

Türkiye'de Tularemi Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Pınar Kıran¹, Yasemin Nadir², Buğra Taygun Gülle¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Epidemiyoloji Bilim Dalı, İzmir

²Sağlık Bilimler Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Giriş

- Tularemi, kuzey yarım kürenin bir çok ülkesinden sporadik veya epidemiler halinde rapor edilmektedir.
- Son yıllarda iklim değişikliklerine paralel olarak rezervuar ve vektör popülasyonu, savaş ve göçler nedeniyle uygun olmayan yaşam koşullarına bağlı olarak dünyada tularemi epidemiyolojisi belirgin bir şekilde değişmiş, vaka sayılarında önemli artışlar izlenmiştir.
- Hastalığın yeterince tanınmaması, bildirim eksikliği nedeniyle dünyada tularemi insidansı tam olarak bilinmemektedir
- Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışması zoonotik bakteriyel hastalıklardan tulareminin Türkiye’de, farklı bölge ve gruplarda seroprevalansını belirlemek için yapılmıştır.

Method

- MEDLINE (PubMed), ULAKBİM TR Dizin, TürkMedline (Ulusal Sağlık Bilimleri-Sürelî Yayınlar Veritabanı) ve YÖKSİS veri tabanında (Yükseköğretim Kurulu Bilgi Sistemi) Ocak 2024'e kadar arama

- **MEDLINE Arama stratejisi:**

("tularaemia"[All Fields] OR "tularemia"[MeSH Terms] OR "tularemia"[All Fields] OR ("francisella tularensis"[MeSH Terms] OR ("francisella"[All Fields] AND "tularensis"[All Fields]) OR "francisella tularensis"[All Fields])) AND ("turkey"[MeSH Terms] OR "turkey"[All Fields] OR "turkey s"[All Fields] OR "turkeys"[MeSH Terms] OR "turkeys"[All Fields] OR ("turkey"[MeSH Terms] OR "turkey"[All Fields] OR "turkiye"[All Fields]) OR "turkish"[All Fields])

Method

- **Dahil etme kriterleri:**

- Çalışmanın Türkiye'de yapılması
- İnsanlarda yapılmış olması
- Seroprevalans verisi

- **Hariç tutma kriterleri:**

- Çalışma popülasyonunu tanımlamayan araştırmalar
- Türkçe ve İngilizce dışında yazılan çalışmalar

Method

- **Bias risk değerlendirme için kullanılan araç:**
 - Joanna Briggs Institute critical assessment tool for prevalence studies
 - Değerlendirenler B.T.G. ve P.K. (anlaşmazlıklarda Y.N. görüşü alındı)
- **Yayın yanlılığı:**
 - Funnel plot
 - 'trim and fill method'

