



TULAREMİ



04 Ekim 2023

EKMUD İstanbul Günleri

İlker İnanç Balkan



Sunu planı

- Bir olgu
- Etken
- Epidemiyoloji
- Klinik bulgular
- Tanı
- Ayırıcı tanı
- Salgın yönetimi
- Tedavi
- Korunma



15 Şubat 2017, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

57 Y K hasta

Bilateral servikal süpüratif lenfadenit ile başvurdu

Anamnez

- Bilinen kronik hastalığı yok
- Üç ay önce: Boğaz ağrısı, sağ bademcik üzerinde iltihap [+]
 - Ateş yok, sistemik yakınma yok
- İki hafta çeşitli antibiyotikler → Yanıt yok
 - Amoksisilin klavulanat, sefuroksim aksetil
- Haftalar içinde boğazındaki iltihap kaybolmuş, sağ servikal lenf bezi büyümüş → Sağda iki LAP apseleşip büyürken → Sol servikalde bir LAP belirmiş



Anamnez

- İğdır'ın köyünde yaşıyor
- İçme suyunu "doğal pınar"dan temin ediyor
- Su kaynağı çevresinde **fare ve fare çıkartıları** görmüş!
- Aynı köyde başka vaka var mı?
 - Bilmiyor
- Hekime başvurmuş, Tularemi düşünülmüş
- Streptomisin 1x1 gr 7 gün → Belirgin yanıt Ø



Biz ne yaptık?

- Apseleşen LAP'lar drene edildi
- Apse aspiratı → PCR için
- Serum → Mikroaglutinasyon testi için
 - HSGM Referans Laboratuvarına gönderildi
- Streptomisin 2 x 1 gr İM başlandı
- Süpüratif LAP'lardan akıntı uzun süre devam edeceği için pansuman tarif edildi.
- Bildirimi yapıldı (C grubu BZH)

Tanı, takip ve prognoz

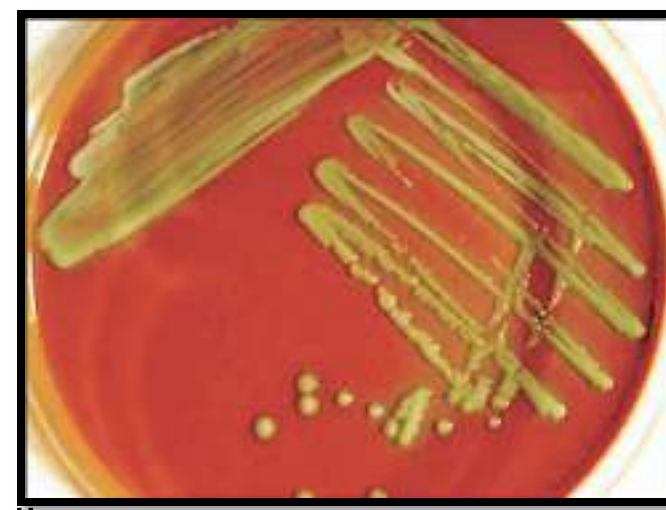
- Streptomisin 10 gün verilip kesildi
- Sağ servikal süpüratif LAP → Akıntı kesildi
- Sol servikalde daha sonra başlayan akıntı bir süre devam etti

- *F. tularensis* PCR : **Pozitif**
- Mikroaglutinasyon : **1/160 pozitif**

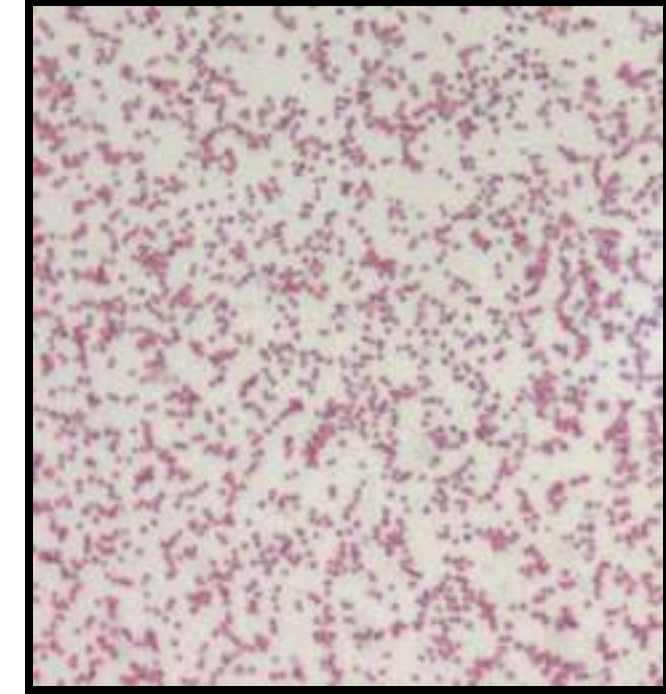
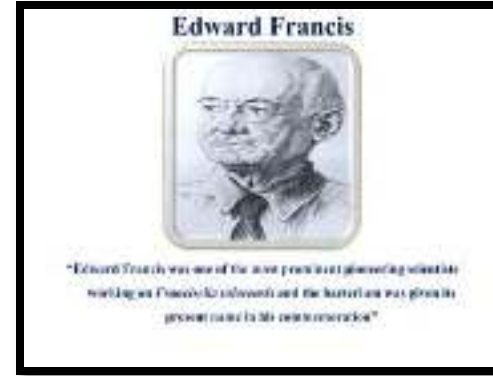
- Haftalar içinde iyileşti

Etken

- *Francisella tularensis*
 - Subspecies: tularensis, holarctica, mediasiatica, novicida
 - 1912: ABD, Kaliforniya, **Tulare** bölgesi, kemirgenlerde bakteri gösterildi
 - 1919: Edward **Francis**, insanda bakteriyi gösterdi
- Fakültatif hücre içi
- Gram negatif kokobasil, pleomorfik
- Zorunlu aerobik
- Hareketsiz, sporsuz, kapsüllü!
- Katalaz pozitif
- Oksidaz negatif
- Çukulatamsı agarda çok yavaş üreyebilir
- Biyogüvenlik-3 düzeyi gerekir
 - **İnhalasyonla bulaş riski**



Sisteinli koyun kanlı agar
37°C'de 72 saatlik inkübasyon
Kaynak: CDC



Gram negatif kokobasil

TABLE 227.1 Characterization of *Francisella* Species

FEATURE	<i>F. TULARENSIS</i> SUBSPECIES*		
	<i>tularensis</i>	<i>holarctica</i>	<i>novicida</i>
Cysteine growth requirement	+	+	-
Growth in broth plus 6% NaCl	-	-	+
Motility	-	-	-
Oxidase	-	-	-
Nitrate reduction	-	-	-
Acid from: Glucose Glycerol	+	+	+
Gelatin hydrolysis	-	-	-
Relative virulence Humans Rabbits	High High	Intermediate Low	Low Low

F. tularensis

4 alt tür

**Keseli sıçanlar rezervuar,
Güney yarıkürede de var

Tularensis

Tip A

En virülan

Sadece Kuzey Amerika'da

Holarctica

Tip B

Ülkemizde* ve dünyada
en yaygın

Mediasiatica

Orta Asya'da

Novicida

Avustralya'da tek tür**
Su ile bulaş
En düşük virülans

* 2009-2014 arasında elde edilen 764 örnekte PCR ile holarctica belirlenmiş

Eritromisin direnci, glikoz-gliserol fermentasyon özelliklerine göre *F. tularensis* alt tür **holarctica'nın** biovar I, biovar II ve biovar japonica olmak üzere **üç biovarı bulunmaktadır**

Rezervuarları & vektörleri

- Kemirgenler ve tavşanımsılar
 - Tavşan
 - Yabani tavşan (kır tavşanı)
 - Köstebek
 - Sincap
 - Kunduz
 - Hamster
 - Misk faresi
 - Sıçan
- Evcil hayvanlar
 - Koyun, keçi, sığır, kedi, köpek → İnsanlara bulaştırabilir
- Sivri sinek, geyik sinekleri, keneler, pireler

Hem memelileri Hem Artropodları Enfekte ediyor!

Olası Rezervuarlar!

- **Lagomorpha;**
Lepus europaeus palas (Yabani ve Ankara tavşanı),
- **Rodents;**
 - ✓ *Arvicola terrestris* (Su sıçanı- tüm ülkede),
 - ✓ *Microtus arvalis* (Yaygın Tarla Faresi- 'Doğu Anadolu tarla faresi'; Sadece Doğu Anadolu bölgesinde >1900 m),
 - ✓ *Apodemus agrarius* (Çizgili orman faresi; Trakya'da Istranca Dağları),
 - ✓ *Rattus rattus* (Kara sıçan veya gemi sıçanı; tüm Türkiye'de yaygın).



Dr. Selçuk Kılıç

2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi
Ülkemizde Önemli Kazanan Zoonotik Hastalıkların Güncel Durumu/Talaremi



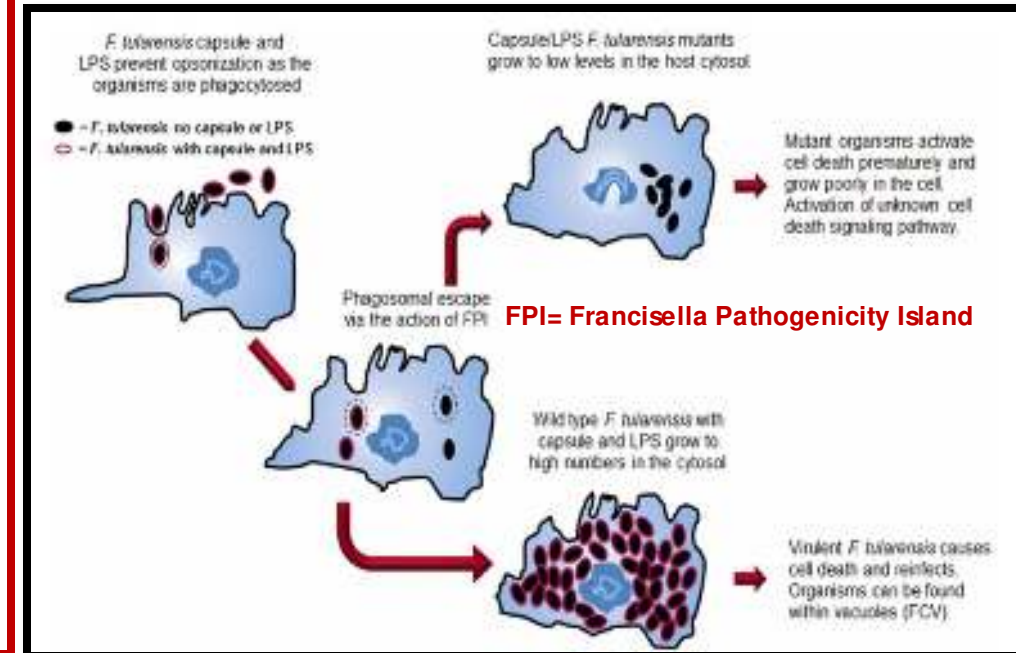
Nasıl bulaşır?

- Kontamine **suların** içilmesi, gıdaların tüketilmesi
 - **Oral bulaş** için enfeksiyöz doz: **10⁸ bakteri**
- Enfekte hayvanların (Kır tavşanı, tavşanımsılar, misk sıçanı, kunduz, sincap ve **kuşlar da dahil**) derisini yüzmek, etini doğramak – yemek, çıkartıları, kanları veya iç organları ile doğrudan temas
 - Ellerde küçük deri lezyonlarından veya konjunktiva gibi mukozalardan vücuda girer.
 - Avcılarda salgınlar → **Avcı hastalığı** denmesi boşuna değil!
 - **Deri ve mukozalar için enfeksiyöz doz: 10 bakteri!**
- Kırsal alanda kemirgen çıkartıları ile kontamine tahıl hasatı, çim ve fundalık biçimi veya tahıl depolarında çalışma esnasında bakterinin tozlarla inhale edilmesi ile solunum sisteminde enfeksiyon gelişir
 - Solunum yolu ile bulaşta enfeksiyöz doz: **10–50 bakteri!** → **BSL-3!, biyolojik silah**
- Kene, bit, pire ve sinek → Önce enfekte rezervuarı → ardından insanı ısırarak bulaştırır
- **İnsandan insana bulaşma bildirilmemiştir**

Virülans faktörleri

Makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra;
Şu virülans faktörleri ile bağışıklıktan kaçır:

- **Kapsül** → Anti-fagositer özellik
- Dış membran (**LPS**) → TLR tarafından tanınmayı güçleştirerek doğal immün yanıtı engeller
- **Tip IV Pili** → Aderansta rol alır
- **Asid fosfataz** → Fagozom – lizozom füzyonunu önler
- **Sideroforlar** → Demiri tutar

