



Olgularla zoonotik enfeksiyonlar Tularemi



Nevin İnce
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD

Sunum planı

- Olgu
- Tularemi
 - Giriş
 - Epidemiyoloji, güncel veriler
 - Klinik
 - Tanı ve Tedavi
 - Profilaksi



Olgu

- Subat 2018
- 44 yaş,Ev Hanımı
 - Düzce, Gölyaka ilçesi, Yeşilyayla köyü
 - Hayvancılık, seyahat öyküsü yok
 - Köyün depo ve kaynak suyunu kullanıyor
- Ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, boyun sağ tarafında ağrılı şişlik (yaklaşık 20 gündür)
- Dış merkezde ayaktan ve yataklı farklı sağlık kuruluşlarına başvuru öyküsü var



Hastanın izni alınmıştır

Olgu

- Bu şikayetleri ile dış merkez özel bir hastanede Dahiliye ve KBB tarafından takip edilmiş ve hastaya İV ampisilin-sulbaktam 4x1 tedavisi başlanmış,
- Tedaviye yanıt olmaması, ateşinin ve şişliğinin devam etmesi üzerine DÜTF Hastanesi KBB Bölümüne **derin boyun enfeksiyonu** ön tanısı ile sevk edilmiş,
- KBB servisinde yapılan boyun BT ve görüntüleme eşliğinde yapılan İİAB'de hastada abseiform herhangi bir süreçte rastlanmamış, **multipl reaktif LAP** olarak yorumlanmış,
- Hastaya KBB tarafınca cerrahi girişim düşünülmemesi üzerine yatışının 2.gününde servisimize devralındı.

Olgu



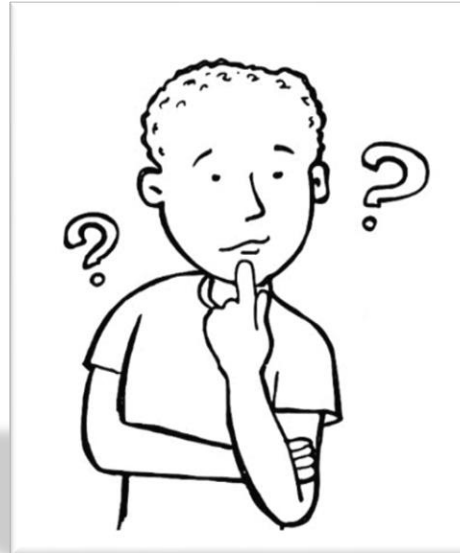
- Fizik muayenesinde;
 - Genel durum iyi, subfebril ateş (37,5'C) mevcut, boynun sağ yanında ağrılı ve sert olan yaklaşık 3x4 cm LAP dışında diğer sistem muayenesi ve sorgusunda herhangi bir özellik yoktu
 - Cilt muayenesinde de döküntü görülmedi
- Özgeçmiş ve soygeçmişte bilinen bir hastalık ve özellik yoktu



Hastanın izni alınmıştır

Olgu

- Hastanın köyünde benzer yakınma ve klinikte olan birkaç kişi olduğunun öğrenilmesi ve daha önce Düzce ilinin farklı ilçelerinde Tularemi vakalarının görülmesi üzerine Tularemi ön tanısı ile tetkikleri istenerek tedavisi planlandı
- Siprofloksasin 2x400 mg IV ve Doksisisiklin 2x100 mg oral olarak başlandı




Kombine tedavi?
Monoterapi?

Olgu



- Tularemi için serum MAT testi gönderildi (7 Şubat 2018)
- Kültür testleri;
 - Boğaz kültüründe AGBHS saptanmadı
 - Tek kan kültüründe MRKNS saptandı
- Brusella tetkikleri negatif
- EBV VCA IGG: Pozitif
- EBV VCA IGM: Negatif
- Hepatit markerları ve anti HIV testi negatif
- TORCH paneli negatif



	<u>İstem Tarihi</u>	<u>Sıra Verilme Tarihi</u>
Hıfzısıhha SERUM (1814588)	07.02.2018 08:50	
Dış Laboratuvar		
Francisella tularensis aglütinasyon testi	1/20 titrede	negatif

Kurum : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU

TC Kimlik No : 06*****52

Dosya / Başvuru No : 400097 / 4185220

Doğum Tarihi : 30.05.1973

Müracaat Tarihi : 06.02.2018 16:54

Cinsiyeti : Kadın

Gönderen Birim : Kbb Servisi[A1/-1]

Servis Sıra No :

Gönderen Doktor : İLHAN ÜNLÜ

UYGULANAN TESTLER	SONUÇ	BİRİM	REFERANS ARALIĞI	AÇIKLAMA	ESKİ SONUÇLAR		
HEMOGRAM (1813552)	<u>İstem Tarihi</u> 06.02.2018 18:16	<u>Sıra Verilme Tarihi</u>	<u>Nümuneye Alın Tarihi</u> 06.02.2018 18:18	<u>Kabul Tarihi</u> 07.02.2018 00:21	<u>Çalışma Tarihi</u> 07.02.2018 00:27	<u>Sonuç Tarihi</u> 07.02.2018 00:27	<u>Onay Tarihi</u> 07.02.2018 00:46
Beckman Coulter LH 780							
Lökosit (WBC)	9,1	10 ³ /uL	3 - 15		6,0 (26.10.2016)-5,3 (12.07.2016)		
Eritrosit (RBC)	4,11	10 ⁶ /uL	2,5 - 5,5		4,68 (26.10.2016)-4,74 (12.07.2016)		
Hemoglobin (HGB)	11,0	g/dL	8 - 17		13,0 (26.10.2016)-13,3 (12.07.2016)		
Hematokrit (HCT)	33,3	%	26 - 50		39,8 (26.10.2016)-40,1 (12.07.2016)		
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	81,1 L	fL	86 - 110		85,0 (26.10.2016)-84,5 (12.07.2016)		
Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)	26,9	pg	26 - 38		27,7 (26.10.2016)-28,0 (12.07.2016)		
Ort. Eritrosit Hemoglobin Kons. (MCHC)	33,1	g/dL	31 - 37		32,6 (26.10.2016)-33,1 (12.07.2016)		
Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	13,3	%	11 - 16		13,7 (26.10.2016)-13,7 (12.07.2016)		
Trombosit (PLT)	368	10 ³ /uL	50 - 500		266 (26.10.2016)-250 (12.07.2016)		
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	8,1 L	fL	9 - 13		8,8 (26.10.2016)-8,5 (12.07.2016)		
Trombosit Platakriti (PCT)	0,297	%	0,17 - 0,35		0,233 (26.10.2016)-0,211 (12.07.2016)		
Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	16,2	%	9 - 17		16,6 (26.10.2016)-16,2 (12.07.2016)		
Lenfosit %	27,5	%	5 - 55		31,5 (26.10.2016)-40,5 (12.07.2016)		
Lenfosit Sayısı	2,49	10 ³ /uL	1 - 3,7		1,90 (26.10.2016)-2,16 (12.07.2016)		
Monosit %	8,7	%	1 - 20		8,3 (26.10.2016)-8,7 (12.07.2016)		
Monosit Sayısı	0,79 H	10 ³ /uL	0 - 0,7		0,50 (26.10.2016)-0,46 (12.07.2016)		
Nötrofil %	63,3	%	45 - 95		56,4 (26.10.2016)-46,6 (12.07.2016)		
Nötrofil Sayısı	5,73	10 ³ /uL	1,5 - 7		3,41 (26.10.2016)-2,49 (12.07.2016)		
Eozinofil %	0,2	%	0 - 6		3,3 (26.10.2016)-3,6 (12.07.2016)		
Eozinofil Sayısı	0,02	10 ³ /uL	0 - 0,4		0,20 (26.10.2016)-0,19 (12.07.2016)		
Bazofil %	0,3 H	%	0 - 0,1		0,5 (26.10.2016)-0,6 (12.07.2016)		
Bazofil Sayısı	0,02	10 ³ /uL	0 - 1		0,03 (26.10.2016)-0,03 (12.07.2016)		
Nefelometre (1813553)	<u>İstem Tarihi</u> 06.02.2018 18:16	<u>Sıra Verilme Tarihi</u>	<u>Nümuneye Alın Tarihi</u> 06.02.2018 18:18	<u>Kabul Tarihi</u> 07.02.2018 00:21	<u>Çalışma Tarihi</u> 07.02.2018 01:29	<u>Sonuç Tarihi</u> 07.02.2018 01:37	<u>Onay Tarihi</u> 07.02.2018 01:48
Beckman Coulter IMMAGE 800							
CRP (Nefelometrik)	6,65 H	mg/dL	0 - 0,8				
Biyo-Hormon (Kan) (1813554)	<u>İstem Tarihi</u> 06.02.2018 18:17	<u>Sıra Verilme Tarihi</u>	<u>Nümuneye Alın Tarihi</u> 06.02.2018 18:18	<u>Kabul Tarihi</u> 07.02.2018 00:19	<u>Çalışma Tarihi</u> 07.02.2018 00:37	<u>Sonuç Tarihi</u> 07.02.2018 00:54	<u>Onay Tarihi</u> 07.02.2018 01:13
Beckman Coulter AU680							
Bilirubin, total	0,46	mg/dL	0,3 - 1,2				
Bilirubin, indirekt	0,280		0 - 1				
Bilirubin, direkt	0,18	mg/dL	0 - 0,2				
AST	39,8 H	U/L	0 - 35				
ALT	46,21 H	U/L	0 - 35				