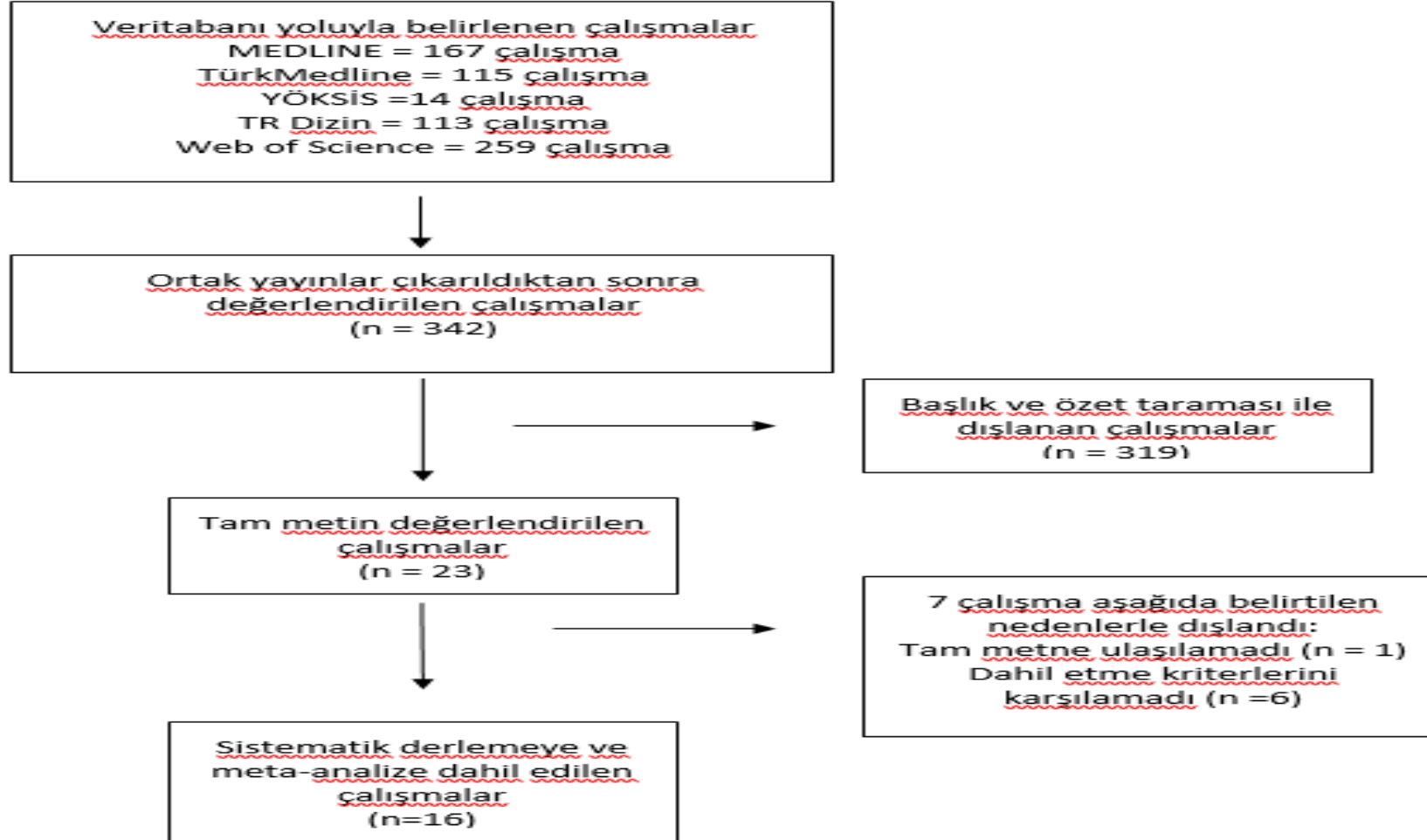
Method

- $SH = \sqrt{p \cdot (1-p) / n}$
- Random effect model
- DerSimonian and Laird method
- Seropozitivite 0 olan çalışmaların meta-analize dahil edilmesi için Cochran tarafından önerilen 0.5 düzeltmesi
- Heterojenite
 - Cochran Q ki-kare test
 - I^2 değeri

Method

- **Alt grup analizleri**
 - Riskli meslek grupları (avcı, çiftçi, kasap, veteriner)
 - Kırsal alanda yaşam
 - Çalışmaların salgın veya salgın olmayan dönemde yapılması
- **Meta-regresyon analizi ve Bubble plot**
 - Yıllara göre seroprevalansın değişimi
- **PROSPERO kayıt no: CRD42024507527**
- SPSS 29.0

