

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KIRIKKALE İLİ KIZILIRMAK HAVZASI'NDAKİ
KENELERLE BULAŞAN BAKTERİYEL ETKENLERİN VE
YOL AÇTIĞI İNFEKSİYONLARIN SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nihal EKER
UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2011

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KIRIKKALE İLİ KIZILIRMAK HAVZASI'NDAKİ
KENELERLE BULAŞAN BAKTERİYEL ETKENLERİN VE
YOL AÇTIĞI İNFEKSİYONLARIN SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nihal EKER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

KIRIKKALE

2011

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Kırıkkale İli Kızılırmak Havzası’ndaki Kenelerle Bulaşan Bakteriyel Etkenlerin ve Yol Açtığı İnfeksiyonların Seroprevalansının Araştırılması” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Nihal EKER’in “UZMANLIK TEZİ” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/06/2011

Prof. Dr. Canan AĞALAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.
Üye

Prof. Dr. Dilek KILIÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasından yazılmasına kadar her aşamasında değerli katkılarıyla bana destek veren, ilgisini ve yardımlarını hiç esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ'a, bilgi ve bilgeliğinden her zaman yararlandığım ve yetişmemde sonsuz emeği olan İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan AĞALAR'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden hep yararlandığım, bana her konuda destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek KILIÇ ve Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU'na, birlikte çalışma şansına sahip olduğum, zor günleri paylaştığım her zaman desteklerini, sevgilerini yanımda hissettiğim İnfeksiyon Hastalıkları asistan arkadaşlarıma ve laboratuvar personeline, kenelerin toplanması ile PZR ve ELISA çalışmalarım sırasında büyük emeği geçen hocalarım; Doç. Dr. Ahmet Kürşat AZKUR, Yard. Doç. Dr. Serkan GAZYAĞCI, Prof. Dr. Üçler KISA ile Dr. Arkut İzzet DEMET, Dr. Nurkan AKSOY, Vet. Hek. M. Eren ASLAN ve Arş. Gör. Dr. Bülent BAŞ'a ayrıca projemin gerçekleşmesine maddi destek sağlayan Kırıkkale Üniversitesi BAP yönetim birimine ve tüm hastane çalışanlarına sonsuz teşekkür ve şükranları sunarım.

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, maddi manevi desteklerini ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen, gurur kaynaklarım sevgili anne ve babama, abilerim Turan ve Murathan ile ablalarım Filiz, İnayet ve Kezban'a ayrıca sevgisi ve sabrıyla her zaman yanımda olan biricik eşime emekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihal EKER

ÖZET

Keneler, sivrisineklerden sonra dünya üzerindeki en önemli vektörlerdir. Çok çeşitli mikroorganizmaları taşıyabilen keneler borreliyo, tularemi ve Q ateşi gibi enfeksiyon hastalıklarının da bulaşmasında önemli rol oynamaktadırlar.

Bu çalışmanın amacı; Kırıkkale Kızılırmak havzasının kene profilinin ortaya konulması, kenelerde *Borrelia burgdorferi*, *Francisella tularensis* ve *Coxiella burnetii* taşıyıcılıklarının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile belirlenmesi ve bölgenin kırsal ve kentselinde yaşayan bireylerinde her üç bakteriyel etken için seropozitifliklerin araştırılmasıdır.

Kızılırmak havzasından toplam 453 adet kene toplandı. En sık *Hyalomma excavatum* (% 44,2) tespit edilirken, bunu sırasıyla *Rhipicephalus sanguineus* (% 14,3), *Rhipicephalus turanicus* (% 13,7), *Rhipicephalus bursa* (% 11,3), *Hyalomma marginatum* (% 8,3), *Rhipicephalus spp.*(% 7,9) ve diğer *Hyalomma spp.* (% 0,2) türleri izledi. Kenelerin 261'i (% 57,6) erkek, 192'si (% 42,4) dişi idi.

Keneler PZR yöntemiyle ile incelendiğinde; *B. burgdorferi* ve *F. tularensis* tüm bölgede tespit edilirken, *C. burnetii* sadece iki ilçede (Bedesten ve Ahılı) bulunabildi.

Bölgenin kırsal (n=135) ve kentselinde (n=135) yaşayan 270 bireyden alınan serum örneklerinde mikro-ELISA yöntemi ile yapılan serolojik inceleme sonucunda seropozitiflik oranları; *B. burgdorferi* için; % 1,9 (n=5), *C. burnetii* faz I için; % 7,8 (n=21), *C. burnetii* faz II için; % 11,1 (n=30) ve *F. tularensis* için; % 0,7 (n=2) idi. Seropozitiflik oranlarında kırsal ya da kentsel alanda yaşamak bakımından istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

PZR sonuçlarına göre *B. burgdorferi*, *F. tularensis* ve *C. burnetii* bölgemiz kenelerinde yoğun olarak taşınmaktadır. İnsanlara bulaşın önlenmesinde mevcut eğitim düzeyinin sürdürülmesi ve şüpheli klinik tabloların meydana gelmesi durumunda bu enfeksiyöz hastalıklar ayırıcı tanıda özellikle düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kene, Lyme, Tularemi, Q ateşi.

ABSTRACT

Nihal E, Investigation of Tick-borne Bacterial Pathogens and Seroprevalence of The Infections in Kızılırmak River Basin, Kırıkkale Province, University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2011.

Ticks, after mosquitoes, play important role in transmitting infection disease such as borreliosis, tularemia and Q fever.

The aims of this study are to bring out tick fauna in Kırıkkale Kızılırmak basin, determine *Borrelia burgdorferi*, *Francisella tularensis* and *Coxiella burnetii* in ticks by polymerase chain reaction (PCR) and investigate seropositivities for each three bacterial pathogens in individuals living in the urban or rural environments of the region.

From the Kızılırmak basin, total 453 ticks were collected. The most frequent species were *Hyalomma excavatum* (44,2%), followed by *Rhipicephalus sanguineus* (14,3%), *Rhipicephalus turanicus* (13,7%), *Rhipicephalus bursa* (11,3%), *Hyalomma marginatum* (8,3%), *Rhipicephalus spp.*(7,9%) and other *Hyalomma spp.* (0,2%), respectively. Of the ticks, 261 (57,6%) were male and 192 (42,4%) were female.

By PCR, *B. burgdorferi* and *F. tularensis* were determined in all sites but *C. burnetii* were found in only two (Bedesten and Ahılı) of the sites.

It was investigated antibodies against each three bacteria by micro-ELISA performed on sera of 270 individuals living in the urban (n=135) and rural (n=135) environments of the region. As a result of serological assessment, there were no differences between the urban or rural environments in respect of seropositivity rates ($p>0.05$).

Consequently, *B. burgdorferi*, *F. tularensis* and *C. burnetii* are mainly carried by ticks in our region. To prevent transmission to the people, current level of education must be maintained and in the case of suspicious clinical pictures, this infectious disease must be kept in mind in the differential diagnosis, particularly.

Keywords: Ticks, Lyme, Tularemia, Q Fever

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ONAY SAYFASI | i |
| TEŞEKKÜR | ii |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| KISALTMALAR..... | vii |
| TABLolar ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. KENELER..... | 3 |
| 2.1.1. Kenelerin Taksonomisi..... | 3 |
| 2.1.2. Kenelerin Biyolojisi ve Morfolojisi..... | 4 |
| 2.1.3. Kenelerde Vektörlük Mekanizması | 6 |
| 2.2. LYME HASTALIĞI..... | 9 |
| 2.2.1. Epidemiyolojisi..... | 9 |
| 2.2.1.1. Türkiye’de Lyme Hastalığı..... | 10 |
| 2.2.2. Vektörlük Mekanizması..... | 11 |
| 2.2.3. Etken..... | 12 |
| 2.2.4. Patogenez..... | 12 |
| 2.2.5. Klinik..... | 13 |
| 2.2.5.1. Erken Lokalize Evre | 14 |
| 2.2.5.2. Erken Dissemine Evre | 14 |
| 2.2.5.3. Geç Evre (İmmünolojik)..... | 15 |
| 2.2.6. Tanı..... | 16 |
| 2.2.7. Tedavi..... | 17 |
| 2.3. TULAREMİ..... | 18 |
| 2.3.1. Epidemiyoloji | 18 |
| 2.3.2. Etiyoloji | 19 |
| 2.3.3. Patogenez..... | 20 |
| 2.3.4. Klinik | 21 |
| 2.3.4.1. Ülseroglandüler Form..... | 21 |
| 2.3.4.2. Glandüler Form..... | 21 |
| 2.3.4.3. Oküloglandüler Form..... | 22 |
| 2.3.4.4. Orofaringeal Form | 22 |

| | |
|--|----|
| 2.3.4.5. Tifoid Tip..... | 22 |
| 2.3.4.6. Pnömonik Tip | 22 |
| 2.3.5. Tanı..... | 23 |
| 2.3.6. Tedavi | 23 |
| 2.4. Q ATEŞİ..... | 24 |
| 2.4.1. Epidemiyoloji | 25 |
| 2.4.2. Etiyoloji | 26 |
| 2.4.3. Patogenez..... | 27 |
| 2.4.4. Klinik | 28 |
| 2.4.4.1.Hastalığın İnsanlarda Sebep Olduğu Klinik Formlar..... | 28 |
| 1. Kendini Sınırlayan Akut Ateşli Hastalık | 28 |
| 2. Pnömoni..... | 28 |
| 2.1. Atipik Pnömoni:..... | 28 |
| 2.2. Hızla İlerleyen Pnömoni | 28 |
| 2.3. Ateşli Bir Hastada Tesadüfen Görülen Pnömoni..... | 29 |
| 3. Kronik Q Ateşi Formları..... | 29 |
| 3.1. Endokardit..... | 29 |
| 3.2. Hepatit..... | 29 |
| 3.3. Osteomyelit..... | 29 |
| 4. İmmunkompresize konakta Q ateşi | 29 |
| 5. İnfantlarda Q ateşi | 30 |
| 6. Gebelerde Q ateşi | 30 |
| 2.4.5. Tanı..... | 30 |
| 2.4.6. Tedavi | 31 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 32 |
| 4. BULGULAR | 42 |
| 5. TARTIŞMA..... | 48 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 58 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------------|---|
| AKA | Akrodermatitis Kronika Atrofikans |
| ALP | Alkalen Fosfataz |
| ARDS | Akut Respiratory Distress Syndrome |
| AV | Atrioventriküler |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| CDC | Centers For Disease Control and Prevention |
| ddH ₂ O | Çift Distile Su |
| DİK | Dissemine İntravasküler Koagülasyon |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| EM | Eritema Kronikum Migrans |
| EMBL | European Molecular Biology Laboratory |
| Ig | Immünglobün |
| IgG | Immünglobulin G antikoru |
| IgM | Immünglobulin M antikoru |
| IFA | Indirect Immunofluoresans Assay |
| İL | İnterlökin |
| İM | İntramusküler |
| İV | İntravenöz |
| JRA | Juvenil Romatoid Artrit |
| LAP | Lenfadenopati |
| LAT | Lam Aglütinasyon Testi |
| MAT | Mikroaglütinasyon Testi |
| Osp | Outer Surface Protein-Dış Membran Proteini |
| PCR | Polimerase Chain Reaction-Polimer Zincir Reaksiyonu |
| RES | Retiküloendotelyal Sistem |
| RNA | Ribonükleik Asit |
| TAEK | Türkiye Atom Enerjisi Kurumu |
| TNF | Tümör Nekroz Faktörü |
| WB | Western Blot |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Yumuşak ve sert kenelerin farklılıkları | 6 |
| Tablo 2: Türkiye’de farklı coğrafi bölgelerde bulunan kene türleri | 8 |
| Tablo 3: Türkiye’nin çeşitli yörelerindeki <i>B. burgdorferi</i> seropozitifliği..... | 10 |
| Tablo 4: Türkiye’nin çeşitli bölgelerindeki <i>C. burnetii</i> seropozitiflik oranları | 26 |
| Tablo 5: Kullanılan primerlerin dizilim tablosu | 35 |
| Tablo 6: Kenelerin toplandıkları bölgelere göre cinsiyet dağılımları | 43 |
| Tablo 7: Bölgelere göre kenelerin taşıdığı mikroorganizmalar | 45 |
| Tablo 8: Kene türlerinin taşıdığı mikroorganizmaların PZR ile dağılımları | 45 |
| Tablo 9: İnsanlarda etkene karşı gelişen antikorların yaşam alanlarına göre değerlendirilmesi..... | 47 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|---|
| Şekil 1: Kenelerin yaşam döngüsü | 5 |
|---|---|

GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Grafik 1: Kenelerin tür dağılımları | 44 |
| Grafik 2: Kenelerin mikroorganizma taşıyıcılığı..... | 46 |
| Grafik 3: İnsanlarda <i>B. burgdorferi</i> , <i>F. tularensis</i> , ve <i>C. burnetii</i> antikor (IgG) pozitifliği | 47 |

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca varlığını sürdüren keneler çok sayıda protozoa, virüs ve bakteri gibi mikroorganizmaları hayvanlara ve insanlara taşıyarak çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Kenelerin, sivrisineklerden sonra dünya üzerindeki en önemli vektörler olduğu düşünülmektedir (1, 2).

Bakterilerin insanlara geçişi kenelerin beslenme sırasındaki enfekte tükrük salgıları (benekli ateş grubu riketsiyoz, döknek ateş grubu borreliyo, tularemi, erlişiyozis, Q ateşi ve Lyme borreliyo), dışkıları (Q ateşi, tularemi) veya yumuşak kenelerde koksal sıvı ile (döknek ateş grubu borreliyo) olmaktadır. Kenelerin parmaklarla ezilmesini takiben cildin ve gözün kontaminasyonu gibi indirekt yolla da (Q ateşi ve tularemi etkenleri, Brucella türleri, Salmonella türleri, Yersinia türleri) bulaşma ihtimali vardır (2). Bu hastalıklar için bir veya birden fazla kene vektörü ve bir veya birden fazla rezervuar bulunmaktadır. Rezervuar konakların enfektivitesi, kene enfestasyon hızı, konak yoğunluğu, kene geçişli hastalıklar için major değişkenlerdir. Bunlar çevresel koşullar, konağın bakteriye karşı direnci, kenelerin ve konağın mevsimsel aktivitesi, biyolojik ve ekolojik faktörler olarak sıralanabilirler (1, 2).

Türkiye'nin değişik bölgelerinde kene türlerinin sıklığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Silivri, Kayseri ve Sivas yörelerinde yapılan çalışmalar ve Türkiye'deki 38 ilden toplanan kenelerin incelendiği bir çalışmada, değerlendirilen bölgelerde genel olarak benzer kene türleri ile karşılaşılma ile birlikte, belli bölgelerde bazı kene türlerinin daha sık olarak bulunduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, kenelerin % 41,3'ünü *Rhipicephalus bursa*, % 24,8'ini *Rhipicephalus turanicus* ve % 11,9'unu *Rhipicephalus sanguineus* 'un oluşturduğu belirlenmiştir (3-6). Silivri yöresinde, evcil hayvanlardan toplanan kenelerin % 42,8'inin *R. bursa*, % 37'sinin *Hyalomma marginatum (plumbeum)*, % 16,2'sinin *Boophilus calcaratus (annulatus)*, % 3,6'sinin *Ixodes ricinus* ve % 0,4'ünün *Dermacentor marginatus* türleri olduğu tespit edilmiştir (3). Kayseri yöresinde yapılan bir

çalışmada, sığır ve koyunlarda 6 kene cinsine (Rhipicephalus, Hyalomma, Haemaphysalis, Dermacentor, Boophilus, Ornithodoros) ait 11 farklı tür belirlenmiştir (4). Sivas yöresinde yapılan diğer bir çalışmada ise, Boophilus (% 60,6), Rhipicephalus (% 21,3), Dermacentor (% 8,3), Hyalomma (% 5) ve Haemaphysalis (% 4,8) cinsi keneler bulunmuş, ancak Ixodes cinsi kene ile karşılaşmamıştır (5).

Özellikle risk altındaki gruplarda, vektörlerle bulaşan hastalıkların seroprevalansının belirlenmesi, hastalıkların kontrol edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir. Türkiye'nin çeşitli bölgelerindeki *Borrelia burgdorferi* IgG antikor pozitifliği, *Coxiella burnetii* faz I ve faz II IgG pozitifliği ve *Francisella tularensis* seroprevalansı çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların, büyük bölümünde kırsal alanda yaşayan risk altındaki kişiler, kentsel alanda yaşayan ve risk altında olmayan kişiler ile karşılaştırılmıştır. Risk altındaki gruplarda *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliğinin % 0,4-35,9 arasında, *C. burnetii* seropozitifliğinin % 7,2-71,9 arasında ve *F. tularensis* IgG pozitifliğinin % 0,3-20,9 arasında değiştiği bildirilmiştir (7-26).

Herhangi bir enfeksiyon ajanının seroprevalansı ile birlikte kenelerdeki taşıyıcılığın da değerlendirilmesi, enfeksiyon ajanının insanlara ulaşma ve bulaşma yollarının belirlenmesi açısından önemlidir. Türkiye'de, kenelerde *C. burnetii* ve *F. tularensis* taşıyıcılığının araştırıldığı birer çalışma dışında çalışma ile karşılaşmamıştır (6, 27). *B. burgdorferi* etkeninin kenelerdeki taşıyıcılığı hususunda ülkemizde yapılmış bir çalışma ile karşılaşamadık.

Bu araştırmada, Kırıkkale ve ilçelerinin (Kızılırmak havzasının Kırıkkale bölgesi) kene profili belirlenip, toplanan kenelerin PZR yöntemi ile *B. burgdorferi*, *F. tularensis* ve *C. burnetii* bakteriyel etkenlerini taşıyıp taşımadıkları ve kırsal ve kentsel alandaki bireylerin her 3 bakteriyel etken için seropozitiflik oranları araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KENELER

Keneler, artropod (eklem bacaklılar) ailesinin araknida sınıfından erkek ve dişisi olan, yumurtlayarak çoğalan, konakçıdan bağımsız mutlaka bir canlıya tutunarak kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir (28-32).

2.1.1. Kenelerin Taksonomisi

Bugün, dünyada kabul edilen 899 kene türü olup, bunlar birbirinden farklı üç ailede sınıflandırılmaktadır. Ixodidae ailesi 713, Argasidae ailesi 185 ve Nuttalliellidae ise bir türden oluşmaktadır (30, 33, 35). Ülkemizde ise Ixodidae ve Argasidae ailesinden toplam 32 tür tanımlanmıştır (30, 33, 36, 37). Ixodidae ailesinden olanlara sert kene, Argasidae ailesinden olanlara ise yumuşak kene denilmektedir (28, 31, 32, 38).