WBC: 9100 /mm³

NEU: 5700 /mm³

LYM: 2400 /mm³

HGB: 11 g/dl

HCT : % 33

MCV: 81 fl

PLT: 368000 /mm³

CRP: 6,6 mg/dL (0-0,5)

Sedimentasyon : 96 mm/h

AST: 39,8 U/L (0-35)

ALT: 46,2 U/L (0-35)

Tanı : J03-Akut tonsillit
Açıklaması: sağ boyun multipl lap ? enfekte proces ?apse ? malignite ?

TANIYA ULAŞMADA KULLANILAN YÖNTEMLER

MAKROSKOPİ

3 lam gelen İİA'da yaymalar 1 lam MGG, 1 lam PAP, 1 lam HE boyandı.

HİSTOKİMYA

Histokimyasal boyama: PAP, HE

KBB tarafından alınan İİAB;
Granuler zeminde az sayıda lenfosit,
abseleşen inflamatuvar süreç

MİKROSKOPİ

(yayma): Debrilli granüler zeminde az sayıda sağlam lenfosit, çoğu ezilme artefaktına bağlı dejenere lenfositler ve kromatin iplikçileri gözlemlendi.

PATOLOJİK TANI

BENİGN SİTOLOJİ; Sağ boyun, LAP, İİA

YORUM: Sitomorfolojik bulgular öncelikle 'apseleşen bir inflamatuvar süreç' ile uyumludur.

Araş. Gör. **ASLI NALDEMİR**

Prof. Dr. **BİNNUR ÖNAL**

YÜZEYEL USG İNCELENMESİ: 7 Şubat

Klinik verilmeyen hastada hastanın tariflediği alana yapılan bakıda sol posteor servikal üçgende büyüğü 3x1 cm çapında bazılarının hilus ekojenitesi azalmış, korteksi kalınlaşmış oval şekilli ve bazılarının hilus ekojenitesi silinmiş sferik şekilli(patolojik LAP) multipl sayıda lenf nodları izlendi.

YÜZEYEL USG İNCELENMESİ: 14 Şubat

Bilateral servikal vasküler zincir'de büyükleri submandibuler bez posterior komşuluğunda sağda büyüğü 6x13 mm. ebatlı, solda büyüğü 7.5x14.5 mm. ebatlı, hilus ekojeniteleri bulunan oval şekilli birkaç adet lenf nodları izlendi.

Sol posterior servikal üçgende büyüğü 2.5x7 mm. ebatlı benzer özelliklerde birkaç adet lenf nodları izlendi.

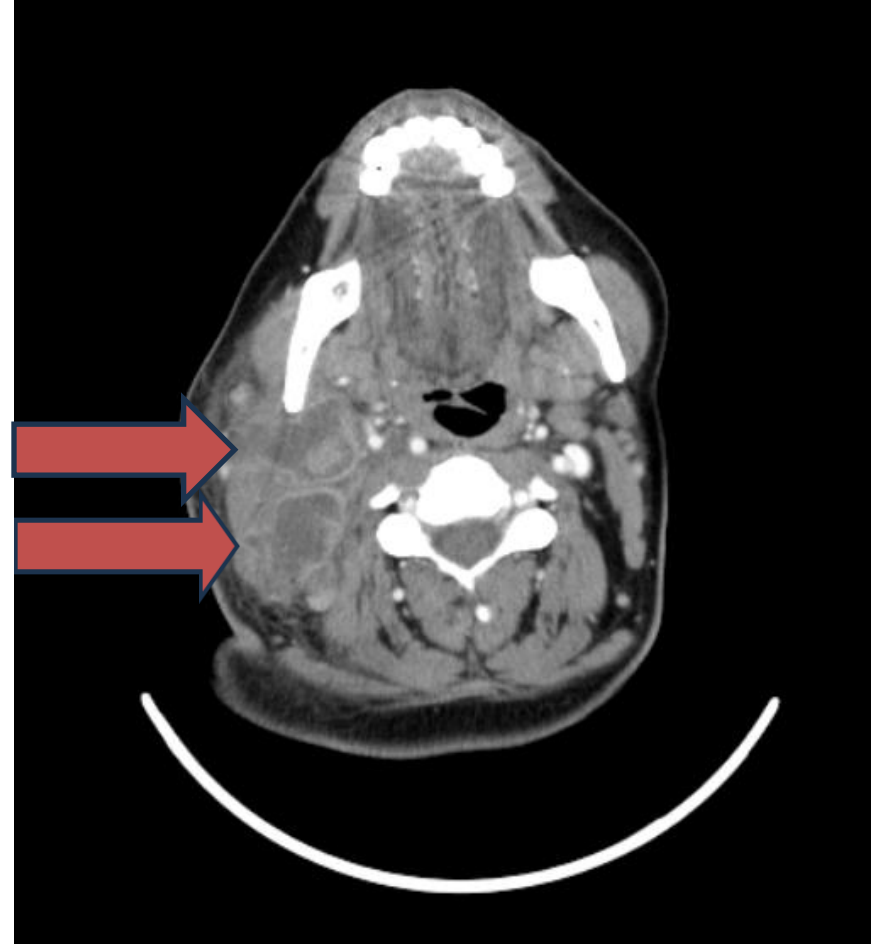
Sağ posterior servikal üçgende yaklaşık 3.5x5.5 cm ebatlarında kistik nekrotik içerikli heterojen hipoekoik görünüm izlendi (patolojik LAP?).

YÜZEYEL USG İNCELENMESİ: 26 Şubat

İstenilen bölgeye yapılan yüzeysel USG'de; sağ posterior servikal bölgede 42x67x72 mm ebatlarında kistik nekrotik alan içeren heterojen hipoekoik görünüm izlendi (patolojik LAP?).