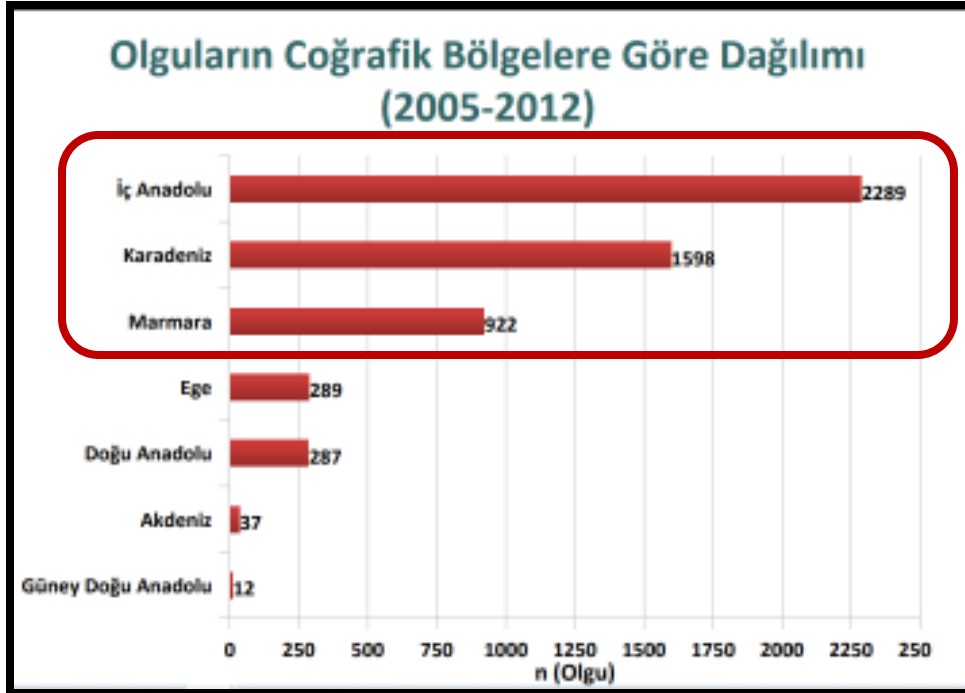


Çevre koşullarına dayanıklı bir bakteri

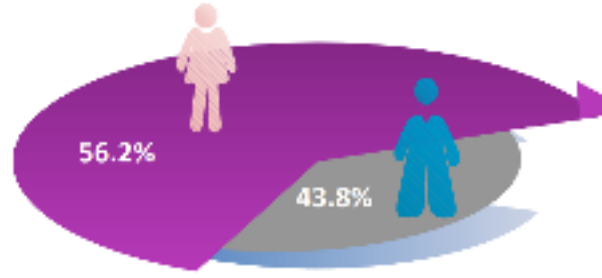
- **Kontamine yiyecek ve su**, tulareminin önemli çevresel kaynakları
- *F. tularensis* sulara **140 güne kadar** canlı kalıyor
 - **Donmuş sulara bile** yaşar!
 - Louisiana'da bir islahatında, **kontamine buz** ile ilişkili *F. novicida*'ya bağlı tularemi salgını
- **Çamurda ve hayvan leşlerinde** uzun süre canlı kalabilir
 - Bir enfekte ölü hayvan litrelerce suyu kontamine eder
 - **Kirli-durgun sulara yüzmek** de riskli → **oküloglandüler!**
- Almanya'da **hasat makinesi** ile toplanan üzümlerin arasına karışan enfekte bir kemirgenin yol açtığı **taze üzüm ezmesi ilişkili orofaringeal tularemi salgını**
- **Biyofilm** oluşturuyor
- **Amiplerde** yaşıyor



EPİDEMİYOLOJİ

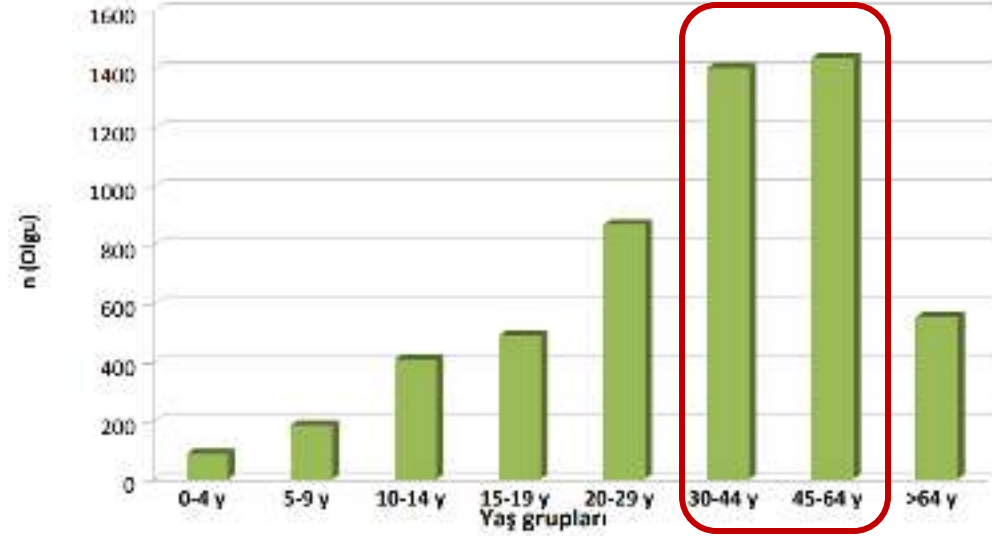


Tularemi Olgularının Cinsiyete Göre Dağılımı (2005-2012)



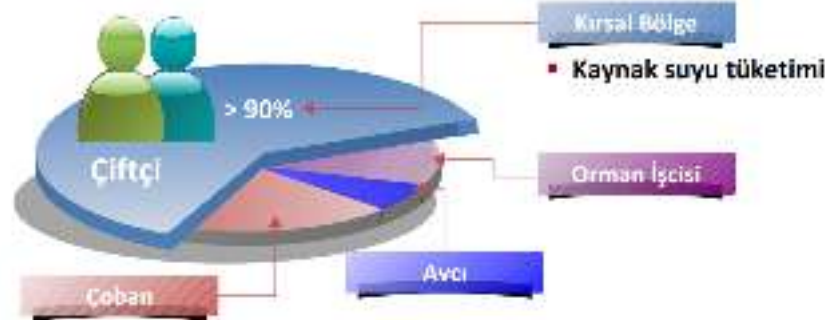
Dr. Selçuk Kılıç

2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi
Çokkültür Öncesi Sakaçlı Zoonozik Hastalıkların Güncel Durumu Tularemisi

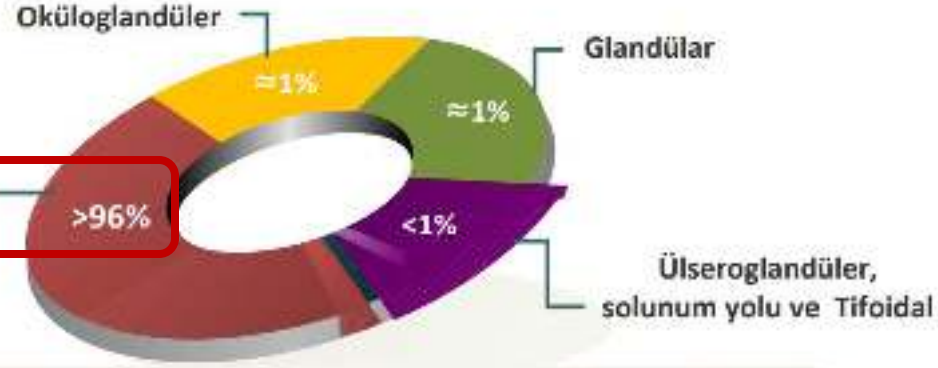


“Mesleki Dağılım”

Olguların tamamına yakını kırsal bölgeden ve tarım-hayvancılıkla uğraşanlar



Klinik Formlar (2009-2012)

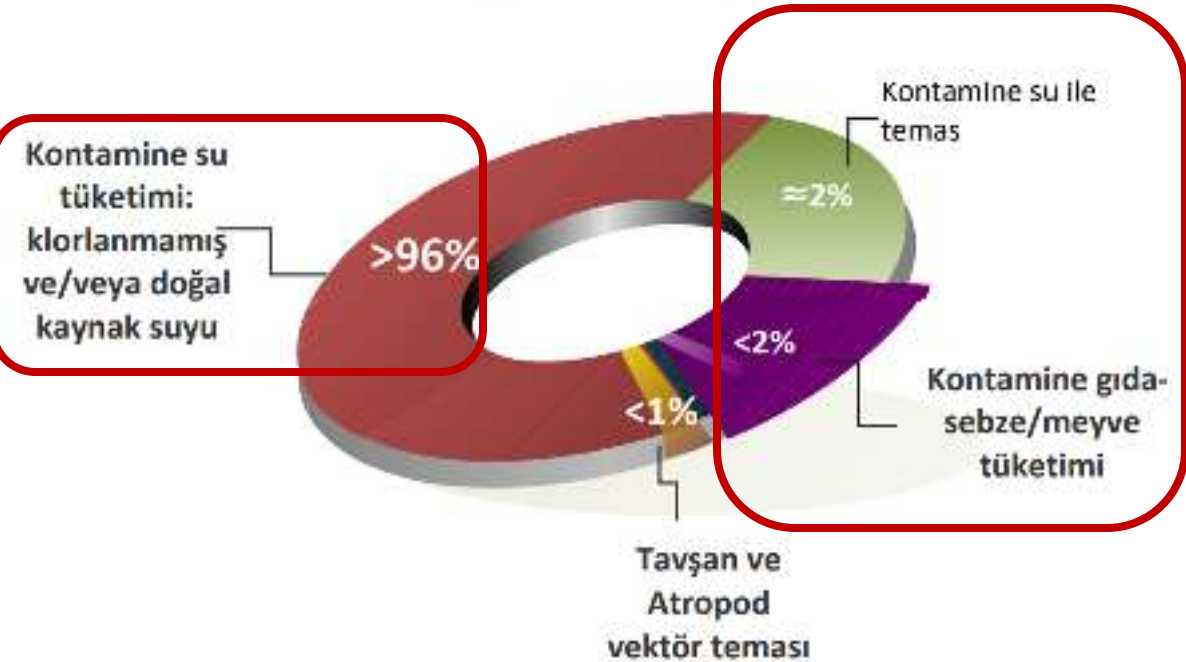


Glandüler	Ülsereglandüler	Respiratuar
Hastada geçikme → sadece servikal LAP	ÜÇ kene kaynaklı tularemi	2 Doğrulanmış 1 Olası vaka (Kocagoz et al. Isolation of <i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> biovar II from Blood. New Microbiol 2013)

Dr. Selçuk Kılıç

2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi

>2000 olguda Bulaş Yolu...



Dr. Selçuk Kılıç

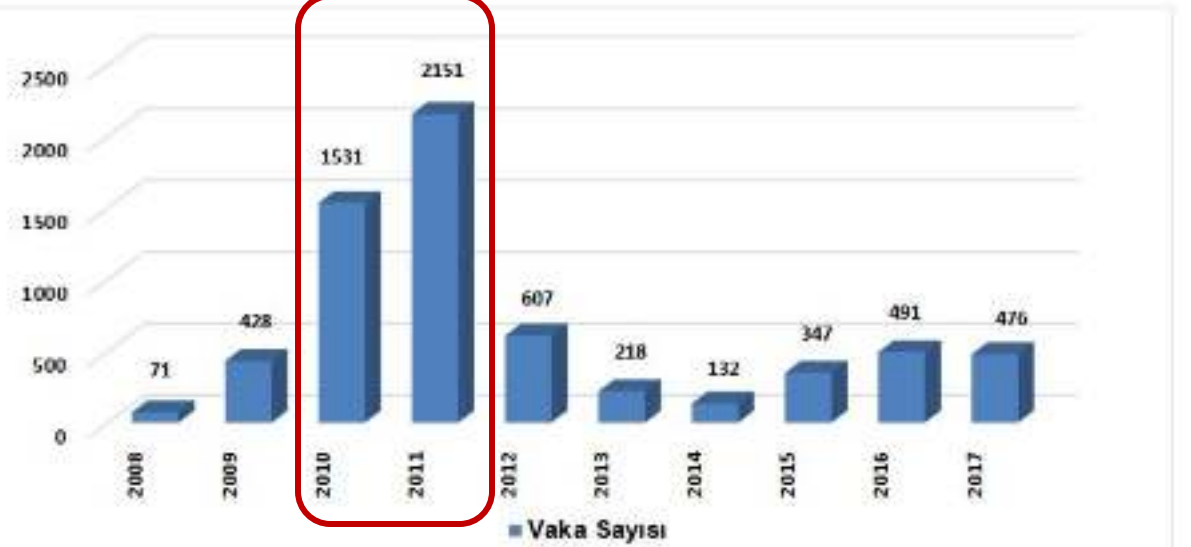
2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi
Ülkemizde Önem Kazanan Zoonetik Hastalıkların Güncel Durumu-Tularemi

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

Grafik 1 - Tularemî Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017



Deprem sonrası salgınlar

- **Savaş ve doğal afetler** sırasında yerleşim yerlerinin alt yapılarının tahrip olması tularemi salgınlarına yatkınlık oluşturur
 - **1999 Gölcük ve Düzce depremleri** sonrası Kocaeli ve Düzce çevresinde görülen salgınlar
 - Salgın incelemelerinde **hastalardan ve su kaynaklarından izole edilen *F. tularensis* kökenlerinin aynı olduğu** ve salgınların **klorlanmamış içme suyu kaynaklı** olduğu tüm genom dizilemesi ile doğrulanmıştır



Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. Int J Infect Dis. 2008;12:265–269.

Karadenizli A, Forsman M, Şimşek H, et al. Genomic analyses of Francisella tularensis strains confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey, 2008, 2009 and 2012. Euro Surveill. 2015;20.