Bulgular- PRISMA Akış Şeması



Dahil Edilen Araştırmalar

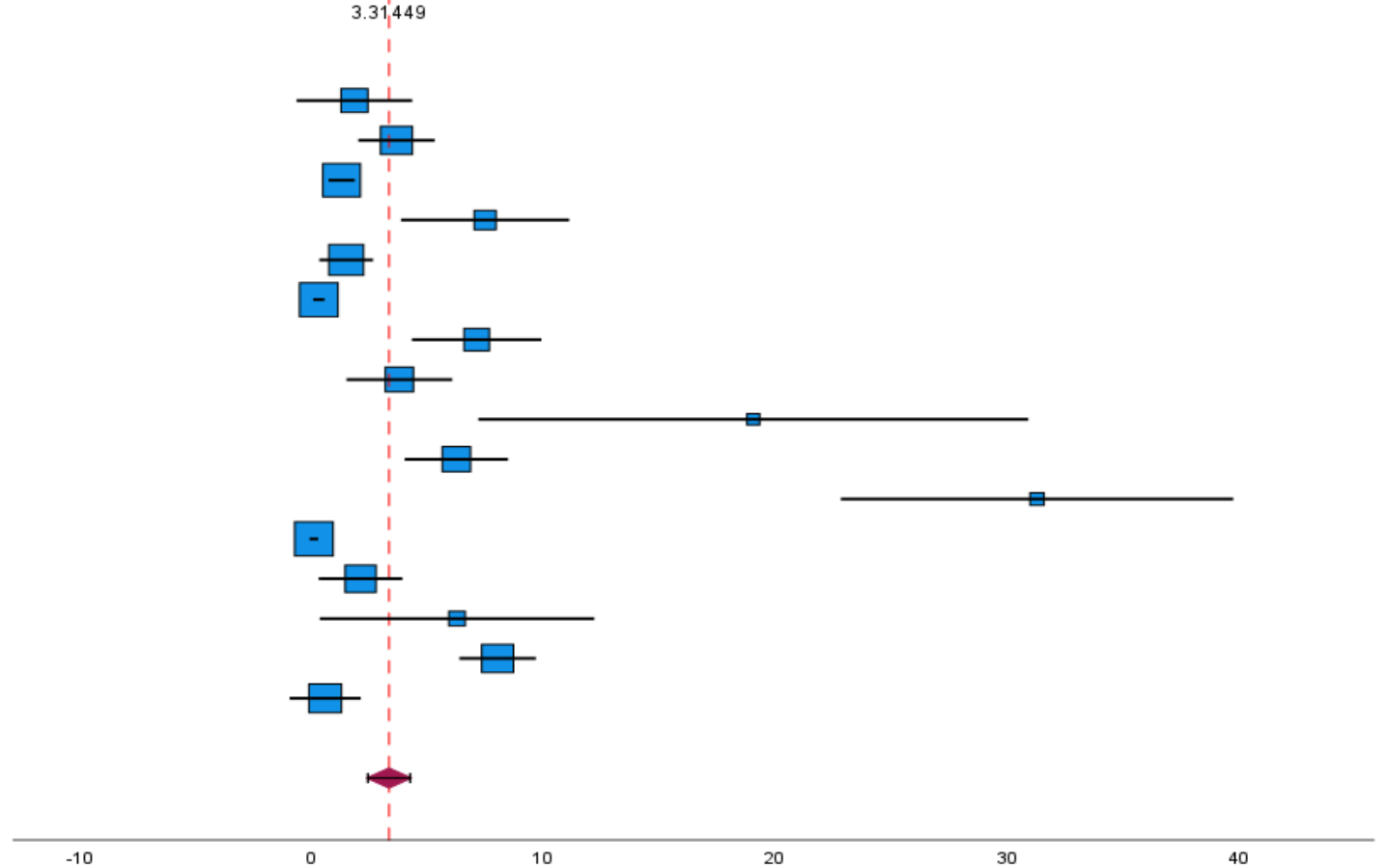
Çalışma	Çalışma periyodu	řehir	Örneklem Büyüklüğü	Seropozitivite	Katılımcıların Özellikleri	Tanı Yöntemi	JBİ Skoru
Gürcan, 2006	2005	Edirne	266	10 (%3.76)	Kırsal alan, salgın dönemi	MAT	6
Dedeoğlu-Kılınç, 2007	2006	Edirne, Kırklareli, Tekirdađ	1782	5 (%0.28)	Kırsal alan, yař ort 46 (6-92); 1213 (%68.1) erkek	MAT	6
Tatman-Otkun, 2011	2009	Çanakkale	115	36 (%31.3)	Kırsal alan, salgın dönemi, yaş ort 36.5 (0-76); 60 (%52.2) erkek	TAT	4
Yazgı, 2011		Erzurum	240	5 (%2.08)	Kırsal alan, 16-77 yaş arası; 134 (%55.8) erkek	LAT, ELISA, MAT	3
Yeşilyurt, 2012	2010	Yozgat	64	4 (%6.25)	Avcı, yař ort 42.7 (18-67)	MAT, ELISA	5
Gürcan, 2012	2010	Tekirdađ	42	8 (%19.05)	Kırsal alan, salgın dönemi, 12 (%28.5) erkek	MAT, PCR	5
Yılmaz, 2014	2014	Yozgat	1037	83 (%8)	Kırsal (%28.4) ve kentsel alan, 442 (%42.6) erkek,	ELISA, IFA	6
Bayram, 2015	2012	Van	495	18 (%3.64)	Kırsal alan, 18-93 yaş aralığı, 152 (%30.7) erkek	MAT	4
Çetinkol, 2016	2012	Ordu	90	0	Riskli meslek grupları, 76 (%84.4) erkek	MAT	4
Büyük, 2016		Kars	201	15 (%7.46)	Riskli meslek grupları	MAT, ELISA	3
Gazi, 2016	2012	Manisa	324	23 (%7.1)	Kırsal alan, ort yař 49.2±16.8; 156 (%48.1) erkek	ELISA	7
Bayar, 2018		Elazığ	110	2 (%1.82)	Riskli meslek grubu (%54.5'i avcı)	MAT	3
Özgen-Özdemir, 2019	2006	Sivas, Tokat	450	28 (%6.2)	360 (%80) kırsal alan	ELISA	3
Uğur, 2019	2016	Kırklareli	746	0	Kırsal alan	MAT	5
Bozdağ, 2020	2015	Diyarbakır	1503	19 (%1.3)	Ort yař 32.2 (18-65); 1410 (%93.8) erkek	MAT	4
Davarcı, 2023	2021	Manisa, Uřak, Kütahya	410	6 (%1.46)	Kırsal alan, 226 (%55.1) erkek; ort yař 43.7±20.7	MAT	6

MAT: Mikroaglutinasyon testi, TAT: Tüp Aglutinasyon Testi, LAT: Lam aglutinasyon testi

Forest Plot

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- ┌ Estimated overall confidence interval
- | Confidence interval of effect size
- Overall effect size value