Olgu

- Hastanın yatışının 14.gününde çekilen BT de,
- Sağ servikal zincir boyunca gözlenen **konglomere nekrotik lenf nodlarında boyut açısından progresyon** gözlenmiştir.
- Hastaya **tekrar tekrar** KBB ve girişimsel radyoloji tarafından **abse drenajı işlemleri** uygulandı





Abse direnaji görüntüsü

Olgu

- Yatışının 7.gününde siprofloksasin IV verilen kolda tromboflebit gelişmesi üzerine streptomisin 1 gr IM (2x1) olarak tedavi değişimi yapıldı
- İlk alınan serum örneğinin **iki hafta sonrasında ikinci kez gönderilen Tularemi serum MAT testi 1/640** olarak sonuçlandı
- Hastanın yatışları süresince **subfebril ateş, ağrı ve abse drenaj işlemleri devam** etti
- Yaklaşık 1 ay yatış, 28 gün doksisisiklin, 21 gün streptomisin tedavisi aldı, siprofloksasin oral 2x750 mg ile taburcu edildi.

Giriş

- Gram negatif kokobasil bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalık
- Francis hastalığı, geyik sineği ateşi, tavşan ateşi, yabani tavşan hastalığı, Avcı ateşi ve Ohara hastalığı...
- Klinik belirtileri; enfeksiyona yol açan suşun virülansına, giriş kapısına ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak asemptomatik hastalıktan septik şok ve ölüme kadar değişen farklı tablolar ile karşımıza gelmekte
- Kuzey yarı kürede 30-71 derece enlemleri arasında görülmekte
- Kıtalar arasında farklı alt tür ve klinik olabilmekte

- İlk olarak 1911 yılında
- ABD, Kaliforniya
- Tulare kasabası
- Kemirgenlerden bakteri izole edildi



2004 yılında Zonguldak Bölgesi'nde salgın

ilk Ulusal Tularemi Sempozyumu gerçekleştirildi

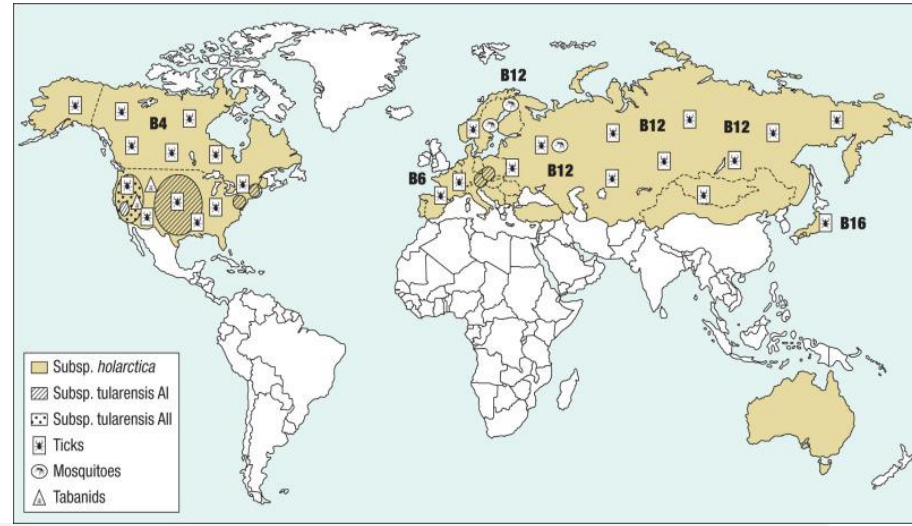
Sağlık Bakanlığı bildirim zorunlu hastalıklar listesine aldı 2005

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

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

Farkındalığın, mikrobiyolojik tanı olanaklarının artmasıyla her bölgeden tularemi olgu bildirimleri

F.tularensis'in alt türleri



- *F. tularensis* alt türü *tularensis* (Tip A, 1 Doğu ve 2 Batı)
ABD'da en yaygın ve en mortal olanı Tip A1 biyovar
- *F. tularensis* alt türü *holarctica* (Tip B)
Dünya çapında, Avrupa ve ülkemizde de en yaygın tür, düşük virulans
- *F. tularensis* alt türü *noncida* ? tartışmalı
- *F. tularensis* alt türü *mediasiatica*
Orta Asyada endemik, insan hastalığı ile bağlantılı değil

Doğadaki başlıca rezervuarları

Kemirgenler

Lagomorflar (tavşanımsılar)

Sivrisinek, geyik sinekleri, keneler, pireler
(Kemirgenler KIŞ) (Kene, sinek YAZ)

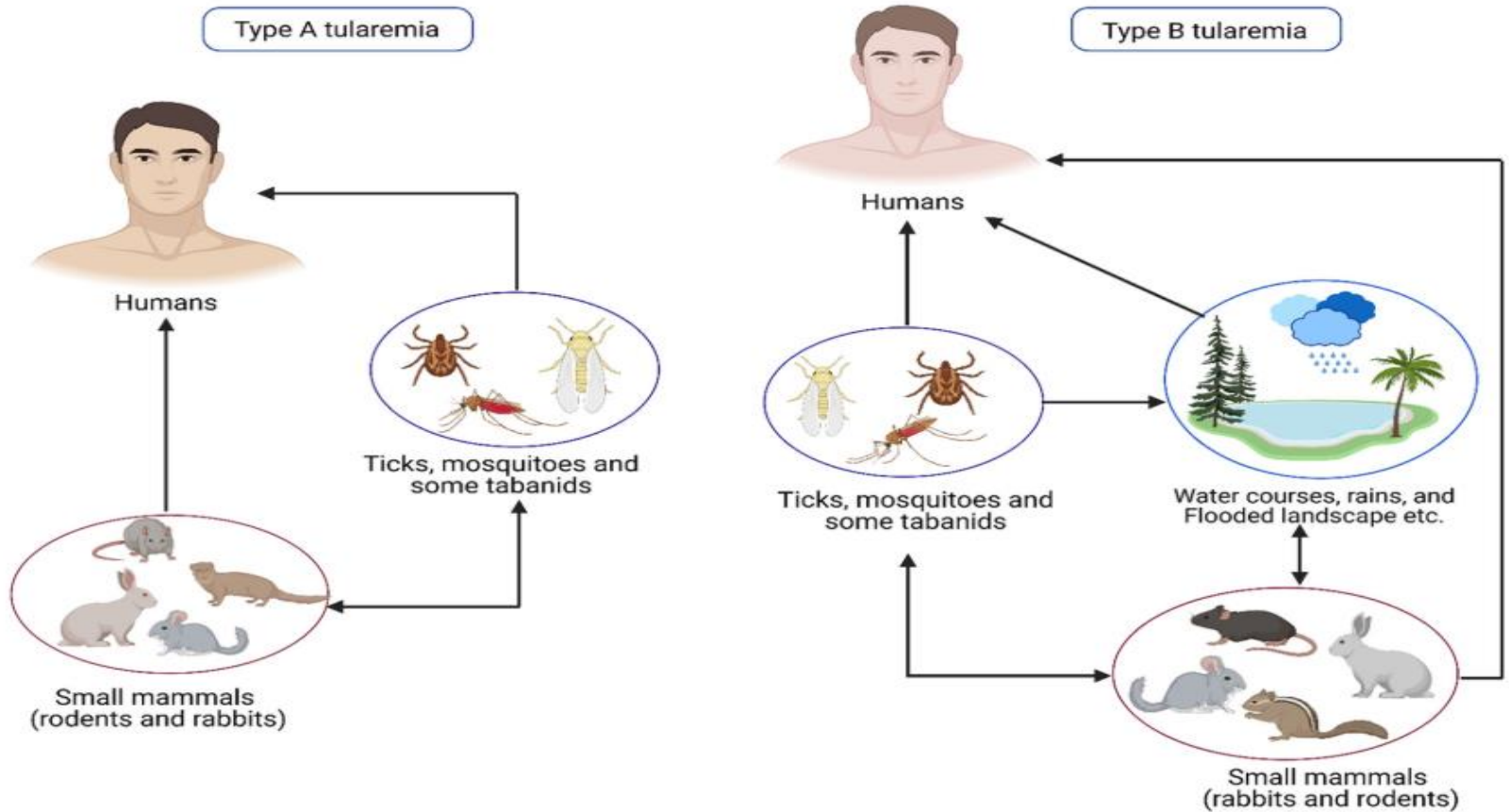


Figure 1. Modes of transmission of tularemia.