Klinik

- Bakterinin giriş yeri
- Bakterinin virölansı
- İnokulüm miktarı
- Konağın immün durumu

İnkübasyon süresi: Ortalama 3-5 (2-21) gün

Asemptomatik

Hafif hastalık

Ağır sepsis ve
ani ölüm

6 klinik form

GLANDÜLER

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

SİSTEMİK

Pnömonik

Tifoidal

Bazı
hastalarda
bu klinik
formlar
iç içe
girebilir

Evaluation of tularaemia courses: a multicentre study from Turkey

H. Erdem¹, D. Ozturk-Engin², M. Yesilyurt³, O. Karabay⁴, N. Elaldi⁵, G. Celebi⁶, N. Korkmaz⁷, T. Guven⁸, S. Sumer⁹, N. Tulek¹⁰,

Abstract

In this multicentre study, which is the largest case series ever reported, we aimed to describe the features of tularaemia to provide detailed information. We retrospectively included 1034 patients from 41 medical centres. Before the definite diagnosis of tularaemia, tonsillitis ($n = 653$, 63%) and/or pharyngitis ($n = 146$, 14%) were the most frequent preliminary diagnoses. The most frequent clinical presentations

©2014 The Authors

01046 Clinical Microbiology and Infection, Volume 20 Number 12, December 2014

CMI

TABLE 1. Symptoms and findings of patients according to clinical presentation

	Total, n (%)	Oropharyngeal, n = 832	Glandular, n = 136	Oculoglandular, n = 105	Ulceroglandular, n = 43	Pneumonic, n = 1	Typhoidal, n = 1
Symptoms, no. (%)							
Lymphadenopathy*	587 (57)	758 (91)	129 (95)	94 (90)	40 (93)	—	—
Fever	583 (56)	740 (89)	83 (62)	91 (87)	34 (79)	—	—
Sore throat	572 (55)	721 (87)	82 (61)	78 (74)	25 (58)	—	—
Muscle pain	480 (46)	591 (71)	49 (36)	71 (68)	25 (58)	—	—
Conjunctivitis	103 (10)	59 (7)	—	100 (95)	2 (5)	—	—
Headache	43 (4)	25 (3)	15 (11)	9 (9)	—	—	—
Stiff neck	41 (4)	30 (4)	—	10 (10)	1 (2)	—	—
Weight loss	25 (2)	25 (3)	11 (8)	7 (7)	—	—	—
Arthralgia	22 (2)	20 (2)	8 (6)	9 (9)	1 (2)	—	—
Anorexia	21 (2)	18 (2)	9 (7)	6 (6)	1 (2)	—	—
Cough	24 (2)	20 (2)	—	4 (4)	—	—	—
Arthritis	21 (2)	12 (1)	4 (3)	7 (7)	2 (5)	—	—
Mucositis/mucositis	17 (2)	8 (1)	5 (4)	1 (1)	3 (7)	—	—
Dysphagia	2 (0)	4 (0)	1 (1)	—	—	—	—
Rash	2 (0)	2 (0)	—	1 (1)	1 (2)	—	—
Sputum	6 (1)	3 (0)	3 (2)	1 (1)	—	—	—
Oral aphthae	1 (0)	1 (0)	—	—	—	—	—
Findings, no. (%)							
Foetor	76 (7)	66 (8)	2 (1)	5 (5)	3 (7)	—	—
Tenderness/pain	483 (47)	466 (56)	—	37 (35)	2 (5)	—	—
Mucosa membrane	215 (20)	205 (24)	—	13 (12)	5 (12)	—	—
Oral mucosal lesion	53 (5)	51 (6)	—	11 (10)	1 (2)	—	—
Conjunctivitis	56 (5)	26 (3)	—	55 (52)	—	—	—
Rash	101 (10)	87 (10)	—	18 (17)	10 (23)	—	—

*Detected by palpation.

Literatürdeki en büyük serilerden biri Türkiye'den

41 merkezden 1034 hasta

%85 Orofaringeal

%13 Glandüler

%10 Oküloglandüler

Tularemi tanısından önce hastaların

%77'sine tonsilit/farenjit

tanısı ile antibiyotik verilmiş

Tedavi süresi: Ortalama 4 hafta

Tedavi başarısızlık oranı: %48

Lenf nodu süpürasyonu %86

Yeni LAP oluşumu %30

İki haftalık tedaviye rağmen devam eden semptomlar → %16

İnce iğne aspirasyonu: %50

Sonuç:

Tularemi zor iyileşiyor

Tedavisi optimize edilmeli

Orofaringeal Tularemi

- Ülkemizde ve Avrupa'da **en sık** klinik form
 - ABD'de nadir
- Bakteri **ağız ve farinks** mukozasından girer
- Başlıca semptomlar:
 - **Ateş ve Boğaz ağrısı**
- Başlıca muayene bulguları:
 - **Eksüdatif farenjit / Tonsilit / Farinks ülseri**
 - Tonsil etrafında hiperemi / Sarı-beyaz **membranlar**
 - **Servikal lenf nodlarında büyüme ve apseleşme**



Holvacı S., Gökkoğlu S., Akalin H. Tularemi - Bursa ÜÜTF

Olguların çoğu önce **kriptik tonsilit** tanısı alır
Beta laktamlara yanıtızsız!



Cutler, C. P., Farnwell, S. E., Roberts, J. L. & Nguyen, C. T. Oropharyngeal Tularemia: A Case of Ulcerative Pharyngitis and Necrotizing Pyogranulomatous Lymphadenitis.

Hem pü hem nekroz
Boyun BT çekilse
lokalize granülomlar
ve apseler görülebilir

Ateş geriler LAP devam eder

- Ateş birkaç gün içinde **kendiliğinden düşer**
- Diğer semptomlar **2-3 hafta kadar sürer**
- Tedavi görmemiş hastada
Kilo kaybı,
Yorgunluk ve
Lenfadenopati haftalarca sürer



Orofaringeal Tularemi

- En sık komplikasyon: **Lenf nodu supürasyonu**



Türkiye'den Vaka Serileri



Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years

S. Helvacı, S. Gedikoglu, H. Akalın & H.B. Oral

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Uludağ University, School of Medicine, Bursa, Turkey

Accepted in revised form 23 November 1999

Abstract. Tularemia is a zoonotic disease caused by the coccobacillus *F. tularensis*. Small epidemics and sporadic cases were seen around Bursa since November 1988. In this study, a total of 205 cases of tularemia were observed. All the cases were diagnosed on clinical, bacteriological and serological grounds. The epidemics were thought to be waterborne. The majority of the patients were young and female. In most of the cases the disease presented itself in oropharyngeal form (83%). Analysing sera from the patients with microagglutination method demonstrated that titers were $\geq 1:160$ in approximately 85% of the cases, including the ones in sub-

clinical form. Five of ten patients from who the bacteria was isolated were seronegative. Streptomycin was given to the most of the patients by combining with tetracycline, doxycycline or chloramphenicol. The early administration of these antibiotics (before the third week of disease) was found to be much more effective to resolve the infection. As a result, the main mode of transmission of *F. tularensis* is waterborne in our region. In our region, tularemia should be considered in differential diagnosis for the cases with fever, tonsillopharyngitis and cervical lymphadenopathy to make an early diagnosis and to design relevant treatment.

Key words: *Francisella tularensis*, Tularemia, Waterborne epidemic

1988-2000 arası 205 olgu
İçme suyu kaynaklı
Orofaringeal tularemi → %83
MAT >1/160 → %85
Kültür pozitifliği → %5

Table 3. Distribution of clinical findings in tularemia cases

Clinical finding	Number of patients (%)
Lymphadenopathy	175 (85)
Cervical (unilateral)	143 (70)
Cervical (bilateral)	21 (10)
Axillary	4 (2)
Preauricular	4 (2)
Epitrochlear	3 (1)
Tonsillitis	59 (29)
Hyperemia, hypertrophy	29 (14)
Cryptic tonsillitis	20 (10)
Ulcerative tonsillitis	10 (5)
Skin lesions (Erythema nodosum-like)	29 (14)
Conjunctivitis	16 (8)
Oral aphthous lesions	6 (3)
Splenomegaly	3 (2)
Pneumonia	1 (>1)
No finding (subclinical)	9 (4)



Cervical and preauricular lymphadenopathy in a patient with tularemia.

An Outbreak of Tularemia in Western Black Sea Region of Turkey

Şaban Gürcan¹, Mîdgerref Tarman-Otkun¹, Metin Otkun¹, Osman Kürşat Arıkan², and Burçin Özef¹

¹Department of Microbiology and Clinical Microbiology and ²Institute of Health Sciences, Trabzon University Medical Faculty, Trabzon, Turkey

³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli, Turkey

The aim of this study was to investigate the source and the size of a tularemia outbreak in a village located in a non-endemic area. Five patients from the same village were admitted to hospital with the same complaints all within one week of September 2001. Tularemia was suspected and a diagnosis was made after physical and treatment examinations. The village was visited the same week that the patients were admitted to the hospital, in the January and April 2002. The villagers were examined and screened serologically by microagglutination method and the water sources were investigated bacteriologically. A total of 14 people were found to be infected from the outbreak and the oropharyngeal form was the only clinical presentation. Antibody titres ranged between 1:40 and 1:640. The patients responded well to the amphotericin plus tetracycline therapy. Examination of the preserver and three springs revealed that all the water sources were contaminated by coliforms, however, *Francisella tularensis* could not be isolated in glucose-cysteine medium. Antibody levels stayed stable or decreased seven months after. Tularemia had not been reported in this area before, so the first patients were misdiagnosed. In conclusion tularemia should be considered in differential diagnosis of patients with fever, sore throat and cervical lymphadenitis.

zoonoses frequently fatal in animals such as rats, guinea pigs, rabbits etc., but rarely fatal in humans.¹ Important vectors of the illness are blood-sucking arthropods and mosquitoes. The major animals infecting humans are hares, beavers and microtine rodents.² *F. tularensis* can survive in the carcasses of animals and contaminated water for many weeks.³

Tularemia epidemics have seasonal characteristics. While epidemics of *F. tularensis* var. *tularensis* are mainly seen in summer and are disseminated via ticks, *F. tularensis* var. *pulsarensis* mainly causes outbreaks during the fall and winter periods and is disseminated via contaminated water, rodents, and aquatic animals. Infection routes include the skin or mucosa by direct contact and inhalation.⁴

The clinical course of the illness may vary according to the site of entry and the virulence of the microorganism. Infected individuals may remain asymptomatic or the disease may progress to clinical forms, such as ulceroglandular, ocular,

Eylül 2001
Gerede'nin bir köyünde
Orofaringeal tularemi salgını

5 vaka

MAT 1/80 – 1/640

AG + tetrasiklin kombinasyonuna iyi yanıt
Su örneklerinde *F. tularensis* üretilmedi



Fig. 1. The regions of reported tularemia outbreaks in Turkey. ■ The outbreak regions between 1928 and 1954. ● The outbreak region in 1988-2002. ▲ The outbreak region in 2000. ★ The outbreak region in this study.

Outbreak of tularemia: a case–control study and environmental investigation in Turkey

Hakan Leblebicioglu ^{a,*}, Saban Esen ^a, Derya Turan ^a, Yucel Tanyeri ^b, Aynur Karadenizli ^c, Fatma Ziyagil ^d, Guher Goral ^e

^a Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical School, Ondokuz Mayıs University, Samsun 55139, Turkey

^b Department of Otolaryngology, Medical School, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

^c Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Kocaeli University Medical School, Kocaeli, Turkey

^d Ministry of Health, Amasya, Turkey

^e Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Uludağ University Medical School, Bursa, Turkey

Received 14 September 2006; received in revised form 19 June 2007; accepted 21 June 2007

Corresponding Editor: Craig Lee, Ottawa, Canada

Table 1 The clinical forms of tularemia

Clinical form	n	%
Glandular	26	60.4
Ulceroglandular	10	23.3
Oculoglandular	5	11.6
Pharyngeal	2	4.7

Suluova Salgını – 2004

43 olgu

LAP (ağrılı) → %95 Ateş → %83 Boğaz ağrısı → %79

İki hastanın ülsere lezyonlarından alınan örneklerde

PCR ile *F. tularensis* saptandı

Bahçede evcil hayvan besleyenlerde hastalığa yakalanma riski 10 kat yüksek (p=0.03)

Suluova'dan geçen dereden alınan su örneğinde PCR ile *F. tularensis* saptandı

cases and 15 probable cases of tularemia were included in the study. The most common presenting symptom was lymphadenopathy present in 95.3%, followed by fever (83.7%) and sore throat (79.1%). Twenty-eight out of 43 were reported to have painful lymph nodes. *F. tularensis* was detected by PCR

H. Leblebicioglu et al.

Table 2 Univariate analysis of risk factors for tularemia in case patients and control subjects

Risk factors	Cases (N = 43)		Controls (N = 43)		Odds ratio	95% CI	p
	n	%	n	%			
Pipe water as water source	42	97.7	41	95.3	2.0	0.18–23.5	1.00
Turbidity in water	28	66.7	22	56.4	1.50	0.63–3.81	0.47
Contact with a rodent	8	19.0	3	7.0	3.14	0.77–13.77	0.18
Presence of a dead animal in the neighborhood	7	16.7	1	2.3	8.4	0.98–71.60	0.03
Insect bite	0	-	2	4.7	-	-	0.49
Collecting food from the environment	3	7.3	0	-	-	-	0.11
Drinking spring water from the environment	7	16.7	0	-	-	-	0.005
Keeping a domestic animal in the house	3	7.1	0	-	-	-	0.12
Keeping a domestic animal in garden	9	21.4	1	2.3	11.45	1.38–95.2	0.007
Travel	3	7.3	4	9.3	0.77	0.16–3.77	1.00
Agricultural activities	7	17.1	6	14.3	1.23	0.37–14.05	0.96

ORIGINAL ARTICLE

Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey

 AYNUR KARADENIZLI¹, SABAN GURCAN², FETIYE KOLAYLI¹ & HALUK VAHABOGLU³

From the ¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trakya Üniversitesi, Edirne, and ³Eğilimsiz Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Turkey

Abstract

Tularaemia was diagnosed by TaqMan RT-PCR and microagglutination tests in 5 patients, all from a new settlement constructed after the earthquake of 1998. During the follow-up, 129 more cases were found in the settlement (data from the local Health Care Authority). In this study, clinical features of 5 cases are presented briefly, and the Turkish literature on past outbreaks of tularaemia is reviewed.

**Gölcük salgını
'99 depremi sonrası 5 olgu**

Table II. Tularaemia outbreaks described from Turkey since 1936.

Outbreaks (place, y)	Cases (n)	Season*	Clinical form			
			Oropharyngeal (%)	Oculoglandular (%)	Ulceroglandular (%)	Typhoidal (%)
1. Thrace, 1936	150	Summer	61	32	9	–
2. Thrace, 1945	18	Spring	82	18	–	–
3. Antalya, 1953	200	Autumn	45	2	45	8
4. Bursa, 1988	61	Winter	92	5	–	3
5. Ankara, 1998	16	Winter	100	–	–	–
6. Düzce, 2001	21	Autumn	62	38	–	–
7. Suluova, 2004	41	Winter	100	–	–	–

*The month first cases were seen.