Türkiye’de Nuttelliellidae, Anocenter ve Amblyomma soyları hariç diğer soylardaki kenelerin bazı türleri yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlar arasında insan ve hayvanlara hastalık nakleden keneler arasında Ixodidae ailesinden *I. ricinus*, *H. anaticum anaticum*, *H. anaticum excavatum*, *H. dentritum*, *H. marginatum* ve *H. aegyptium*, *R. bursa*, *R. turanicus* ve *R. sanguineus*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis parva*, *Haemaphysalis sulcata*, *Haemaphysalis numidiana* ve *Haemaphysalis inermis*, *D. marginatus* ve *Dermacentor niveus*, *B. annulatus* sayılabilir (34, 39, 40). *Ixodidae hexogonus*, *Hyalomma dromedari*, *Amblyomma variegatum*, *Hyalomma concinna*, *Boophilus kohlsi* türleri ise ülkemizde varlıkları bildirilmiş ancak yaygın olmayan türlerdir. Argasidae ailesinden de pek çok kene türünün ülkemizde bulunduğu bildirilmektedir. Bunlardan; *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Ornithodoros lohorensis* türleri yaygın olup, *Argas vespertilionis*,

Ornithodoros coniceps, *Ornithodoros tholozani* ve *Otobius megnini* türleri ise daha az görülmektedir (41).

2.1.2. Kenelerin Biyolojisi ve Morfolojisi

Türkiye’de Ixodidae ailesinden olan sert keneler halk arasında; mera kenesi, yavısı, kuru budak, sakırğa, kerni ve diza gibi isimlerle de bilinmektedirler (33). Bu tür keneler genel olarak orman, mera, çayır, otlak gibi açık alanlarda bulunabilmektedirler (28, 29). Mesken keneleri de denilen yumuşak keneler ise örneğin hayvan barınakları, mağaralar, oyuklar, kemirici yuvaları, kayaların arası gibi daha muhafazalı çevrelerde yerleşmektedirler (28, 29).

Kenelerin vücudu iki fonksiyonel kısımda incelenebilir: Kapitulum (keliser, palpler ve ağız içerir) ve idiosoma (bacaklar, beyin, üreme ve sindirim yapılarını içerir) (32). Ağızlarında; keliser denen kesici ve delici bir organ, hipostam denen; kan emdiği konağa tutunmasına yardım eden dişli bir organ bulunurken, ağzın iki yanında bir çift pedipalp denen bir organı daha mevcuttur (28, 32). Sert kenelerin vücutları skutum adı verilen kitinli bir tabaka ile örtülmüş iken, yumuşak kenelerde bu tabaka yoktur. Skutum erkek kenelerin tüm vücut yüzeyini kaplarken, larva, nimf ve dişilerde ise vücudun sadece ön kısmında yaka şeklinde bulunmaktadır. Morfolojileri diğer artropodlardan farklılık göstermekte olup, vücutları tek parçadan oluşmakta ve ön taraflarında ağız organelleri yer almaktadır (30, 33, 34). Boyutları 2-20 mm arasında değişen kenelerin larvalarında 3 çift, erişkin ve nimf dönemlerinde ise 4 çift bacağı sahiptirler (28-31, 33) (Şekil-1).

Keneler gelişimlerini yumurta, larva, nimf ve ergin olmak üzere 4 ana evre içerisinde tamamlarlar ve ömürleri 2-9 yıl kadardır (29, 31, 32, 42) (Şekil-1).

Dolgun ya da hacimce genişlemiş dişi kene büyük bir yumurta destesi üretir ve yumurtlama sonrası ölür (32, 34). Kene türüne göre değişmekle beraber bu yumurta destesinde kabaca 3000 ila 15.000 kadar yumurta bulunabilir (30, 34).

Mevsimplere göre kenelerin aktivitelerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Birçok kene türü ilkbahar ve sonbahar ayları arasında aktiftirler. Keneler tropik ve subtropik iklim özelliklerine sahip bölgelerde bilhassa nemli ve çalılık alanlarda yaygın olarak yaşamaktadırlar (43). Bir konağa tutunamadıkları zaman hareketlerini en aza indirgeyerek enerji kaybını azaltmakta, böylelikle enerji ve su kaybetmeden uzun süre canlı kalabilmektedirler (33, 44).

Argasidae ailesinden keneler kısa sürelerde çok miktarda kan emerek doyarlarken, Ixodidae ailesinden kenelerin doyması için 6-12 gün ve daha uzun süreler gerekmektedir (28, 29).

Dişi keneler, erkeklerden daha fazla kan emerler. Erkek ve dişiler kan emme sırasında çiftleşirler ve ortalama 3.000~15.000 arasında yumurta yumurtlarlar. Dişiler yumurtladıktan sonra ölürler (34). Kenelerin bazı özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir (29).



Şekil 1: Kenelerin Yaşam Döngüsü (45).

Tablo 1: Yumuşak ve sert kenelerin farklılıkları (29, 33, 39, 46)

| Familiya | Yumuşak kene (Argasidae) | Sert kene (Ixodidae) |
|-----------------------------|---|---|
| Yaygın Türler | Argas, Otobius, Antricola, Ornithodoros | Amblyomma, Dermacentor#, Rhipicephalus, Ixodes |
| Genel görünüm | Gövdesi kolay tanımlanamayan kese benzeri biçimli, kuru üzüme benzeyen; baş keneye yukardan bakıldığında görülmez | Baş ve ağız kısımlarının yerleştiği açıkta ve yukardan bakınca kolayca görülebilen kapitulumu vardır; kan emmemiş hali yassı çekirdek gibidir |
| Vücut yüzeyi | Gövdede kitin tabaka yok ve vücut yumuşak derimsi bir yapı ile kaplı, pedipalp yumuşak | Erkeklerde gövdenin tamamı, dişilerde sadece başın arkasında belirli bir kısım skutum adlı sert kitin tabaka ile kaplı, pedipalp sert |
| Bulunma Alanları | Mesken, ahır, hayvan barınakları, yarık ve çatlaklar ile benzeri kapalı alanlar | Mera, otlak, çayır, ormanlık alanlar |
| Beslenme alışkanlığı | Genellikle 1 saatten daha az süre kan emerler | Uzun süreler boyunca kan emerler |
| Çıkarılması | Çıkarılması Ixodiades'e nazaran daha kolay | Çıkarılması zordur |

2.1.3. Kenelerde Vektörlük Mekanizması

Kenelerle bulaşan hastalıklar en sık görülen vektör kaynaklı hastalıklardır. Kenelerin vektörlük yeteneği kene türüne göre değişmekte ve her kene hastalık etkeni taşımamaktadır. Vektör keneler larva ya da nimf döneminde bulunduğu konaktan etkeni alırlar ve daha sonra gömlek değiştirme ve gelişme dönemlerinde muhafaza ederek başka konaklara taşırlar. Genel olarak pasif bekleme davranışı şeklinde gerçekleşen konak aramada keneler yaklaşan konakların yaydıkları CO₂ salınımı, titreşim, ısı, gölge ve koku gibi öğelerle harekete geçer ve konağa bağlanırlar (28, 29). Kene kaynaklı hastalıkların meydana gelmesinde; konak, iklim, ekoloji gibi faktörler ile konağın immun sisteminin durumu önemlidir (47). Kene türlerinin yaklaşık % 10'unun insanlarda ve hayvanlarda vektör görevi yaparak bakteriyel, viral ve paraziter hastalıklar olan infeksiyöz ve felç gibi noninfeksiyöz

olan yaklaşık 200'den fazla hastalığın meydana gelmesinde rol oynadıkları bilinmektedir. Kene ve keneden bulaşan hastalıklar hayvancılık sektöründe viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlara sebep olmalarıyla çok önemli bir rol oynamaktadırlar (48). Tüm kene türleri enfeksiyöz hastalıklarda vektör görevi yapsa da çoğu kene kaynaklı hastalığın taşıyıcısı sert kenelerdir (28). Bunlar Lyme, tularemi, erlişyöz, babezyozis, tifus, Q ateşi, tekrarlayan ateş, kene kaynaklı veba, salmonellosis, listeriosis, luping-ill, tropikal theileriosis, anaplazmozis, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin de içinde yer aldığı viral hemorajik ateş gibi hastalıklara sebep olabilmektedirler (28-30, 34, 39, 40)

Türkiye; iklimi, coğrafi yapısı ve bitki örtüsü bakımından, kenelerin biyolojik aktivitelerini sürdürmek için uygun koşullara sahip bir ülkedir (40, 49). Türkiye'nin coğrafi bölgelerindeki kene türleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Bu çalışmada, kenelerle bulaşan bakteriyel enfeksiyonlardan lyme, tularemi ve Q ateşi etkenlerinin Kırıkkale Kızılırmak Havzası'ndaki kenelerde taşınıp taşınmadığının PZR ile tespit edilmesi ve aynı hastalıkların bölgede yaşayan (kırsal ve kentsel alanda) insanlardaki seroprevalansının araştırılması amaçlandı.

Tablo 2: Türkiye’de, farklı coğrafi bölgelerde bulunan kene türleri (50)

| KENE | COĞRAFİK BÖLGE | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|-----|---------|--------------|-----------|--------------|----------------|
| | Marmara | Ege | Akdeniz | Orta Anadolu | Karadeniz | Doğu Anadolu | G.Doğu Anadolu |
| <i>Ixodes hexagonus</i> | x | | | | | | |
| <i>Ixodes ricinus</i> | x | x | x | | x | x | |
| <i>Boophilus kohlsi</i> | | | | | | | x |
| <i>Rhipicephalus annulatus</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Rhipicephalus bursa</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Rhipicephalus turanicus</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Dermacentor marginatus</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Dermacentor niveus</i> | x | | x | x | x | x | |
| <i>Hyalomma aegyptium</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Hyalomma a. anatolicum</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Hyalomma a. excavatum</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Hyalomma detritum</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Hyalomma dromedarii</i> | | x | x | | | | |
| <i>Hyalomma marginatum</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Haemaphysalis concinna</i> | | | x | x | x | | |
| <i>Haemaphysalis inermis</i> | x | | | x | x | x | |
| <i>Haemaphysalis numidiana</i> | x | | | x | | | |
| <i>Haemaphysalis parva</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Haemaphysalis punctata</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Haemaphysalis sulcata</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Amblyomma variegatum</i> | | | x | | | | |
| <i>Argas persicus</i> | x | x | x | x | x | x | x |
| <i>Argas reflexus</i> | x | x | | x | | x | |
| <i>Ornithodoros lahorensis</i> | | x | x | x | x | x | x |
| <i>Otobius megnini</i> | | | | | | x | |

2.2. LYME HASTALIĞI

Lyme hastalığı *B. burgdorferi* adlı spiroketin etken olduğu evreler halinde ilerleyen ve sıklıkla Kuzey Amerika'nın, Avrupa'nın ve Asya'nın ılıman bölgelerinde görülen kene kaynaklı bakteriyel bir enfeksiyondur (51, 52). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) verilerine göre ABD ve Avrupa'da en yaygın kene kaynaklı hastalık olup, epidemik veya sporadik olarak görülmektedir (52, 53).

2.2.1. Epidemiyoloji

Hastalık ilk olarak 1976 yılında, ABD Connecticut eyaletine bağlı Lyme kasabasında bir grup çocukta görülmüş ve çocukların juvenil romatoid artrit (JRA) oldukları düşünülmüştür (52). 1976'da Mast ve Burrows, ardından 1977'de Steere ve ekibi, yaptıkları çalışmalarda JRA tanısı alan bu çocuklarda Eritema Migrans (EM) ile artrit arasında bir ilişkinin bulunduğunu ifade etmişlerdir (53). Daha sonra, 20. yy'nin başlarından beri ABD ve Avrupa Tıp literatürlerinde bahsedilen bu klinik sendromun, *B. burgdorferi* tarafından meydana getirildiği anlaşılmıştır (53, 54). Hastalık kuzey yarım kürede sık görülmesine rağmen, henüz güney yarım kürede bildirilmemiştir (53).

Lyme hastalığı ile ilgili olarak CDC tarafından 1982 yılında başlayan çalışmalarda, bu hastalıkla ilgili rapor edilen vaka sayısının ABD'de dramatik bir şekilde arttığı gösterilmiştir. 1991 yılından sonra zorunlu bildirim sisteminin uygulanmasıyla birlikte 70.000'den fazla Lyme hastalığı olgusunun görülme sıklığı, 100.000'de 6 olarak bildirilmiştir (55). Şuanda ABD'de birçok eyalette Lyme hastalığı kene kaynaklı en yaygın hastalık olup, hemen hemen tüm Avrupa ve hastalığın yakın komşularımız olan doğu Avrupa ülkelerinde yaygın olduğu saptanmıştır (52, 53, 56).

Hastalık, Mayıs-Eylül aylarında daha sık görülürken, 5-10 yaş ve 30'lu yaşlarda görülme insidansı daha yüksek bildirilmektedir (53).

Avrupa’da rapor edilen vakalar en sıklıkla Orta Avrupa’da görülmüş olup, Almanya, Avusturya, Slovenya ve İsveç başı çekmektedir (52).

2.2.1.1. Türkiye’de Lyme Hastalığı

Türkiye’de farklı bölgelerde Lyme hastalığının seroprevalansı ile ilgili çalışmalar ve olgu bildirimleri olsa da yeterli epidemiyolojik bir araştırma bulunmamaktadır (54). Ülkemizdeki ilk olgu raporları Trabzon’dan Köksal ve arkadaşları ile İzmir’den Çakır ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (57). Daha sonradan bu olgu raporlarında artış olmakla beraber halen rapor edilen olgu sayısı sınırlıdır (53, 54).

Isparta’da kenelerle temas hikâyesi olan sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, seropozitiflik oranı % 17, kene temas hikâyesi olmayanlarda ise % 2 olarak bulunmuştur (54). Türkiye’de farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda, *B. burgdorferi* seropozitifliği % 2- 35,9 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (58) (Tablo 3).

Lyme hastalığı ülkemiz için Sağlık Bakanlığı tarafından “İhbarı Zorunlu Hastalıklar” grubu içinde yer almamaktadır.

Tablo 3: Türkiye’nin çeşitli yörelerindeki *B. burgdorferi* seropozitifliği

| Yöre/Yıl | Seropozitiflik (%) |
|--------------------------------------|--------------------|
| Erzurum Merkez ve Pasinler /2009 (7) | 2 |
| Denizli/2001 (13) | 16.7 |
| Trabzon/2001 (12) | 6.6 |
| Antalya/1999 (11) | 22.1 |
| Ankara /1997 (10) | 6 |
| Antalya/1995 (9) | 35.9 |
| Bursa/1992 (8) | 21.5 |

2.2.2. Vektörlük Mekanizması

B. burgdorferi'nin en yaygın doğal rezervuar konakları; fare, hamster, sincap ve diğer küçük kemiriciler ile köpekler ve kuşlardır (59, 60). Hastalık etkeni olan *B. burgdorferi* ile enfekte olmamalarına rağmen, rezervuar hayvanlar etkeni kenelere bulaştırmada önemli rol oynarlar (58). Etkenin yayılmasında göçmen kuşların büyük rol oynadığı düşünülmektedir (61). Keneler temas ettikleri ve enfekte konaklardan kan emerken *B. burgdorferi* ile enfekte olabilir ve daha sonraki kan emmelerinde diğer konaklara enfeksiyonu bulaştırabilirler (58). *B. recurrentis* hariç bilinen bütün *Borrelia* türleri kenelerden geçer (62). Lyme hastalığında insanlar rastlantısal konaktır (59). Hastalık etkeninin hayvanlardan insanlara geçişi, kenelerin ısırması sırasında ya tükrük ile ya da regürjitasyon içeriği ile olabilmektedir (59, 63). *B. burgdorferi*, *Ixodes* kenelerinin orta bağırsağında taşınır ve enfeksiyon esnasında, salgı bezlerine yayılmak suretiyle diğer konaklara bulaşabilmektedir (64).

Ixodes türü keneler Lyme hastalığının birincil vektörü kabul edilmekle beraber *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* cinsi kenelerde de *B. burgdorferi* varlığı tespit edilmiştir (59) Kuzeydoğu ve ortabatı Amerika'da *I. scapularis*, batı Amerika'da *I. pacificus*, Avrupa'da *I. ricinus* ve Asya'da ise *I. persulcatus* esas vektördürler (52). Ülkemizde *Ixodes* cinsi kenelere tüm bölgelerimizde rastlanılmaktadır (53).

Ixodes türü keneler; nem oranı yüksek bölgelerde yaşadıklarından, etkenin bulaşması sıklıkla ırmak ve göl kıyılarında olmaktadır. *Ixodes* cinsi sert keneler ile bulaşan hastalık genellikle yaz aylarında ortaya çıkmaktadır (52, 65, 66).

Keneler yaşam döngüleri sırasında etkeni en fazla erişkin ve nimf dönemlerinde taşırlar (58). Keneler, nimf evresinde iken, tutunmanın ikinci ya da daha sonraki günlerinde etkeni bulaştırırlar (49). İki mm'den küçük oldukları nimf evresindeki keneler kolaylıkla fark edilemediğinden enfeksiyonu yaymak için fazlaca zamana sahiptirler. Boyutları daha büyük olan erişkin kenelerin ise tutunduktan sonra fark edilmeleri ve uzaklaştırılmaları daha kolaydır. Kene eğer uygun teknikle ve erken dönemde uzaklaştırılırsa enfeksiyonu bulaştırma şansı azalmaktadır (49).

Literatürde kene vektörü dışında transplasental bulaşma ile ilgili olgular bulunmakla birlikte insandan insana direkt bulaş gösterilmemiştir (53, 59).

2.2.3. Etken

Spirochetales takımı içerisinde bulunan, Spirochetaceae familyasının Borrelia cinsine ait bir üyesi olan *B. burgdorferi*, mikroaerofilik, anaerob, spiralleri geniş ve düzensiz, 20-30 µm uzunlukta, 0.2-0.3 µm çapında, sona doğru gittikçe incelerek 4-8 iplikciğe sahip çok hareketli bir spiroketdir (52, 54, 59, 67, 68). Mikroorganizma hareketini sağlayan flagellayı içeren periplazma tarafından ve alttaki yapılarla gevşek olarak bağlantıda olan ve plazmidler tarafından kodlandığı için sık antijenik değişiklikler yapabilen bir dış membran ile sarılıdır (52, 54, 58). Giemsa, Wright gibi anilin boyalarıyla boyanırlar (65).