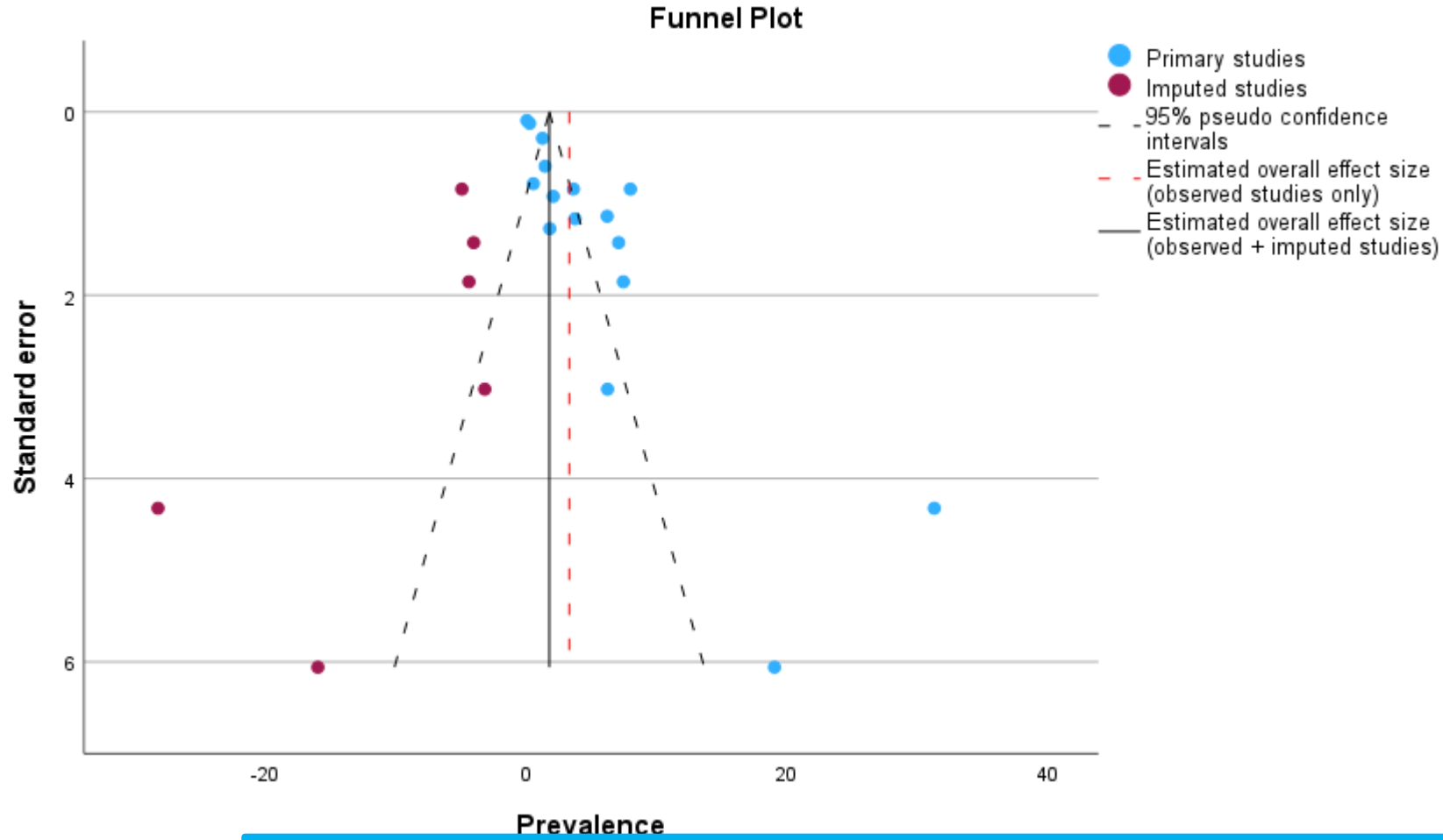
ID	Effect Size	Lower	Upper	Weight	Weight (%)
Bayar 2018	1.82	-0.68	4.31	0.27	5.77
Bayram 2015	3.64	1.99	5.29	0.35	7.63
Bozdağ 2022	1.26	0.70	1.83	0.45	9.77
Büyük 2016	7.46	3.83	11.10	0.18	3.90
Davarcı 2023	1.46	0.30	2.63	0.40	8.72
Dedeoğlu-Kılınç 2007	0.28	0.03	0.53	0.46	10.07
Gazi 2016	7.10	4.30	9.90	0.24	5.20
Gürcan 2006	3.76	1.47	6.05	0.29	6.21
Gürcan 2012	19.05	7.17	30.92	0.03	0.56
Özgen-Özdemir 2019	6.22	3.99	8.45	0.29	6.32
Tatman-Ötkün 2011	31.30	22.83	39.78	0.05	1.04
Uğur 2019	0.07	-0.12	0.25	0.46	10.10
Yazgı 2011	2.08	0.28	3.89	0.33	7.27
Yeşilyurt 2012	6.25	0.32	12.18	0.09	1.93
Yılmaz 2014	8.00	6.35	9.66	0.35	7.62
Çetinkol 2016	0.56	-0.98	2.09	0.36	7.89
Overall	3.31	2.40	4.23		



Model: Random-effects model

Heterogeneity: Tau-squared = 2.14, I-squared = 17.44, H-squared = 0.94

7875 kişinin dahil edildiği 16 çalışmanın meta-analizinde Türkiye’de tularemi seroprevalansı %3.31 (%95 GA: 2.40-4.23, $I^2 = %94.3$) olarak saptandı



Funnel plot ile yayın yanlılığı tespit edilmesi üzerine 'trim and fill method' ile yapılan düzeltmede seroprevalans %1.79 (%95 GA: 0.85-2.72) olarak öngörüldü.