GÖLCÜK - KOCAELİ TULAREMİ SALGINI ARALIK 2004 – MAYIS 2005

APMIS 2005; 18: 45-50; 2005
Diseases in Dermatology ... All rights reserved

© 2005 The Authors
Journal compilation © 2005 APMIS
ISSN 0954-6780

Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia

MELİHA MERİÇ,¹ AYSE WILLKE,¹ ERNSTJÜRGEN FINKE,² ROLAND GRUNOW,¹
MURAT SAYAN,³ SARP ERDOĞAN⁴ and SUNA GEDİKOĞLU⁵

¹Department of Clinical Bacteriology and Infectious Diseases, Medical Faculty, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey; ²Bundeswehr Institute of Microbiology, Munich, Germany; ³Kocaeli University, Medical Faculty, Clinical Laboratory, PCR Unit, Kocaeli; ⁴Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Public Health, Istanbul; and ⁵Department of Microbiology, Medical Faculty Uludağ University, Bursa, Turkey

Orofaringeal tularemili **145 hasta**
Semptomlar başladıktan sonra tanı süresi:
3-76 gün (Ort. 21±13 gün)

Olguların %73'ü tanıdan önce **anjin tedavisi** almış
11 olgunun tedavisinde **Moksifloksasin** →
Başarılı



• Tedaviye rağmen lenf nodu absesi gelişen hastaların;

• Bir kısmında **spontan lenf nodu süpürasyonu** gözlemlendi

• Düzensiz geniş skarlarla iyileşti.

• Apsenin fluktuasyon döneminde cerrahi drenaj uygulandı.

• **İnce iğne aspirasyonu: lenf nodu içeriği tam olarak boşaltılmadı**

• Basit cerrahi müdahale ile cerrahi lenf nodu drenajı:

• Drenaj sonlanana kadar drenaj kateterinin yerinde tutulması

• Kötü estetik görünümle skar gelişimini engelledi.

İyileşme süresi
78 gün

İyileşme süresi 64 gün



Outbreaks of Tularemia in Turkey

MITAT SAHIN¹, HALIL IBRAHIM ATABAY¹,
ZAFER BICAKCI², AHMET UNVER¹ and SALIH OTLU¹

¹Department of Microbiology, Veterinary Faculty, Kafkas University, Kars, Turkey

²Department of Pediatri, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

Received 8 May 2006 /Accepted 31 July 2006

Key words: Tularemia, *Francisella tularensis*, Turkey, oropharyngeal

Tularemia, caused by *Francisella tularensis*, is a zoonotic disease presenting various clinical forms. In the present study, three outbreaks of tularemia occurred from January to March and September in 2004 (first and second) and January to March in 2005 (third) are reported from the north-eastern part of Turkey. All cases originated from the same geographical location. In total, 56 patients having complaints of fever, malaise, chills and shivering, painful sore throat with swollen tonsils and enlarged cervical lymph nodes were affected and the patients were different in all cases. Forty-four, 7 and 5 people were affected in the first, second and third outbreak, respectively. The sera from all patients were analysed for the presence of *F. tularensis* antibodies using a microagglutination assay. Overall, of the 56 sera analysed, 39 (33, 3 and 3 were from the first, second and third outbreak, respectively) showed antibody titres of 1/160 and/or more against *F. tularensis*. The current report suggests that tularemia exists in north-eastern part of Turkey. The clinical manifestation of the current cases were similar to those of oropharyngeal form of tularemia. It is considered that this region should be accepted as an endemic area for tularemia and kept under control for a long period.

2004 ve 2005'te
Kars civarında
3 salgın
Toplam 56 olgu
Orofaringeal tularemi

İç Anadolu Bölgesinde *Francisella tularensis* alt tür *holarctica*'ya Bağlı Su Kaynaklı Bir Tularemi Salgını

A Water-Borne Tularemia Outbreak Caused by *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in Central Anatolia Region

Ayşegül ULU KILIÇ¹, Selçuk KILIÇ², İrfan ŞENCAN¹, Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK¹, Yunus GÜRBÜZ¹, Emin Ediz TUTUNCU¹, Bekir ÇELEBİ², Özlem KICIMAN³, Önder ERGÖNÜL⁴

Çankırı Çerkeş Kadiözü Köyü – 2009

15 olgu: 11 Orofaringeal, 3 Glandüler, 1 Pnömonik
MAT 1/160 – 1/5120

Risk faktörleri: Evde kemirgen atığı ile temas
Klinik örneklerde ve **kaynak suyu** örneklerinde
PCR ile *F tularensis* alt tür *holarctica* saptandı
ve salgının su kaynaklı olduğu kanıtlandı

ÖZET

Bu çalışmada, 18 Kasım 2009-24 Aralık 2009 tarihleri arasında Çankırı ili, Çerkeş ilçesi, Kadiözü köyünde meydana gelen su kaynaklı tularemi salgını araştırılmıştır. 18 Kasım 2009 tarihinde aynı köyden gelen iki hastaya orofarengal tularemi tanısı konulmasının ardından, o bölgede hastaların klinik özelliklerini ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla aktif sörveyans çalışması yapılmıştır. Saha taramasında hastalar muayene edilmiş, olgulardan ve salgının kaynağı olabileceği düşülen su kaynaklarından örnekler alınmıştır. Orofarengal, glandüler ve pnömonik formda olan olgulardan alınan boğaz sürüntüsü, lenf nodu aspiratları ile salgın bölgesindeki su kaynaklarından alınan örneklerde, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle *Francisella tularensis* varlığı araştırılmıştır. Tüm köy halkından alınan serum örneklerinde mikroaglütinasyon testi (MAT) ile *F.tularensis* antikorları taranmıştır. Klinik ve laboratuvar sonuçlarına dayanarak, 11'i orofarengal, üçü glandüler ve biri pnömonik formda olmak üzere toplam 15 hastaya tularemi tanısı konulmuştur. Hastaların yaşları 6-75 yıl arasında değişmekte olup (ortalama yaş:

52.5 yıl), 31 (%54.7)'i kadındır. Tularemi olgularının MAT titrelerinin 1/160-1/5120 arasında değiştiği gözlenmiştir. Beş hastadan alınan klinik örneklerin ikisinde (bir boğaz sürüntüsü ve bir lenf nodu aspiratı olmak üzere) etken üretilmiştir. PCR ile bir boğaz sürüntüsü ve dört lenf nodu aspiratında *F.tularensis* DNA'sı gösterilmiştir. Köylülerin ortak kullandığı kaynak suyu örneğinde PCR ile *F.tularensis* saptanmıştır. İki olgudan alınan lenf nodu aspiratının birisi direkt floresan antikor yöntemiyle pozitif olarak bulunmuştur. Etken, konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle *F.tularensis* alt tür *holarctica* olarak tanımlanmıştır. Hastalar aminoglikozid (streptomisin, gentamisin ve amikasin) ve kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) ile tedavi edilmiş, ancak beş olguda tedavide gecikmeye bağlı olarak tedavi başarısızlığı saptanmıştır. Tularemi olgularının ve kontrollerinin özellikleri ve risk faktörleri karşılaştırıldığında; yaş ve evde kemirgen atığı ile temas istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.001 ve p= 0.002). Kaynak sularının toplandığı deponun temizlenmesi ve suların klorlanması ile salgın kontrol altına alınmıştır. Tularemi, ülkemizde endemik olmayan bölgelere yayılmakta ve halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tularemi; *Francisella tularensis* alt tür *holarctica*; salgın; kültür; PCR; DFA; Türkiye.

Genomic analyses of *Francisella tularensis* strains confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey, 2008, 2009 and 2012

A Karadenizli¹, M Forsman (mats.forsman@fol.se)², H Şimşek³, M Taner³, C Öhrman⁴, K Myrtenäs⁴, A Lärkeryd⁴, A Johansson¹, I Özdemir¹, A Sjödin¹

1. Department of Medical Microbiology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

2. Division of CBRN Security and Defence, FOI - Swedish Defence Research Agency, Umeå, Sweden

3. Public Health Institution of Turkey, National Tuberculosis Reference Laboratory, Ankara, Turkey

4. The Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden (MIMS), Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Umeå, Sweden

Sivas, Çorum, Kocaeli salgınları Klinik ve su örneklerinden Tüm genom dizileme: *F tularensis subs holarctica*

Waterborne epidemics of tularaemia caused by *Francisella tularensis* are increasingly reported in Turkey. We have used whole genome sequencing to investigate if *F. tularensis* isolated from patients could be traced back to drinking water sources. Tonsil swabs from 33 patients diagnosed with oropharyngeal tularaemia in three outbreaks and 140 water specimens were analysed. *F. tularensis* subsp. *holarctica* was confirmed by microagglutination and PCR in 12 patients and five water specimens. Genomic analysis of three pairs of patient and water isolates from outbreaks in Sivas, Çorum, and Kocaeli showed the isolates to belong to two new clusters of the *F. tularensis* B.12 genetic clade. The clusters were defined by 19 and 15 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in a multiple alignment based on 507 *F. tularensis* genomes. One synonymous SNP was chosen as a new canonical SNP (canSNP) for each cluster for future use in diagnostic assays. No SNP was identified between the genomes from the patient-water pair of isolates from Kocaeli, one SNP between the pair of isolates from Sivas, whereas the pair from Çorum differed at seven SNPs. These results illustrate the power of whole genome sequencing for tracing *F. tularensis* patient isolates back to their environmental source.

tularaemia is most frequently reported in the literature, the clinical form most frequently seen in Turkey is oropharyngeal tularaemia [3,4]. Epidemiological surveys have revealed a seasonal pattern of the disease in Turkey, where it is endemic in large areas. Most reported cases occur during the winter (December to March), frequently resulting from ingestion of infected food or contaminated water [3,5].

Two main subspecies of *F. tularensis* are clinically important: the most virulent (subsp. *tularensis*) is found only in North America, while the less virulent (subsp. *holarctica*) occurs in most of Eurasia and North America [6,7]. *F. tularensis* subsp. *holarctica* can be further divided into four major genetic clades (B.4, B.6, B.12 and B.16) based on clade-specific canonical single nucleotide polymorphisms (canSNP) markers [8,9]. The distribution of these genetic clades in the waterborne outbreaks in Turkey seems to be widespread [10].

Four documented outbreaks of tularaemia occurred in Turkey between 1936 and 1953; then, following an epidemiologically silent period, it re-emerged in 1988 and its incidence has strongly increased in the past 20 years [11,12]. From 2005, when tularaemia became a

Factors Affecting Cervical Lymph Node Suppuration in Oropharyngeal Tularemia Cases

Nevin Ince¹ and Hasan Tahsin Gozdas²

¹Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Duzce University, Duzce, Turkey

2016-2019 Düzce ve Bolu
88 Orofaringeal tularemi olgusu
28 olguda lenf nodu supürasyonu
14 günden geç başlanan tedavi → supürasyon!

Methodology: Tularemia was diagnosed in clinically compatible cases by micro-agglutination test ($\geq 1/160$ titres). Positive cases were divided into two groups according to development of suppurated and discharging lymph nodes. If the cases did not develop suppuration and discharge lymph nodes, they were defined as completely healed. If they did, they were defined as "suppurated and drained lymph node group." Demographic and clinical characteristics and acute phase reactants of these groups were compared as to investigate any significant difference between the groups.

Results: There were 88 tularemia cases in the current study. Of these, 60 cases were completely healed (68.2%) and 28 cases had suppurated and drained lymph nodes (31.8%). Tonsillopharyngitis was found significantly lower in suppurated and drained lymph node group compared to the completely healed group ($p=0.016$). However, late presentation (>14 days) was found significantly more frequent in suppurated and drained lymph node group compared to the completely healed group ($p=0.033$).

Conclusion: In order to prevent suppurative lymphadenitis in oropharyngeal tularemia, it is advisable to start appropriate antimicrobials within 14 days after the appearance of symptoms.

Key Words: Oropharyngeal tularemia, Cervical lymph node suppuration, Antibiotic initiation time.

How to cite this article: Ince N, Gozdas HT. Factors Affecting Cervical Lymph Node Suppuration in Oropharyngeal Tularemia Cases. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; **31(02)**:193-196.

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

Ülseroglandüler Tularemi

- **Ateş, deri ülseri ve LAP** ile karakterize
 - Enfekte böcek (genellikle kene) ısırığı
 - Enfekte hayvan ile travmatik temas öyküsü
- Lezyonun olduğu bölgeye yakın lenf düğümlerinde hassasiyet
- **ABD ve İskandinav ülkelerinde en sık form.**



Ülseroglandüler Tularemi

- İlk inokülasyon yerinde küçük, hassas, **ağrılı papül olur**
- **Hızla** nekroz ve **keskin kenarlı ülser** oluşur
- Ülser en fazla **el, kol, bacakta** görülür
- Ülser tedavi edilmezse **haftalar içinde santral eskarla düzelir**

LAP

- Özellikle **aksiller** ve inguinal lenf **düğümüleri şiş ve hassastır**
- LAP, ülserden **önce, sonra, aynı anda** oluşabilir



Ülseroglandüler Tularemi

- **Kırmızı lezyon** eşlik eden lenf bezleri !!!
- **İsveç**
 - 234 olgudan bazılarına **sporotrikoz** tanısı konmuş



Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

Glandüler Tularemi

- En sık **çocuklarda (%44)**
 - Ateş, Halsizlik, Yorgunluk ve **LAP**
- Lokal lezyon yok
- Deri lezyonu yok
- **Etkenin giriş yeri belirsiz**
 - LAP'ın yeri giriş yolu hakkında fikir verebilir
- Erişkin tularemi olguları içinde sıklığı: %3-20
- ABD Missouri
 - 2000 -2007 arasında **190 vaka**



MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(27):744.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Tularemia - Missouri, 2000-2007.