Günümüzde *B. burgdorferi*'nin *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. andersonii*, *B. bissetii*, *B. japonica*, *B. turdi*, *B. tanukii*, *B. sinica* olmak üzere en az sekiz genotipi saptanmış olup, alt tiplerinin sayısı bilinmemektedir. *B. burgdorferi*; *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* ve *B. afzelii* olarak ayrılan üç genotipi ile insanlarda hastalık oluşturmakta olup, bunların hepsi ortak olarak *B. burgdorferi sensu lato* olarak adlandırılmaktadır (52, 54, 69).

Yurdumuzda da Borrelia alt türlerinden *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valasiana*, *B. lusitaniae* Lyme hastalığı etkenleridir (69). 2002 yılında Trakya ve İstanbul'da toplanılan kenelerden saf kültür olarak izole edilmiş, genom analizleri Avrupa kökenleriyle yüksek oranda (% 97-100) benzerlik göstermiş, *I. ricinus* türü kenelerin bu hastalığın yurdumuzdaki vektörü olduğu kesinleşmiş ve kenelerdeki enfeksiyon oranları bulunmuştur (56).

2.2.4. Patogenez

B. burgdorferi'nin insana kene teması ile bulaşmasını takiben, 3-32 günlük inkübasyon periyodu vardır. Etken, kenenin ısırıldığı yerde lokal olarak çoğalır, birkaç gün içinde yayılmaya başlayarak ve günler haftalar içinde de vücudun pek çok

alanına ulaşabilirler (52, 58). Bu süreci takiben erken dönem deri lezyonlarına yol açarlar ve lenf veya hematojen yolla tüm vücuda yayılabilirler (53). Bakteri direk doku invazyonu, bakteriye karşı vücutta gelişen aşırı duyarlılık ve immünolojik mekanizmalarla hastalık gelişmesine neden olabilmektedir (53).

B. burgdorferi hücre dışı bir patojen olmasına karşın, endotel ve fibroblastlardan konak plazminine bağlanarak hücre içine geçebilir. Bu sayede antibiyotiklerin etkisinden korunup, konak immün yanıtından kaçarak kronik hastalığa sebep olabilir (53, 59). Patogenezde kompleman aktivasyonu da rol oynarken ayrıca interlökin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi çeşitli sitokinler yoluyla otoimmün mekanizmaları başlatabilir (53, 59). Spiroket antimikrobiyal direnç mekanizmalarıyla konak savunmasından kaçabilirken bir başka kaçış yolu ise çeşitli antijenlerinde meydana getirdiği değişikliklerdir. Bu nedenle *B. burgdorferi* konak içinde etkisiz hale getirilmiş olsa bile vücutta makrofajlar tüm mikroorganizma artıklarını temizleyene kadar immün yanıt aylarca devam edebilir. Antibiyotik tedavisine rağmen bazı semptomların devam etmesi bu şekilde açıklanabilir. Ayrıca etkene ait bazı antijenlerin konaktaki bazı moleküllerin ortak olması sebebiyle otoimmün yanıt ortaya çıkabilir (53, 59). Etkilenen dokuların histolojisinde, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu görülebilmektedir (58).

B. burgdorferi kromozomunun dışında bulunan plazmidler *B. burgdorferi*'ye antijenik özelliklerini veren, patojenitesinde önemli olduğu düşünülen OSP (Outer Surface Protein= dış membran proteini) OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF olarak adlandırılan dış yüzey lipoproteinlerini kodlayan genleri taşırlar (70-74). OspA proteini özgül ve antijenik yapıda olduğundan dolayı aşı yapımında kullanılmaktadır (69-76).

2.2.5. Klinik

Lyme hastalığı ile ilgili klinik verilerinin çoğu olgu raporlarına dayanmaktadır (53). Hastalık, çoğu spiroket infeksiyonlarındakine benzer bir şekilde birbirini takip eden ve tüm evrelerinde farklı klinik semptomlar gösteren 3 evreden oluşmaktadır (71, 77, 78). Bu evreler klinik ve fizyopatolojik olarak şu şekilde sıralanabilir: (79)

- i. Erken lokalize evre
- ii. Erken dissemine evre
- iii. Geç evre (immünolojik)

2.2.5.1. Erken Lokalize Evre

Bu safhada kene ısırığını takiben *B. burgdorferi*'nin bulaşması neticesinde ortalama bir hafta (3-30 gün) içinde ısırılan bölge etrafında Eritema Kronikum Migrans (EM) denilen deri döküntüsü hastaların yaklaşık % 80'inde ortaya çıkmaktadır (52, 80-82). EM yerleşim yeri en sık uyluk (% 18), sırt (% 15), omuzlar (% 14), alt bacak (% 10) ve kasık (% 8) bölgesinde görülmüştür (58). İlk birkaç gün içerisinde EM lezyonu sıklıkla kırmızı renkli homojen papül şekilli ve tipik boğa gözü görünümlü olup, günler içerisinde çevreye doğru ilerleyerek ortalama 15 cm'den büyük bir lezyon haline gelebilmektedir (52, 82). Döküntü ağrısız ama hafif kaşıntılıdır (82). Bazı vakalarda iki ya da daha fazla deri lezyonu ortaya çıkabilir ve bu, lezyonun erken sistemik disseminasyonuna işaret edebilir (82). Eğer tedavi edilmez ise EM genellikle birkaç günden birkaç haftaya (ortalama 4 hafta) spontan olarak geriler. Bu evrede vakaların % 10 ila % 30' unda döküntü ile beraber halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları, ateş, iştahsızlık, baş ağrısı ve lokal adenopati gibi sistemik semptomlar da eklenebilir (82).

2.2.5.2. Erken Dissemine Evre

Bu dönem genel olarak kene ile temastan 6 haftalık bir süre sonrasıdır (82). Bu evrede bulguların nadir olması sebebiyle hekimler tarafından kolayca atlanabilmektedir (81). Bu evrede hastada multipl annular sekonder deri lezyonları, abdominal sağ üst kadranda ağrısı, optik nörit ya da optik atrofi gibi çeşitli göz bulguları görülebilir (52, 81). Etkenin kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılması nedeniyle nörolojik, kas, iskelet ve kardiovasküler sisteme ait bulgular olabilir. Ayrıca menenjit, daha çok Bell paralizi olmak üzere kranial sinir tutulumları, BannWarth Sendromu diye isimlendirilen meningoradikülopolinevit, ensefalit, myelit, serebral vaskülit gibi nörolojik tutulumlar, AV bloklar, perikardit, miyokardit

ve kalp yetmezliği gibi tutulumlara ait semptomlar ortaya çıkabilir (53). Meningoradikülopolinevrit yetişkin hastalarda bu evreyi temsil eden en önemli tutulum olup, EM' den sonra yetişkinlerde akut Lyme hastalığının en yaygın ikinci belirtisidir (82). Bunun dışında bu evrede genellikle nörolojik, kardiyak ve iskelet sistemine ait bulgular bulunmaktadır (53, 82).

Bu periyotta hastalarda malar raş, konjonktivit ve nadiren diffüz ürtiker gelişebilir (52). EM ve ikincil lezyonlar genellikle 3 ile 4 hafta arasında (1 gün-14 ay) solarlar (52).

EM ile birlikte sıklıkla huzursuzluk, yorgunluk, baş ağrısı, ateş ve titreme, genel ağrı ve bölgesel LAP semptomları görülmektedir (52). Hastaların % 18' sinde bu semptomlar hastalığı ortaya koymaktadır (52). İlave olarak hastalar bazen epizotik baş ağrısı ile seyreden meningeal irritasyon bulguları, mental durum bozukluğu ile seyreden orta şiddetli ensefalopati, kas iskelet sistemi ağrısı, hepatik, splenik ve renal tutulum eşlik ettiği semptomlar, boğaz ağrısı, kuru öksürük, testiküler şişlikle karşımıza çıkabilmektedir (52).

Hastalığın birkaç hafta ya da aylar sonrasında, tedavi edilmeyen hastalardan yaklaşık %15'inde belirgin nörolojik anormallikler, motor ve duysal radikülonöritler ya da miyelit gelişmektedir (52). Yine hastalığın bulaşmasından haftalar sonrasında tedavi edilmeyen hastaların % 5' inde kardiyak tutulum gelişmiştir (52). Ayrıca daha nadir olmak üzere konjonktivit, iridosiklit görülebilir.

2.2.5.3. Geç Evre (İmmünolojik)

Hastalığın geç evresi olan kronik Lyme hastalığı; etkenin alınmasından aylar, yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. En tipik bulgusu akrodermatitis kronika atrofikans (AKA) olarak isimlendirilen deri bulgusudur (52, 82).

AKA, mavi kırmızı renkte, özellikle bacak ve ayaklarda ödemli lezyonlar olarak başlar daha sonra sklerotik veya atrofik hale gelir ve EM'den yıllar sonra görülebilir (58, 59). 10 yıl sonrasında bile *B. burgdorferi*'nin kültürden izole edilebildiği ve lezyonların yıllarca devam edebildiği bilinmektedir (58). Tedavi

verilmemesi veya gecikilmesi durumunda büyük eklemleri özellikle diz eklemi olmak üzere mono veya oligoartiküler artrit şeklinde artrit atakları görülmektedir (49). Bunların dışında kemik iliği hiperplazisi, lökoensefalopati, subakut ensefalopatiye ait semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Vücutta *B. burgdorferi* antijenlerine karşı ortaya çıkan otoimmün yanıt ile bu evredeki bulgular meydana gelmektedir.

2.2.6. Tanı

Klinik olarak şüphe duyulmasına dayanan, anamnez ve fizik muayenenin önemli olduğu tanısı zor bir hastalıktır (52). Mikrobiyolojik tetkiklerin sınırlı alt yapılarından dolayı, teşhisler genellikle karakteristik klinik tabloların tanınmasıyla, endemik bölgeden geliş hikâyesi ile ve *B. burgdorferi*'ye pozitif antikor yanıtı vermesi (EM'li olanlar hariç) konulmaktadır (52). İnfeksiyon hastalıklarının çoğunda olduğu gibi tanıda altın standart etkenin üretilmesidir. Kültür için Barbour Stoenner Kelly besiyeri kullanılmaktadır (52). Kan, doku, BOS ve materyallerde Giemsa ve Warthin-starry gümüş boyama tekniği ile bakteri direk olarak görülebilir (68). *B. burgdorferi*'nin direk mikroskopi ile görülmesi veya kültür ile izolasyonu güç olduğu için tanıda eğer klinik ve epidemiyolojik Lyme hastalığı şüphesi varsa tanı çoğunlukla serolojik testlerle doğrulanır (53, 79, 82). Ancak sonuçlar negatif ya da belirsiz ise ve klinik şüphe devam ediyorsa, 3 hafta içinde serolojik muayene tekrarlanmalıdır (82). Seroloji için sıklıkla ELISA ve indirek floresan antikor (IFA) gibi testler kullanılmaktadır. ELISA testinin duyarlılığı % 89, özgüllüğü % 72 civarında olup yalancı pozitiflik gibi dezavantajları da dikkate alınmalıdır (53, 54, 79). IgG ve IgM EM hastalarının % 50' sinden daha azında pozitif bulunmuştur. Buna karşın artan nörolojik belirtileri olan hastalar da bu antikorlar % 90 üzerinde pozitif bulunmaktadır (82). CDC serolojiyle elde edilen sonuçların özgüllüğünün artırılmasını sağlamak için duyarlılık ve özgüllüğü % 95-100 arasında olan Western Blot testi ile pozitif ELISA ve IFA sonuçlarının doğrulanmasını tavsiye etmektedir (53, 55, 70).

PZR, DNA amplifikasyonunda oldukça yüksek bir hassasiyete sahiptir. Reaksiyon hızlıdır ve bu yöntem enfeksiyon hastalığının teşhisinde, spesifik genetik materyallerin propagasyonunu içerdiğinden, mevcut enfeksiyonun organizma ile belirlenmesine izin verir. Bu nedenle sayısız araştırmacı tarafından enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılır (83).

2.2.7. Tedavi

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından Lyme hastalığı için kanıta dayalı tedavi önerilmektedir (52). Özetle çeşitli Lyme hastalığı bulguları olanlar, belirli nörolojik anormalliği olanlar ve intravenöz (IV) tedavi gerektiren artritli hastalar hariç, genellikle oral antibiyotiklerle başarılı bir şekilde tedavi edilirler (84). Erken lokalize ve dissemine evrelerde doksisiklin 14-21 gün boyunca yaşı 8 ve daha büyük hastalar için önerilmektedir. Amoksisilin alternatif olup çocuklarda ya da hamilelerde kullanılmalıdır. Allerji ihtimaline karşı sefuroksim aksetil 2. alternatiftir. Eritromisin 4. alternatif olup doksisiklin, amoksisilin, sefuroksim aksetil alamayanlar için önerilmektedir. Yaygın enfeksiyonlu hastaların % 15'i tedavinin ilk 24 saatinde Jarisch-Herxheimer benzeri reaksiyon gösterirler. *B. burgdorferi* tetrasiklin, penisilin, eritromisin gruplarına ve 3. kuşak sefalosporinlere duyarlıdır ama rifampin, siprofloksasin ve aminoglikozid antibiyotiklerine karşı dirençlidir. EM belirtisi gösteren hastalarda yapılan birçok çalışmada doksisiklin, amoksisilin, sefuroksim aksetil ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve hastaların % 90'ından fazlasında başarılı sonuçlar alınmıştır. Bazı hastalar tedaviden sonra subjektif semptomlar gösterse de enfeksiyonun kalıcılığına dair açık kanıtlar görülmemiş veya relaps nadir olarak görülerek yeniden tedavi genellikle gerekmemiştir. Belirgin nörolojik anormallikler gösteren hastalarda 2-4 haftalık IV seftriakson tedavisi önerilmektedir (52). Uygun tedavi sonrasında hastaların küçük bir yüzdesinde özellikle kas-iskelet sistem ağrısı, nörokognitif bozukluk ya da yorgunluk gibi subjektif semptomlar yıllar boyu devam edebilir (52). Antibiyotik tedavisi klinik seyri kısaltıp, komplikasyonları ve nadir ortaya çıkan kronik enfeksiyonları önler (82). Tedavide uzun vadeli sonuçlar yüz güldürücüdür ve eğer

tedavi öneriler doğrultusunda yapılırsa rekürrens oldukça nadirdir. Diğer yandan reenfeksiyon başka bir kene tarafından ısırılma sonrası mümkündür (82).

Lyme hastalığı iyi bir prognoza sahip olup çoğu klinik bulgular kendi kendi sınırlayıcıdır (82).

2.3. TULAREMİ

Tularemi; öncelikle hayvanların sıklıkla da insanların patojeni olan *F. tularensis* tarafından oluşturulan enfeksiyöz bir hastalıktır (85-87). Hastalık geçmişte yaygın olarak tavşan ateşi ya da avcı hastalığı gibi isimlerle adlandırılmışsa da şu an dünyanın çoğu yerinde tularemi olarak isimlendirilmektedir (87). Tularemi organizmaya karşı aktif çok sayıda antibiyotiğin varlığına rağmen, günümüzde mortalite ve morbiditesini sürdürmektedir (87).

2.3.1. Epidemiyoloji

Hastalık ilk olarak ABD California'da tanımlanmış olmakla beraber kaynaklar bu hastalığın semptomlarıyla uyum gösteren bazı hastalıkların 18. yy başlarında Japonya'da da bilindiğini göstermektedir (87, 88). İlk kez Tulare County'de görülmesi sebebiyle *Bacterium tularence* olarak adlandırılmış ancak sonradan etkeni kandan izole eden, serolojik tanısını ve bulaş yollarını tanımlayan Dr. Edward Francis'e ithafen *F. tularensis* olarak yeniden adlandırılmıştır (85, 87-89). Enfeksiyon dünyada kuzey yarım kürede daha sıklıkla görülmektedir (85).

Türkiye'de bilinen 10 kadar tularemi epidemisi rapor edilmiştir. Bunlardan ilki 1936 yılında Trakya'da görülmüş ve 150 hastalık bir salgın bildirilmiştir. Bölgemiz illerinde ise Ankara-1988 16 hasta ve Düzce-2001 21 hasta görülen salgınlar göze çarpmaktadır. Salgın görülen bu bölgelerde yapılan çalışmalar sonucunda, Batı Karadeniz ve Marmara bölgesi başta olmak üzere, etkenin Türkiye'de endemik olarak varlığı saptanmış ve küçük çaplı salgınlara neden olduğunu görülmüştür (29, 90, 91). Gedikoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve bir tularemi salgını sonrasında yapılan çalışmada 393 serum örneğinin % 20,9' unda antikor pozitifliği

saptanmıştır (24). Mayıs-Ağustos 2006 tarihlerinde Trakya bölgesinde, serum örnekleri mikroaglutinasyon testi (MAT) ile incelenmiş ve % 0,3 oranında 1/20-1/160 arasında değişen titrelere pozitiflik bildirilmiştir (23). Erzurum’da yapılan bir çalışmada ise, risk grubunda % 12,9’unda lam aglutinasyon testi (LAT) ile % 10,4’ünde MAT ile ve % 2,1’inde ELISA testi ile pozitiflik saptanmıştır (26). Ayrıca Karadeniz Bölgesinde ve sıklıkla Kırıkkale ve Kırşehir olmak üzere İç Anadolu Bölgesinde 2010 yılında tularemi salgınları görülmüştür (92-94).

2.3.2. Etiyoloji

F. tularensis gram negatif, 0,2 x 0,2-0,7 µm ebatlarında, aerop, pleomorfik, katalaz pozitif bir kokobasil olup hareketsiz ve sporsuz bir bakteridir (87, 89, 95). Etken, Francisella familyasından olup *F. tularensis* ve *F. philomiragie* olmak üzere iki farklı cinsi vardır. *F. tularensis* 4 alttüre sahiptir. Bu alttürler *F. tularensis tularensis*, *holarctica*, *novicida*, *mediasatica* olup türe göre coğrafik dağılımları ve virülansları farklılık göstermektedir (87, 89, 96).

F.tularensis subsp. holarctica (Tip-B) ülkemizdeki salgınlarda en sık rastlanılan alt türdür. *F. tularensis subsp. tularensis*’e (Tip-A) nazaran virülansı daha zayıftır (92, 96).