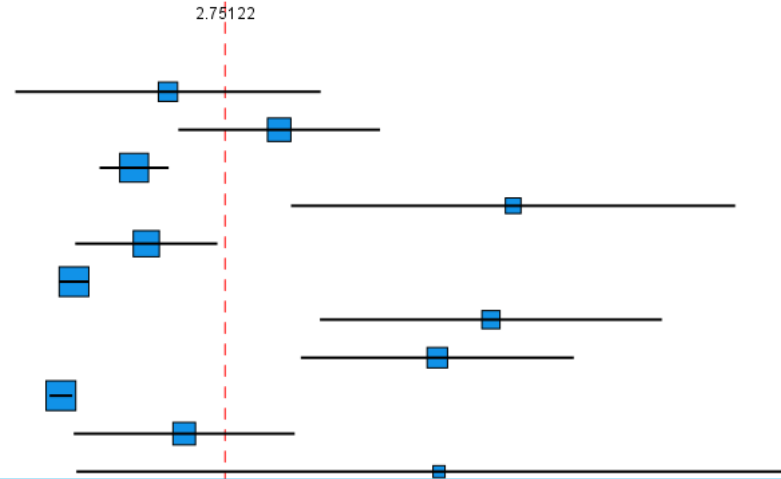
Subgroup Analizi- Salgın olmayan dönemlerde yapılan çalışmalar

■ Effect size of each study
◆ Estimated overall effect size
I Estimated overall confidence interval
| Confidence interval of effect size
- Overall effect size value

ID	Effect Size	Lower	Upper	Weight	Weight (%)
Bayar 2018	1.82	-0.68	4.31	0.31	5.85
Bayram 2015	3.64	1.99	5.29	0.44	8.18
Bozdağ 2022	1.26	0.70	1.83	0.60	11.24
Büyük 2016	7.46	3.83	11.10	0.20	3.74
Davarcı 2023	1.46	0.30	2.63	0.52	9.68
Dedeoğlu-Kılınç 2007	0.28	0.03	0.53	0.62	11.71
Gazi 2016	7.10	4.30	9.90	0.28	5.18
Özgen-Özdemir 2019	6.22	3.99	8.45	0.35	6.51
Uğur 2019	0.07	-0.12	0.25	0.63	11.76
Yazgı 2011	2.08	0.28	3.89	0.41	7.70
Yeşilyurt 2012	6.25	0.32	12.18	0.09	1.75
Yılmaz 2014					
Çetinkol 2016					
Overall					