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

Oküloglandüler Tularemi

- Tüm tularemi formlarının içindeki sıklığı: < %5
- **Bakteri göze nasıl bulaşır?**
 - Kontamine materyalin göze sıçraması
 - Kontamine parmaklar
 - Kontamine su aerosolleri ile bulaşır
- **Hangi bulgular görülür?**
 - Göz kapakları şiş, sulu ve ağrılı
 - Gözde **kaşıntı**
 - Palpebral konjunktivada sıklıkla **sarı nodül** ve ülser
 - **Baş ve boyunda** LAP



Water-borne oculoglandular tularemia: Two complicated cases and a review of the literature

Betul Copur^{a,*}, Serkan Surme^{a,b}

^a Department of Infectious Diseases & Clinical Microbiology, Haseki Training & Research Hospital, Istanbul, 34096, Turkey

^b Department of Medical Microbiology, Institute of Graduate Studies, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, 34098, Turkey



Muş Hasköy
Baraj Gölü

ABSTRACT

Background: In this study, we presented two cases of late diagnosed complicated oculoglandular tularemia and reviewed the clinical features of oculoglandular tularemia in cases reported in the last ten years.

Method: Tularemia was diagnosed when serum microagglutination test (MAT) was $\geq 1/160$ titer or when there was at least a four-fold increase in MAT titers measured over a two-week interval. We searched the oculoglandular tularemia cases reported in the last 10 years in the PubMed and Google Academic engines.

Results: Case 1 (19 M) and case 2 (15 M) had complaints of fever and burning in the eye. In both cases, the diagnosis of tularemia was delayed. Lymph node suppuration developed in both cases. A total of 19 cases of tularemia were found within the search. In the cases of oculoglandular tularemia reported in the last 10 years, submandibular and preauricular lymphadenopathy were most common after ocular findings and fever. The mean time to diagnosis was 41 ± 94 days, and the complication rate was 31.5%.

Conclusion: Tularemia should definitely be considered in cases of fever and ocular findings, especially in endemic areas. In non-endemic areas, a good anamnesis and clinical suspicion can help diagnose the disease early and reduce the complication rate.

19 Y E ani başlangıçlı ateş,
sağ çene altında şişme-ağrı-kızarıklık
Her iki gözünde pürülan akıntı

15 Y E ateş, her iki gözde ağrı, sol çene altında ağrılı LAP
birinci olgu ile aynı aileden

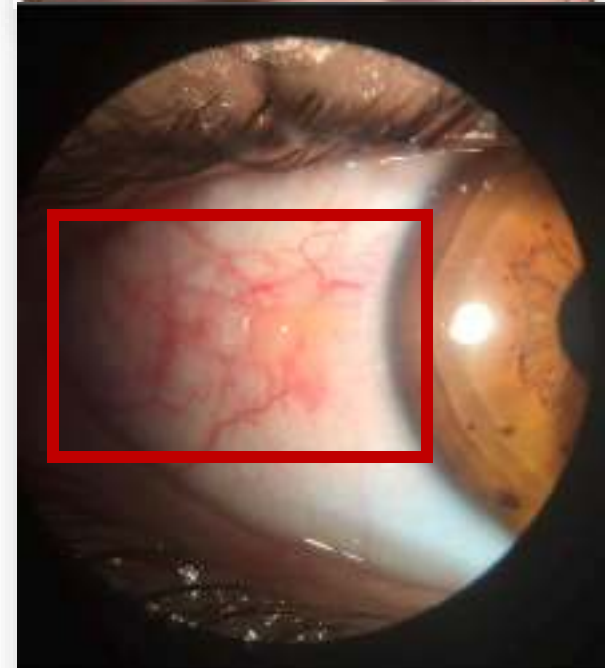


Fig. 3. Conjunctival epithelial defect accompanied by episcleritis.

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

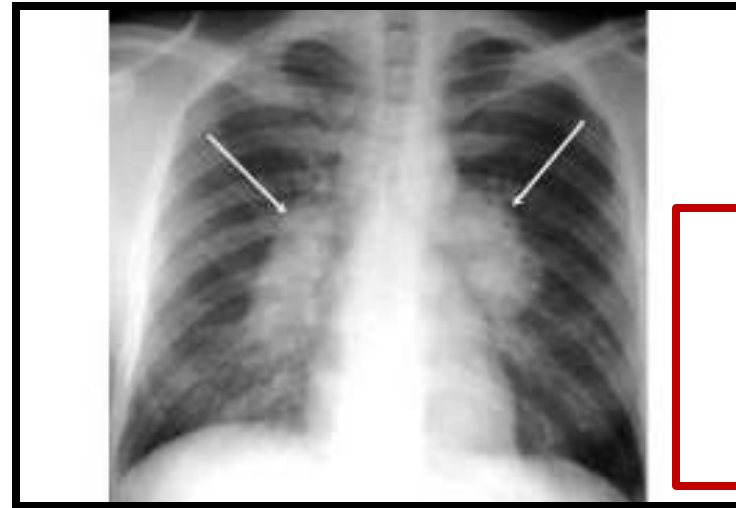
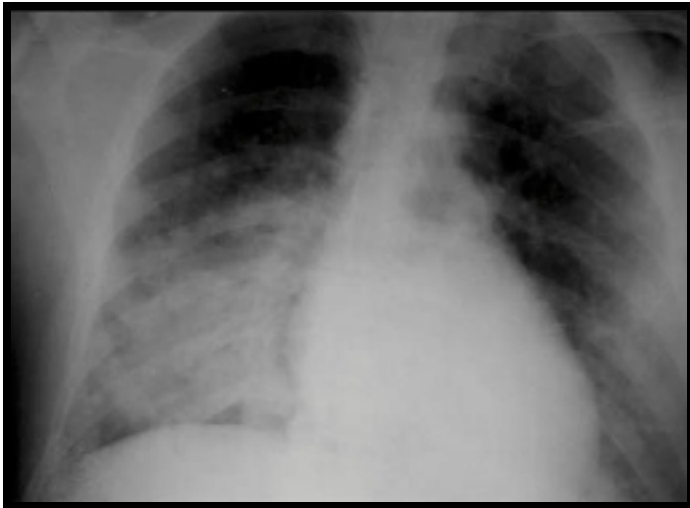
Pnömonik Tularemi

Tüm olguların yaklaşık %10'u



- Bakteri **inhalasyonla** alınabilir
 - Çiftçilik → Hasat, çim biçme vb
 - Ölü / hasta hayvanların aerosolize çıkartıları
 - Biyoterörizm kaynaklı **pnömonik** tularemi
- Bakteri **hematojen yolla** yayılabilir
 - Radyoloji → **konsolidasyon** ve **plevral effüzyon**
 - Plevral sıvıda lenfositik pleositoz, histopatolojide lenfositik granülom
 - **Tüberküloz ile karışabilir!**
 - **Klinik bulgu olmadan infiltrat veya nodüller görülebilir!**

- Ateş,
- Halsizlik,
- **Kuru öksürük,**
- **Substernal ağrı,**
- **Plevral ağrı,**
- **Dispne ve**
- **Boğaz ağrısı** gözlenir.



Olguların
1/3'ünde **hiler**
lenfadenopati
görülebilir

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

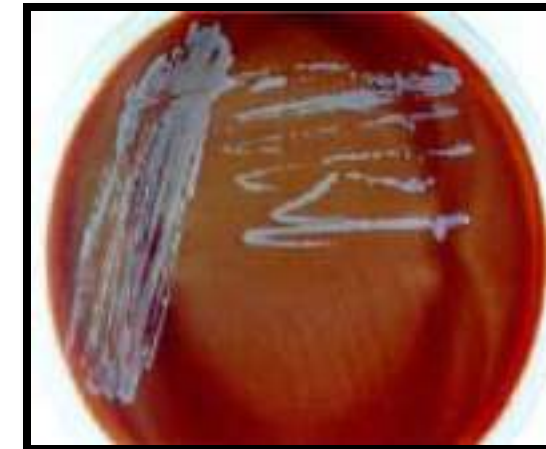
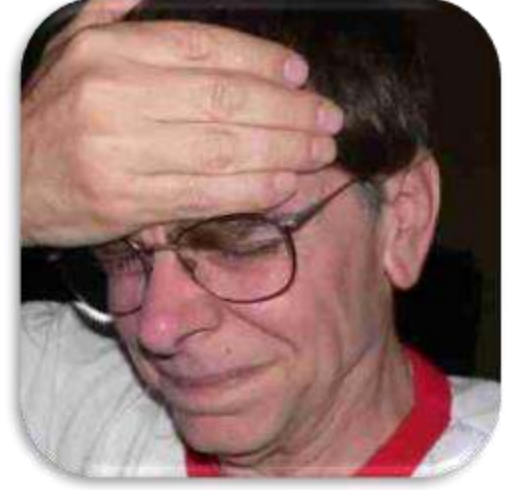
Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

Tifoïdal Tularemi

- **Nedeni Bilinmeyen Ateş** tablosu ile gelebilir
- **Sepsis** geliŖebilir
- **Baş ağrısı**, Kusma, İshal
 - **Sık görölür**
- Genellikle **birçok organ tutulur**
 - Pnömoni , Hepatit (sarılık, kolestaz), **Menenjit**, böbrek yetmezliği
 - LAP sık görölmez, hepatosplenomegali görölabilir
 - Rölatif bradikardi görölabilir
 - Hiponatremi görölabilir
- Nadiren **kan kölürü pozitifliği ile** tanı konur



Tanı zor :

Sepsis tanı paneli içinde tularemi testleri de istenebilir

Orofaringeal

Ülsero
Glandüler

Glandüler

Oküloglandüler

Pnömonik

Tifoidal

Eritema nodosum vd. deri bulguları, Menenjit... Endokardit...

Tanı

- 1. Anamnez
 - Maruziyet: Kontamine su, enfekte hayvan, enfekte aerosol
 - Seyahat
 - Olgu kümelenmesi
- 2. Klinik şüphe
 - Beta laktamlara yanıtız tonsillofarenjit
- 3. **Seroloji**
- 4. Histopatoloji
- 5. Moleküler tanı
- 6. Kültür
 - Referans yöntem → Duyarlığı düşük
 - Klinik forma göre boğaz sürüntüsü, lenf nodu drenajı / biyopsisi, deri lezyonu akıntısı / biyopsisi, göz sürüntüsü, balgam, plevral sıvı örnekleri alınabilir
 - Sülfidril (sistein, sistin, tiyosülfat ve isoVitaleX) içeren besiyerleri gerektirir, yavaş ürer
 - **Bulaş riski yüksek** [enfektif dozu düşük]

Seroloji

- Serolojik testler **sadece tularemi kuşku klinik bulgular varsa** istenir
- TANI:
 - Tüp Aglutinasyon(TA) testi $\geq 1:160$
 - **Mikro-Aglutinasyon testi (MAT) $\geq 1:128$ titre**
 - **MAT Avantajları:** TA testine göre duyarlılığı daha yüksek, boyalı antijenler kullanılıyor, daha az antijen harcanyor, oda ısısında inkübe ediliyor, daha kısa sürede (18-24 saat) ve kolay değerlendirilebiliyor
 - NBA hastasında **tarama testi olarak kullanılmaz**
 - Endemik bölgede boğaz ağrısı, ateş ve LAP ile başvuran hastada MAT testi ile tularemi kolayca dışlanır
 - **Tipik maruziyet ve klinik bulgular varsa yüksek titrede tek pozitif sonuç tanıda yeterli**
 - Tipik maruziyet ve klinik bulgular yoksa: **2-4 hafta ara ile iki serum örneğinde en az 4 kat titre artışı** gerek
- **Düşük titrede tek pozitif seroloji sonucu:**
 - Uzun süre önce geçirilmiş tularemi
 - IgM ve IgG 6. hf'da en yüksek, yıllarca pozitif kalabiliyor
 - *Brucella* veya *Legionella* ile çapraz reaksiyon veya heterofil antikor olabilir
- Serolojik testler *F. tularensis* alt türleri arasında ayırım yapamıyor → şimdilik

Moleküler Tanı

- Erken evrede en duyarlı ve özgül tanı yöntemi
 - Antikor yanıtı üç haftada tanı koyduruyor
- RD1 bölgesinin amplifikasyonu ile holarctica alt tür tayini
- **Enfeksiyonun ilk 2 haftasında** MAT titreleri düşük olabileceği için **PCR testinin** kullanılması önerilir

Salgın analizinde PCR

- Ülkemizde su kaynaklı olduğu düşünülen çok sayıda salgınlar bildirilmesine rağmen, sulardan etken izole edilememiş ancak PCR gibi daha yüksek duyarlılığa sahip bir yöntem ile etken gösterilebilmiştir
- Su, toprak ve çamur gibi çevresel örneklerden *F.tularensis* izolasyonu için kültür işlemi henüz standardize edilememiştir
- Su kaynaklı tularemi salgınlarında etkeni suda göstermek için; incelenecek su miktarının fazla olması (en az 1-5 L gibi) ve örnekte etkenin çoğaltılması amacıyla **filtrasyon** gibi tekniklerin kullanılması önem taşır
 - Rezervuar hayvan ile temas sonucunda **sudaki kirlenmenin anlık** olması
 - Kırsal bölgedeki su depolarının küçük hacimli olması nedeniyle **sirkülasyonun fazla olması**na bağlı olarak bakterinin su içerisinde yüksek oranda seyrelmiş olması
 - **Örneklerin geç alınması**na (temas ile tanı arasındaki sürenin uzun olması ve olgular saptandıktan sonra çevresel örneklerin alınması) bağlı olarak sulardan çoğunlukla etken izole edilememektedir

Histopatoloji

- Enfeksiyonun **ilk haftasında** çıkarılan lenf nodunun histopatolojisinde **reaktif değişiklikler** görülür, nekroz görülmez
- **İkinci haftadan itibaren apse** formasyonu ve epiteloid hücre reaksiyonları bildirilmiştir
- **2-6. haftalarda** genellikle; nekrotik merkezli çok sayıda küçük epiteloid **granülomlar** ve multi-nükleer dev hücreler görülür.
- **4. haftadan sonra kazeöz nekroz** oluşmaya başlar
 - **Bu aşamada tüberküloz ile fena halde karışır!**