Yüzden fazla omurgalı ve omurgasız enfekte edebilse de doğal rezarvarları genellikle yabani tavşan, rakun, kunduz, sincap, fare, geyik, keçi, koyun, vahşi kemirgenler, kedi, köpek gibi hayvanlar ile kene, sivrisinek, geyik piresi gibi artropodlardır (60, 77, 89, 97). *F. tularensis subsp. tularensis* alt türü, özellikle tavşanlar ve insanlarda virülansı yüksek olduğundan dolayı hastalık fatal seyredebilmektedir. Dezenfektanlara hassas olan bakteri suda ve çamurda uzun süre canlı kalabilir, hatta -15 °C’ de dondurulmuş tavşan etinde yıllarca canlı kalabilmektedir (77, 85).

Etkenin esas olarak insanlara bulaşması öncelikle enfekte tatarcık, kene, sinek ya da sivrisinek ısırmasıyla veya kontamine hayvan ürünlerine temas ile olmaktadır (31, 39, 89). Bunların dışında enfekte hayvan ısırması, tırmalaması, kontamine ve iyi

pişmemiş etlerinin yenmesi, kontamine aerosol veya tozların inhalasyonu ya da kontamine suların içilmesiyle de bulaşabilir (77, 85, 92). Mikroorganizma kenelerin tükürük salgısında ve dışkıında bulunabilir. Bu nedenle hem doğrudan ısırıkla hem de ısırık yarısından inoküle edilebilmesi de olasıdır. Etkenin keneler tarafından transovaryal olarak bulaştırılabilmesi mümkündür. Bazı kene türleri vektör olmalarının yanısıra bakteriyi vücutlarında uzunca bir zaman taşıyarak rezervuar görevi de görmektedirler (77, 89).

Enfeksiyon daha çok avcı, kasap, aşçı, çiftçi, veteriner gibi meslek grupları ile orman köylülerinde görülmektedir (85). Etken genellikle sindirim, inhalasyon, kontaminasyon ve inokülasyon olmak üzere dört ana yolla bulaşır (77).

Francisella'nın hücre duvarında bol miktarda bulunan yağ asidi, bu cinsin karakteristik özelliğidir. Lipidden zengin kapsüle sahip etkenin tek başına toksik veya immünojen olmadığı ve kapsülün kaybı ile birlikte virulansta azalma olduğu gözlemlenmiştir (98, 99).

2.3.3. Patogenez

F. tularensis, fagositozu engelleyen lipidden zengin bir kapsüle ve etkinliği tam olarak aydınlatılmamış bir endotoksine sahiptir (89, 98). Cilt ve mukozalardan giren 10-50, ağızdan alınan 10^8 bakteri insanda hastalık yapabilmek için yeterlidir (87, 89, 98). İnoküle olan etken ortalama 3-5 gün sonra giriş yerinde önce bir papül sonra da ülser oluşturur (89, 98). Monosit ve makrofajlarda hücre içi uzun süre yaşayabilen bakteri daha sonra lenfohematojen yolla retikuloendotelial sistem (RES) organlarına yayılarak karaciğer, dalak, kemik iliği, akciğer, miyokard ve böbreği de tutabilen granülomlar oluşturur (89, 98). Ayrıca hastalıkta nadiren erken dönemde bakteremi olur (89). İnfeksiyozitesi yüksek, ekzotoksini olmayan bakteri insandan insana bulaşmaz (85). Bakterinin protein yapılarına karşı oluşan hücrel immun yanıt konağın hastalıktan iyileşmesinde asıl rolü oynar (89, 98).

2.3.4. Klinik

Klinik bulgular bakterinin virölansına, inokulum miktarına, giriş yoluna, sistemik tutulumun yaygınlığına ve konağın immün durumuna bağlı olarak değişmektedir (77, 89, 98). İnkübasyon süresi ortalama 3-5 gündür ancak bu süre 1-21 gün arasında değişebilir (77, 87). Hastalık akut olarak ateş, üşüme, titreme, halsizlik, kırgınlık, iştahsızlık, baş ve kas ağrıları ile başlayıp, öksürük, nefes darlığı, boğaz ve karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi şikâyetlerle devam edebilmektedir (87, 89, 98).

Bu özelliklere göre hasta tularemi 6 farklı klinik formdan biriyle ortaya çıkabilmektedir:

2.3.4.1. Ülseroglandüler Form

En sık görülen ve en kolay fark edilen şeklidir (87, 99). Bakteri deri ve mukozadan, kene ısırması veya enfekte hayvana ait doku ve vücut sıvılarının teması sonucu girmektedir (87, 89, 99). Önce bakterinin giriş yerinde ağrılı bir papül oluşur sonra burası ülserleşir ve skar bırakarak iyileşir (89, 99). Daha sonra etkenin alınma şekline göre yakın bölgesel lenfadenopatiler ve ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı gibi genel semptomlar gelişir (85, 87, 89). LAP' lar giderek büyüyüp spontan olarak drene olduklarından dolayı en sık tanı konulma şeklidir (86). Tedavi uygulanmadığı takdirde ülser kalıcı skar bırakarak haftalar sonra iyileşmektedir ve mortalitesi % 3' ten azdır (87, 89).

2.3.4.2. Glandüler Form

Ülseroglandüler tipten tek farkı bu formda deri ülseri yoktur. Bu formda da ülseroglandüler formda olduğu gibi lenf nodlarında spontan süpürasyon gözlenebilir (87, 89). Lenf nodlarının fluktuasyon verdiği dönemlerde cerrahi olarak drenajı veya aspirasyonu yapılmalıdır (87, 89).

2.3.4.3. Oküloglandüler Form

Bakterinin kontamine parmaklar, kontamine su ve aerosol ile konjonktivaya yerleşmesi sonucu genellikle de tek taraflı tutulum olan formudur (87, 89). Hastalık bazen bilateral olabilir ancak bu çok yaygın değildir (87). Fotofobi, artmış lakrimasyonu, göz kapağında ödem, konjoktivit ve konjoktivada ülser gelişir (87). Preauriküler, submandibuler ve servikal bölgedeki LAP'lar başlıca bulgularındandır. Tulareminin en az vaka görülen formudur (87).

2.3.4.4. Orofaringeal Form

F. tularensis enfekte su ve gıdalar veya inhalasyon yoluyla orofarinksten girer (87). Ateş, şiddetli boğaz ağrısı ve eksudatif tonsillofarenjitte birlikte yine bölgesel olan servikal, preparotit veya retrofaringeal lenfadenopati saptanabilir (87, 89, 99). LAP'lar zamanla süpüre olur, boşaltılmazsa spontan olarak drene olmaktadır (77, 99). Türkiye'de en sık görülen formu aynı Bulgaristan ve Kosova'da olduğu gibi orofaringeal tularemi formudur (29).

2.3.4.5. Tifoid Tip

Bakterinin giriş yerinin belli olmadığı ve ülser veya LAP'ın görülmediği klinik formdur (87, 89, 99). Bu formda titreme ile birlikte yüksek ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, öksürük ve sistemik bulgular ile seyredip, ARDS, DİK ve şok tablosu da görülebilir (85, 87). Hasta toksik görünümde ve tanısı en zor konulan tularemi formudur (87).

2.3.4.6. Pnömonik Tip

Patojenin inhalasyonu veya hematogen yolla bulaşması sonrası akut respiratuar bir hastalık olarak ortaya çıkar (85). Hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve nadiren hemoptizi şikâyetleri olmaktadır. Apikal veya miliyer infiltrasyon, konsolidasyon, plevral effüzyon ve hiler LAP gibi bulgular saptanabilir. Balgam incelemesi tanıda fayda sağlamadığı görülmüştür (87).

2.3.5. Tanı

Daha çok klinik şüphle birlikte öykü ve fizik muayeneye dayanmaktadır (87). Hastanın hikâyesinde; endemik bölgede yaşama ya da ziyaret, katıldığı doğa etkinlikleri, hayvan teması, hobileri, mesleği, kontamine su içmesi gibi etkenler değerlendirilmelidir (77, 89, 99). Rutin laboratuvar tetkikleri genellikle spesifik değildir (87). Kesin tanı, organizmanın kültürde üretilmesidir ancak bakterinin sağlam deriden bile girebilecek kadar patojen olması ve laboratuvar çalışanlarına bulaşma riskininin bulunması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir (85). Bakteriye kültürde üretmek zor olup, üretilmesi için yüksek güvenlik düzeyi gereklidir (77, 89). Üretilmesi için sisten veya sistin içeren defibrine tavşan ya da insan kanı ile zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyulmaktadır (85, 89). En iyi 35 °C'de ürer (89). Otomatize sistemler etken üretilmesini mümkün kılmaktadır (89). Tanı serolojik olarak konur; tüp aglütinasyonu, mikroaglütinasyon, hemaglütinasyon ve ELISA testleri kullanılabilir (77, 87). Serolojik testler hastalığın ilk dönemlerinde negatif olabilmektedir (77, 87). Mikroaglütinasyon testi tüp aglütinasyon testine nazaran yaklaşık 100 kat daha duyarlıdır, daha ucuzdur ve daha erken dönemde pozitif sonuç vermektedir (87, 89, 99). Tularemi antikorlar genellikle hastalığın başlangıcında negatif iken, ikinci haftasından sonra pozitifleşir ve 4-5. haftalarda da pik yapar (87, 98, 99). Tüp aglütinasyon yöntemi ile tek seferde bakılan 1:160 ve üzeri ya da mikroaglütinasyon yöntemi ile bakılan 1:128 ve üzerindeki titre sonuçları olası tanıyı destekler. Kesin serolojik tanı için akut ve konvelesan dönemlerde bakılan serum örneklerinde serokonversiyonda 4 kat ya da daha fazla titre artışı tanı koydurucudur (77, 87, 89, 98, 99). Son zamanlarda hasta örneklerinden *F. tularensis*'e ait genomik diziliminin tespiti, PZR ile duyarlı ve özgün bir şekilde yapılabilmektedir (87, 100). Ayrıca bu yöntemin laboratuvar personeli açısından güvenli olması bir avantaj sağlamaktadır.

2.3.6. Tedavi

Menenjit hariç bütün tularemi formları için streptomisin ilk seçenektir (87, 89). Erişkin hastalar için etkili minimum dozaj 7,5-10 mg/kg IM 12 saat ara ile 7-14 gün

uygulanması şeklindedir. Streptomisin için diğeri bir alternatif tedavi rejimi de ilk 3 gün 12 saat arayla 15mg/kg ve sonrasında yarı dozajın 7-10 gün kadar uygulanması şeklindedir (87, 89). Streptomisin tedavinin ilk günlerinde nadiren de olsa Jarish-Herxheimer benzeri reaksiyonlar görülebilir. Streptomisin dışında gentamisin de etkili bir tedavi seçeneği olup gentamisinin etkinliği de ispatlanmıştır. Gentamisin IV olarak günlük 5 mg/kg 7-14 gün boyunca verilmektedir. Bu iki ilacın BOS'a geçişi yetersiz olduğundan dolayı tularematik menenjitte bu tedavi seçenekleri yetersiz olabilmektedir. Menenjit olgularında streptomisin, kloramfenikol ile birlikte verilmektedir. Doksisisiklin aminoglikozidlerle kıyaslandığında daha yüksek relaps oranına sahiptir. Tedavide, tetrasiklinler, kloramfenikol de önerilmektedir ancak bakteriyostatik olmalarından ötürü relaps oranları yüksektir (87). Siprofloksasin alternatif bir seçenek olarak; 2x 400 mg IV veya 2x 500-750 mg oral 10-14 gün süreli tedavi olarak kullanıma girmiştir (85).

Tedaviye zamanında başlanması etkili olup, geç başlanması durumunda tedavi sonrasında lenf bezlerinde spontan drenaj görülebilmektedir (77, 85).

F. tularensis enfeksiyonlarında mortalite, zamanında ve uygun yapılmayan tedavilerle % 5-15'lere kadar çıkabilmekteyken, bu oran uygun tedaviyle % 1'in altına düşürülmüştür. Özellikle tifoid ve pnömoni ile seyreden formlarda % 30-60 gibi değişen oranlarda mortalite görülebilmektedir (85).

Ölü *F. tularensis* bakterilerinden hazırlanan aşılardan etkisiz olup, korunmada canlı aşı kullanılmaktadır. Bu aşılardan da risk grubundaki laboratuvar çalışanları ve patojene tekrarlayan maruziyeti olan kişilere uygulanabilmektedir (49, 87).

2.4. Q ATEŞİ

Hastalık, zorunlu hücre içi paraziti olup, diğeri riketsiyalardan epidemiyolojik olarak farklı olan *C. burnetii* tarafından oluşturulan ve tüm dünyada endemik olarak görülebilen akut ateşli bakteriyel bir enfeksiyondur (101-103). *C. burnetii*'nin yaygın

rezervuarları keçi, koyun ve sığır gibi memeliler, kuşlar ve kene gibi artropotlardır (102-104).

2.4.1. Epidemiyoloji

İlk olarak 1935 yılında Queensland, Avustralya'da Derrick isimli bir sağlık çalışanı tarafından, et işiyle uğraşan bir grup işçide ortaya çıkan ve 800 kişiden 20'sinin etkilenip sebebinin tespit edilemediği ateşli bir hastalığa, Q ateşi ismi verilmiştir. Daha sonra Burnet ve Freeman bu mikroorganizmayı kan ve idrardan izole ederek bunun Riketsiya olduğunu göstermişlerdir. Aynı dönemde de Davis ve Cox mikroorganizmayı, Montana'dan topladıkları kenelerden izole etmeyi başarmışlar ve buldukları bu organizmanın (*Rickettsia diaporika*), Burnet ve Freemanın bulduğu organizma (*Rickettsia burnetii*) ile aynı olduğunu göstermişlerdir. Şu an bu organizma *C. burnetii* olarak isimlendirilmiştir (103). Hastalık çiftçiler, orman işçileri, kasaplar, veterinerler ve enfekte hayvanlarla çalışan laboratuvar çalışanları gibi risk taşıyan gruplar için mesleki bir hastalıktır (103-105).

Etken kuş, kemirgenler, çeşitli balık türleri, kümes ve çiftlik hayvanları ile bit, bazı eklem bacaklılar ve pek çok kene çeşidi tarafından bulaştırılmaktadır (104, 106-108). Enfekte koyun plesanta dokusunda 10^9 /gr organizma bulunur (103, 105). Yaklaşık olarak 40'dan fazla kene türü doğal olarak *C. burnetii* ile tüm yaşamları boyunca infektendirler ve etkeni ısırma veya dışkı yoluyla yayarlar (77, 109). Ancak insanlara hastalık artropod ısırmasıyla değil, enfekte hayvanların dışkı, idrar, doğum ve düşük çıkartıları ile kontamine aerosollerin inhalasyonu, enfekte sütlerin oral yoldan alımı ve nadiren de kan transfüzyonu yolu ile bulaşmaktadır (102, 103, 106, 110). İnsandan insana geçiş enderdir ve seksüel temas ya da aerosol inhalasyon ile geçiş bildirilmiştir (111, 112).

Türkiye'de farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda, *C. burnetii* seropozitifliği % 4,5- 56 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Türkiye'nin çeşitli bölgelerindeki *C. burnetii* seropozitiflik oranları

| Yöre/Yıl | Seropozitiflik (%) |
|---------------------------------------|--------------------|
| Ankara/2008 (21) | 32.3 |
| Bolu/2007 (19) | 20.8 |
| İzmir/2005 (20) | 39.3 |
| Antalya, Diyarbakır, Samsun/2004 (18) | 7.1 |
| Elazığ/1999 (17) | 9.2 |
| Erzurum/1977 | 11.2 |
| Ege/1975 (15) | 4.5 |
| Güney Doğu Anadolu/1964 (14) | 56 |
| Doğu Anadolu/1964 (14) | 40 |
| Orta Anadolu/1964 (14) | 28 |
| Doğu Karadeniz/1964 (14) | 11 |

2.4.2. Etiyoloji

C. burnetii yüksek oranda pleomorfik, Gram negatif hücre duvarına sahip bir kokobasildir. Boyutları 0,2-0,7 µm olan hücre içi parazitidir (115). Yaşam süresi; yünde 15-20 °C'de 7-10 ay, 4-8 °C'deki taze ette 1 ay ve oda sıcaklığındaki sütte 40 aydan fazla, 60 °C'de ise 30-60 dakika sürebilmektedir (103, 106). Bakteri oldukça bulaşıcıdır ve tek bir enfekte partikülün inhalasyonu bile hastalığa sebep olabilmektedir (105, 106, 110). *C. burnetii*'nin spor oluşturabilmesinden ve dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olmasından dolayı rüzgârlarla bile uzak yerlere taşınabilmektedir (106, 107). Bu nedenle de insanlar hayvan teması ve vektör olmadan da enfekte olabilmektedirler (107, 109, 116).

Etkenin kolay bulaşabilmesi, pastörizasyona, ısıya dirençli olması ve az sayıda mikroorganizmayla klinik bulguların ortaya çıkabilmesi nedeniyle biyolojik silah olarak dikkati çekmektedir (109, 117).

C. burnetii morfolojik olarak birbirinden farklı olmayan Faz 1 ve Faz 2 olmak üzere iki farklı antijenik yapıya sahiptir. Bu antijenik farklılık bakteriye diğer riketsiyalardan ayırarak, tanıda önemli yer tutmaktadır (103, 117). Plazmidler her iki fazda da bulunur (103). Bakteri doğada, enfekte hayvanlarda ve laboratuvar hayvanlarında virülen olduğu Faz 1 durumunda bulunur. Embriyonlu yumurta ve doku kültürlerinde tekrarlanan pasajlarla kromozomal delesyonlar sonucunda avirülen Faz 2 formuna dönüşür (103, 105, 106). *C. burnetii* akut infeksiyonlarında Faz 2 antijenlerine karşı antikorlar Faz 1'dekine nazaran genellikle daha yüksek oranda saptanırken, kronik Q ateşinde hem Faz 1 hem de Faz 2 antijenlerine karşı yüksek titrede antikorlar saptanmaktadır (103, 105, 117).

2.4.3. Patogenez

Esas olarak solunum yoluyla bulaşan *C. burnetii*'nin diğer bulaşma yolları daha az öneme sahiptir (107, 109, 116, 118).