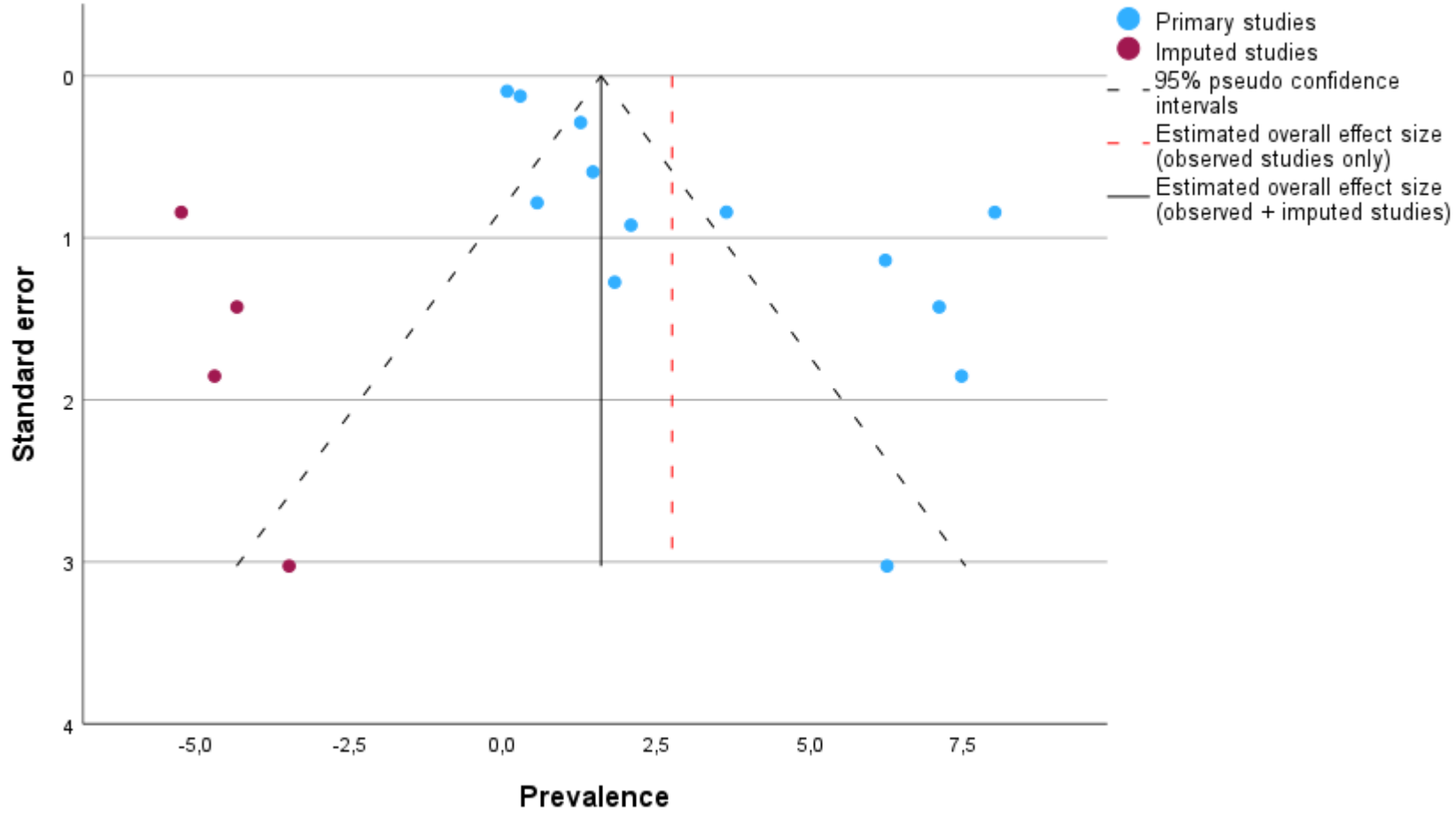
Model: Random-e
Heterogeneity: Tau

Forest Plot



Salgın döneminde yapılan 3 çalışmayı hariç tuttuğumuzda 13 çalışma ile yapılan alt grup analizinde prevalans %2.75 (%95 GA: 1.90-3.60, $I^2 = \%94$)

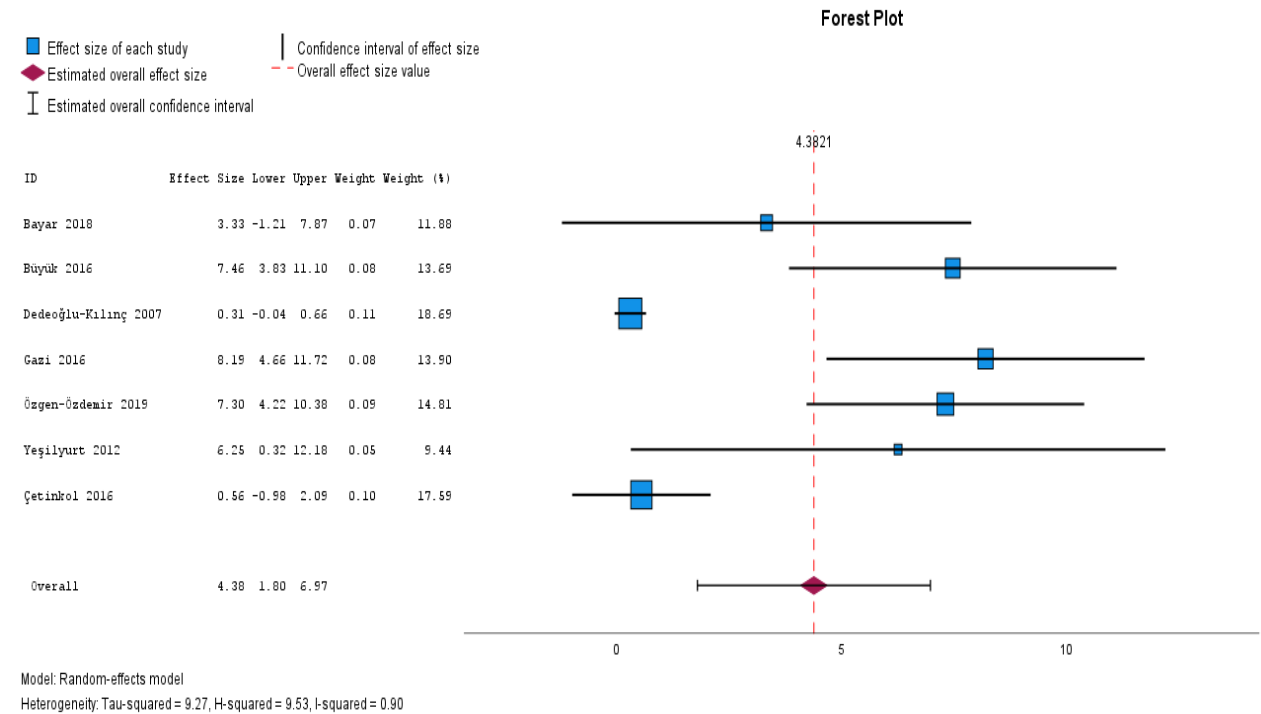
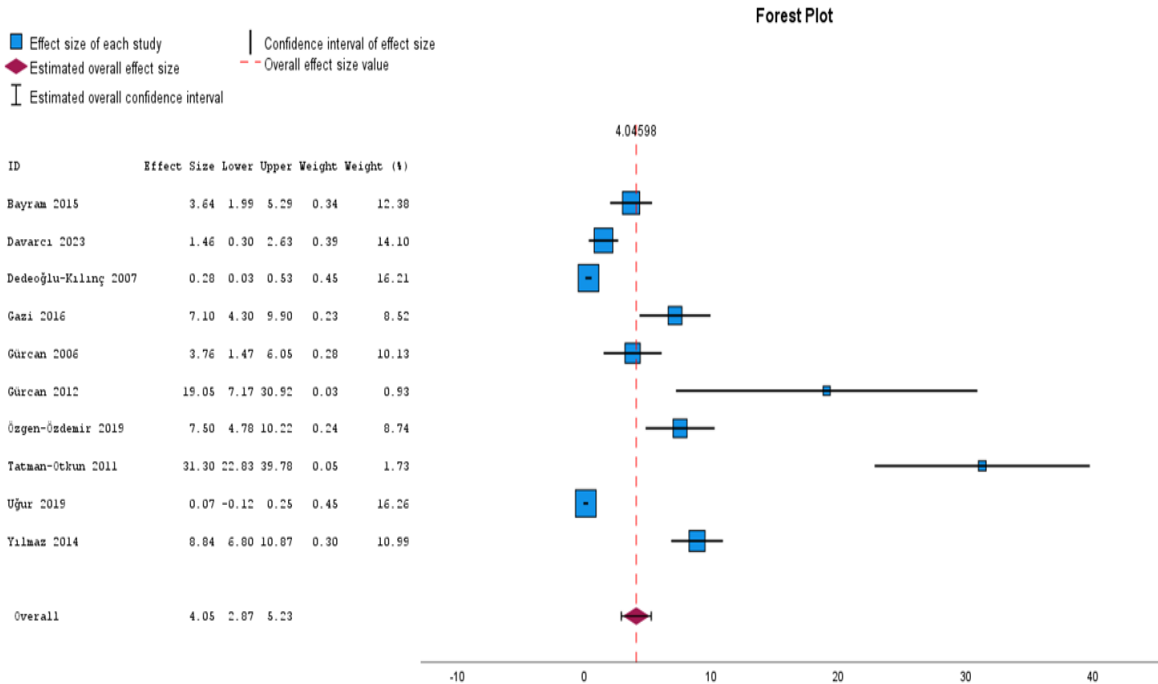
Funnel Plot