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

- Kontamine su ve gıda tüketimi
Oral bulaş için enfeksiyöz doz 10^8 bakteri
- Enfekte hayvanların derisini yüzmek, etini doğramak, yemek, çıkartıları, kanları veya iç organları ile doğrudan temas
- **Deri, konjunktiva ve mukozalar için enfeksiyöz doz: 10 bakteri**
- Kemirgen çıkartısı, tahıl hasatı, çim biçme
- **Solunum yolu ile bulaşta enfeksiyöz doz: 10–50 bakteri**



Doğa koşullarına dayanıklı, soğuğa dirençli









Environmental substrate	Survival time	Comments
Water 	14 weeks 90 days 4 months 3 months 3 weeks	Field samples stored at 7°C ¹⁸⁰ ? ²⁷ At 4-6°C ¹⁹ Tap water At 20-21°C in presence of carcass of a water vole dead from tularemia ¹⁴²
Soil 	14 weeks 30 days 62 days	Mud samples stored at 7°C ²⁵ Humid soil ^{27,181} Mud ²³²
Fodder 	4 months 6 months 133 days	Grain, straw at 4-6°C ²⁵ Dry straw litter ¹⁹ Wheat grain ²⁷
Live ticks 	764 days 701 days 700 days	Virulence maintained within body of <i>Ornithodoros turicata</i> ²⁷ <i>Ornithodoros parkeri</i> ¹⁹ <i>Dermacentor marginatus</i> ²⁵
Animal carcass 	3 to less than 4 weeks At least 20 days 4 + 31 days	General survival in carcass tissues ¹⁸⁰ Hides of water rats that died of tularemia (15-20°C) ¹⁸¹ Urine in bladder of beaver dead of tularemia and storage of that urine at 15-28°C ¹⁸¹
Laboratory culture 	22 years	At 10°C ²⁷ (culture media not reported)
DESTRUCTIVE FACTORS		
Heat 	10 minutes	At 56-58°C ²⁷
Direct sunlight 	3 hours	At 29°C ^{19,27}

Figure 2. Examples of environmental persistence of *Francisella tularensis*^[2].

The title Clinical Infectious Diseases is a registered trademark of the IDSA



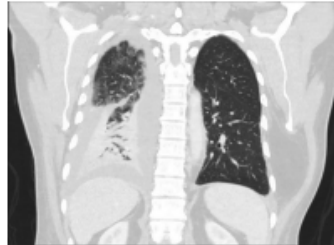
Volume 78, Issue Supplement_1

15 February 2024

Cover image

ISSN 1058-4838

EISSN 1537-6591



On the cover: Chest computed tomography showing right lower lobe pneumonia and moderate-sized pleural effusion. The patient, a man in his 50s, presented with fever, headache, and vomiting, then developed cough and hypoxia. Culture of thoracentesis fluid was positive for *Francisella tularensis*. The patient survived after antibiotic treatment but had a protracted disease course and persistent opacifications on chest imaging.

Credit: Roth K, Chelikam N, Rathore H, et al. (October 17, 2022) An Uncommon Presentation of Pulmonary Tularemia: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 14(10): e30379. doi:10.7759/cureus.30379.

SUPPLEMENT ARTICLES

S1 Tularemia: A Storied History, An Ongoing Threat

Christina A. Nelson and Anders Sjöstedt

S4 Antimicrobial Susceptibility of *Francisella tularensis* Isolates in the United States, 2009–2018

Jamie Choat, John Young, Jeannine M. Petersen, and Elizabeth A. Dietrich

S7 Efficacy of Doxycycline and Ciprofloxacin for Treatment of Pneumonic Tularemia in Cynomolgus Macaques

Mark S. Williams

S15 Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia, 1993–2023

Christina A. Nelson, Jessica Winberg, Taylor D. Bostic, K. Meryl Davis, and Shannon Fleck-Derderian

S29 Tularemia Clinical Manifestations, Antimicrobial Treatment, and Outcomes: An Analysis of US Surveillance Data, 2006–2021

Hung-Jen Wu, Taylor D. Bostic, Kalanthe Horiuchi, Kiersten J. Kugeler, Paul S. Mead, and Christina A. Nelson

S38 Treatment Outcome of Severe Respiratory Type B Tularemia Using Fluoroquinolones

Micael Widerström, Sara Mörtberg, Mattias Magnusson, Peter Fjällström, and Anders F. Johansson

S47 Systematic Review of Tularemia During Pregnancy

Shannon Fleck-Derderian, K. Meryl Davis, Jessica Winberg, Christina A. Nelson, and Dana Meaney-Delman

S55 Neuroinvasive *Francisella tularensis* Infection: Report of 2 Cases and Review of the Literature

Shama Cash-Goldwasser, Amy Beeson, Natalie Marzec, Dora Y. Ho, Catherine A. Hogan, Indre Budvytiene, Niaz Banaei, Donald E. Born, Melanie H. Gephart, Jatinbhai Patel, Elizabeth A. Dietrich, and Christina A. Nelson

S64 Confirmed Case of Longstanding Respiratory *Francisella tularensis holarctica* Infection: Nebraska, 2022

Rachael Birn, Jeff Hamik, Lana Dayne, Justin Frederick, Amanda Bartling, Peter C. Iwen, Adam Wells, and Matthew Donahue

S67 *Francisella tularensis* Bone and Joint Infections: United States, 2004–2023

Amy M. Beeson, Molly Baker, BreeAnna Dell, Hannah Schnitzler, Hanna N. Oltean, Tracy Woodall, Francis Riedo, Amy Schwartz, Jeannine Petersen, Alison F. Hinckley, and Grace E. Marx

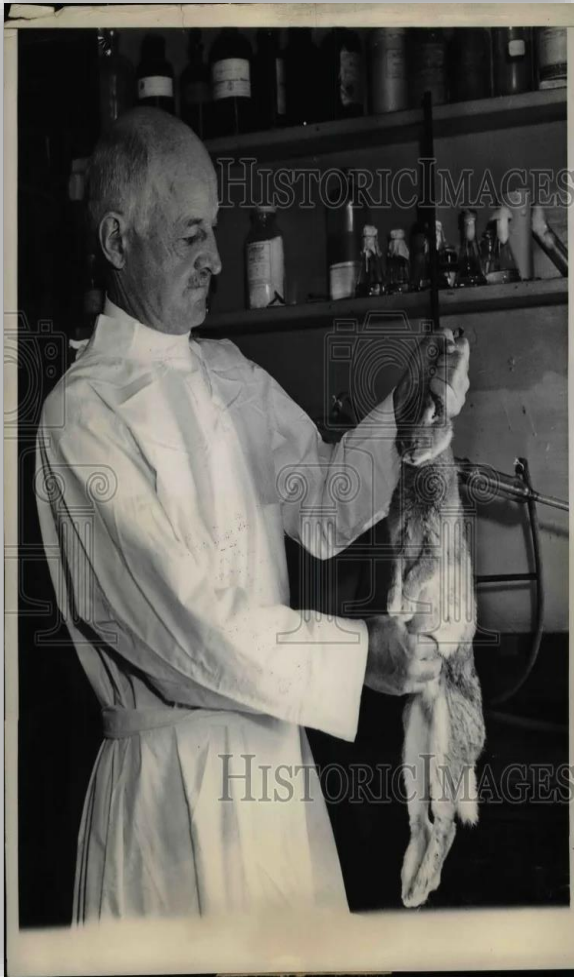
S71 Tularemia From Veterinary Occupational Exposure