Organizmanın doğaya yayılımı en fazla keneler ve diğer artropodlar tarafından olmaktadır (103). Muhtemelen en yoğun kaynak kene dışkıdır (6). Bu ektoparazitler geniş bir varyasyondan oluşan evcil ve diğer hayvanları ısırarak veya cilt teması yoluyla enfekte etmektedirler (103). Keneler etkeni sıklıkla dışkıları veya ısırma yoluyla bulaştırmaktadırlar. Aynı zamanda transstadial ve transovaryal olarak aktarmaları mümkün olmaktadır (33, 41, 47, 116).

İnkübasyon periyodu 14-39 gün arasında değişmekte olup ortalama 20 gündür (103, 107). İnkübasyon süresi ve klinik bulguların şiddeti ve çeşidi, solunan havanın miktarına, bakterinin alınan miktarına, alınma şekline ve patojenitesine bağlıdır (mandel). İnsanda Q ateşi T hücre cevabı ile kontrol edildiğinden dolayı *C. burnetii* enfekte konaktan tam olarak temizlenemez ve bundan dolayı immün sistemin baskılandığı durumlarda tekrar canlanabilmektedir (106). Malignitesi, immünsüpresyon, kapak hastalığı lezyonları, vasküler anormallikler, arteriyel anevrizması olan ve hamilelerin *C. burnetii* ile enfekte olması halinde hastalığın kronikleşme riski yüksek olmaktadır (103, 110).

2.4.4. Klinik

Hastalık çoğunlukla asemptomatiktir (103). Ateş, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, myalji, artralji gibi nonspesifik grip benzeri semptomlarla seyredebilir. Semptomatik olguların çoğunluğu hastaneye yatırılmayı gerektirmeden iyileşmektedir (106). Çalışılan büyük bir hasta grubunda mortalite oranı % 2.4 olarak saptanmıştır (103, 106). Semptomatik hastalık için erkek cinsiyeti kadınlara göre bir risk faktörü olup, Avustralya ve Fransa'da yapılan çalışmalarda erkekler kadınlara göre hastalığa sırasıyla 5 ve 2.5 kat daha yüksek eğilime sahiptirler (110). Son zamanlarda yayınlanan bir raporda ise Amerika'da hastalığa yakalananların % 77'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (110).

2.4.4.1.Hastalığın İnsanlarda Sebep Olduğu Klinik Formlar:

1. Kendini Sınırlayan Akut Ateşli Hastalık: En yaygın formu olup ateş süresi 2-14 gün arasındadır. Ateş 2-4 günde en yüksek seviyeye ulaşır vücut sıcaklığı 40 °C' ye kadar çıkabilir. Ateşe sıklıkla şiddetli bir baş ağrısı da eşlik etmektedir. Radyografik olarak bir görüntü vermemektedir (103).

2. Pnömoni: Klinik olarak 3 formda ortaya çıkmaktadır.

2.1.Atipik Pnömoni: Ateş, titreme, terleme, bulantı, kusma, baş ve kas ağrıları, göğüs ağrısı, ishal ve kuru öksürük ile karakterizedir. En sık semptomu şiddetli baş ağrısı iken, en sık fizik muayene bulgusu rallerdir. Fizik muayene genel olarak dikkate değer değildir.

2.2.Hızla İlerleyen Pnömoni: formu ise Lejyoner hastalığına benzemektedir olup, ortalama 30 gün rezolüsyon süresi vardır.

2.3.Ateşli Bir Hastada Tesadüfen Görülen Pnömoni: En yaygın görülen formdur (103, 106).

3. Kronik Q Ateşi Formları:

3.1. Endokardit: Endokardit Q ateşinin en ciddi ve sıklıkla fatal formudur (119). Kronik Q ateşinde % 60-70 oranında en yaygın klinik form endokardit olup tüm endokardit vakalarının % 3-5'ni oluşturmaktadır (103, 110). Genellikle anormal doğal kapağın ve protez kapakların etkilenmesiyle gelişir. Tedavisiz olgularda mortalite yüksektir. Teşhisin doğrulaması çoğu vakada serolojiktir (103, 106). Faz 1 antijen için 1/200 veya daha yüksek kompleman fiksasyon titresi kronik Q ateşi tanısı için gereklidir. Akut Q ateşi kompleman fiksasyon titresi Faz 1 antijen için bu seviyeye ulaşamaz. Antikor titreleri tedaviyle birlikte yavaşça düşer. Kronik Q ateşi olan hastaların serum örneklerine western immunoblot testi uygulanmasıyla; IgG antikorlarının olduğu ve *C. burnetii*'nin 12-15 Faz 1 antijeni olduğu görülmüştür ancak akut Q ateşi olan hastalarda bunun 7-10 *C. burnetii* antijenine ulaştığı görülmüştür (103).

3.2. Hepatit: *C. burnetii* enfeksiyonunun Fransa'da ve ABD'de görülen en yaygın şeklidir. Ayrıca koyun ve keçi yetiştirme bölgelerinde sıkça rastlanmaktadır (103, 106). Genel olarak enfeksiyöz hepatit benzeri tablo, nedeni bilinmeyen ve karaciğer biyopsisinde granulomlarla seyreden ateş ve akut Q ateşi fenomeniyle tesadüfen bulunan hepatit olmak üzere 3 tip olarak ortaya çıkmaktadır. Ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ile birlikte serum aminotransferaz ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği dikkat çekmektedir (103, 106).

Şiddetli baş ağrısı en yaygın görülen nörolojik bulgusudur. Ayrıca aseptik menenjit, ensefalit, ensefalomyelit tutulumları ve bunlara ait klinik bulgular görülebilir (107).

3.3. Osteomyelit: Enfeksiyonun yaygın olmayan şeklidir.

4. İmmünoyetersizlikte Konakta Q Ateşi: Kanser, kronik myeloid lösemi, akkiz immun yetmezlik sendromu, renal transplantasyon, kortikosteroid tedavisi,

diyaliz, postpartum durum ve kronik alkolizm olan hastalarda Q ateşi az sıklıkla görülmektedir (103).

5. İnfantlarda Q Ateşi: Osteomyelit, osteoartrit, meningeal irritasyon, orjini bilinmeyen ateş veya huzursuzluğa sebep olabilmektedir (103).

6. Gebelerde Q Ateşi: Spontan abortus, büyüme geriliği, oligoamniyoz, intrauterin fetal ölüm ve prematür doğuma sebep olabilmektedir (120).

2.4.5. Tanı

C. burnetii rutin besiyerlerinde üretilmez, kültürü zor, izolasyonu uzun ve bulaşıcılığı yüksek olduğundan dolayı biyogüvenlik 3 düzeyinde çalışılması gerektirecek derecede tehlikelidir (106, 109, 110).

İnsanlarda Q ateşinin klinik tanısı semptomlarının spesifik olmaması nedeniyle oldukça zordur. Bu nedenle tanısı esas olarak serolojik testlere dayanmaktadır (121). Serolojide sık kullanılan testler indirek immunfloresan tekniği, komplement fiksasyon, ELISA ve mikroaglutinasyon teknikleridir. İmmunfloresan tekniği Q ateşinin serolojik tanısında referans test olarak bildirilmektedir (106, 109, 122).

Faz 1 ve Faz 2 arasındaki antijenik farklılık bakteriyi diğer riketsiyalardan ve akut enfeksiyonu kronikten ayırmada oldukça önemlidir (103, 117). Q ateşinin teşhisinde Faz 1 ve Faz 2 antijenlerine karşı gelişen antikorlara bakılır. Faz 2 antikorları akut hastalıkta pozitif iken, Faz 1 antikorları kronik hastalıkta yüksek olma eğilimindedir (110, 117, 123). IgM ile IgG antikorlarının pozitifleşme süreleri farklı olup IgM 1. haftada, IgG 3. haftada pozitifleşir (89). Faz 2 / Faz 1 antikor titre oranı > 1 ise akut enfeksiyon, eğer Faz 2 / Faz 1 oranı ≤ 1 ise kronik enfeksiyondur. Bununla birlikte Faz 1 IgG'nin $> 1:800$ olması da kronik enfeksiyon anlamına gelir ve endokardit için prediktiftir (89, 103, 110).

PZR, klinik örneklerden *C. burnetii*'nin direkt tespitinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (124). *C. burnetii*'nin rutin teşhisinde sıklıkla immunofluorescence testi, komplemen fiksasyon testi veya ELISA gibi serolojik testler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerde; hastalık etkeninin kaybolmasından uzun bir süre bile sonra

kanda bulunan antikorlar; hastalığın yeni mi yoksa eskiden geçirilen bir hastalık mı olup olmadığının anlaşılmasına neden olmaktadır. Yine bu metotlarda hastalığın ilk evrelerinde antikorların tespiti edilememesi bu tesleri sınırlı hale getirmekte ve PZR'ı oldukça avantajlı bir konuma getirmektedir (125). PZR, Q ateşinin tanısında, özgüllüğü ve duyarlılığının yüksek olması ve laboratuvar personeli açısından güvenilir olması sebebiyle, önemli bir yer tutmaktadır (106, 109, 124).

2.4.6. Tedavi

Tedavinin semptomatik olan tüm hastalara verilmesi önerilmektedir. Tedavi eğer hastalığın ilk 3 gününde başlanırsa etkin cevap alınmaktadır (110, 117). Erişkinde doksisisiklin 2x100 mg 14 gün süre ile verilmektedir (103). Kloramfenikol, rifampin de kullanılabilir (89). Florokinolonlar in vitro ve akut enfeksiyon da etkinliği gösterilmişse de klinik bilgiler sınırlıdır (126). Pnömoni tedavisi rifampisin eklenmesi ile yapılır (103).

Endokardit tedavisi için; doksisisiklin ve siprofloksasin/ rifampin kombinasyonu veya doksisisiklin ve pefloksasin/ofloksasin veya doksisisiklin ve hidroklorokin/ amantadin tedavi kombinasyonları başarılı bulunmuştur (103, 117). Bazı otoriteler antimikrobiyal tedavi süresinin belirsiz olarak devam etmesi gerektiğini belirtmişler ve kombine antibiyotik tedavisini önermektedirler (103, 117). Yapılan bir çalışmada; doksisisiklin ve hidroklorokin kombinasyonu en az 18 ay kullanılarak relapsların sayısının azaltılmasını ve tedavi süresinin kısaltılmasını sağlamıştır (119).

Q ateşli endokardit vakalarının çoğunda 18 aylık antibiyotik tedavisi doğal kalp kapağını korumada ve 24 aylık tedavi prostetik kapakları korumada gereklidir (127). 18 aydan daha az tedavi süreleri endokarditin relaps riskini 10 kat artırır (127).

Hamilelik sırasında ortaya çıkan Q ateşi trimetoprim-sülfametaksazol ile tedavi edilmelidir (103).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 KENELERİN ARAŞTIRILMASI

Çalışmamızda Kızılırmak havzasının Kırıkkale bölgesinde bulunan kenelerden vektörü oldukları Lyme, tularemi ve Q ateşi hastalıklarını araştırmak için Mayıs-Ağustos 2009 tarihleri arasında rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen yerlerden (Yahşıhan, Irmak, Bedesten, Ulaş, Balışeyh, Ahılı, Kılıçlar, Keskin) 453 adet toplandı. Keneler toplanırken; mera, çayır, otlak gibi riskli bölgelere gidildiğinde; uzun kollu gömlek giyildi ve pantolon paçaları çorabın içine sokuldu. Bu elbiseler, kenelerin fark edilebilmesi için açık renklerden seçildi. Bu türden arazilerde dolaşılırken elbiseler üzerine kene kovucu ilaçlar sürüldü. Ayrıca toplama işlemi esnasında sürekli koruyucu eldiven kullanıldı.

3.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler:

50 ml'lik falkon tüpler,
Pens,
Bisturi,
Eldiven,
Buzdolabı,
Petri kutuları,
Stereomikroskop

3.1.2 Kenelerin Toplanması:

Çalışmamızdaki keneler ağırlıklı olarak ilkbahar ve yaz aylarında, seçilen yörelerden büyük ve küçükbaş hayvanlar üzerine tutunmuş olanlar arasından toplandı. Kene toplamak için seçilen yerlere bizzat gidilerek hayvan sahipleri ve çobanların yardımı ile hayvan sürülerinden keneler toplandı. Araştırılan hayvanlar

üzerinde kene görüldüğünde hayvan ürkütülmeden ve acı verilmeden bir pens yardımı ile kene uygun bir şekilde çıkarıldıktan sonra içi boş toplama tüplerine konularak bilgileri yazılıp etiketlendi.

3.1.3 Kenelerin Saklanması:

Toplanan keneler tür tayini yapılanaya kadar -20 °C de saklandı.

3.1.4 Kenelerin Sınıflandırılması:

Toplanan 453 adet kenenin tür identifikasyonu; ağız organellerinin uzunluğu, koksalarındaki yarıkların varlığı ve şekilleri, göz varlığı, skutum yapıları, vücutlarında var olan plakların şekilleri, feston varlığı ve sayısı ve ayrıca cinsiyet ayrımı ilgili literatürler doğrultusunda görüntülü mikroskopta yapıldı (37, 62).

Kenelerle taşınan bakteriyel etkenlerden bazılarının bulaşıcılığı çok yüksek olduğundan dolayı yukarıda bahsi geçen bütün işlemler biyogüvenlik 4 düzeyinde olan ajanların çalışılmasında kullanılan özel bir kabin (Class II) içerisinde gerçekleştirildi.

3.2. KENELERDE *B. burgdorferi*, *F. tularensis* ve *C. burnetii*' VARLIĞININ PZR İLE ARAŞTIRILMASI

Kenelerin sınıflandırılma işlemi tamamlandıktan sonra PZR ile kenelerde *B. burgdorferi*, *F. tularensis* ve *C. burnetii* araştırıldı.

3.2.1. Kenelerin DNA Ekstraksiyonu İçin Hazırlanması:

Keneler toplandığı bölgeye, türlerine ve cinsiyetlerine göre gruplandırdıktan sonra 86 adet kene havuzu oluşturuldu. Sıvı azot içinde dondurulup porselen bir havan yardımıyla toz haline gelinceye kadar iyice ezildi.

3.2.2. Kenelerden DNA Ekstraksiyonu:

Kenelerden tüm DNA ekstraksiyonu, fenol kloroform DNA izolasyon yöntemi (Dr. ZEYDANLI) kullanılarak gerçekleştirildi. Ezilmiş kenelerden eppendorf tüplerine 100 µg kadar örnek konularak, ekstraksiyon için belirtilen protokol izlendi (128-130).

1. 1,5 ml nükleaz free tüp içine 500 µl Solüsyon B, 25 µl Solüsyon A ve kene özütü konuldu. Vortekslendi ve 42 °C’de 1 saat inkübe edildi.
2. Tüplerin içine 500 µl Solüsyon C konuldu. Süt rengine ulaşıncaya kadar vortekslendi ve 12.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi.
3. Oluşan 2 fazdan, üst kısımdaki şeffaf kısım alınarak tüplere konuldu. Üzerine 500 µl Solüsyon D konuldu. Hafifçe vortekslenerek karanlık bir ortamda 30°C’de bekletildi.
4. Daha sonra 10.000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi.
5. Süpernatant atıldı ve üzerine 500 µl Solüsyon E konuldu. 10.000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi.
6. Süpernatant atıldı. Tüpler 37 °C etüvde kurutuldu. Kuruduktan sonra 50 µl distile su ile sulandırıldı ve böylece keneden bakteri DNA’sı elde edildi. Elde edilen DNA ekstraktları -20 °C de saklandı.

3.2.3. Pozitif Kontrol DNA:

C. burnetii, *B. burgdorferi*, *F. tularensis* suşlarına ait pozitif kontrol DNA’sı Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Mikrobiyoloji AD. kültür koleksiyonundan temin edilmiştir. Kullanılan pozitif DNA % 0.9 tuzlu suda 3.3×10^8 konsantrasyonunda ullanıldı.

3.2.4. Kullanılan Primerler:

B. burgdorferi, *F. tularensis*, *C. burnetii*’ye özgü primer bağlanma bölgelerinin belirlenmesi amacıyla EMBL (European Molecular Biology Laboratory-Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarı), GenBank (The National Center for Biotechnology Information-NCBI/USA-Bethesda-Maryland) ve bilgi bankalarında bulunan DNA dizilimleri kullanılarak muhtemel primer bağlanma bölgeleri belirlendi.

Tablo 5: Kullanılan Primerlerin Dizilim Tablosu

| Primer Adı | Dizilim | BP | Etken |
|------------|-------------------------------|--------|-----------------------|
| CTOMP1 | AGTAGAAGCATCCCAAGCATTG | 501 bp | <i>C. burnetii</i> |
| CTOMP2 | TGCCTGCTAGCTGTAACGATTG | 501 bp | <i>C. burnetii</i> |
| CTOMP3 | GAAGCGCAACAAGAAGAACAC | 438 bp | <i>C. burnetii</i> |
| CTOMP4 | TTGGAAGTTATCACGCAGTTG | 438 bp | <i>C. burnetii</i> |
| BBFLAB1 | CACACCAGCATCACTTTCAGGGTC | 445 bp | <i>B. burgdorferi</i> |
| BBFLAB2 | CAACCTCATCTGTCATTGTAGCATCTTTT | 445 bp | <i>B. burgdorferi</i> |
| FTFOPA1 | GGCAAATCTAGCAGGTCA | 249 bp | <i>F. tularensis</i> |
| FTFOPA2 | GCTGTAGTCGCACCATTATC | 249 bp | <i>F. tularensis</i> |

3.2.5. Negatif Kontrol:

PZR reaksiyonunda kullanılan reagentlerin kontaminasyon kontrolü amacıyla, bir reagent kontrol tüpü kullanıldı. Bu tüpe DNA yerine ddH₂O konuldu.

3.2.6. PZR Amflikasyonu:

PZR amplifikasyonu, DZM01 PCR Master Mix ile yapıldı. DNA amplifikasyonu 25 µl hacimde gerçekleştirildi. Her bir testte bir pozitif, bir de negatif kontrol (dH₂O) kullanıldı.

3.2.6.1. Reaksiyonda Kullanılan Malzemeler (her bir reaksiyon için):

10X Buffer

MgCl₂ (25 mM) 3mM

dNTP miks 2 mM

P1 + P2 (10 pmol)

3 U Taq DNA polimeraz

dH₂O

DNA

Bu şekilde karışım hazırlandıktan sonra ince duvarlı PZR tüpleri thermal cyclers içerisinde yerleştirilerek reaksiyon aşağıda tanımlandığı gibi gerçekleştirildi. Kurulan PZR’da farklı dereceleri bağlanma dereceleri ile farklı zaman aralıkları kullanılarak reaksiyonun optimize edilmesi sağlandı.

