde üretilemez.

- Üremek için sülfidril bileşikleri içeren zengin besiyerlerine gereksinim duyar.
- Glikoz sistein kanlı agar, modifiye Thayer-Martin gibi besiyerlerinde aerobik şartlarda 37°C'de iki-dört gün içerisinde görünür hale gelir

## Doğada oldukça yaygın

- 125'den fazla yabancı ve evcil memeli hayvan, kuş, eklem bacaklı, balık ve sürüngenden izole edilmiştir.

Doğal rezervuarları yabancı tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz, geyik ve rakun gibi kemirici vahşi hayvanlar

İnsan ve evcil hayvanlar, rastlantısal konak

Hayvanlarda genellikle ölümcül, fakat bazı kemiricilerde belirgin bir hastalık tablosu oluşturmadan aylarca varlığını sürdürebilir.



## Doğa koşullarına dayanıklı

- Kenede ömür boyu (1-2 yıl),
- Sineklerde 14 gün
- Su, çamur ve leşlerde 3 ay,
- Biçilmiş otlarda 6 ay,
- Donmuş karkaslarda 3 yıl ,
- Aerosollerde daha kısa süre

Dezenfektan ve ısıya duyarlı ancak soğuğa dirençli

Tür	Alttür	Biyovar	Bölge
<i>F. tularensis</i>	<i>tularensis</i>	Tip A	Kuzey Amerika
	<i>holarctica</i>	Tip B	Avrupa, Türkiye, Rusya, Kuzey Amerika
	<i>holarctica</i>	<i>japonica</i>	Japonya
	<i>mediaasiatica</i>		Kazakistan, Özbekistan
	<i>novicida</i>		Kuzey Amerika
<i>F. philomiragia</i>	<i>philomiragia</i>		Kuzey Amerika
	<i>noatunensis</i>		Kuzey Amerika
<i>F. piscicida</i>			Kuzey Amerika
<i>F. hispaniensis</i>			İspanya-insan

# Bulaş yolu

- Deri ve mukozal yol:
  - Enfekte kene veya sinek gibi vektörlerin ısırmasıyla
  - Enfekte hayvan ve çıkartılarıyla (idrara, dışkı ya da kan) temas sonucunda
- Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ile Kuzey Avrasya'da en sık bulaş bu yolla
- Deri ve mukozal yol ile enfeksiyon gelişimi için 10-50 bakteri yeterlidir.

# Oral yol

- Enfekte hayvan dokusu veya çıkartıları ile kontamine olmuş sularla veya hasta hayvanların etlerinin iyi pişirilmeden tüketilmesiyle olan bulaşma
- Ülkemizdeki ana bulaş yoludur.
- Oral yolla enfeksiyon gelişimi için (ED)  $\geq 10^8$  bakteri gereklidir.

# Solunum yolu

Aerosol şeklinde kontamine su veya toz partiküllerinin solunması ile bulaş olur.

- saman, ot ve tahılların hasatı esnasında veya depolarda çalışanların bakteriyi tozlarla solunması sonucu