Grace E. Marx, Emily Curren, Marisa Olesen, Laura Cronquist, Levi Schlosser, Matthew Nichols, Maria Bye, Andrea Cote, David W. McCormick, and Christina A. Nelson

Tularemia: A Storied History, An Ongoing Threat

Christina A. Nelson¹ and Anders Sjöstedt²

¹Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado, USA; and ²Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Umeå, Sweden



- Oldukça bulaşıcı bir bakteri
- **Dr. Edward Francis, 1919'da otopsi yaptıktan sonra tularemiye yakalandı** ve 5 asistanının tümü, enfekte kemirgenlerle temas yoluyla 2 yıllık bir süre içinde enfekte oldu
- Her ne kadar laboratuvar güvenlik önlemleri son yıllarda iyileştirilmiş ve laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların sayısı azalmış olsa da, *F. tularensis* bulaşıcılığıyla ünlü olmaya devam ediyor

Biyoterörizm

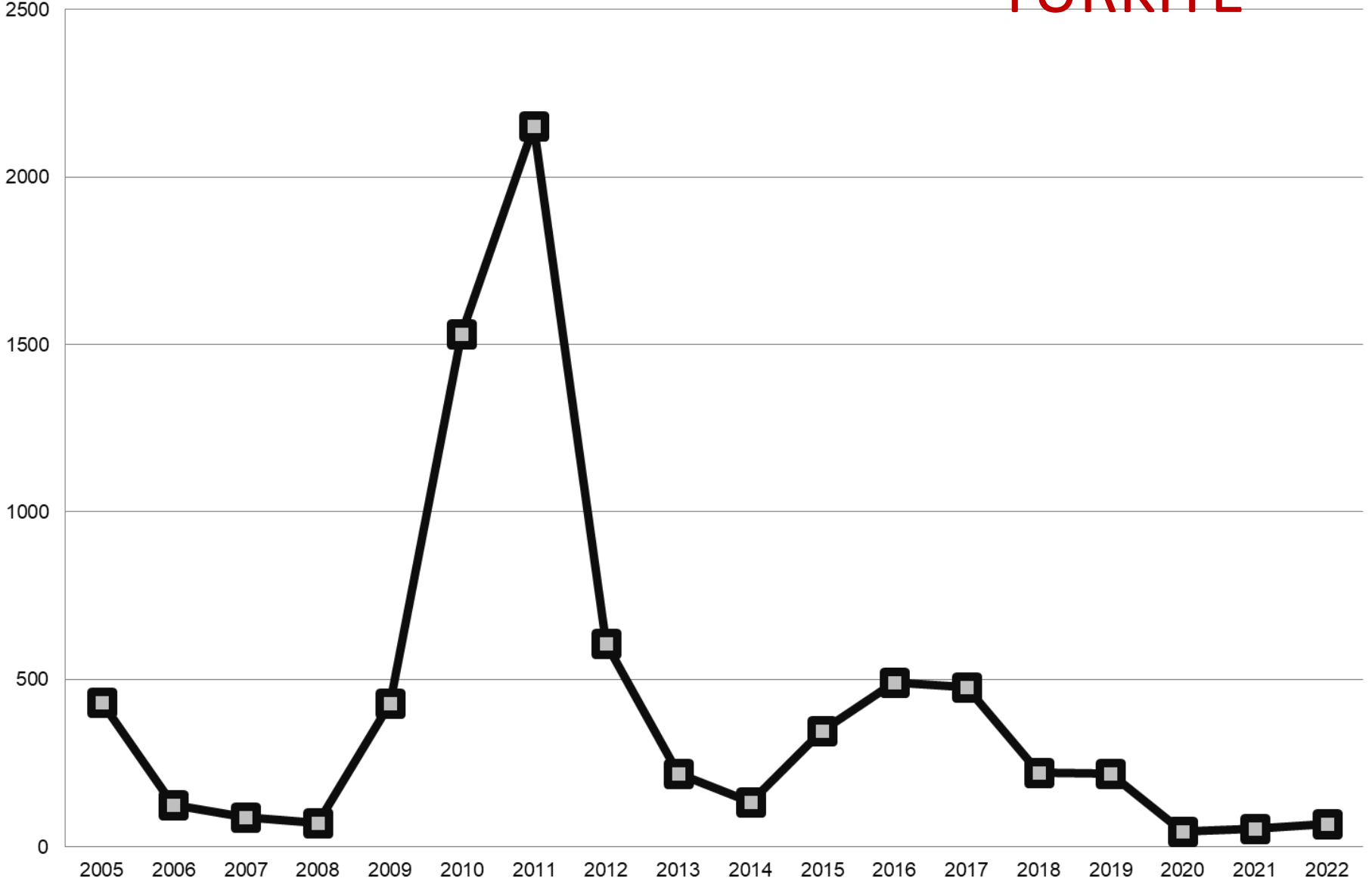
- *F. tularensis*, A kategorisi bir biyoterörizm ajanı (2001 CDC)
 - Az sayıda bakteri ile enfeksiyon gelişebilmesi
 - Yüksek mortalitesi
 - Hava yoluyla yayılma potansiyeli
- ✓ *F. tularensis*, kurutulmuş formda kolayca depolanır, solunması halinde yaşamı tehdit eden enfeksiyona neden olabilir
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, 5 milyon nüfuslu bir metropol bölgesinde **50 kg *F. tularensis*'in** belirli atmosfer ve rüzgar koşulları altında aerosol haline gelmesi, tahminen 250.000 kişinin iş göremez hale gelmesine ve **19.000 kişinin ölümüne** yol açabilir
- ✓ Dahası, bakterilerin dağılımı memelilerde yeni **enzootik rezervuarlar** oluşturabilir ve sonraki salgınlar tetiklenebilir

Dünyada Tularemi

- Amerika Birleşik Devletleri ve Rusya
 - 1920 ve 1960 yılları arasında çok sayıda vaka
 - Son zamanlarda bu ülkelerde yıllık vaka sayısı birkaç yüzü geçmemektedir
 - Çoğu sporadik ve izole vakalar
- Avrupa ülkeleri **son yıllarda daha sık** büyük salgınlar
 - Finlandiya ve İsveç'te tularemi vaka sayısında artış
 - Bu artışların nedenleri belirsiz
- Asya ve Ortadoğu'da, Türkiye, İran, Çin ve Japonya'da endemik
- **Avustralya'da sporadik** vakalar

2005-2022 Vaka Sayıları

TÜRKİYE



Türkiye'de Tularemi-2024*



*Resmi olmayan veriler

Ulceroglandular

Fever
+
Erythematous
papulo-ulcerative
lesion

Tender
lymphadenopathy

Suppuration+/-



Glandular

Regional
lymphadenopathy
single or multiple
nodes (Suppurative)

Most common
presentation among
children

NO evident lesion at
the site of inoculation



Oculoglandular

Splashing infected
material into the eye

Unilateral Symptoms

- Pain
- Photophobia
- Increased tearing

Parinaud's
Oculoglandular Sx.
Conjunctivitis +lymph
nodes on the same side



Pharyngeal

Ingestion of
contaminated food
/water

Small percentage in the
United States

- Exudative pharyngitis
- Tonsillitis
- cervical
lymphadenopathy



Pneumonic

Direct inhalation of
the organism into the
lungs.