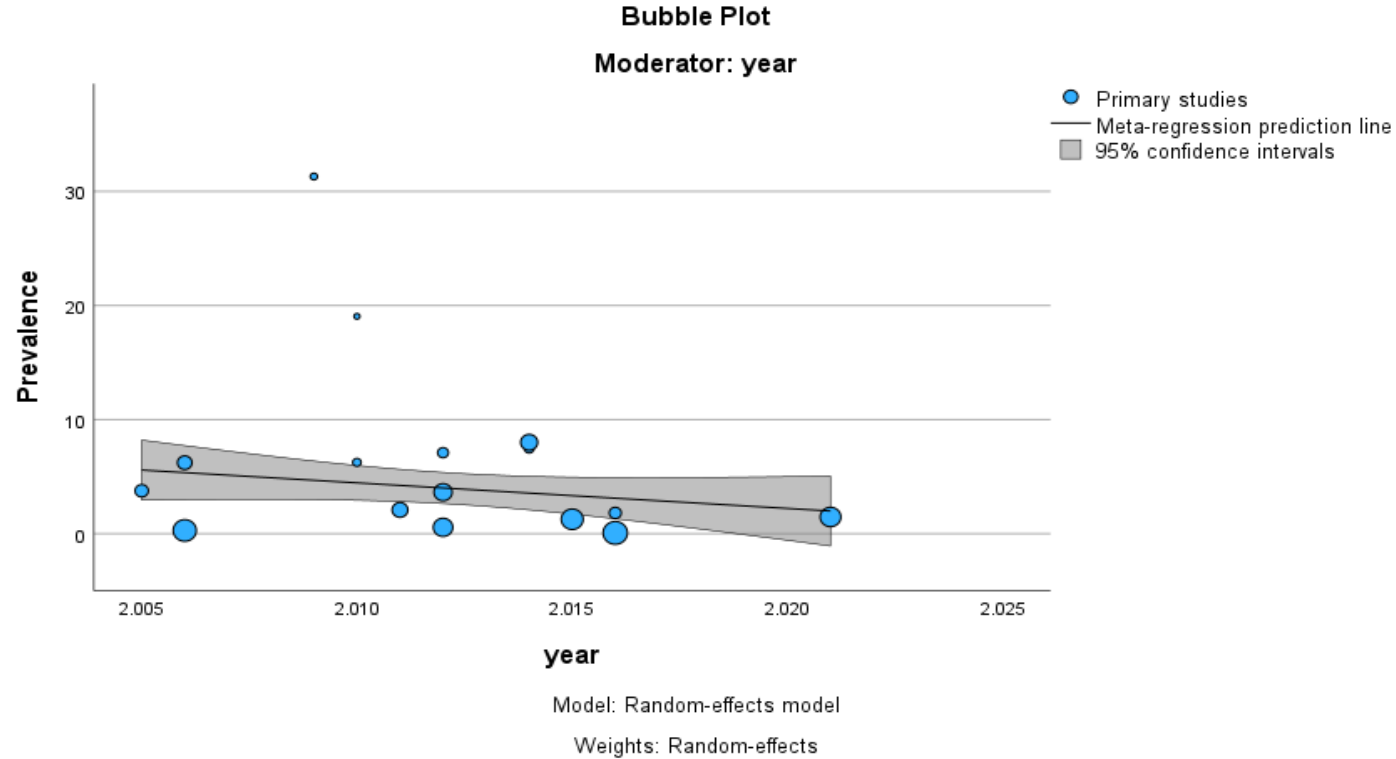
Funnel plot ile yayın yanlılığı tespit edilmesi üzerine 'trim and fill method' ile yapılan düzeltmede salgın dışı dönemde seroprevalans %1.59 (%95 GA: 0.74-2.45) olarak öngörüldü.