Enfektif doz 10-50 bakteri

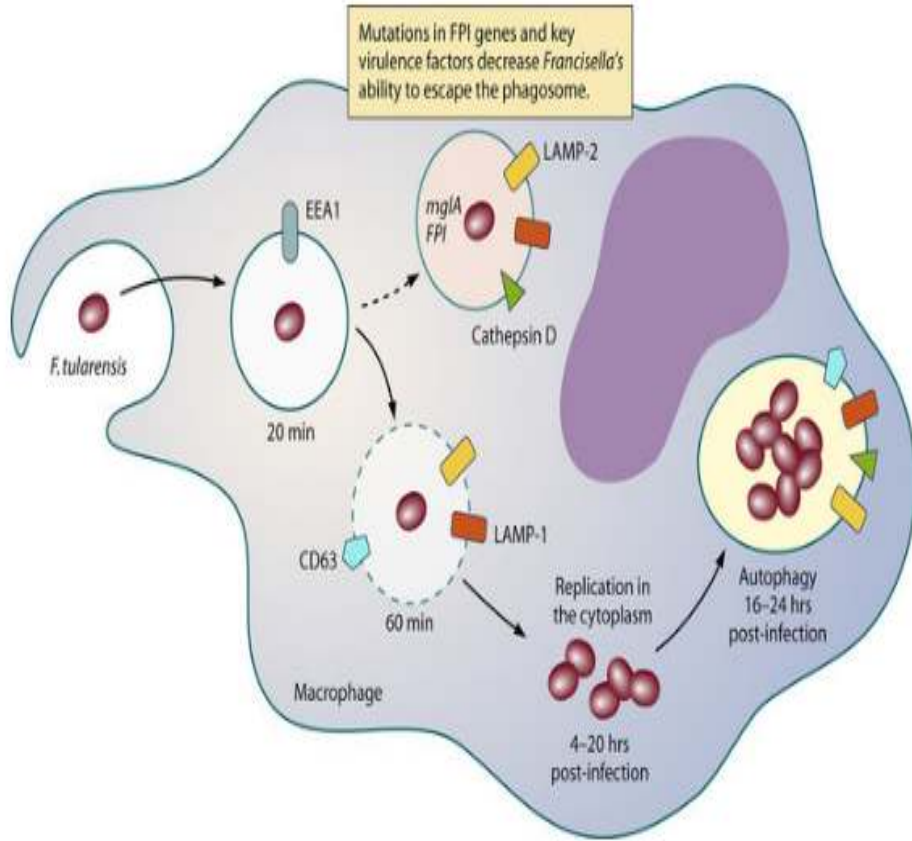
Laboratuvar çalışanları



# RİSK GRUBU

- Avcılar
- Tarımla uğraşanlar
- Ormanda çalışanlar
- Doğa tutkunları
- Veteriner hekimler
- Laboratuvar çalışanları

# Patogenez



- *F. tularensis*, n6trofil, monosit/makrofaj ve dentritik h6crelerde, fago-lizozom kompleksinin reaktif oksijen metabolitlerini baskılar ve stoplazmalarında 7oğalır.
- Enfekte makrofajlar/dentritik h6creler aracılığıyla 6nce yakın lenfatiklere sonra uzak RES' e yerleşir.
- Yerleştiği dokularda tekrarlayıcı apselerle seyirli kronik gran6lomat6z kazeifikasyon nekrozu oluştururlar.

# KLİNİK

- İnkübasyon süresi ortalama 2-10 gün (1-21 gün arasında değişebilir)
- Boğaz ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, sırt ağrısı, baş ağrısı, titreme ile yükselen ateş ve terleme ile başlar.
- Takip eden semptomlar hastalığın lokalizasyonuna göre değişir.
- Ateş: 38°C( 7 -30gün)
- ~ 7-10 gün sonra, sert-fikse-ağrılı-sınırları belirsiz LAP



- Klinik bulgular bakterinin konağa giriş yerine, virölansına, inokölasyon dozuna ve konağın immün durumuna göre değişir.
- Asemptomatik veya subklinik seyreden hafif klinik tablolardan, ağır sepsis tablosuna kadar değişen, hatta ölümlle sonuçlanan farklı klinik tablolar görülebilir.

# KLİNİK FORMLARI

## Klasik Sınıflama

- Ülseroglandüler
- Glandüler
- Oküloglandüler
- Orofarengeal
- Tifoidal
- Pnömonik

## Yeni Sınıflama

- Glanduler
  - Ülseroglandüler,
  - Oküloglandüler,
  - Orofaringeal
- Sistemik
  - Tifoidal
  - Pnömonik

# Orofaringeal form

- Mikroorganizmanın oral yolla alınmasıyla gelişir.
- Akut eksüdatif tonsillofarengit/stomatit ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir.
- Süpüratif lenfadenit !