More common in
adults. Farmers, sheep
shearers, landscapers

- Fever
- Myalgias
- Nausea
- Chest pain, and
cough



Typhoidal

Systemic febrile
illness without
prominent regional
adenopathy

Affected patients
often have chronic
underlying conditions

- Fever
- Nausea
- Abdominal pain
- Diarrhea
- Sepsis/Shock



Tulareminin klinik belirtileri maruz kalma yoluna göre deęişkenlik gösterir,

inkübasyon periyodu 2-10 gün

Ülseroglanduler Tularemi

Tulareminin en yaygın ve en kolay tanı konulabilen formu

- **Cilt lezyonu ve bununla ilişkili LAP**
- Çocuklarda servikal veya oksipital LAP sık
- Sıklıkla yakın zamanda **bir hayvan teması veya böcek ısırığı**
- Tipik olarak **ateş ve inokülasyon bölgesinde ortasında eskar** bulunan tek, eritemli, papüloülseratif lezyon
- Lenf nodlarının süpürasyonu sık bir komplikasyon



Glanduler Tularemi



Cilt lezyonu olmadan, tek veya birden fazla lenf nodunu tutan hassas bölgesel

LAP

- Sık görülen bir form
- Hayvan teması veya artropod ısırması
- Cilt lezyonu dışında ülseroglandüler hastalık ile benzer klinik özellikler
- Tutulan lenf nodlarında süpürasyon

Okuloglanduler Tularemi



- **Konjunktivaya** etkenin bulaşı ile
- Semptomlar genellikle **tek taraflı**
- Gözde ağrı, fotofobi, gözyaşında artma
- **Preauriküler, postauriküler, servikal veya submandibüler hassas LAP**

Orofarengeal Tularemi

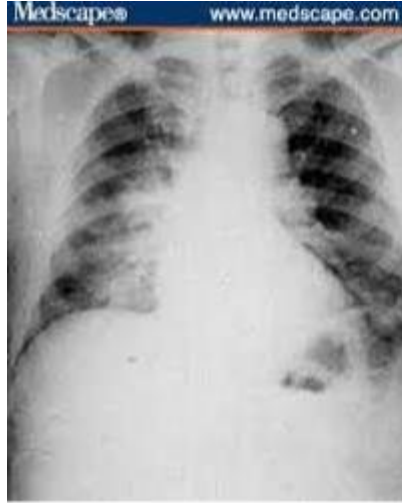


Kontamine su ve besin tüketimi sonucu

- En sık belirtiler ateş, ciddi boğaz ağrısı ve boyunda şişlik
- Fizik muayenede **eksüdatif tonsillit, servikal LAP, faringeal ve tonsiller ülserler**
- Savaşlar ve doğal afetler sırasında epidemiler şeklinde görülebilir

Ülkemizdeki en sık form

Pnomonik Tularemi



Pulmoner tutulumun ön planda olduğu klinik form

- Erişkinlerde daha sık
- *F. tularensis subspecies tularensis*'in etken olduğu vakalar daha ciddi seyreder
- Öksürük, akciğerde infiltrasyon, plevral efüzyon

Tarım ve orman işçileri, hayvancılık yapanlar, laboratuvar çalışanları riskli gruplar

Tifoidal Tularemi

Bölgesel adenopatinin veya diğer tularemi formlarında görülen lokalize belirtilerin bulunmadığı ateşli sistemik hastalık

- Hastalarda genellikle altta yatan hastalıklar var
- Akut sepsisten kronik ateşli hastalığa kadar değişen klinik görünümler
- En önemli semptomlar ateş, titreme, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük, karın ağrısı ve ishal

Tanı

- Öncelikle hastalık akla gelmeli
- Hastalıkla uyumlu klinik belirtileri ve epidemiyolojik risk faktörleri olan hastalarda tularemiden şüphelenilmeli

- ✓ İnokülasyon bölgesi ile ilişkili bölgesel LAP
- ✓ Lokal LAP ile beraber konjonktivit
- ✓ Penisiline cevap vermeyen ve rutin testlerle tanı konulamayan ciddi seyirli farenjit
- ✓ Rutin testlerle tanı konulamayan persistan sistemik ateşli hastalık
- ✓ Standart antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ve rutin testlerle tanı konulamayan toplum kaynaklı pnömoni
- ✓ Akciğer görüntülemelerde nodüler infiltrasyonla beraber plevral efüzyon

**Tularemi
akla gelmeli**

- Bu klinik bulgularla beraber hayvan teması veya böcek ısırığı öyküsü de varsa tularemi olasılığı yüksek

Tanı



- Bakteriyolojik kültür, Altın standart
- Serolojik testler
- Moleküler yöntemler
- **Kültür, biyogüvenlik kabin** gereksinimi
- Tüp veya mikro-pleytlerde yapılan aglütinasyon testlerinde *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorların aranması uygulanması en kolay tanı yöntemidir.
- **MAT en sık kullanılan yöntem**
- Moleküler tanı yöntemlerinde PCR en çok kullanılan hızlı tanı yöntemlerinden biridir

**Serolojik testler, Brusella ve Legionella ile çapraz reaksiyon, yanlış pozitiflik!
Serolojik testler alt türleri tanımlayamaz

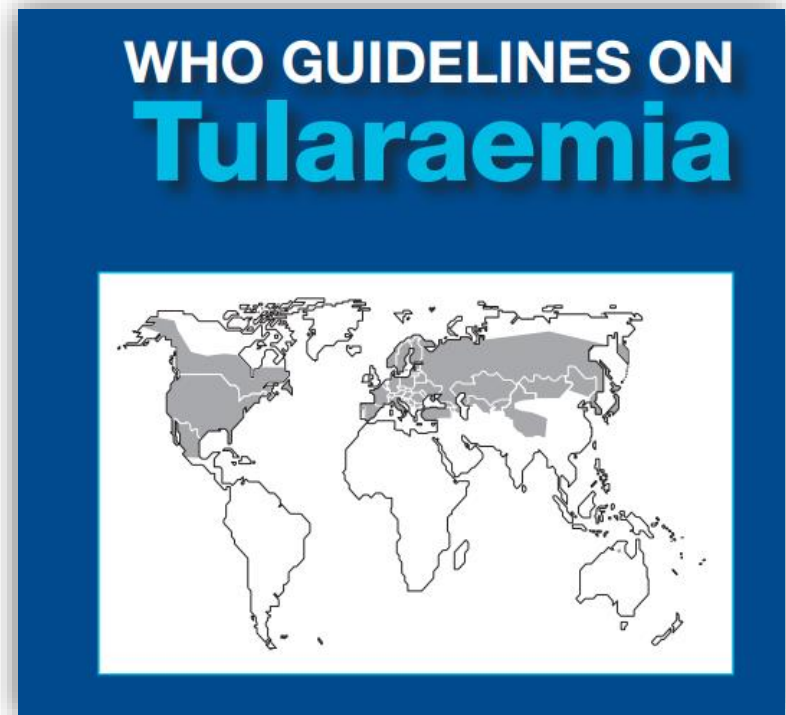
Laboratuvar kriterleri

Klinik örneklerden *F. tularensis* izolasyonu, kültür

Tek serum örneğinde Aglutinasyon/Mikro-aglutinasyon (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 ≥ 4 kat artış saptanması

Klinik örneklerden *F. tularensis* nükleik asidinin saptanması, PCR

Tedavi



Yaş Kategorisi	İlaç	Dozaj	Maksimum	Süre (Gün)
Yetişkinler	Gentamisin	Günlük 5 mg/kg IM veya IV (arzu edilen zirve serum seviyeleri en az 5 mcg/mL olacak şekilde)	Serum ilaç seviyelerini 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	Gentamisin	Günde 3 kez 2,5 mg/kg IM veya IV**	Serum ilaç düzeylerini izleyin ve bir pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışın	10 - 14
	Siprofloksasin*	Günde iki kez 15 mg/kg IV veya PO	Günde 800 mg	10 - 14
	Doksisiklin	Günde iki kez 2,2 mg/kg IV veya PO	Günde iki kez 100 mg IV veya PO	14 - 21

* ABD FDA onaylı bir kullanım değildir ancak tularemi hastalarını tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır.