3.2.6.2. PZR programı aşağıdaki gibi uygulandı:

| | | |
|-------|-------|------------|
| 95 °C | 10 dk | } 40 döngü |
| 95 °C | 30 sn | |
| 60 °C | 1 dk | |
| 72 °C | 1dk | |
| 72 °C | 10dk | |

3.2.7. Ekstraksiyon Kitinin Kontrolü:

Kullanılan kitin DNA ekstrasyonunu sağlayıp sağlamadığının kontrolü için pozitif kontrol olarak temin edilen örneklerden ekstrakte edilen tüm bakteri türleri için uygun primerler PZR ile kontrol edildi.

3.2.8. Elektroforez ve Görüntüleme:

PZR ürünleri ethidium bromide ile boyalı % 1,5’luk agaroz jelde yürütüldü. Elektroforez tamponu olarak 100 ml 0,5 X TBE ve 1,5 gr agaroz eklenerek 4-5 dakika kaynatıldı. İçine 10 µl ethidium bromide eklenerek tarağı takılmış tanka döküldü. Elektroforez işlemi, Cleaver elektroforez cihazı (Warwickshire, İNGİLTERE) ile 100 volt (V) akımda 60 dakika yapıldı. DNA bantlarının görüntülenmesi ise ultraviyole (UV) ışık kaynağı (Illuminix, A.B.D) gerçekleştirildi.

3.3 SEROPREVALANS ARAŞTIRMASI

3.3.1 Çalışma Grubu ve Serum Örneklerin Toplanması

Lyme, tularemi ve Q Ateşi hastalıklarının dağılımının serolojik olarak araştırılması amacıyla 2009 yılında 270 adet kan örneği toplandı. Çalışmada alınan kan örneklerinin 135’i kırsal alanda (hayvancılıkla uğraşı olan, Kırıkkale iline bağlı

Bahşılı, Karakeçili, Sarıkaya, Kara ahmetli, Hacılar, Kılıçlar, Irmak, Keskin, Ahılı, Bedesten, Yahşihan, Balıseyh, Ulaş, Kırılğıç Kasabası, Kilevli, Aşağı Mahmutlar, Delice yörelerinde) yaşayan erişkin kişilerden alındı. Diğer alınan 135 örnek ise kentsel bölgede yaşayan ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine çeşitli sebeplerle başvuran erişkin kişilerden rastgele örneklem yöntemiyle toplandı.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu Başkanlığının 22.06.2009 tarih ve 2009/136 sayılı onayı ile gerçekleştirilen çalışmamızda yer alan kişilerin ad, soyad, yaş, cinsiyet ve iletişim bilgilerini içeren onam formları doldurularak steril koşullarda 10'ar ml kan alındı. Alınan kan örnekleri, 4000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra serumlar eppendorf tüplere konuldu. Toplanan serum örnekleri -20 °C'de çalışma süresine kadar saklandı. Serum ayırma ve saklama işlemleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Serumlar Virion-Serion (GERMANY) marka micro-ELISA ticari kitlerle değerlendirildi. Çalışmada BİO-TEK INSTRUMENTS M-QUANT (USA) marka mikroeliza cihazı kullanılarak sonuçlar okundu.

3.3.2 Yöntem:

Bu çalışmada kullanılan micro-ELISA kiti Virion-Serion firmasından Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi aracılığıyla tedarik edildi. Serum örnekleri, Serion ELISA classic *Borrelia burgdorferi* Ig G kodu: ESR121G, Serion ELISA classic *Francisella tularensis* Ig G Kodu: ESR142G, Serion ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase 1 Ig G Kodu: ESR1311G ve Serion ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase 2 Ig G Kodu: ESR1312G kitleriyle çalışıldı. Çalışma ve değerlendirme kit prospektüsüne göre yapıldı.

3.3.2.1 ELISA Kitlerinde Bulunan Materyaller:

1. IgG antijenleri ile kaplı mikroplak, (12x8 kuyucuk)
2. 2x2 ml'lik kullanıma hazır standart serum, (*C. burnetii* faz I için standart serum yoktur)

3. 2 ml kullanıma hazır IgG ELISA negatif kontrol serumu, (< % 0,1 sodium azide içerir)
4. 2 ml pozitif kontrol serum sadece *C. burnetii* faz I için,
5. 2x2 ml cut-off serum sadece *C. burnetii* faz I için,
6. 13 ml kullanıma hazır alkalen fosfataz enzimi ile konjuge edilmiş ve protein stabilizasyon solüsyonu ile stabilize IgG konjugatı (% 0.01 methylisothiazolone, % 0.01 bromnitrodioxane içeren, Antihuman IgG keçi antikoru).
7. 33,3 ml kullanıma hazır yıkama solüsyonu, (1 litre için, < % 0,1 sodium azide içerir)
8. 2x 50 ml'lik dilüsyon bafırı tween 20 ve protein içeren fosfat bafırı, (< % 0,1 sodium azide içerir)
9. 15 ml kullanıma hazır 1,2 N sodyum hidroksit içeren stop solüsyonu,
10. 13 ml kullanıma hazır paranitrofenilfosfat substrat solüsyonu, (< % 0,1 sodium azide içerir)
11. 1 adet kalite kontrol sertifikası (standart eğri ve değerlendirme tablosu içerir)

3.3.2.2 ELISA Kitinde Bulunan Materyaller Haricinde Kullanılan Malzemeler:

1. ELISA mikroplak okuyucu (450/620 nm absorban ölçümü yapabilir özellikte)
2. İnkübatör (37 °C)
3. Otomatik kuyu yıkama ekipmanı
4. Otomatik pipet (10-1000 µl)
5. Vortex tüp karıştırıcı
6. Distile su (taze)
7. Tek kullanımlık pipet uçları
8. Zamanlayıcı

3.3.2.3 ELISA IgG Kiti Çalışma Prensibi:

Pürifiye antijenle kaplanmış mikropelatelere konulan hasta serumlarındaki antikorların antijenlerle birleşmesi, enzimle işaretlenmiş antihuman antikorlarının antijen antikor birleşmesine bağlanması ve eklenen substratla renk vermesine dayanır. Substrat eklendikten sonra enzim reaksiyonu stop solusyonuyla durdurulur ve 405 nm ve 650 nm referans dalga boylarında açığa çıkan renkli ürünlerin fotometrik yoğunluk ölçümleri yapılır.

3.3.2.4 ELISA IgG Kiti Çalışma Yöntemi:

Öncelikle hasta serumları oda sıcaklığına getirildi. Numuneler arasında hemolitik, ikterik ya da lipoemik numune yoktu. Çalışmaya başlamadan önce kitler buzdolabından alınarak oda sıcaklığına getirildi. Kitler oda ısısına gelinceye kadar kullanılmadı.

Test, çalışma kiti ile birlikte verilen çalışma prosedürüne uyularak ve *F. tularensis*, *B. burgdorferi* ve *C. burnetii* için aşağıdaki basamaklar takip edilerek gerçekleştirildi:

1. Yıkama solüsyonu, prosedüre uygun olarak 1'e 30 oranında konsantre yıkama solüsyonununun distile su ile karıştırılması ile hazırlandı.
2. Serum örneklerinin hazırlanması test prosedürüne uygun olarak 1:100 oranında örnek tamponu ile dilüe edildi. 10µl hasta serumu + 1000µl dilüent. *C. burnetii* Faz II serum örnekleri 1:500 oranında örnek tamponu ile dilüe edildi.
3. Mikropelatelerdeki kuyucuklardan 1.si boş bırakıldı, 2. kuyucuğa negatif kontrol, 3. ve 4. kuyucuklara standart serum, 5. kuyucuktan itibaren her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde hasta serumları pipetlendi. *C. burnetii* faz I için; 1.si boş bırakıldı, 2. kuyucuğa negatif kontrol, 3. ve 4. kuyucuklara cut-off serum, 5. kuyucuktan itibaren her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde hasta serumları pipetlendi. Faz II için; 1.si boş bırakıldı, 2. kuyucuğa negatif kontrol,

3. ve 4. kuyucuklara standart serum, 5. kuyucuktan itibaren her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde hasta serumları pipetlendi.
4. Numuneler 37 °C'de ve 60 dk boyunca etüvde inkübe edildi.
5. Sonra tüm kuyucuklara 300 µl yıkama solüsyonu uygulandı ve sonra bu işlem 3 kez daha tekrarlandı.
6. Mikroplak, kâğıt havlu üzerinde vurularak kurutuldu.
7. Konjugat solüsyonu 1. kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 100 µl pipetlendi.
8. 30 dk boyunca 37 °C'de etüvde inkübe edildi.
9. İnkübasyondan sonra tüm kuyucuklar yıkama solüsyonu ile toplam 4 kez yıkandı.
10. 1. kuyucukta dâhil olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu ilave edildi.
11. 30 dk boyunca 37 °C'de etüvde inkübe edildi.
12. Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edilerek mikrotest tabağı karışması için hafifçe sallandı.
13. Stop solüsyonu eklendikten sonra 60 dk içinde ELISA okuyucusunda 405 nm'de renk yoğunlukları okundu.
14. Optik okuyucuyu ayarlanması için substrat boşluğu kullanıldı.

3.3.2.5 ELISA IgG Kiti Değerlendirme Kriterleri:

3.3.2.5.1 Doğruluk Kriterleri:

1. Substrat boşluğu OD < 0.25 olmalıdır.
2. Negatif kontrol negatif olmalıdır.
3. Ortalama OD değerlerinin standart serum ve pozitif kontrol için kalite kontrol sertifikasında yazan doğruluk aralığında olmasına dikkat edilmelidir.
4. OD değerlerinin varyasyonu > % 20 yüksek olmamalıdır.

3.3.2.5.2 ELISA IgG Kiti Sonuçların Hesaplanması:

Sonuçlar en düşük ve en yüksek eşik değerler (lower cut-off, upper cut-off) kullanılarak 2 farklı yöntemle hesaplanmıştır. Her iki yöntemde de öncelikle cut-off değerlerinin belirlenmesi gerekir. Upper cut off / lower cut-off değerleri, her üç

bakteri için üretici firma olan Virion-Serion firmasının Serion ELISA classic (Germany-07/2008) kalite kontrol sertifikasında belirtilen şekliyle referans değerleriyle çarpılmak suretiyle hesaplanmıştır. Bu yöntemlerde:

3.3.2.5.2.1 *F. tularensis* için Sonuçların Hesaplanması.

upper cut-off için: $OD = 1,022 \times MW(STD) = 0,602072$ 15

lower cut-off için: $OD = 0,736 \times MW(STD) = 0,433586$ 10

Konsantrasyon= $\exp(3,909 - \ln(3,1561 / (SMP \ OD * 0,71 / STD \ OD - 0,006) - 1) / 1,015)$

3.3.2.5.2.2 *B. burgdorferi* için Sonuçların Hesaplanması:

upper cut-off için: $OD = 0,461 \times MW(STD) = 0,299919$ 5

lower cut-off için: $OD = 0,312 \times MW(STD) = 0,202982$ 3

Konsantrasyon= $\exp(3,752 - \ln(2,381 / (SMP \ OD * 0,71 / STD \ OD + 0,006) - 1) / 0,847)$

3.3.2.5.2.3 *C. burnetii* Faz I için Sonuçların Hesaplanması:

POZİTİF % 10 (+) 0,71072 upper cut-off

NEGATİF % 10 (-) 0,58150 lower cut-off

3.3.2.5.4 *C. burnetii* Faz II için Sonuçların Hesaplanması:

upper cut-off için: $OD = 0,762 \times MW(STD) = 0,720852$ 30

lower cut-off için: $OD = 0,535 \times MW(STD) = 0,50611$ 20

Konsantrasyon= $\exp(4,647 - \ln(2,779 / (SMP \ OD * 0,71 / STD \ OD - 0,001) - 1) / 1,06)$

3.3.2.6 ELISA Kiti Performans Karakteristikleri:

| | Sensivite | Spesifite |
|----------------------------|-----------|-----------|
| <i>F. tularensis</i> | > % 99 | % 96,9 |
| <i>B. burgdorferi</i> | % 97,6 | % 97,1 |
| <i>C. burnetii</i> Faz II: | % 100 | % 97 |

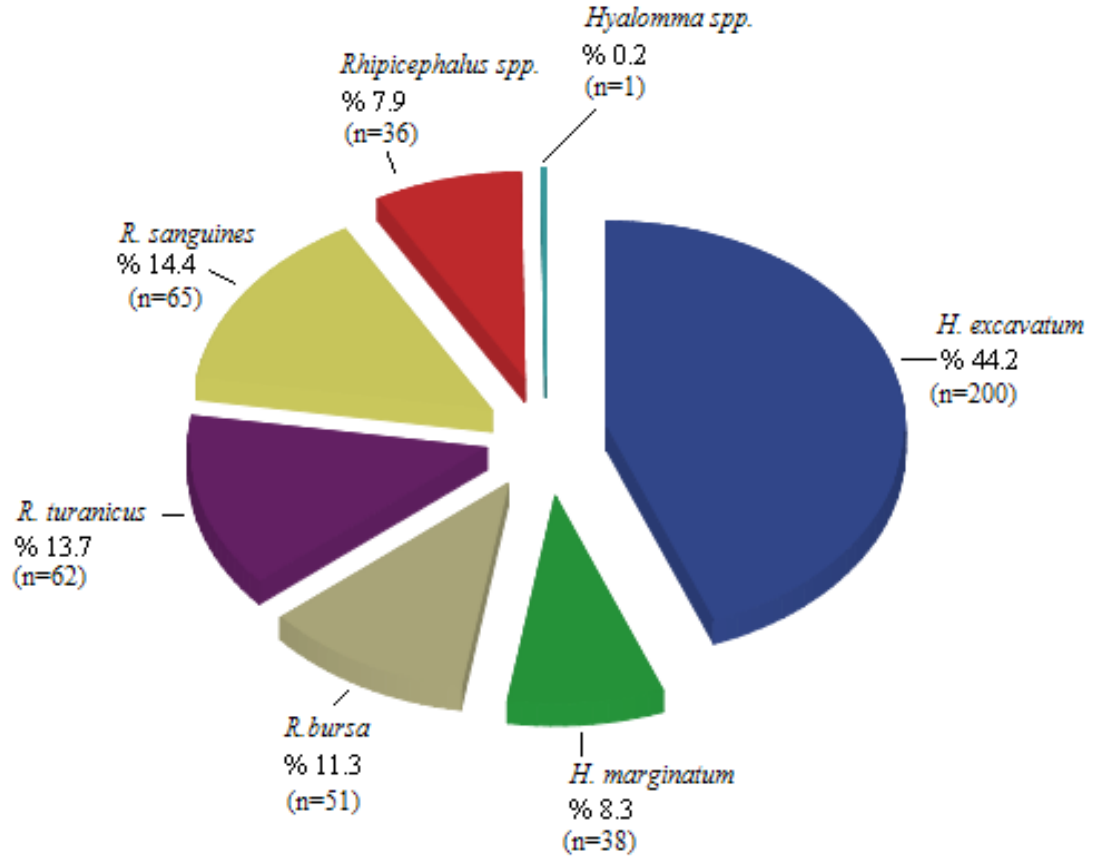
4. BULGULAR

Bölgenin tamamından 453 adet kene toplandı. Kenelerin tür dağılımına bakıldığında, tüm bölgelerde en fazla görüleni *H. excavatum* idi (Grafik 1). Bu kenelerin 261'i (% 57.6) erkek, 192'si (% 42.4) dişi idi. Kene türlerinin toplandıkları yerlere göre dağılımları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6: Kenelerin Toplandıkları Bölgelere Göre Cinsiyet Dağılımları (n / %)

| KENELERİN TOPLANDIKLARI YERLERE GÖRE CİNSİYET DAĞILIMI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|--------|------------|------------|--------------|
| KENE TÜRLERİ | YAHŞIHAN | | IRMAK | | BEDESTEN | | ULAŞ | | BALIŞEYH | | AHILI | | KESKİN | | KILIÇLAR | | TOPLAM (E) | TOPLAM (D) | TOPLAM (E+D) |
| | E | D | E | D | E | D | E | D | E | D | E | D | E | D | E | D | | | |
| <i>H. excavatum</i> | 81 | 15 | 12 | 9 | 26 | 11 | 23 | 8 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 2 | 7 | 1 | 154 | 46 | |
| | (84.4) | (16.4) | (57.1) | (42.9) | (70.3) | (29.7) | (74.2) | (25.8) | (100) | (0) | (100) | (0) | (0) | (100) | (87.5) | (12.5) | (77) | (23) | 200 |
| <i>H. marginatum</i> | 5 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 19 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 29 | 9 | |
| | (83.3) | (16.7) | (0) | (0) | (100) | (0) | (0) | (100) | (79.2) | (20.8) | (0) | (0) | (0) | (100) | (0) | (0) | (76.3) | (23.7) | 38 |
| <i>R. bursa</i> | 0 | 3 | 7 | 6 | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 10 | 1 | 1 | 17 | 34 | |
| | (0) | (100) | (53.8) | (46.2) | (50) | (50) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (100) | (16.7) | (83.3) | (50) | (50) | (33.3) | (66.7) | 51 |
| <i>R. turanicus</i> | 0 | 5 | 0 | 0 | 22 | 25 | 1 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 24 | 38 | |
| | (0) | (100) | (0) | (0) | (46.8) | (53.2) | (12.5) | (87.5) | (100) | (0) | (0) | (0) | (0) | (100) | (0) | (0) | (38.7) | (61.3) | 62 |
| <i>R. sanguines</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 30 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 | 28 | |
| | (0) | (0) | (0) | (0) | (66.7) | (33.3) | (50) | (50) | (0) | (0) | (62.5) | (37.5) | (0) | (0) | (0) | (0) | (56.9) | (43.1) | 65 |
| <i>Rhipicephalus spp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 | 0 | 0 | 0 | 36 | |
| | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (100) | (0) | (0) | (0) | (100) | 36 |
| <i>Hyalomma spp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) | (100) | (0) | (0) | (0) | (100) | 1 |
| TOPLAM | 86 | 24 | 19 | 15 | 63 | 46 | 25 | 18 | 21 | 5 | 34 | 19 | 2 | 51 | 8 | 2 | 261 | 192 | 453 |
| | (78.2) | (21.8) | (55.9) | (44.1) | (57.8) | (42.2) | (58.1) | (41.9) | (80.8) | (19.2) | (63.5) | (36.5) | (3.8) | (96.2) | (80) | (20) | (57.6) | (42.4) | (100) |

E: Erkek D: Dişi



Grafik 1: Kenelerin tür dağılımları

Toplanan kenelerde yapılan PZR araştırmasında, *B. burgdorferi* pozitifliği bölgelere göre bakıldığı zaman; tüm bölgelerden (Yahşihan, Irmak, Bedesten, Ulaş, Balışeyh, Ahılı, Kılıçlar ve Keskin bölgeleri) alınan örneklerde pozitif.