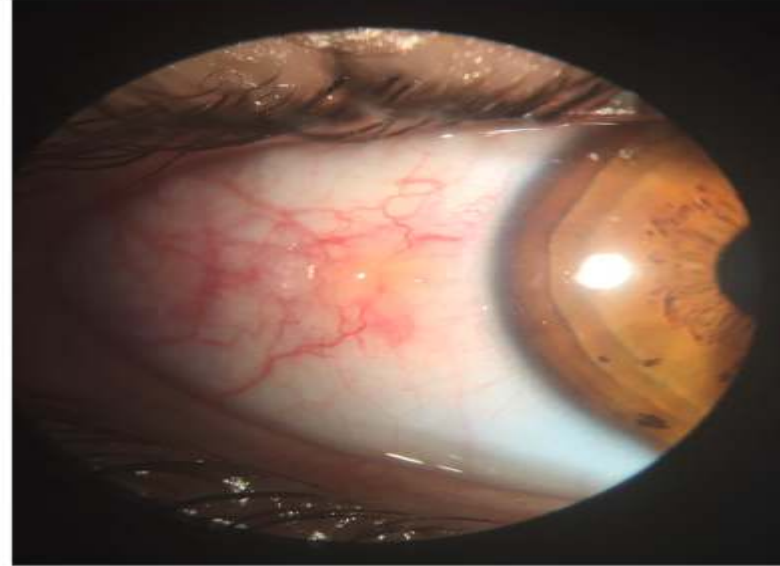
# Ülseroglandüler form

- Giriş yeri cilt
  - Başlangıçta papüler sonra ülserleşen bir lezyon ortaya çıkar
- bölgesel lenf bezlerinde lenfadenit gelişir.
- Kuzey Amerika'da kene, Kuzey Avrupa'da ise sivrisinek kaynaklı
- Dünyada en sık (%50-85), ülkemizde nadir



# Oküloglandüler form

- Mikroorganizmanın vücuda giriş yeri konjonktivadır.
- Konjonktivit ve periairukuler bölgede gelişen lenfadenit ile karakterizedir.

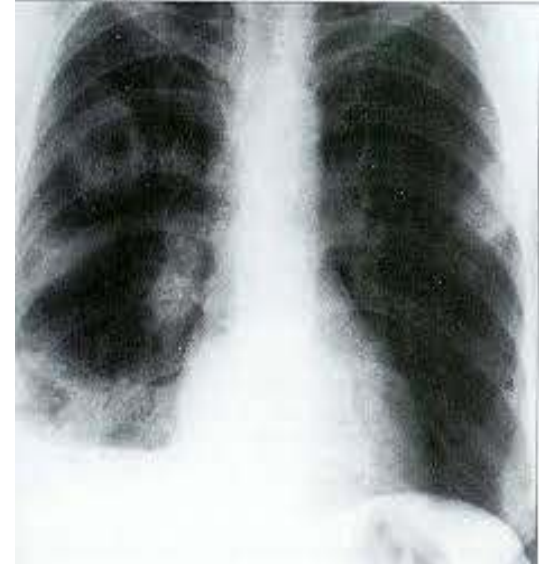


# Glandüler tularemi

- Ülsere veya orofarengial bir lezyon yok veya farkedilmemiştir.
- *F. tularensis* subsp. *holartica* veya subsp *japonica* da sık
- Yanlızca ateş + LAP vardır (haftalarca )

# Pnömonik form

- Primer pnömoni veya diğer formların seyri sırasında gelişen metastatik komplikasyon olarak görülebilir.
- %5-10'unu oluşturur, fatal seyredebilir.
- Bakteri inhalasyonu veya hematojen
- Ateş, halsizlik, baş ağrısı, non prodüktif öksürük, yan ağrısı
- Akciğerlerde tek veya bilateral infiltrasyon, hiler lenfadenopati
- Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları için risk



# Tifoidal form

- ✓ Lokalize belirti ve bulgu olmaksızın yüksek ateş ile karakterize
- ✓ Nadir görülür



# Tanı

Bakteriyolojik kültür,  
Serolojik testler  
Moleküler yöntemler

Altın  
standart  
kültür

- Tüp veya mikro-pleytlerde yapılan aglütinasyon testlerinde *F. tularensis*'e karşı gelişen antikörlerin aranması uygulanması en kolay tanı yöntemidir.
- MAT en sık kullanılan yöntemdir.
- Moleküler tanı yöntemlerinde PCR en çok kullanılan hızlı tanı yöntemlerinden biridir.