** Günde bir kez dozlama, bir pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve eczacıya danışılarak düşünülebilir.

NOT: Şiddetli tularemi tedavisinde gentamisin tercih edilir. Böbrek yetmezliğine göre doz ayarlanmalıdır.

NOT: Tularemi menenjit için enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.

Tedavi, hastalığın ağırlığına göre düzenlenir

İlaç	Yetişkin dozajı	Pediyatrik dozaj
Şiddetli hastalık* Aminoglikozidler		
Streptomisin ¶	7 ila 10 gün boyunca her 12 saatte bir kas içinden 10 mg/kg (maksimum günlük doz 2 g)	Kas içi olarak günde 30 ila 40 mg/kg, 7 ila 10 gün boyunca her 12 saatte bir bölünmüş dozlar halinde (maksimum günlük doz 2 g) ^Δ
Gentamisin ◇	Günde 5 mg/kg intramüsküler veya intravenöz olarak, 7 ila 10 gün boyunca her 8 saatte bir bölünür	Günde 5 mg/kg intramüsküler veya intravenöz olarak, 7 ila 10 gün boyunca her 8 veya 12 saatte bir bölünür ^Δ
Hafif veya orta derecede hastalık [§]		
Doksisiklin	14 ila 21 gün boyunca günde iki kez ağızdan 100 mg [¥]	Çocuklarda tularemi tedavisinde doksisiklin önerilmemektedir.
Siprofloksasin ‡	10 ila 14 gün boyunca günde iki kez ağızdan 500 ila 750 mg	20 ila 40 mg/kg/gün, oral olarak 10 ila 14 gün boyunca iki doza bölünmüştür (maksimum günlük doz 1 g) [§]

DSÖ (2)	Erişkin	Gentamisin (gebeler için bir seçenek)	5 mg/kg/gün İM veya IV, 2 doza bölünerek	VY (gebeler için süre ayarlanmalıdır)
		Streptomisin	2x1 gr/gün İM	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
	Çocuk	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
		Siprofloksasin	30 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek (maksimum doz 1 gr/gün) PO	En az 10 gün
BICHAT (55)	VY	Streptomisin	VY	10 gün
		Gentamisin	VY	10 gün
		Kinolon (alternatif)	VY	10-14 gün
		Doksisiklin	2x100 mg/gün PO	15-21 gün
	Ağır olgu	Aminoglikozid + fluorokinolon		

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

Tularemiye etkisiz antibiyotikler

- Beta laktam antibiyotikler.. (penisilinler, karbapenemler, sefalosporinler)
- Makrolidler
- Sulfonamidler



Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia, 1993–2023

Christina A. Nelson,¹ Jessica Winberg,² Taylor D. Bostic,^{1,3} K. Meryl Davis,⁴ and Shannon Fleck-Derderian¹

¹Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado, USA; ²Alaka'ina Foundation, Contracting Agency for Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado, USA; ³Oak Ridge Institute of Science and Education, Centers for Disease Control and Prevention Fellowship Program, Oak Ridge, Tennessee, USA; and ⁴Gilstrap Obstetrics and Gynecology Fellow, CDC Foundation, Atlanta, Georgia, USA

Background. *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia, is endemic throughout the Northern Hemisphere and requires as few as 10 organisms to cause disease, making this potential bioterrorism agent one of the most infectious bacterial pathogens known. Aminoglycosides, tetracyclines, and, more recently, fluoroquinolones are used for treatment of tularemia.

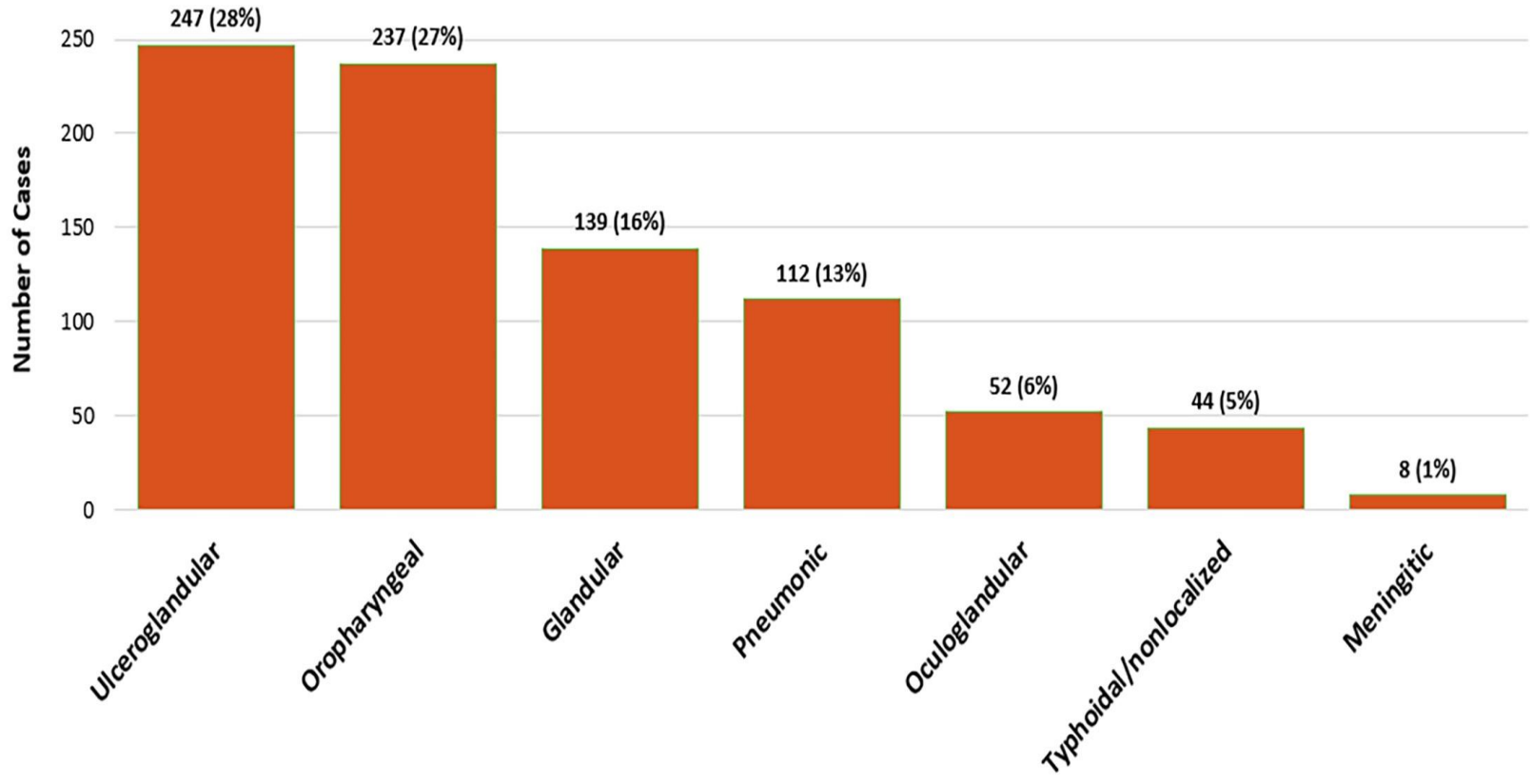
- 8878 yayın, 1993-2023'e kadar **870 vakayı** anlatan 410 makale
- **35 ülkeden** vaka bildirildi; yarısından fazlası ABD, Türkiye veya İspanya

criteria. Cases were reported from 35 countries; more than half were from the United States, Turkey, or Spain. The most common clinical forms were ulceroglandular, oropharyngeal, glandular, and pneumonic disease. Among patients treated with aminoglycosides (n = 452 [52%]), fluoroquinolones (n = 339 [39%]), or tetracyclines (n = 419 [48%]), the fatality rate was 0.7%, 0.9%, and 1.2%, respectively. Patients with pneumonic disease who received ciprofloxacin had no fatalities and the lowest rates of thoracentesis/pleural effusion drainage and intubation compared to those who received aminoglycosides and tetracyclines.