Cervical lymphadenitis: tuberculosis or tularaemia?[†]

O. Karabay¹, S. Kilic², S. Gurcan³, T. Pelitli⁴, A. Karadenizli⁵, H. Bozkurt⁶ and S. Bostanci⁵

1) Department of Infectious Diseases, Sakarya University Medical Faculty, Sakarya, 2) Refik Saydam National Public Agency, National Tularaemia Reference Laboratory, Ankara, 3) Department of Medical Microbiology, Trakya University Medical Faculty, Edirne, 4) Primary Health General Directorate, Department of Zoonotic Diseases, Turkish Ministry of Health, Ankara, 5) Department of Medical Microbiology, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli and 6) Tuberculosis Control Department, Turkish Ministry of Health, Ankara, Turkey

Abstract

Both tuberculosis cervical lymphadenitis (TCL) and oropharyngeal tularaemia (OT) have similar signs, symptoms and pathological findings. We aimed to investigate the frequency of tularaemia antibodies in patients diagnosed with TCL. Using data from the Tuberculosis Control Dispensaries between the years of 2008 and 2011 in Turkey, all patients diagnosed with TCL were informed about and included in the study. Control group subjects were selected from healthy blood donors who lived in the same region. After informed consent was obtained, the sera obtained from volunteer TCL patients and the control group were tested with a microagglutination technique for *Francisella tularensis*. Antibodies to *Brucella* were also investigated with a tube agglutination test for cross-reactivity in sera that were seropositive for tularaemia. Sera were obtained from a total of 1170 individuals in the TCL group and 596 in the control group from 67 of 81 provinces in Turkey. *Francisella tularensis*-positive antibodies were found in 79 (6.75%) cases in the TCL group and two (0.33%) cases in the control group with a titre of $\geq 1:80$ ($p < 0.01$). When the presence of antibody of any titre was considered, the ratio became 8.2% (96/1170) in the TCL group and 0.67% (4/596) in the control group ($p < 0.001$). For the first time, with this study, tularaemia serology was found to be positive in a significant portion (6.75%) of diagnosed cases of TCL. In tularaemia endemic regions, it was concluded that tularaemia serology should be investigated in patients suspected of having TCL.

Tüberküloz servikal lenfadenit tanısı ile tedavi alan 1170 hastadan Tularaemi serolojisi çalışıldı (Türkiye geneli – 67 farklı ilden)
Sonuç: %8'i (n= 96) aslında Tularaemi geçirmiş!

Eşzamanlı, aynı illerden 596 sağlıklı kan donöründe Tularaemi seroloji pozitifliği: **%0.67** (n=4)

Polikliniğe şüpheli vaka geldi, ne yapmalıyım?



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI - HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TULAREMİ HASTALIĞI BİLGİ SİSTEMİ

HASTANE

Hastalar İstatistikler Sorular Ayarlar

Corona/papa Tıp Fakültesi Çıkış

Hastalar

YENİ HASTA KAYDI

Hasta Arama

Hasta Kayıt Yılı : 2023
Vatandaşlık Tipi : Tümü
TC Kimlik No : (Tamamen yazmalı girilmelidir)
Adı : (Tamamen yazmalı girilmelidir)
Soyadı : (Tamamen yazmalı girilmelidir)
Cinsiyeti : Tümü
İkamet İli : ** Tümü **
EPI No : (Tamamen yazmalı girilmelidir)
Güncel Durumu : ** Farketmez **
Sonucu : ** Farketmez **

Hastanenin Kayıtlarını ya da site bevik edilenler içinde ara

Tüm Türkiye'deki kayıtlar içinde ara

Tarih Göre Sınırla (En Yeniiler Önce)

Adları Alfabetik Olarak Sınırla

Hasta Ara

Henüz Arama Yapılmadı.

Belgim

Tüm Hakları HSGM'ne Aittir. | 2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI - HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TULAREMİ HASTALIĞI BİLGİ SİSTEMİ

HASTANE

Hastalar İstatistikler Sorular Ayarlar

VAKA SORGULAMA FORMU

HATIRLATMA : Şikayet bilgilerimi ilk oluşturduğum hastaya düzenleyip silbilirim

DURUM

Ayaktan Tedavi

Hasta Adı :

Epi No :

14-2023-20-1

İlk Kayıt Tarihi : 20.01.2023 13:13:00

Son Düzeltilme Tarihi : 20.01.2023 13:13:00

Şikayeti Açan Hastane : Kartal Dr. Lütfi Kırdar E.A.
Hastanesi

Laboratuvar Kullanıcısı :

(*) Zorunlu Alanlar

HASTANIN ŞİKAYETLERİ

(Hastanın beyanına göre doldurulur)

Şikayet başlangıç tarihi :	01.02.2022	(*)
Hastaneye başvuru tarihi :	18.01.2023	(*)
Boğaz Ağrısı :	YOK	(*)
Ağızda Yara :	YOK	(*)
Halsizlik :	YOK	(*)
Yüksek Ateş :	YOK	(*)
Kas ve Eklem Ağrıları :	YOK	(*)
İştahsızlık :	YOK	(*)
Bulantı ve/veya Kusma :	YOK	(*)
Karın ağrısı ve/veya ishal :	YOK	(*)
Latif bezinde büyüme ve/veya ağrı :	VAR	(*)
Göğüs/Göğüslerde kızamıkçık ve şişlik :	YOK	(*)
Çiftte şişme ve/veya yara :	YOK	(*)
Çiftte dokunma ve/veya eritem :	YOK	(*)

EPİDEMİYOLOJİK HİKAYE

(Hastanın klinik bölümünden önceki (çoklu) tarihten önceki 1 ay içinde)

Hayvanlıkla uğraş veya hayvan besleme :	YOK	(*)
Yakın temasla temas :	YOK	(*)

EPİDEMİYOLOJİK HİKAYE

(Hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıktığı tarihten önceki 1 ay içinde)

Hayvancılıkla uğraş veya hayvan besleme :	YOK	▼	Ⓜ
Kırsal bölgede yaşama :	YOK	▼	Ⓜ
Tarımla uğraş :	YOK	▼	Ⓜ
Hane halkında benzer hastalık :	YOK	▼	Ⓜ
Mahalle / köyde benzer hastalık :	YOK	▼	Ⓜ
Kullandığı su kaynağı / kaynakları :	<input checked="" type="checkbox"/> Şebeke <input type="checkbox"/> Kuyu <input type="checkbox"/> Pınar <input type="checkbox"/> Mah.kay çeşmesi <input type="checkbox"/> Dere <input type="checkbox"/> Gol <input type="checkbox"/> Diğer		Ⓜ
İçme suyu klorlanıyor mu? :	BİLİNİYOR	▼	Ⓜ
Göl-dere suyuyla temas (Yüzme, çamaşır yıkama vb.) :	YOK	▼	Ⓜ
Av hayvanıyla korunmasız temas ve / veya yeme öyküsü :	YOK	▼	Ⓜ
Ev çevresinde fare, tavşan, kemirici varlığı (ölü veya canlı) :	YOK	▼	Ⓜ
Kemirici hayvanla ya da dışkıyla temas :	YOK	▼	Ⓜ
Kene tutunma hikayesi :	YOK	▼	Ⓜ
Seyahat öyküsü :	YOK	▼	Ⓜ
Seyahat öyküsü varsa tarihi :			Ⓜ
Seyahat öyküsü varsa seyahat ettiği yer :			Ⓜ
Doğada aktivite (piknik, avoluk, spor vb) :	YOK	▼	Ⓜ
Epidemiyolojik Bağlantısı Olduğu Düşünülen İl :	*** Şehir Seçiniz ***	▼	Ⓜ

FİZİK MUAYENE

Ateş :	YOK	▼	Ⓜ
Tonsillit/Farenjit :	YOK	▼	Ⓜ
Oral mukoza lezyonu :	YOK	▼	Ⓜ
Lenfadenopati :	VAR	▼	Ⓜ
Diğer :	Lütfen Seçiniz..	▼	Ⓜ

DÜŞÜNÜLEN TULAREMİ KLİNİK FORMU

Düşünülen tularemi klinik formu :	Aynı yapılamadı	▼	Ⓜ
Laboratuvara gönderilen numunenin cinsi :	Serum	▼	Ⓜ
	Lütfen Seçiniz..	▼	Ⓜ
	Lütfen Seçiniz..	▼	Ⓜ
	Lütfen Seçiniz..	▼	Ⓜ
	Lütfen Seçiniz..	▼	Ⓜ
Listede olmayan numune cinsi (diğer) :			Ⓜ
Numune alma tarihi :	19.01.2023		Ⓜ
Muayene eden hekim adı-soyadı ve Telefonu :			Ⓜ

LABORATUVAR SONUÇLARI

Formu doldurup kanları aldıktan sonra ilçe sağlık müdürlüğü ile iletişime geçiniz

LABORATUVAR SONUÇLARI

Numune Gölg Tarihi :		Ⓜ
Kayıt No :		Ⓜ
Mikro - Agglutinasyon Testi :	Lütfen Seçiniz..	▼
Mikro-Agglutinasyon Çılgın Tarihi :		Ⓜ
Mikro-Agglutinasyon Sonuç Çılg Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ PCR :	Lütfen Seçiniz..	▼
TULAREMİ PCR Çılgın Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ PCR Sonuç Çılg Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ KÜRÜMÜ :	Lütfen Seçiniz..	▼
TULAREMİ KÜRÜMÜ Çılgın Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ KÜRÜMÜ Sonuç Çılg Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ IgG :	Lütfen Seçiniz..	▼
TULAREMİ IgG Çılgın Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ IgG Sonuç Çılg Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ IgM :	Lütfen Seçiniz..	▼
TULAREMİ IgM Çılgın Tarihi :		Ⓜ
TULAREMİ IgM Sonuç Çılg Tarihi :		Ⓜ
Lab.Hekim Adı ve Telefonu :	Lütfen Seçiniz..	▼
Diğernotlar ve Açıklamalar :		Ⓜ

Ayırıcı Tanı

- Ateş ve LAP [glandüler, ülseroglandüler] varsa:
 - **Tüberküloz lenfadenit, lenfoma, pyojenik lenfadenit, kedi tırmalaması hastalığı (*Bartonella*), Kikuchi hastalığı, sporotrikoz, toksoplazmoz, *Spirillum minus* fare ısırığı ateşi, LGV vd. CYBH (LAP'ın bölgesine göre)...**
- Şiddetli farenjit varsa:
 - GAS, Adenovirus, EBV mononükleozu
- Oküloglandüler tularemi [konjonktivit + aynı tarafta kulak önünde LAP → *Parinaud'un oküloglandüler sendromu*]
- Pnömoni – pulmoner tutulum varsa:
 - Etkeni belirlenemeyen, ampirik tedaviye yanıtız toplum kökenli pnömoniler
 - *Coxiella, Chlamidia psittaci*, mikobakteri, mantar pnömonileri
 - Akciğer kanseri → özellikle PET ile tutulumlar saptandığında
- Nedeni Bilinmeyen Ateş (Tifoidal tularemi?) ile gelen hasta:
 - Lokal bulgu vermeyen kültür negatif sistemik enfeksiyonlar (enterik ateş dahil), kültür negatif endokardit, bruselloz, Q ateşi, akdeniz benekli ateşi, sıtma, viral hastalıklar...

TEDAVİ

TABLE 227.2 Antibiotic Therapy for Tularemia

INDICATION AND PATIENT GROUP	RECOMMENDED ANTIBIOTICS AND DOSAGES
Serious Disease	
Adults	Streptomycin, ^a 10 mg/kg IM q12h for 7–10 d (not to exceed 2 g/d), or Gentamicin, ^a 5 mg/kg/d IM or IV divided q8h for 7–10 d
Children	Streptomycin, ^a 15–20 mg/kg IM q12h for 7–10 d (not to exceed 2 g/d), or Gentamicin, ^a 5 mg/kg/d IM or IV divided q8–12h for 7–10 d
Mild to Moderate Disease	
Adults	Ciprofloxacin, ^b 500 mg orally twice daily for 10–14 d; or Doxycycline, 100 mg orally twice daily for 14–21 d
Children ^c	Gentamicin, ^a 5 mg/kg/d IM or IV divided q8–12h for 7–10 d, or Ciprofloxacin, ^b 20–40 mg/kg/d orally divided twice daily for 10–14 d (not to exceed 1500 mg/d)
Meningitis	
Adults	Streptomycin or gentamicin in the doses given for moderate to serious disease plus either ciprofloxacin, 400 mg IV every 8–12 h, doxycycline, 100 mg IV every 12 h, or chloramphenicol, 15–25 mg/kg IV q6h (not to exceed 4 g/d), for 14–21 d

Tularemia

Contents)



PRIMARY REGIMENS

- For severe to moderate infection: Streptomycin 1 gm IM/IV q12h x 7–10 days or (Gentamicin or Tobramycin) 5.1 mg/kg IV divided q8h x 10 days
- If hematogenous meningitis: Aminoglycoside + Chloramphenicol 50–100 mg/kg/day IV in 4 divided doses (Arch Neurol 66:523, 2009)

ALTERNATIVE REGIMENS

- For mild disease: Ciprofloxacin (400 mg IV or 750 mg po) bid x 14–21 days or Doxycycline 100 mg po/IV bid x 14–21 days
- Pregnancy: treatment recommendation is uncertain, but suggest Streptomycin or Chloramphenicol: 15 mg/kg qid for at least 14 days
- Prophylaxis for aerosol exposures (not for natural exposures): Doxycycline 100 mg po bid x 14 days or Ciprofloxacin 500 mg po bid x 14 days

Ciddi olgu: Streptomisin 2x1 gr İM → 7-10 gün / Gentamisin 1 x 360 mg IV (70 kg hasta için) 10 gün
Hafif olgu: Siprofloksasin 2x750 mg po → 2-3 hafta / Doksisisiklin 2 x 100 mg po → 2-3 hafta

Kimlere aminoglikozid verelim:

- Tedavi öncesi uzamış / yaygın sistemik semptomların varlığı
- Sepsis bulgularının varlığı
- Tifoidal tularemi
- Semptomatik pulmoner tularemi
- Yatış gereken olgu

Kimlere Kombine Tedavi:

**Menenjit, Pnömoni,
Endokardit, Sepsis**

Genta

+

**Siprofloksasin
14 – 21 gün**

(tam iyileşme sağlanıncaya dek)

Antibiotics for treatment of tularemia

Drug	Adult dosing	Pediatric dosing
Severe illness¹		
Streptomycin ²	10 mg/kg intramuscularly every 12 hours for 7 to 10 days (maximum daily dose 4 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) ²
Gentamicin ³	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 ²
Mild or moderate illness³		
Doxycycline	100 mg orally twice daily for 14 to 21 days ⁴	Doxycycline is not recommended for treatment of tularemia in children
Clarithromycin ⁵	500 to 750 mg orally twice daily for 10 to 14 days	30 to 40 mg/kg per day orally, divided two doses for 10 to 14 days (maximum daily dose 3 g) ²

¹ For patients with meningitis, intravenous combination therapy is administered with an aminoglycoside plus either ciprofloxacin or doxycycline. The duration of treatment is generally 14 to 21 days, depending on clinical response. Chloramphenicol is an alternative agent to use in combination with an aminoglycoside, but it is not widely available. It is dosed 15 to 25 mg/kg intravenously four times daily for adults and 15 mg/kg intravenously four times daily for children, with a maximum daily dose of 4 g.