# Vaka Sınıflaması

Şüpheli Vaka: Tanımlanmamıştır

Olası Vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan vaka

Kesin Vaka:

- Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış vaka
- Laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış olası vaka

# Epidemiyolojik Kriterler

- Laboratuvar tarafından doğrulanmış bir enfeksiyon ya da kolonizasyon saptanan bir hayvan ile riskli temas
- Aynı ortak enfeksiyon kaynağı ya da aracına maruz kalmak
- Laboratuvar tarafından kontamine olduğu doğrulanmış bir gıdayı ya da içme suyunu tüketmek
- Etkene maruz kalma riski bulunan bir laboratuvarda çalışıyor ya da çalışmış olmak

# Laboratuvar Kriterleri

Klinik örneklerden F. tularensis izolasyonu

Tek serum örneğinde Aglutinasyon/Mikro-aglütinasyon (MAT) ile antikor titresinin  $\geq 1/160$ - $1/128$  olması veya iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde F. tularensis'e karşı antikor titresinde  $\geq 4$  kat artış saptanması

Klinik örneklerden F. tularensis nükleik asidinin saptanması

# Tedavi

- İyileşme süresini kısaltmak, komplikasyonları önlemek, relapları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla antimikrobiyal tedavi uygulanmalı
- Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önceki dönemlerde, olgu fatalite hızı yaklaşık %7 ve ağır olgularda mortalite oranı %33 iken, günümüzde mortalite %2 düzeylerine inmiştir.

# Tedavi

- Ülkemizde izole edilen *F. tularensis* alt tür *holartica* izolatları in vitro olarak;
  - aminoglikozitler (streptomisin, gentamisin, amikasin, tobramisin),
  - florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin),
  - tetrasiklinler
  - kloramfenikole duyarlıdır.
- Aminoglikozitler ve florokinolonlar bakterisid, tetrasiklin ve kloramfenikol ise bakteriyostatik etkilidir.
- Bakterisit ilaçlar ile 10-14 gün, bakteriyostatik ilaçlar ile 14-21 günlük tedavi genellikle yeterlidir.

Yaş Kategorisi	İlaç	Dozaj	Maksimum	Süre (Gün)
yetişkinler	GENTAMİSİN	Günlük 5 mg/kg IM veya IV (en az 5 mcg/mL istenen pik serum seviyeleri ile)	Serum ilaç düzeylerini izleyin	10 - 14
	Siprofloksasin*	Günde iki kez 400 mg IV veya 500 mg PO	Yok	10 - 14
	doksisiklin	Günde iki kez 100 mg IV veya PO	Yok	14 - 21
Çocuklar	GENTAMİSİN	Günde 3 kez 2,5 mg/kg IM veya IV**	Serum ilaç seviyelerini izleyin ve bir pediatrik bulaşıcı hastalık uzmanına danışın	10 - 14
	Siprofloksasin*	15 mg/kg IV veya PO günde iki kez	günde 800 mg	10 - 14
	doksisiklin	2.2 mg/kg IV veya PO günde iki kez	Günde iki kez 100 mg IV veya PO	14 - 21