Conclusions. Aminoglycosides, fluoroquinolones, and tetracyclines are effective antimicrobials for treatment of tularemia, regardless of clinical manifestation. For pneumonic disease specifically, ciprofloxacin may have slight advantages compared to other antimicrobials.

Keywords. tularemia; *Francisella tularensis*; aminoglycosides; fluoroquinolones; tetracyclines.

Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia, 1993–2023



inical
1e

- En sık görülen klinik formlar ülseroglandüler, orofaringeal, glandüler ve pnömonik hastalık

Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia, 1993–2023

- Hastalar arasında en sık görülen komplikasyon **spontan lenf nodu süpürasyonu** ve ateş, çocuklarda ise en sık ateş tekrarı
- **Tifoid formda en yüksek mortalite**
- En sık kullanılan antibiyotik;
 - %52 aminoglikozidler (%50,7 streptomisin, %49,3 gentamisin)
 - %39 kinolonlar
- Aminoglikozidler ve florokinolonların tularemi tedavisinde etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcut
- **Tetrasiklinler de etkilidir ancak biraz daha yüksek ölüm oranları ve ateşin tekrarlaması ile ilişkilendirilmiş**
- Siprofloksasinin pnömonik hastalıkların tedavisinde diğer antimikrobiyallere göre avantajları olabilir

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, O. Ural⁹, G. Yilmaz¹¹, S. Erdinc¹⁰, S. Nayman-Alpat¹², E. Sehmen¹³, C. Kader¹⁴, N. Sari¹⁵, A. Engin⁵, G. Cicek-Senturk⁷, G. Ertem-Tuncer¹⁰, G. Gulen⁷, F. Duygu¹⁶, A. Ogutlu¹⁷, E. Ayaslioglu¹⁸, A. Karadenizli¹⁹, M. Meric²⁰, M. Ulug²¹, C. Ataman-Hatipoglu²², F. Sirmatel⁵, S. Cesur¹⁰, S. Comoglu²², A. Kadanali²², A. Karakas²³, A. Asan²⁴, I. Gonen²⁵, Y. Kurtoglu-Gul¹⁰, N. Altin⁷, S. Ozkanli²⁶, F. Yilmaz-Karadag²⁷, M. Cabalak²⁸, S. Gencer²⁹, A. Umut Pekok³⁰, D. Yildirim³¹, D. Seyman³², B. Teker³³, H. Yilmaz³⁴, K. Yasar³⁵, I. Inanc Balkan³⁶, H. Turan³⁷, M. Uguz³⁸, S. Kilic³⁹, Y. Akkoyunlu⁴⁰, S. Kaya⁴¹, A. Erdem²⁶, A. Inan², Y. Cag²⁹, S. Bolukcu², A. Ulu-Kilic⁴², N. Ozgunes²⁷, L. Gorenek¹, A. Batirel²⁹ and C. Agalar⁴³

Çok merkezli, **1034** Tularemi

- **Oropharyngeal** (%85.3),
- Glandular (%13.1)
- Okuloglandular (%10.1)

%95.5'inde LAP

- **%58 servikal**
- %39 submandibuler
- %5 preauricular

Ort semptom süresi **26.8±37.5** gün
(1-135)

- 713 hasta monoterapi
- 299 hasta kombine terapi

%48 hastada antibiyotiğe rağmen başarısızlık

- **%86'sında lenf nodu süpürasyonu**

%50 hastada iğne ile aspirasyon

%12 hastada insizyon ve direnaj

%3 hastada lenf nodu eksizyonu

%2 hastada relaps (24 hasta)

Tularemi tedavisinde başarısızlık bulguları

- Semptomların devam etmesi ya da tekrar ortaya çıkması
- Lenfadenopati varlığında;
 - Lenf nodunda büyüme
 - Yeni lenfadenopatilerin ortaya çıkması
 - Klinik semptomlarla birlikte akut faz reaktanlarında yükselme

Tarnvik A, Berglund L. Tularemia. Eur Respir J 2003

Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. 2011;1:2-10

Tedavi başarısızlığı için risk faktörleri

TABLE 5. Univariate and multivariate analysis of risk factors for therapeutic failure and prolonged recovery period

a. Univariate analysis of risk factors

Risk factors	Therapeutic failure n=55 (%)	Therapeutic success n=90 (%)	p value	Recovery period		p value
				≤30 days n=71 (%)	>30 days n=74 (%)	
Age ^a	37±18 (1-74)	38±18 (1-81)	0.494	33±19 (1-81)	34±19 (1-75)	0.391
Sex			0.572	43 (61)	43 (58)	0.528
female	31 (56)	55 (61)		28 (39)	31 (41)	
male	24 (44)	35 (39)				
Underlying disease			0.911	7 (10)	4 (5)	0.311
yes	4 (73)	7 (8)		64 (90)	70 (95)	
no	51(27)	83 (92)				
Treatment delay			0.0001	48 (68)	29 (39)	0.001
≤14 days	10 (18)	67 (74)		23 (32)	45 (61)	
>14 days	45 (82)	23 (26)				
Groups of antibiotics ^{b,c}			0.048	21 (30)	23 (31)	0.868
Aminoglycoside	14 (25)	30 (33)		25 (35)	28 (38)	
Tetracycline	27 (49)	26 (29)		25 (35)	23 (31)	
Quinolone	14 (25)	34 (38)				

b. Multivariate analysis of risk factors

Significant risk factor	Therapeutic failure		Recovery period			
	p value	Odds ratio	95% Confidence interval	p value	Odds ratio	95% Confidence interval
Treatment delay (>14 days)	0.0001	13.10	5.69-30.15	0.001	3.23	1.63-6.40

^a Median age±standard deviation (min-max).

^b Groups of antibiotics: Aminoglycoside group (gentamicin and streptomycin), tetracycline group (doxycycline), quinolone group (ciprofloxacin and moxifloxacin).

^c Tetracycline group showed higher frequency of failure compared to aminoglycoside (p=0.045) and quinolone (p=0.021) groups. Therapeutic failure rate of the quinolone group was found to be equal to that of the aminoglycoside group (p=0.480).

Lojistik regresyon analizi kullanılarak terapötik başarısızlık için istatistiksel olarak anlamlı tek risk faktörü olarak **14 günden fazla tedavi gecikmesi** bulundu

- Tedavi başarısızlığını 13 kat
- İyileşme süresini 3 kat uzatmaktadır.

Cerrahi tedavi



- Cerrahi tedaviler, lenf nodlarının drenajı ve ampiyemler için göğüs tüpü drenajı ile sınırlıdır.
- Antibiyotik tedavisinin mümkün olduğunda cerrahi drenaj ile birleştirilmesinin daha az tedavi başarısızlığı ile sonlandığı bildirilmiştir.
- Cerrahi tedavi:
 - Daha hızlı klinik yanıt
 - Lenf nodunun spontan süpürasyonunun önlenmesi
 - Skar oluşumunun engellenmesi
- Enfeksiyonun ilk haftasında cerrahi müdahaleden kaçınılmalı !!!!



Temas Sonrası Profilaksi Önerileri

- Laboratuvar 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.

- Kene ısırması veya Tularemi hastası ile temas durumunda profilaksiye gerek yok
- Lisanslı aşısı yok

*Florokinolon enfeksiyondan 72 saat sonraya kadar ertelendiğinde bile etkili

**Doksisisiklinin 24 saatten fazla geciktirilirse etkisiz

19 MAYIS ATATÜRK'Ü ANMA
GENÇLİK VE SPOR
BAYRAMINIZ KUTLU OLSUN!

K. Atatürk