² Dosing for streptomycin must be adjusted according to serum concentrations for individuals with renal insufficiency, individuals over age 70 years, and for pediatric patients. Target serum streptomycin concentrations for intramuscular administration are trough < 10 mg/mL and peak up to 20 to 25 mg/mL. For adults patients who are very ill, streptomycin 15 mg/kg every 12 hours may be administered. Streptomycin is more ototoxic than other aminoglycosides and audiologic testing is warranted for situations in which serum concentrations monitoring is warranted. For obese patients, dosing should be determined based on adjusted weight. (Refer to Calculator on Ideal Body Weight [method of Devine] and dosing weight.)

³ Gentamicin is the preferred aminoglycoside for children, and the usual duration of gentamicin therapy in children is 10 days.

⁴ Dosing for gentamicin must be adjusted according to serum concentrations for individuals with renal insufficiency, individuals over age 50 years, and for pediatric patients. For pediatric patients, adjust the dose of gentamicin to maintain a peak serum concentration of at least 5 mg/mL. The adults with normal renal function, once-daily dosing of gentamicin is also acceptable. For obese patients, dosing should be determined based on adjusted weight. (Refer to calculator on ideal body weight [method of Devine] and dosing weight.)

⁵ Trial of oral treatment is reasonable for adult patients who can be managed reliably as outpatients and for hospitalized patients without severe disease. For children with mild or moderate infection, we suggest gentamicin, but oral ciprofloxacin is an appropriate alternative for those with mild illness who are expected to complete the prescribed course of treatment. The duration of gentamicin in children with mild disease may be shortened to 5 to 7 days if there is an adequate clinical response and no complications.

⁶ Doxycycline is administered for a longer duration than other agents because of a higher risk of relapse with shorter courses.

⁷ Levofloxacin has also been used successfully, although there is more clinical experience with clarithromycin, and the optimal dose is uncertain.

References:

1. Devine, DT, Inglesby, TG, Henderson, DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2003; 289:2702.
2. American Academy of Pediatrics. Tularemia. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, Kimberlin DW, Brady RO, et al, eds. 94th ed. Washington, DC: American Academy of Pediatrics, 2015: 648-651.

Gentamisin daha iyi, çünkü:
Yeterli kan düzeylerine daha erken ulaşılır
Vestibüler toksisite riski daha düşük
Günde tek doz verilebiliyor
(renal fonk. N ise)
Çocuklarda daha güvenli

İmkan var ise
**Serum ilaç
düzeyine bakmayı
Unutmayın**

Tigesiklinin *Francisella tularensis* Alttip *holarctica*'ya In Vitro Etkinliği; Doksisisiklin, Siprofloksasin ve Aminoglikozidlerle Karşılaştırılması*

In Vitro Activity of Tigecycline Against *Francisella tularensis* Subsp. *holarctica* in Comparison with Doxycycline, Ciprofloxacin and Aminoglycosides

Ayşegül ULU KILIÇ¹, Selçuk KILIÇ², Bekir ÇELEBİ³, İrfan ŞENCAN³

¹ Erzurum Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.
² Erzurum University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Turkey.
³ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Hastalıkları Araştırma Müdürlüğü, Ankara.
⁴ Public Health Institution of Turkey, Department of Communicable Diseases Research, Ankara, Turkey.
⁵ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
⁶ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, 57. ICAAC Kongresi (9-11 Eylül 2011, Chicago)'nda poster olarak sunulmuştur.

Hafif-orta klinik seyirli olgularda
Siprofloksasin önerilir
Doksisisiklin alternatiftir
 Parenteral tedavi başlanan hastalarda
 klinik yanıt alındıktan sonra oral tedavi
 ile devam edilebilir

Bu çalışmada, *F.tularensis holarctica*'nın sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlara ve tigesikline karşı antimikrobiyal duyarlılığın araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2009-2010 yıllarında lenf aspiratı ve boğaz sürüntü örneklerden izole edilen 14 *F.tularensis holarctica* suşu dahil edilmiştir. Tüm izolatlar biyokimyasal ve moleküler yöntemler ile doğrulanmış; eritromisin duyarlılığına göre biyotiplendirilmişlerdir. Beş antibiyotiğin (tigesiklin, doksisisiklin, streptomisin, gentamisin ve siprofloksasin) minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri glukoz sistein kanlı agar plaklarında E-test yöntemiyle araştırılmış; sonuçlar CLSI önerilerine⁵ göre değerlendirilmiş ve tetrasiklin/doksisisiklin için ≤ 4 mg/L, streptomisin için ≤ 8 mg/L, gentamisin için ≤ 4.0 mg/L ve siprofloksasin için ≤ 0.5 mg/L MİK değerleri duyarlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda test edilen bütün suşlar, tularemi tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bu antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. En düşük MİK değeri streptomisin için (MİK aralığı 0.75-1.5 mg/L), en yüksek MİK değeri ise gentamisin (MİK aralığı 0.094-0.25 mg/L) için saptanmıştır. Doksisisiklinin tüm izolatlara karşı oldukça iyi aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (MİK aralığı 0.125-0.38 mg/L). Tigesiklinin de tüm izolatlara iyi aktivite gösterdiği izlenmiş (MİK aralığı 0.094-0.38 mg/L) ve MİK₅₀ (0.19 mg/L) ile MİK₉₀ (0.25 mg/L) değerleri dikkate alındığında *F.tularensis holarctica* suşlarına doksisisiklinden (MİK₅₀ 0.25 mg/L, MİK₉₀ 0.38 mg/L) daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada siprofloksasinin tüm izolatlara karşı en yüksek aktiviteyi (MİK aralığı 0.008-0.016 mg/L) gösterdiği belirlenmiştir.

Tularemi tedavisinde aminoglikozidler, bakterisidal etkisine bağlı olarak tedavi başarısızlığı ve relapsın nadiren görüldüğü antibiyotiklerdir. Ancak oto- ve nefro-toksik yan etkileri, serum düzeyleri izleminin gerekliliği ve parenteral formülasyonlarının olması özellikle kırsal kesimde ve sınırlı kaynakların olduğu salgın durumlarında kullanımını kısıtlamaktadır^{1,2}. Kinolonlar, bakterisidal aktiviteleri, oral uygulanabilmesi, in vitro aktivitelerinin iyi olması ve ilaç seviyelerinin izlenmesine gerek olmaması nedeniyle son zamanlarda tedavide tercih edilen ilaç grubudur. Bu çalışmada, siprofloksasinin saptanan en düşük MİK değerleri ile tularemi tedavisinde etkin ve tercih edilecek ilaç olabileceği düşünülmektedir^{1,2}. Tetrasiklin ve doksisisiklin, oral uygulanabilmesi, düşük toksisitesi gibi aminoglikozidlere göre birçok avantajının olmasına karşın, bakteristatik etkileri nedeniyle yüksek relaps gözlenmektedir. Tigesiklin, iki önemli tetrasiklin direnç mekanizmasına (ribozomal korunma ve eflüks) karşı geliştirilmiş intravenöz, geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajandır. Komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tigesiklinin FDA (Food and Drug Administration) onaylı endikasyonlarıdır. Ayrıca, akciğer dokusunda serum konsantrasyonunu 2-8 kat aşan düzeylere ulaşması özelliği ile 2009 yılında toplum kökenli bakteriyel pnömoni tedavisinde FDA onayı almıştır^{1,6,7}.

Gebelerde tularemi

- Prematurite ve Fetal kayıp ile sonuçlanabilir

Tedavi:

- *F. tularensis subspecies holarctica* (eritromisine duyarlı ise)
 - **Uzun süreli azitromisin işe yarar**
- Gebeliğin erken döneminde antibiyotik kullanımı
 - Spontan abortus riskinde artış

CASE REPORT

Tularemia during pregnancy: Report of four cases

MURAT YEŞİLYURT¹, SELÇUK KILIÇ², BEKİR ÇELEBİ² & SERDAR GÜL³From the ¹Department of Infectious Diseases, İbrahimîye State Hospital, Etiler/İstanbul; ²National Tularemia Reference Laboratory, Public Health Institution of Turkey, Ankara, and ³Department of Infectious Diseases, Sıgirci State Hospital, Iğdır, Turkey

Abstract

Tularemia during pregnancy is exceedingly rare and has been reported infrequently in Europe. A review of the literature identified only 3 documented cases. Herein we report 4 tularemia cases occurring early in the second and third trimesters, which were successfully managed without any adverse pregnancy outcomes.

Keywords: Tularemia, pregnancy, treatment, Turkey

Gentamisin ve siprofloksasin dört olguda başarıyla kullanılmış
(2. ve 3. trimestir)
Bebekte komplikasyon gözlenmemiş

Table I. Features of 7 cases of tularemia infection in pregnancy reported in the literature (including cases in the present report).

Y/localization	Age	Epidemiology	Clinical form	Week of gestation	Diagnosis	Antimicrobial therapy	Outcome	Case No. [Ref.]
1931, USA	ND	Exposure to rabbits (dressing-cleaning)	Ulceroglandular	~16	Agglutination (1/160)	None ^a	Spontaneous abortion	1 [1]
1935, USA	40	Exposure to rabbits (dressing-cleaning)	Ulceroglandular	~16	Agglutination (1/1280)	None ^a	Premature birth	2 [2]
2008, France ^b	29	Exposure to a tick	Ulceroglandular	ND	IFA, PCR positivity	Doxycycline, josamycin	No complications, healthy infant	3 [3]
2010, Yozgat, Turkey	26	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	18	Agglutination (1/2560), ELISA IgM/IgG	GM and CIP	No complications, healthy infant	4 [PR]
2010, Yozgat, Turkey	31	Exposure to contaminated water	Oropharyngeal and oculoglandular	23	Agglutination (1/1280), ELISA IgM/IgG	GM and CIP	No complications, healthy infant	5 [PR]
2010 Yozgat, Turkey	29	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	27	Agglutination (1/640), ELISA IgM/IgG	GM and CIP	No complications, healthy infant	6 [PR]
2010 Yozgat, Turkey	35	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	30	Agglutination (1/320), ELISA IgM/IgG	GM and CIP	No complications, healthy infant	7 [PR]

IFA, immunofluorescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CIP, ciprofloxacin; GM, gentamicin; ND, not determined; PCR, polymerase chain reaction; PR, present report.

^aBefore the availability of antibiotics.^bImported tick-borne tularemia case from USA.

İmmüdüşkün hastada tularemi

- Tedavi başarısızlığı daha sık
- Relaps riski daha yüksek
- Optimal tedavi bilinmiyor
- Klinik seyir hafif de olsa AG kullanımı önerilir
- Gentamisin, florokinolon, doksisisiklin
 - Tekli veya kombine kullanımlarda başarılı sonuçlar

Relaps Yönetimi

- Tüm rejimlerde görülebilir
- **Tetrasiklinlerde daha sık**
 - Özellikle 14 günden kısa tedavilerde
- **Relaps durumunda aynı tedavi tekrar verilir mi?**
 - Evet. Direnç beklenmiyor
 - Doksisisiklin tekrar verilebilir → ≥ 21 gün
 - **Aminoglikozid veya florokinolon verilebilir**

Odak kontrolü

- Uygun ve etkili tedaviye rağmen lenf nodları süpüre olabilir
- Bu durumda insizyon ve drenaj önerilir
- Pnömonik tularemide ampiyem varsa debridman ve drenaj önerilir

Korunma

- **Su ve gıda güvenliđi**
 - İçme ve kullanma suyu kaynak, kanal, depolarının temizliği, düzenli klorlama
 - Gıdaların kemirgenlerden ve hayvan çıkartılarından korunması
 - Etlerin iyi pişirilmesi
- **Eldiven** kullanımı (özellikle avcılar, ölü/hasta hayvan teması bulunanlar)
 - Ölmüş/avlanmış hayvan derisi yüzülürken eldiven kullanılmalı
- Maruziyet sonrası profilaksi
 - Kene maruziyetinde önerilmiyor
 - Hastaya maruziyette önerilmiyor
 - **Kişiden kişiye bulaşmıyor**
 - **Yüksek riskli** maruziyet
 - **Laboratuvar** kaynaklı maruziyet!
 - **Biyoterörizm** kaynaklı maruziyet!
 - **Siprofloksasin 2 x 500 mg 14 gün**
- **Aşı**
 - Etkin aşı yok

Daha Önce Tularemi geçirenler

- Büyük oranda kalıcı bağışıklık oluşur
- Rekürren enfeksiyon bildirimleri var
- Riskli maruziyet durumunda profilaksi gerekli değil



Tularemi



Tularemi, tavşan ateşi veya avcı hastalığı gibi isimlerle de bilinen, *F. tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır.