**Tablo 2. Rehberlerde Tularemi Tedavisindeki Antibiyotik Kullanım Önerileri**

<b>Rehber</b>	<b>Hasta Grubu</b>	<b>Antibiyotik</b>	<b>Doz</b>	<b>Süre</b>
<b>İngiltere Hıfzısıhha Merkezi (HPA) (54)</b>	Erişkin	Gentamisin (Gebelikte ilk tercih)	5 mg/kg/gün İM veya İV	14 gün
		Siprofloksasin	2x400 mg/gün İV (düzelme olduktan sonra 2x500 mg PO)	14 gün
	Çocuk	Gentamisin	7.5 mg/kg/gün İM veya İV, 3 doza bölünerek	10 gün
		Streptomisin	30 mg/kg/gün İM, 3 doza bölünerek (maksimum doz 2 gr/gün)	10 gün
		Siprofloksasin	30 mg/kg/gün PO, 2 doza bölünerek (maksimum doz 1 gr/gün'ü aşmamalı)	10 gün
	<b>Finlandiya Tıp Birliği (57)</b>	Erişkin	Siprofloksasin	2x500 mg/gün
Doksisiklin			2x100 mg/gün	10-14 gün
Streptomisin			VY	7-14 gün
Aminoglikozidler			VY	7-14 gün
Çocuk		Siprofloksasin	20-30 mg/kg/gün PO, 2 doza bölünerek (maksimum erişkin dozu aşılmamalı)	VY

<b>DSÖ (2)</b>	Erişkin	Gentamisin (gebeler için bir seçenek)	5 mg/kg/gün IM veya IV, 2 doza bölünerek	VY (gebeler için süre ayarlanmalıdır)
		Streptomisin	2x1 gr/gün IM	10 gün (klinik yanıtı göre süre uzatılabilir)
	Çocuk	Siprofloksasin (gebeler için bir seçenek)	800-1000 mg/gün, 2 doza bölünerek, IV veya PO	10-14 gün (gebeler için süre ayarlanmalıdır)
		Doksisiklin	200 mg/gün PO	En az 15 gün
<b>BICHAT (55)</b>	VY	Gentamisin	5-6 mg/kg/gün, 2 veya 3 doza bölünerek	En az 10 gün
		Streptomisin	30 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek (maksimum doz 2 gr/gün)	En az 10 gün
	Ağır olgu	Siprofloksasin	30 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek (maksimum doz 1 gr/gün) PO	En az 10 gün
		Streptomisin	VY	10 gün
Ağır olgu	Gentamisin	VY	10 gün	
	Kinolon (alternatif)	VY	10-14 gün	
	Doksisiklin	2x100 mg/gün PO	15-21 gün	
		Aminoglikozid + fluorokinolon		

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, BICHAT: Taskforce on Bioterrorism, VY: veri yok.

## Antibiotics for treatment of tularemia

Drug	Adult dosing	Pediatric dosing
<b>Severe illness*</b>		
Streptomycin <sup>¶</sup>	10 mg/kg intramuscularly every 12 hours for 7 to 10 days (maximum daily dose 2 g)	30 to 40 mg/kg per day intramuscularly, in divided doses every 12 hours for 7 to 10 days (maximum daily dose 2 g) <sup>Δ</sup>
Gentamicin <sup>◇</sup>	5 mg/kg intramuscularly or intravenously daily, divided every 8 hours for 7 to 10 days	5 mg/kg intramuscularly or intravenously daily, divided every 8 or 12 hours for 7 to 10 days <sup>Δ</sup>
<b>Mild or moderate illness<sup>§</sup></b>		
Doxycycline	100 mg orally twice daily for 14 to 21 days <sup>‡</sup>	Doxycycline is not recommended for treatment of tularemia in children
Ciprofloxacin <sup>‡</sup>	500 to 750 mg orally twice daily for 10 to 14 days	20 to 40 mg/kg per day orally divided two doses for 10 to 14 days (maximum daily dose 1 g) <sup>§</sup>

## Şiddetli enfeksiyon;

- tedaviden önce uzun süreli veya yaygın sistemik semptomlar
- tulareminin herhangi bir formunda böbrek yetmezliği eşlik etsin veya etmesin sepsis,
- tifoidal tularemi
- semptomatik pnömonik tularemi

Bazı uzmanlar, ciddi hastalığın aminoglikozit ve florokinolon kombinasyonu ile yönetilmesini önermektedir.