F. tularensis, Yahşihan, Irmak, Bedesten, Ulaş, Balışeyh, Ahılı, Kılıçlar ve Keskin bölgelerinden (tüm bölgeler) alınan örneklerde pozitif.

C. burnetii Bedesten ve Ahılı'dan alınan örneklerde pozitif iken, Yahşihan, Irmak, Ulaş, Balışeyh, Kılıçlar ve Keskin bölgelerinden alınan örneklerde tespit edilmedi (Tablo 7).

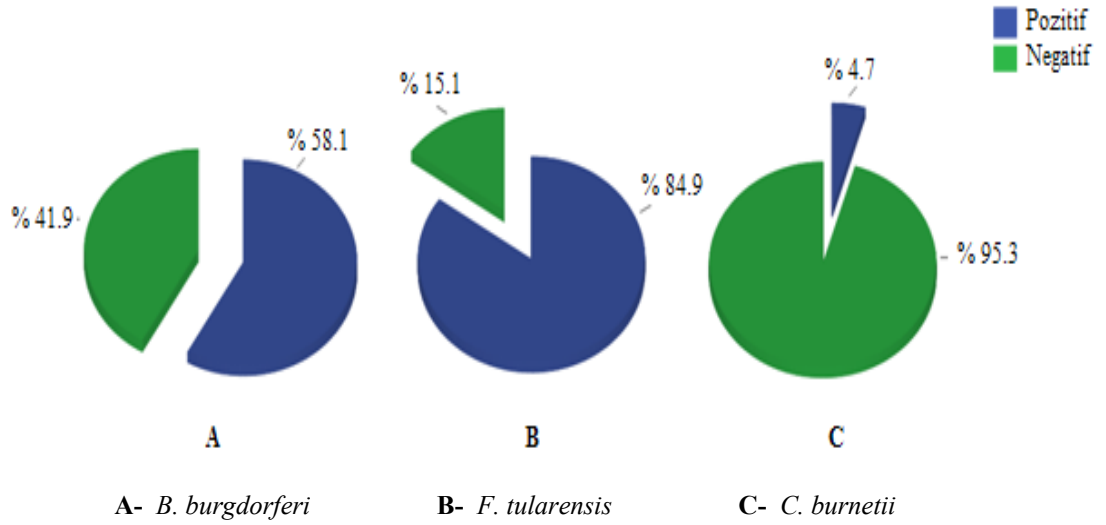
Tablo 7: Bölgelere göre kenelerin taşıdığı mikroorganizmalar

| PZR ile Tespit edilen Mikroorganizmalar | | | |
|---|-----------------------|----------------------|--------------------|
| | <i>B. burgdorferi</i> | <i>F. tularensis</i> | <i>C. burnetii</i> |
| Yahşihan | + | + | - |
| Irmak | + | + | - |
| Bedesten | + | + | + |
| Ulaş | + | + | - |
| Balıseyh | + | + | - |
| Ahılı | + | + | + |
| Keskin | + | + | - |
| Kılıçlar | + | + | - |

Kene türlerine göre bakıldığında; PZR ile tespit edilen *B. burgdorferi* ve *F. tularensis* için en yüksek taşıyıcılık *H. excavatum*'da; *C. burnetii* için en yüksek taşıyıcılık ise *R. sanguineus*'te idi (Tablo 8, Grafik 2).

Tablo 8: Kene türlerinin taşıdığı mikroorganizmaların PZR ile dağılımları (n/%)

| Kene türleri | <i>B. burgdorferi</i> | | <i>F. tularensis</i> | | <i>C. burnetii</i> | |
|---------------------------|-----------------------|---------|----------------------|--------|--------------------|---------|
| | PZR | | PZR | | PZR | |
| | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) |
| <i>H. excavatum</i> | 18/58.1 | 13/41.9 | 28/90.3 | 3/9.7 | 0/0 | 31/100 |
| <i>H. marginatum</i> | 7/63.6 | 4/36.4 | 9/81.8 | 2/18.2 | 0/0 | 11/100 |
| <i>R. bursa</i> | 11/84.6 | 2/15.4 | 13/100 | 0/0 | 0/0 | 13/100 |
| <i>R. turanicus</i> | 8/72.7 | 3/27.3 | 10/90.9 | 1/9.1 | 1/9.1 | 10/90.9 |
| <i>R. sanguineus</i> | 5/38.5 | 8/61.5 | 12/92.3 | 1/7.7 | 3/23.1 | 10/76.9 |
| <i>Rhipicephalus spp.</i> | 0/0 | 6/100 | 1/16.7 | 5/83.3 | 0/0 | 6/100 |
| <i>Hyalomma spp.</i> | 1/100 | 0/0 | 0/0 | 1/100 | 0/0 | 1/100 |



Grafik 2: Kenelerin mikroorganizma taşıyıcılığı

Bireylerin toplanan kan örneklerine bakıldığında; kırsal alanda yaşayanların 78'i (% 57,8) erkek ve 57'si (% 42,2) kadın iken, şehir bölgesinde ise bu dağılım 61 erkek (% 45,2) ve 74 kadın (% 54,8) şeklinde idi. Kırsal alandaki erkeklerin kadınlara oranı, kentsel alandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.038$).

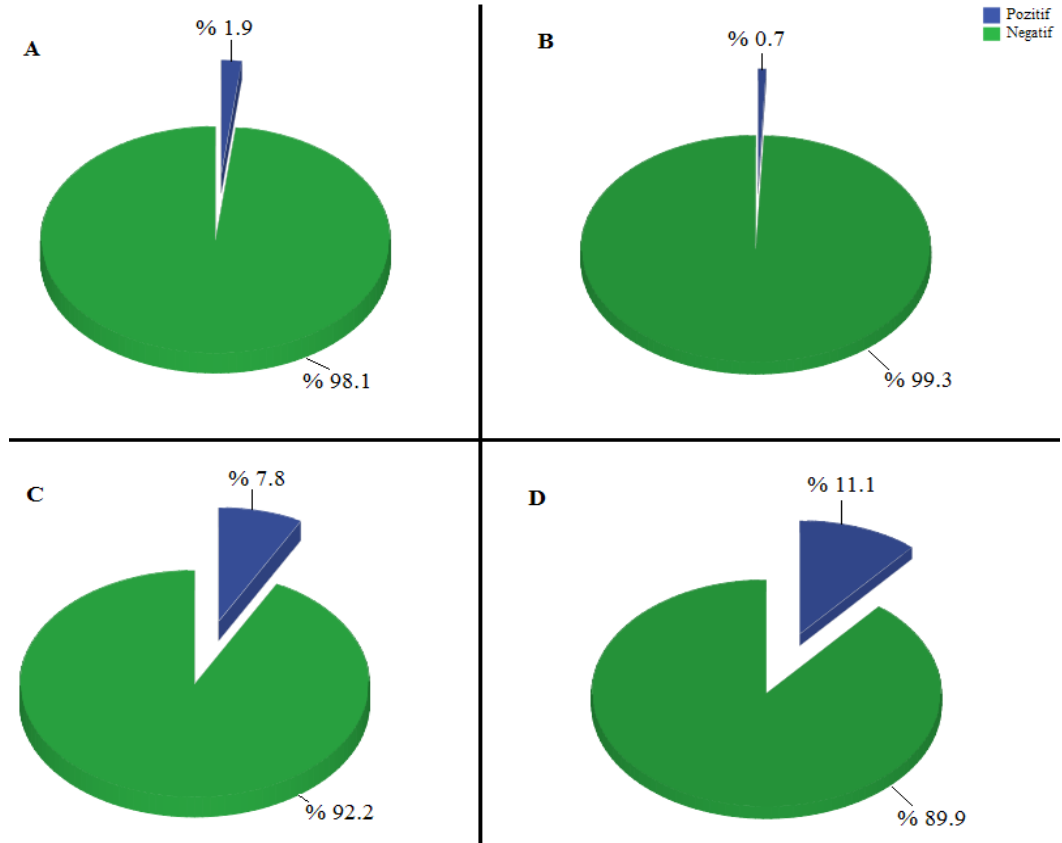
Bireylerden alınan kan örneklerinin serolojik değerlendirmesinde; *B. burgdorferi* IgG pozitiflik oranı % 1,9 (n=5), *F. tularensis* IgG pozitiflik oranı % 0,7 (n=2), *C. burnetii* faz I IgG pozitiflik oranı % 7,8 (n=21) ve *C. burnetii* faz II IgG pozitiflik oranı % 11,1 (n=30) idi. Dağılım incelendiğinde, şehirde yaşayanlar ile kırsal alanda yaşayanlar arasında değerlendirilen antikorların pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu (Dört ayrı karşılaştırma için $p>0.05$) (Tablo 9, Grafik 3).

Tablo 9: İnsanlarda etkene karşı gelişen antikorların (IgG) yaşam alanlarına göre değerlendirilmesi

| | | Kırsal Alan | | Kentsel Alan | | TOPLAM | | |
|--------------------------|---------|-------------|------|--------------|------|--------|------|---------|
| | | n | % | n | % | n | n | |
| <i>B. burgdorferi</i> | Pozitif | 2 | 1.4 | 3 | 2.2 | 5 | 1.9 | 1.000* |
| | Negatif | 133 | 98.6 | 132 | 97.8 | 265 | 98.1 | |
| <i>F. tularensis</i> | Pozitif | 1 | 0.7 | 1 | 0.7 | 2 | 0.7 | 1.000* |
| | Negatif | 134 | 99.3 | 134 | 99.3 | 268 | 99.3 | |
| <i>C. burnetii</i> faz1 | Pozitif | 11 | 8.1 | 10 | 7.4 | 21 | 7.7 | 1.000** |
| | Negatif | 124 | 91.9 | 125 | 92.6 | 249 | 92.3 | |
| <i>C. burnetii</i> faz 2 | Pozitif | 11 | 8.1 | 19 | 14.1 | 30 | 11.1 | 0.175** |
| | Negatif | 124 | 91.9 | 116 | 85.9 | 240 | 88.9 | |

*Fisher Exact Test

**Yates Ki-kare Testi



Grafik 3: İnsanlarda A- *B. burgdorferi*, B- *F. tularensis*, C ve D- *C. burnetii* faz I ve faz II karşı gelişen antikor (IgG) pozitifliği

5. TARTIŞMA

Kene ile bulaşan hastalıklarda başlıca risk faktörleri olarak, bölgedeki kene türleri, bölgedeki kene yoğunluğu, insana yüksek eğilimli kenelerin bölgede bulunması, bölgenin nüfus yoğunluğu, bölgenin iklimsel özellikleri ve bölgenin bitki örtüsü sayılabilir (131). Bugün, dünyada kabul edilen 899 kene türü olup, bunlar birbirinden farklı üç ailede sınıflandırılmaktadır (30, 33-35). Kene türlerinin bölgelere özgü dağılımları ortaya koyabilmek amacıyla dünyanın hemen her bölgesinde kene dağılımı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (132-134). Türkiye kenelerinin coğrafik dağılımı ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir derlemede Türkiye kene faunasının, iki aileye bağlı 10 soya ait 32 kene türünden oluşturduğu bildirilmiştir. Anadolu'da *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Boophilus*, *Dermacentor* ve *Rhipicephalus* türleri yaygın olarak bulunmaktadır (50).

Çalışmamızda, Kırıkkale ve ilçelerinin (Kızılırmak havzasının Kırıkkale bölgesi) kene profili, toplanan kenelerin PZR ile *B. burgdorferi*, *F. tularensis* ve *C. burnetii* bakteriyel etkenlerini taşıyıp taşımadıkları ve kırsal ve kentsel alandaki bireylerin her üç bakteriyel etken için seropozitiviteleri değerlendirildi.

Çalışmamızda, bölgenin tamamından toplanan 453 adet kenenin tür dağılımına bakıldığında, tüm bölgelerde en fazla görüleni *H. excavatum* (% 44,2) idi. Bunu *R. sanguines* (% 14,4), *R. turanicus* (% 13,7), *R. bursa* (% 11,3), *H. marginatum* (% 8,3), *Rhipicephalus spp.*(% 7,9) ve diğer *Hyalomma spp.* (% 0.2) kene türleri izledi. Türkiye'deki toplam 38 ilden toplanan kenelerin dağılımını değerlendiren bir çalışmada, kenelerin % 41,3'ünün *R. bursa*, % 24,8'ini *R. turanicus*, % 11,9'unu *R. sanguineus*, % 5,4'ünün *H. anaticum* ve % 4,2'sinin *H. excavatum* oluşturduğu tespit edilmiştir (6). Bu çalışmada, İç Anadolu Bölgesi'nden toplanan 577 kenenin sadece 2'si *H. excavatum* idi. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, İç Anadolu Bölgesi'nden toplanan kenelerin, ağırlıklı olarak *Rhipicephalus* türüne ait olduğu belirlenmiştir (6). Silivri yöresinde yapılan bir çalışmada, evcil hayvanlardan toplanan 835 kenenin % 3,6'sının *I. ricinus*, % 42,8'inin *R. bursa*, % 37'sinin *H. marginatum (plumbeum)*, % 16,2'sinin *B.*

calcaratus (annulatus) ve % 0,4'ünün *D. marginatus* türleri olduğu bildirilmiştir (3). *I. ricinus*'un Türkiye'nin her iklim bölgesinde görülebileceği bildirilmiştir (135, 136). Yay ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Kayseri yöresinde yapılan çalışmada, sığır ve koyunlarda 6 kene cinsine (*Rhipicephalus*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Dermacentor*, *Boophilus*, *Ornithodoros*) ait 11 farklı tür belirlenmiştir (4). Sivas yöresinde yapılan diğer bir çalışmada, *Boophilus* (% 60.6), *Rhipicephalus* (% 21.3), *Dermacentor* (% 8.3), *Hyalomma* (% 5) ve *Haemaphysalis* (% 4.8) cinsi keneler bulunmuş, ancak *Ixodes* cinsine rastlanmamıştır (5). Bu bulguların, komşu yöreler olan Sivas ve Kayseri bölgesindeki benzer coğrafi ve iklimsel özelliklerin kene profili üzerindeki benzer etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Orta Anadolu Bölgesi, Türkiye'nin deniz kenarındaki bölgelerine göre daha sert bir iklime sahip olmakla birlikte, Orta Anadolu iklimi, kendi içinde farklılıklar gösterir ve genel bir iklim yaklaşımı ile değerlendirilemez (50). Kırıkkale, Sivas'a göre daha yumuşak ve Kayseri iline yakın iklim özelliklerine sahiptir. Kene ile bulaşan hastalıklarda, bölgenin kene faunasını belirlemesi açısından iklim özellikleri önemlidir (131). Çalışmamızda toplanan kenelerin çoğu *Hyalomma spp.* (% 52.7) idi. İkinci sırada ise, *Rhipicephalus spp.* (% 47.3) gelmekteydi. Bu bulgulara dayanarak, Kırıkkale kene profili Sivas ilinin kene profilinden çok, Kayseri ilinin kene profili ile benzerlik göstermektedir.

Abele ve Anders 1991 yılında yaptıkları çalışmada, İsviçre'de risk altındaki bir bölgede bahar aylarında 950 kişinin kan örneklerinde *B. burgdorferi* IgG antikorlarını ELISA ile araştırmışlar, % 26,1 oranında seropozitiflik saptarken, iki kontrol grubunda pozitiflik oranını % 3,9 ve % 6 olarak bulmuşlardır (137). İsveç'te Aspö adasında (endemik bir bölge) yürütülen bir çalışmada, *B. burgdorferi*'ye karşı oluşan IgG antikorlarını 480 olgunun 90'ında (% 19) pozitif bulmuşlardır. İsveç'te endemik olmayan bölgelerde yaptıkları çalışmada ise 480 olgudaki seroprevalansı % 2 olarak saptamışlardır (138). Hollanda'da risk altındaki toplumun bir parçası olan, orman işçilerinde gerçekleştirilen bir çalışmada % 28 oranında seropozitiflik belirlenmiştir (139). İngiltere'de kenelerin bol olduğu parklarda çalışanlarda seropozitiflik oranı % 24 olarak bulunmuştur

(140). Lipozencic ve Situm'un 2001 yılında Hırvatistan'da yaptıkları çalışmada 148 kişide (endemik olmayan bölgelerdeki 20 orman işçisi, endemik bölgelerdeki 82 orman işçisi, Lyme borreliyozis'den etkilenmiş 46 kişi) Lyme hastalığı seropozitifliği araştırmış ve toplam 49 bireyde (% 26.6) antikor pozitifliği saptamışlardır (141).