F.tularensis'in doğadaki başlıca rezervuarları tavşan, fareler (rodentler) ve kenelerdir. İnsanlara bulaş genellikle bu hayvanlarla temas ve bu hayvanların her türlü atıkları ile kirlettiği sular aracılığıyla oluşmaktadır.

Ülkemizde tularemi ilk olarak 1936 yılında bildirilmiş olup günümüzde Marmara, Batı-Orta Karadeniz, İç Anadolu bölgelerinde daha çok görülmekle birlikte bütün bölgelerde gözlenmektedir. Ülkemizde tularemi çoğunlukla kırsal kesimde ve içme-kullanma sularının yetersiz sanitasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın kuluçka süresi ortalama 3-5 gündür. Hastalık kuluçka süresini takiben ani gelişen yüksek ateş, üşüme-titrete, halsizlik, iştahsızlık gibi semptomlar ile başlar. Mikroorganizmanın vücuda giriş yerine göre farklı klinik tablolar oluşur.

Hastalığın ülkemizde görülen klinik tabloları:

Orofaringeal form: Mikroorganizmanın oral yolla alınmasıyla gelişir. Akut tonsilit ve boyunda lenfadenopati (lenf düğümü şişliği) ile karakterizedir. Ülkemizde bulaşma çoğunlukla su kaynaklıdır ve bununla ilişkili olarak vakaların çoğunluğu orofaringeal form şeklindedir.

Ülseroglandüler form: Mikroorganizmanın vücuda giriş yeri cilttir. Giriş yerinde başlangıçta papüler görünümde sonrasında ülserleşen bir lezyon ortaya çıkar ve bölgesel lenf bezlerinde lenfadenit gelişir.

Oküloglandüler form: Mikroorganizmanın vücuda giriş yeri göz konjunktivasıdır. Konjunktivit ve kulak önündeki bölgede gelişen lenfadenit ile karakterizedir.

Glandüler form: Mikroorganizmanın vücuda giriş yerine ait belirti ve bulgu olmaksızın ortaya çıkan lenfadenit ile karakterizedir.

Hastalığın tanısı laboratuvarında yapılan testler ile konulmaktadır. Tanıda bakteriyolojik kültür, serolojik testler ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

Tularemi tedavisi olan bir hastalıktır, *F. tularensis*'e etkili antibiyotiklerin uygun sürede kullanılması ile tam iyileşme olur. Tanı erken konursa tedavi süresi kısa olur ancak tanı gecikirse hastalık ilerler ve tedavi süresi uzar.

Ülkemizde tularemi çoğunlukla kırsal alanda içme-kullanma sularının yetersiz sanitasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle içme-kullanma sularının usulüne uygun şekilde klorlanması ve depoların bakım ve temizliğinin düzenli yapılması hastalığın büyük ölçüde kontrol altına alınmasını sağlayacaktır.



**TULAREMİ
İNSANDAN İNSANA
BULAŞMAZ**



**KENDİNİZİ VE AİLENİZİ
TULAREMİDEN
KORUYABİLİRSİNİZ**

**KAYNAĞI
BELLİ OLMAYAN
SULARI TÜKETMEYİN!**

**HASTA OLDUĞUNUZU DÜŞÜNÜYORSANIZ
LÜTFEN EN KISA ZAMANDA
BİR SAĞLIK KURULUŞUNA
BAŞYURUNUZ**



TC Sağlık Bakanlığı

www.saglik.gov.tr

[f](#) [t](#) [i](#) [v](#) /SaglikBakanligi



TC Sağlık Bakanlığı

TULAREMİ



Tularemi nedir?

**Tularemiden korunmak için
neler yapılmalıdır?**

TULAREMİ NEDİR?

- Hayvanlardan insanlara bulaşan mikrobiik bir hastalıktır.
- **Tavşan ateşi** veya **avcı hastalığı** olarak da bilinir.
- Fare, sincap, su sıçanı gibi kemirici hayvanlar ve tavşanlar hastalığın asil kaynağıdır.



BELİRTİLERİ NELERDİR?

- Çoğunlukla ani yükselen ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı ve iştahsızlık gibi belirtilerle başlar.
- Bu belirtilere boğaz ağrısı ve kuru öksürük eşlik edebilir.
- Ayrıca karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve kas ağrıları da olabilir.
- Mikrobun vücuda girdiği bölgede kızamıklık, yara, boyunda şişlikler veya göz iltihabı görülebilir.

HASTALIK GENELLİKLE 2 ŞEKİLDE BULAŞIR



Su ve Gıda yolu ile

- ◆ Hasta hayvanların kirlettiği suların içilmesiyle, kullanılmasıyla veya bu sularla temas edilmesiyle
- ◆ Kaynağı belli olmayan veya fiziksel şartları uygun olmayan su depolarından gelen suların ve düzenli kirlenmeyen suların kullanılmasıyla
- ◆ Av hayvanlarına ait etler başta olmak üzere etlerin iyi pişirilmeden tüketilmesiyle
- ◆ Meyve ve sebzelerin uygun şekilde yıkanmadan yenilmesiyle
- ◆ Uygun koşullarda depolanmamış/saklanmamış yiyeceklerin tüketilmesiyle



Deri yolu ile

- Hasta veya ölü hayvanlara çıplak elle temas edilmesiyle
- Mikrobu taşıyan kenelerin vücuda tutunmasıyla veya mikrobu taşıyan sineklerin sakmasıyla
- Av hayvanlarının eldivensiz yüzülmesiyle ve parçalanmasıyla

TULAREMİ HASTALIĞINDAN KORUNABİLİRSİNİZ



TULAREMİDEN KORUNMAK İÇİN NELER YAPILMALIDIR?



- İçme ve kullanma suyu kanalları ile depoları, kirlenmeyi engelleyecek şekilde yapılmalı ve uygun olmayanlar istah edilmelidir.
- ◆ Sular kirlendikten veya kaynatıldıktan sonra içilmeli ve kullanılmalıdır.
- ◆ Doğada kaynağı belli olmayan ve kirlenmeye müsait yerlerdeki sular kesinlikle içilmemelidir ve kullanılmamalıdır.



- Av hayvanlarının derisi yüzülürken ve etleri parçalanırken eldiven kullanılmalıdır.
- Hayvan leşlerine çıplak elle dokunulmamalı, ölen hayvanlar çevreyi kirlenmeyecek şekilde gömülmelidir.
- Yabani veya evcil hayvanla temastan sonra eller mutlaka yıkanmalıdır.
- Kele tutunmasına karşı uygun giysiler giyilmelidir.



- Gıda maddeleri; fare, sıçan gibi kemirici hayvanların ulaşamayacağı şekilde muhafaza edilmelidir.
- Meyve ve sebzeler bol su ile iyice yıkandıktan sonra yenilmelidir.
- Özellikle av hayvanlarına ait etler iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir.

TULAREMİ

Tularemi Nedir?

Tularemi; Dünyada yaygın olarak bulunan bir bakterinin (*Francisella tularensis*) yol açtığı, zoonotik (hayvanlardan insanlara bulaşan) bir hastalıktır.

Hangi Hayvanlar Tularemi İçin Kaynak Teşkil Eder?

Doğada 250'den fazla omurgalı ve omurgasız hayvanda bakteri görülebilmesine karşın özellikle tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz, geyik ve rakun gibi kemirici vahşi hayvanlar kaynak kabul edilmektedir. Keneler ve nadiren sinekler (özellikle hayvanlar arasında bakteri dolaşımında önemli) insanlara bulaşmada rol oynayabilirler.

Hastalık İnsanlara Nasıl Bulaşır?

Bakteri insanlara üç şekilde bulaşmaktadır:

- **Ağız yoluyla:** Ülkemizde en sık bulaşma yolu olan bakteri ile kirlenmiş su ve gıdaların tüketilmesiyle,
- **Cilt yoluyla:** Tularemi mikrobu taşıyan (enfekte) hayvanlara veya bu hayvanların çıkartılarına (idrar, dışkı vs.) temas edilmesiyle, enfekte hayvanların kesilmesi, parçalanması, derisinin yüzülmesiyle veya kene/sinek sokmasıyla,
- **Solunum yoluyla:** Enfekte kemirici hayvanların çıkartılarının (dışkı, idrar, vs.) toz olarak solunmasıyla.

Hastalık Kişiden Kişiye Bulaşır mı?

Kişiden kişiye bulaşma yoktur. Dolayısıyla tularemi hastalarının izolasyonuna da gerek bulunmamaktadır.

Hastalıkta İlgili Riskli Meslekler Nelerdir?

Hastalığın kaynağı olan hayvanlar göz önüne alındığında, kırsal bölgede yaşayanlar, avcılık, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar risk grubu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, özellikle su kaynaklı salgınlarda, kaynağı kullanan herkes risk altındadır.

Hastalığın Belirtileri Nelerdir?

- Hastalığın kuluçka süresi 1-21 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 3-5 gündür. Kuluçka evresini takiben; bakterinin vücuda giriş bölgesine göre belirtiler değişmekle birlikte ateş, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi grip benzeri belirtilerle başlar.
- Bakteri ağız yoluyla alınmışsa; boğaz ağrısı, boğaz şişkinliği ve ağızda yaralarla kendini gösterir. Bu aşamada tedavi edilmezse genellikle boyunda ağırlı lenf bezi şişmesi görülür.
- Enfekte hayvanlarla cilt yoluyla temas edilmişse; ciltte kızamık bir kabartıyı takiben yara oluşur. Genellikle bu temas elle olduğundan koltuk altı lenf bezlerinde ağırlı şişlik meydana gelir.
- Kene/sinek sokması ile bulaşmışsa, yine aynı şekilde yara oluşur ve sokulan yere bağlı olarak bölgesel lenf bezlerinde ağırlı şişlikler görülür.
- Ülkemizde pek görülmeyen bulaş yollarından biri de enfekte kemirici çıkartılarının tozlaşarak solunmasıyla gerçekleşir ki solunum sistemi şikâyetleriyle (öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi) kendini gösterir.

Hastalığın Tedavisi Var mıdır?

Uygun antibiyotiklerle tam şifa sağlanır.

Hastalığın Aşısı Var mıdır?

Genel olarak kullanılan bir aşısı yoktur. Bazı ülkelerde laboratuvar çalışanlarını korumak amacıyla sınırlı olarak kullanılmaktadır.

Hastalıktan Nasıl Korunulur?

Hastalığın bulaş yolları düşünülürse;

- Hasta ya da ölü hayvanlarla ve çıkartılarıyla eldivensiz temas edilmemelidir (kesilmemeli, derileri yüzülmemeli).
- Yaşanılan yerde kemirgen varlığı veya artışı durumunda buna yönelik önlemler alınmalı; su ve gıda kaynakları korunmalıdır.
- Kaynağı belirsiz, uygunsuz ve klorlanmamış sular tüketilmemeli, iyi pişmemiş etler yenmemelidir.



TULAREMİ



TULAREMİ NEDİR?

▪ Tavşan ateşi veya avcı hastalığı olarak da bilinen tularemi; **tavşan, çeşitli kuşlar, sıçan, fare, sincap, kedi, köpek, koyun ve ayı** gibi pek çok hastalık taşıyıcısı hayvanla ve bunların sekresyonları ile temas sonucu bulaşan bir hastalıktır.



▪ Özellikle yabani hayvanların hastalıklı çıkartıları, kanları veya iç organları ile direk temas sonucu gelişir.



TULAREMİ İNSANLARA NASIL BULAŞIR?

- **Hasta hayvanların kirlettiği suların** içilmesi, kullanılması veya bu sularla temas edilmesi,
- Kaynağı belli olmayan veya fiziksel şartları uygun olmayan su depolarından gelen suların ve **düzenli klorlanmayan suların** kullanılması,
- Hasta veya ölü hayvanlara **çıplak elle** temas edilmesi,
- Mikrobu taşıyan kenelerin vücuda tutunması veya sineklerin sokması,



TULAREMİ İNSANLARA NASIL BULAŞIR?

- **Av hayvanlarının eldivensiz yüzülmesi** ve parçalanması,
- Av hayvanlarına ait etler başta olmak üzere, **hayvan etlerinin iyice pişirilmeden tüketilmesi**,
- **Meyve ve sebzelerin uygun şekilde yıkanmadan yenmesi**,
- **Uygun koşullarda depolanmamış/ saklanmamış yiyeceklerin** tüketilmesiyle bulaşmaktadır.

TULAREMİ, İNSANDAN İNSANA BULAŞMAZ!



TULAREMİDEN NASIL KORUNULUR?

- İçme ve kullanma suyu kanalları ile depoları, kirlenmeyi engelleyecek şekilde yapılmalı ve uygun olmayanlar ıslah edilmelidir.
- Sular klorlandıktan veya kaynatıldıktan sonra içilmeli ve kullanılmalıdır.
- Doğada kaynağı belli olmayan ve kirlenmeye müsait yerlerdeki sular kesinlikle içilmemeli ve kullanılmamalıdır.
- Gıda maddeleri, fare, sıçan gibi kemirici hayvanların ulaşamayacağı şekilde muhafaza edilmelidir.



TULAREMİDEN NASIL KORUNULUR?

- Meyve ve sebzeler bol su ile iyice yıkandıktan sonra yenilmelidir.
- Özellikle av hayvanlarına ait etler iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir.
- Av hayvanlarının derisini yüzerken ve etlerini parçalarken eldiven kullanılmalıdır.

TULAREMİ, TEDAVİ EDİLEBİR BİR HASTALIKTIR.

HASTA OLDUĞUNUZU DÜŞÜNÜYORSANIZ, LÜTFEN EN KISA ZAMANDA BİR SAĞLIK KURULUŞUNA BAŞVURUNUZ!