# Cerrahi Tedavi

- Fluktuasyon döneminde lenfatik drenaj ile iyileşme süresi kısaltılabilir.
  - ince iğne aspirasyonu veya cerrahi insizyon gibi
- Hafif bir insizyon yapılarak drenajın sağlanması ve drenin bir süre tutulması en uygun yaklaşım olarak görülmektedir.
- Spontan drene olan olgularda daha düzensiz ve geniş bir skar kalır.
- İnfeksiyonun ilk haftasında lokal yayılım riski nedeniyle insizyondan kaçınılmalı.



# Kötü prognoz

- İleri yaş,
- Altta yatan diğer tıbbi problemler,
- Semptomların bir aydan uzun süre devam etmesi,
- Tanıda gecikme,
- Belirgin plöropulmoner veya tifoidal hastalık,
- Böbrek yetmezliği,
- Gecikmiş tanı
- Uygun olmayan antibiyotik tedavisi

# Komplikasyon

- Lenf nodu süpürasyonu
- Meningoensefalit
- Kardit
- Kemik ve eklem enfeksiyonları

# Temas Sonrası Profilaksi Önerileri

- **Laboratuvar çalışanlarının etkenle teması:** İlk 24 saat içinde antibiyotik başlanmalı
  - siprofloksasin (1000 mg/gün) veya doksisisiklin (200 mg/gün)  14 gün
- **Laboratuvar dışı temas:** gözlem ve günlük ateş ölçümü  14 gün
  - Semptomlar açığa çıktığında hemen spesifik tedaviye başlanmalıdır.
- **Biyolojik saldırı ve aerosol yolla yayılım:** 14 gün süreyle siprofloksasin veya doksisisiklin kemoprofilaksisi önerilmektedir.



# KORUNMA VE KONTROL ÖNLEMLERİ

- İçme-kullanma sularının usulüne uygun şekilde sanitasyonu
- Doğadaki aktiviteler esnasında vektörlere karşı genel önlem alınması ve genel hijyen kurallarına uyulması
- İnsandan insana bulaşma olmadığı için tularemi hastalarının izolasyonu önerilmez.
  - Standart önlemler yeterli.

- Tularemiden şüphelenildiğinde laboratuvar personeli uyarılmalıdır.
- Klinik materyallerle standart tanı prosedürleri, biyogüvenlik seviyesi 2 koşullarında gerçekleştirilebilir.
- *Şüpheli F. tularensis* kültürleriyle yapılan tüm çalışmalar, biyogüvenlik kabininde yapılmalıdır.
- Aerosol veya damlacık üretebilecek kültürler ve diğer prosedürler biyogüvenlik seviye 3 koşullarında gerçekleştirilmelidir.
  - öğütme, santrifüjleme veya şiddetli çalkalama

- Tularemiden ölen hastaların cenazeleri için standart önlemler alınmalı. Aerosol veya damlacık üretmesi muhtemel otopsi prosedürlerinden kaçınılmalıdır.
- Kontamine giysi ve çarşaf, standart hastane prosedürüne göre dezenfekte edilmelidir.
- Henüz insanlarda uygulanabilecek uluslararası lisanslı bir aşı bulunmamaktadır.

# Sonuç olarak;

- Dünyada hastalığın en sık görülen bulaş yolu enfekte hayvan ve kenelerle temas olmasına rağmen, ülkemizde en sık kontamine su ve besinlerin tüketimiyle olmakta
- Orofaringeal tularemi erken evrede streptokoksik tonsillo-farenjit ile karıştırılır ancak tularemi penisilin/sefalosporin tedavisine yanıtıdır.
- Tularemide erken tedavi ile komplikasyonlar, relaps ve mortalite azaltılabilir.
- Ülkemizde glandüler formların daha nadir görülmesi ve orofaringeal tulareminin yeteri kadar tanınmaması sebebiyle eğitim toplantılarıyla farkındalığın artırılması erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacaktır.



*Teşekkürler...*