Subgroup Analizleri

- Seroprevalans kırsal alanda %4.05 (%95 GA: 2.87-5.23, $I^2 = %96$),
- Riskli meslek gruplarında %4.38 (%95 GA: 1.798-6.967, $I^2 = %89.5$)



Bubble plot ve Meta-regresyon



Yapılan meta-regresyon analizinde dahil edilen çalışmalar yıllara göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı ($B=-0.22$, %95 GA:-0.57-0.12, $p=0.181$, $I^2 =\%94.6$).

Sonuç

- Türkiye'nin farklı bölge ve gruplarında yapılan 16 çalışmadan 7875 kişinin dahil edildiği meta-analiz sonuçlarımıza göre ülkemiz tularemi için hala endemiktir ayrıca yıllara göre hastalık sıklığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.
- Sağlık çalışanlarının zoonotik hastalıklar konusunda farkındalığının artırılması, sürveyans sisteminin güçlendirilmesi, halkın bilinçlendirilmesi hastalığın eliminasyonu için önemlidir.
- Kısıtlılıklar
 - Heterojenite
 - Yayın yanlılığı

1. Bayram Y, Özkaçmaz A, Parlak M, Başbuğan Y, Kiliç S, Güdücüoğlu H. Seroprevalence of Tularemia in Risk Groups of Humans and Animals in Van, East of Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(4):532-41.
2. Bozdağ H, Özekinci T. Tularemia in Diyarbakır Province and its Surroundings: A Rarely Known Disease. *İKSSTD* 2020;12(1):52-6. doi: 10.5222/iksstd.2020.48243
3. Büyük F, Çelebi Ö, Çelik E, Çelebi B, Kiliç S, Gülmez Sağlam A, et al. The prevalence of tularemia in occupational groups that have contact with animals. *Turk J Med Sci.* 2016;46:451-6.
4. Çetinkol Y, Enginyurt Ö, Çelebi B, Yıldırım A, Çankaya S, Aktepe O. Investigation of zoonotic infections in risk groups in Ordu University Hospital, Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(1):6.
5. Davarci İ, Eryildiz C, Renders DP, Berberoğlu U, Gürcan Ş. Tularemia seroprevalence in humans in the region of the Hittite-Azawa War (Inner Aegean Region), where the first biological weapon was used 3300 years ago. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2023;53(1):310-5.
6. Gazi H, Özkütük N, Ecemis T, Atasoylu G, Köroğlu G, Kurutepe S, et al. Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Francisella tularensis and Borrelia burgdorferi in rural population of Manisa, western Turkey. *J Vector Borne Dis.* 2016;53:112–117
7. Uğur M, Gürcan Ş, Eskiocak M, Karadenizli A. [Investigation of tularemia incidence and presence of Francisella tularensis in streams/mains water in a risky region of Thrace]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 78-83. Turkish.
8. Gürcan Ş, Eskiocak M, Varol G, Uzun C, Tatman-Otkun M, Şakru N, et al. Tularemia Re-Emerging in European Part of Turkey after 60 Years. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59(6):391-3.
9. Gürcan Ş, Saraçoğlu GV, Karadenizli A, Özkayın EN, Öztürk ŞZ, Çiçek C, et al. Tularemia as a result of outdoor activities for children in the countryside. *Turk J Med Sci.* 2012; 42 (6): 1044-1049.
10. Yazgı H, Uyanık H, Ertek M, Kiliç S, Kireççi E, Özden K, Ayyıldız A. Tularemia seroprevalence in the risky population living in both rural and urban areas of Erzurum. *Mikrobiyoloji Bul.* 2011;45(1):67-74.
11. Kiliç GD, Gürcan Ş, Eskiocak M, Kiliç H, Kunduracılar H. Trakya Bölgesinin Köylerinde Tularemi Seroprevalansının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bul.* 2007;41:411-418.
12. Otkun MT, Akçali A, Karadenizli A, Özbey N, Gazel D, Şener A, et al. Epidemiological Evaluation of a Rapidly-Prevented Tularemia Outbreak in Canakkale Province, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(1): 48-57.
13. Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. Tularemia: Are Hunters Really A Risk Group? *Mikrobiyoloji Bul.* 2012;46 (1):153-155.
14. Yılmaz N, Balcı M, Köse SK, Cesur Ş, Delibaş N, Karaarslan MA, Ede G, Kayhan CB, Erdoğan Y. Yozgat İli ve Çevresinde Kırım Kongo Hemorajik Ateş ve Diğer Kene Kaynaklı İnfeksiyonların (Lyme hastalığı, Babesiyöz, Erhlihiyöz, Q humması, Kene kaynaklı ensefalit , Tularemi) Seroprevalansı ve Epidemiyolojisi. TÜBİTAK (SBAG-112S372). 2014.
15. Özdemir ZÖ, Güneş T, Oyardı Ö. Risk factors associated with the frequency of antibodies to Francisella tularensis in two areas from Turkey. *Istanbul J Pharm* 2019;(3): 137-141.
16. Bayar Z, Aksu M, Yılmaz M. Elazığ ve Çevresinde Avcılarda Tularemi Görülme Sıklığının Mikroaglutinasyon Yöntemiyle Araştırılması. *Firat Med J* 2018; 23 (2): 73-77.