Çalışmamızda, Kızılırmak'a yakın yerleşik ve hayvancılıkla uğraşan 135 ve şehirde yaşayanlardan rastgele örneklem yöntemiyle 135 birey seçildi. Kırsal alandan alınan kan örneklerinin ikisinde (% 1,4) ve kentsel alandan alınan örneklerin üçünde (% 2,2) *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği saptandı (Toplam % 1,9). Bu iki grup, *B. burgdorferi* IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Erzurum Merkez ve Pasinler ilçesine bağlı köylerde yaşayan ve risk grubu kapsamında ele alınan 101 bireyin ve Lyme hastalığı yönünden risk grubunda olmayan kan vermek amacıyla kan bankasına başvuran 79 bireyin kontrol grubu olarak değerlendirildiği bir çalışmada, köylerde yaşayan 101 bireyin 2'sinde (% 2) ve risk grubunda olmayan 79 bireyin 2'sinde (% 2,5) *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği saptanmıştır ($p>0.05$) (7). Sivas yöresindeki kırsal alanda yerleşik 270 ve şehirselden 135 bireyden alınan serum örneklerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, kırsal alanda yaşayan bireylerin birinde (% 0,4) ve kentsel alanda yaşayan bireylerin birinde (% 0,7) *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği belirlenmiştir. Bu iki olgu, çapraz reaksiyonun en sık nedeni olan treponemal enfeksiyonlar açısından değerlendirilmiş ve iki olguda da *B. burgdorferi* açısından yanlış pozitiflik elde edildiği gözlenmiştir (5). Bu nedenle, *B. burgdorferi* seropozitifliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, çapraz reaksiyona neden olabilecek enfeksiyon ajanlarının da değerlendirmelere dahil edilmesi uygundur. Akdiş ve arkadaşları tarafından 1992 yılında Bursa'nın bir dağ köyünde yapılan çalışmada, klinik belirti ve bulguları olmayan kişilerde % 21,5 oranında seropozitiflik saptanmıştır (8). Antalya'da *B. burgdorferi* seroepidemiolojisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, 3 ayrı bölgede yaşayan hayvancılıkla uğraşan toplam 89 bireyden kan örneği alınmış ve ELISA yöntemi ile bu örneklerin 32'sinde (% 35,9) antikor pozitifliği saptamışlardır (9). Ankara çevresindeki kırsal bölgelerde yaşayan, kenelerle karşılaşma ihtimali

yüksek risk grubunu oluşturan 50 birey ve kentte oturan sağlıklı 50 bireyde ELISA yöntemiyle yapılan değerlendirmelerde seropozitiflik; riskli grupta % 6, kontrol grubunda % 4 oranında bulunmuştur (10). Tuncer ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada, Antalya'nın kent merkezi ve dağ köylerinde Lyme hastalığının prevalansını saptamayı amaçlamışlardır. Micro-ELISA yöntemi ile *B. burgdorferi* IgG prevalansını kırsal bölgede % 22,1, kent merkezinde ise % 6,4 olarak saptamışlardır (11). Aydın ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada, Trabzon'un sahil ve dağlık kesimlerinde hayvancılık ile uğraşan kişilerden ve hayvancılıkla uğraşmayan sağlıklı 90 kişiden kan örnekleri alarak *B. burgdorferi* IgG antikorları indirekt enzim immünoassay ile incelenmiş ve seropozitivite oranı % 6,6 olarak bulunmuştur (12). Çelik ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan çalışmada, Denizli yöresinde *B. burgdorferi* seroepidemiolojisini belirlemek amacı ile dört ayrı dağ köyünde yaşayan toplam 95 bireyden kan örneği alınmıştır. Örneklerin 16'sında (% 16,7), enzim immünoassay yöntemi ile *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği saptanmıştır (13).

Çalışmamızda, risk grubu olarak kabul edilen bireylerde saptadığımız *B. burgdorferi* seropozitifliği oranı sadece % 1,4 idi. Bu oran, Bursa, Antalya, Denizli'deki riskli gruplarda saptanan oranların çok altındadır (8, 9, 11, 13). Riskli gruplarda saptadığımız bu oran, Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalardaki kontrol gruplarının (veya risk altında olmayan grup) seropozitiflik oranlarına benzer bir orandadır. Bu bağlamda, Türkiye ve diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; çalışmayı yaptığımız bölgenin *B. burgdorferi* açısından endemik bir bölge olmadığı kanaati edinilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kenelerin bol bulunduğu bölgelerde *B. burgdorferi* seropozitifliğinin yüksek olduğu ve kene sayısındaki değişim ile seropozitifliğin paralellik gösterdiği bildirilmiştir (142-144). Çalışmamız kapsamında araştırma yaptığımız bölgedeki *B. burgdorferi* seropozitiflik oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle, Kırıkkale çevresinde araştırma yaptığımız dönemdeki birim alan başına düşen kene sayısının da düşük olduğu düşünülebilir. Ancak, bu konu araştırmamız kapsamında ele alınmadığı için bu yoruma temkinli bir biçimde yaklaşılmalıdır.

Ixodes cinsi (özellikle *I. ricinus*) kenelerin bir bölgedeki prevalansı ile Lyme hastalığı seroprevalansının birbiri ile uyumlu olması beklenir (145). Türkiye’de, İzgür ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada, Sakarya ve Samsun’daki sığırlarda *B. burgdorferi* seropozitifliği (% 17,6 ve % 20) saptanırken, Tokat’taki sığırlarda seropozitiflik saptanmamıştır (146). Ayrıca, Sivas ili de *B. burgdorferi* seropozitifliği açısından Tokat ile benzerlik göstermektedir (5). Bu sonuçlar, Türkiye’nin sahil ve sahile yakın bölgelerinin *I. ricinus* sıklığı ve *B. burgdorferi* seropozitifliği açısından riskli olduğunu ve Kırıkkale, Tokat ve Sivas yöresi gibi sahilden daha iç kesimlerdeki bölgelerin en azından endemi bağlamında bu riski taşımadığı düşünülebilir. Çalışmamızda, hem Hyalomma hem de Rhipicephalus türlerinde PZR ile *B. burgdorferi* taşıyıcılığı saptamamıza rağmen, Kırıkkale yöresinde, Lyme hastalığı endemisi ile yakından ilişkili olan *I. ricinus* türüne hiç rastlamadık. Çalışmamızda elde edilen seropozitiflik (% 1,9) ve kene taşıyıcılığı sonuçları da, Kırıkkale yöresinin Lyme hastalığı açısından endemik bir bölge olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Trinidad’da yapılan çalışmada, olguların % 4.8’inde *C. burnetii* IgG pozitifliği saptanmıştır (147). Avustralya’da yapılan bir çalışmada, *C. burnetii* IgG seropozitifliği değerlendirilmiş; kırsal alanda yaşayan risk altındaki grupta % 5,3 ve şehirselleşmiş alanda yaşayan grupta % 5 olarak belirlenmiştir (148).

Q ateşi ile ilgili epidemiyolojik veriler salgın ve seroprevalans araştırmalarına veya laboratuvar verilerine dayanmaktadır. Bu çalışmaların insan ve hayvanlar için eş zamanlı olarak yürütülmesi hastalığın kaynağı ve geçiş yollarını belirlemesi yönünden önemlidir. 1948-1953 yılları arasında Türkiye’nin farklı bölgelerinden gelen insan ve çeşitli hayvan serumlarında sırasıyla % 21,6 ve % 14,8 seropozitiflik oranları saptanmıştır (149).

Çalışmamızda, *C. burnetii* faz I IgG pozitiflik oranı % 7,8 ve *C. burnetii* faz II IgG pozitiflik oranı % 11,1 olarak bulundu. Ayrıca, şehirde yaşayanlar ile kırsal alanda yaşayanlar arasında faz I ve faz II antikor pozitifliğinin sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Payzın ve Akan’ın 1964 yılında sağlıklı insan serumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; Güney Doğu Anadolu’da % 56, Doğu Anadolu’da

% 40, Orta Anadolu'da % 28 ve Doğu Karadeniz bölgesinde % 11 *C. burnetii* antikor pozitifliği belirlenmiştir (ortalama % 32) (14). 1975-2007 yılları arasında sağlıklı kişilerde Q ateşi seroprevalansını Karakartal (Ege) % 4,5, Büke ve arkadaşları (Ovakent / Tire / İzmir) % 25, Leloğlu (Doğu Anadolu) % 11,2, Gözalan ve arkadaşları (Batı Karadeniz) % 13,5, Kalkan ve arkadaşları (Elazığ) % 9,2, Berberoğlu ve arkadaşları (Antalya-Samsun-Diyarbakır) % 7,1 ve Karabay ve arkadaşları (Bolu) % 20.8 olarak bildirmiştir (15-19, 113, 114). Sertpolat İzmir ilinde kan bağışçıları arasında *C. burnetii* seroprevalansını % 39,3, Kılıç ve arkadaşları, Ankara ilinde aynı grupta % 32,3 olarak bildirmiştir (20, 21). Türkiye'de genel popülasyonda ve kan bağışlayıcılarında yapılan çalışmalarda *C. burnetii* Faz II seropozitifliğinin Orta Anadolu (% 28-32,3) ve Ege bölgesinde (% 4,5-39,3) diğer bölgelerimize göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ege bölgesindeki seroprevalans zamanla artmıştır (1975- % 4,5 ve 2005- % 39,3). Çalışmamızda saptadığımız oranlar, daha önceki çalışmalarda Orta Anadolu'da saptanan oranların çok altındadır (% 7,8/ 11,1'e % 28). Q ateşinin ülkemizde tanımlandığı yıllardan bu yana; kentsel yerleşimin artması, kırsal alanda tarım ve hayvancılığın azalması, süt ve et hayvancılığında entegre sistemlerin yaygınlaşması, pastörize süt ve ürünlerinin tüketimi ve veteriner hekimlik hizmetlerindeki artışa bağlı olarak, Orta Anadolu'da hastalığın seroprevalansında gözlenen azalma şaşırtıcı değildir. Q ateşi için riskli meslek grupları; çiftlik hayvanları ile temastaki kişiler, infekte hayvanlarla çalışan laboratuvar personeli ve veterinerlerdir. Golem, bireylerin mesleklerine göre daha önceki araştırmacıların bulgularını da değerlendirerek 1951 yılında Türkiye genelinde Q ateşi tanısı konulan 182 bireyden 121'inin hayvanlarla direk temasta bulduklarını göstermiştir (22). Bu çalışmada; 121 vakanın 88'inin köyde yaşayan çiftçi olduğu belirlenmiş, ancak hayvanlar ile teması olmayan kişilerde vaka gözlenmesinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Karakartal, 1975 yılında; Ege bölgesinde Q ateşinin endemik bir hastalık olduğunu ve çiftçilerde daha yüksek oranlarda bulunduğunu bildirmiştir (15). Türkiye'nin doğu bölgelerinde yürütülen bir çalışmada, Faz II *C. burnetii*'ye karşı en yüksek IgG pozitifliğinin mezbaha işçilerinde ve çiftçilerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tüm seropozitif çiftçilerin hayvanlarında seropozitiflik saptanmıştır (150). Özgür ve arkadaşları, hayvan ile teması olanlarda Q ateşi seroprevalansını % 51.8, hayvan ile teması olmayanlarda %

25 olarak bildirmişlerdir (151). 1996-2008 yılları arasında; ülkemizin farklı bölgelerinde, veteriner, çiftçi, mezbaha çalışanı gibi *C. burnetii* ile infeksiyon yönünden riskli gruba giren kişilerin serumları kullanılarak yapılan çalışmalarda seropozitivite değerleri % 7,2- 71,9 arasında değişmektedir. Bu çalışmalardaki seropozitivite ortalama değerlerinin risk gruplarında genel popülasyona oranla yüzdesel olarak daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (150-158). Q ateşi için bir risk faktörü olarak kabul edilen kırsal bölgede yaşıyor olmanın etkisi de ülkemizde seroprevalans çalışmaları ile gösterilmiştir (17, 20). Bizim çalışmamızda ise, en azından Orta Anadolu Bölgesinde kırsal veya kentsel alanda yaşamının Q ateşi seroprevalansına etkisi olmadığını düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Çünkü kırsal veya kentsel alanda saptanan oranlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Spitalska ve Kocianova, kenelerden PZR ile *C. burnetii* saptanmasını amaçlayan çalışmalarında, en yüksek pozitiflik *D. marginatus* kenelerinde iken, bunu *I. ricinus*, *Hae. inermis*, *Hae. concinna* türlerinin izlediğini; *D. reticulatus* ve *H. punctata* türlerinde ise hiç pozitiflik saptamadıklarını bildirmişlerdir (159). Bernasconi ve arkadaşları, Güney İsviçre’de *R. sanguineus* ve *R. turanicus* varlığını ortaya koymuşlar ve test ettikleri 48 keneden 3 adet *R. sanguineus* ve 5 adet *R. turanicus* kenesinde *C. burnetii* saptamışlardır (160). Psaroulaki ve arkadaşları, topladıkları 141 kenenin % 7,8’ini PZR ile *C. burnetii* yönünden pozitif bulmuşlardır (161).

Bir çalışmada, sahadan toplanan kenelerin % 41,3’ünü *R. bursa*, % 24,8’ini *R. turanicus* ve % 11,9’unu *R. sanguineus* oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, *D. marginatus* % 0,5 oranında ve *I. ricinus* ise % 1,5 oranında tespit edilmiştir ve bu kenelerde *C. burnetii* saptanmamıştır. Bu kenelerin sahada bulunma oranlarının düşük olması nedeniyle, doğal olarak *C. burnetii* taşıma olasılığı da azalmaktadır. Yine bu çalışmada *C. burnetii* saptanan kenelerin Rhipicephalus ve Hyalomma genusuna ait oldukları bildirilmiştir. Ankara’dan toplanan 160 keneden oluşturulan 53 kene grubunun (*H. excavatum*) birinde (% 1,9) *C. burnetii* saptanmışken, İç Anadolu bölgesindeki diğer illerden toplanan kenelerde *C. burnetii* taşıyıcılığı saptanmamıştır (6). Bizim çalışmamızda ise, sadece Rhipicephalus türlerinde *C.*

burnetii saptandı. Bu bulgular ışığında, Türkiye’de, *C. burnetii* kenelerde daha nadir olarak saptanan bir mikroorganizma gibi görünmektedir. Kırıkkale yöresinde saptadığımız *C. burnetii* seropozitifliği oranları ile birlikte değerlendirildiğinde Q ateşinin bulaş yollarının keneler dışındaki vektörler ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Almanya’da yapılan bir çalışmada, *F. tularensis* seropozitifliği risk altında olmayan grupta % 0,2 ve risk altındaki grupta % 1,7 olarak bulunmuştur (162). Avusturya’da yapılan bir çalışmada ise, risk altındaki grupta seropozitiflik % 3 olarak saptanmıştır (163).

Türkiye’de 1936 yılından bu yana tularemi salgınları bildirilmekte olup, son yıllarda başta Marmara ve Karadeniz Bölgesi olmak üzere çeşitli yerlerde gözlenen su kaynaklı salgınlar nedeniyle daha güncel hale gelmiştir. Yayınlanmış çalışmalarda 1988 yılından bu yana tularemi salgını bildirilen bölgeler arasında Trakya, Bursa, Balıkesir, Zonguldak, Kastamonu, Bartın, Bolu, Düzce, Ankara, Kırıkkale, Kırşehir, Çorum, Yozgat, Samsun, Sinop, Amasya, Bilecik ve Kocaeli bulunmaktadır (93, 164-170).

Türkiye’de günümüze kadar, tularemi seroprevalansı ile ilgili çalışmalar Bursa, Bolu, Erzurum ve Trakya bölgesinde yapılmış ve % 0,3-20,9 arasında seropozitiflik saptanmıştır (23-25). Ülkemizde tularemi seroprevalansı ile ilgili ilk çalışma Gedikoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve bir tularemi salgını sonrasında yapılan bu çalışmada 393 serum örneğinin % 20,9’unda antikor pozitifliği saptanmıştır (24). Mayıs-Ağustos 2006 tarihlerinde Trakya bölgesinde, kırsal alanlarda yaşayan ve tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşan kişilerde, salgın dışı bir dönemde yapılan seroprevalans çalışmasında, 1782 kişiden alınan serum örnekleri mikroaglutinasyon testi (MAT) ile incelenmiş ve tümü erişkin erkek olan 5 (% 0,3) kişide 1/20-1/160 arasında değişen titrelerde pozitiflik bildirilmiştir (23). Erzurum’da yapılan bir çalışmada, kırsal alanlarda yaşayan ve tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşan 240 birey incelenmiş ve % 12,9’unda lam aglutinasyon testi (LAT) ile % 10,4’ünde MAT ile ve % 2,1’inde ELISA testi ile pozitiflik saptanmıştır. MAT ile 1/80 ve üzeri titrede pozitiflik saptanan ve MAT ile 1/80 titreden daha düşük titrede pozitif olmasına karşın ELISA ile pozitiflik saptanan örnekler (n=5; % 2,1)

seroepidemiyolojik yönden anlamlı kabul edilmiştir (26). Sağlık Bakanlığının 2005 yılı verilerine göre, Türkiye’de çoğunluğu Orta/Batı Karadeniz ve Marmara bölgesinden olmak üzere toplam 431 tularemi olgusu bildirilmiş; 2006 yılında 126, 2007 yılında 79, 2008 yılında ise 59 olgu daha tanımlanmıştır (171). Bu verilerde, Doğu Anadolu Bölgesinde Kars ilinde 2004-2005 yılında olgular tanımlanmış iken, 2005-2008 yılları arasında Erzurum ve çevre illerinden bildirim olmadığı görülmüştür (171, 172). Çalışmamızda, saptanan *F. tularensis* IgG pozitiflik oranı sadece % 0,7 idi ve bu oran önceki çalışmaların çoğunda bildirilen seropozitivite oranlarının çok altındaydı. Ayrıca, kırsal ve kentsel alandaki 135’er bireyden birer kişide seropozitivite saptandı. Örneklem büyüklüğümüz açısından dikkatli yorumlanması önerilmekle birlikte, Kırıkkale yöresinde kentsel ve kırsal alandaki seropozitivite farklılık göstermedi. Ayrıca, bulgularımız, Kırşehir’in Kaman ilçesine bağlı Hamit beldesinde 2010 yılının başında izlenen tularemi salgınının Kırıkkale yöresine yansımadağını da telkin etmektedir (93). Ancak, sözü edilen salgından sonra, merkezimizde tularemi tanısı konulan kayda değer sayıda hasta artışı olmuştur.

Kars bölgesindeki kenelerde *F. tularensis* taşıyıcılığının araştırıldığı bir çalışmada, sadece Dermacentor cinsi keneler toplanmış ve bu mikroorganizma izole edilmiştir (27).

Kırıkkale yöresinde yürüttüğümüz bu çalışmada, *F. tularensis* taşıyıcılığı en yüksek olan kene türünün *H. excavatum* olduğu saptanmıştır. Ancak, çalışmayı yaptığımız yörede hem Hyalomma hem de Rhipicephalus türlerinin bu etkeni taşıdıkları gözlenmiştir. Kırıkkale yöresinde, kenelerde saptanmasına karşın, *F. tularensis*’in insanlardaki seropozitivitesinin düşük olması şaşırtıcıdır. Bu durum, bu enfeksiyon ajanının bu yöredeki bulaş yollarının ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Kırıkkale yöresinden toplanan kenelerde, her bölgede *B. burgdorferi* ve *F. tularensis* taşıyıcılığı gözlenmesine karşın, bu bölgelerde yaşayan bireylerde bu iki mikroorganizma için seropozitifliğin düşük olması, bireylerin, kenelere karşı tutum ve bilgi düzeylerinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bilgi düzey artışına sebep

olan önemli bir neden de kene ile bulaşan ve daha ağır bir tabloya neden olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin araştırma yapılan bölgede risk oluşturması nedeniyle kenelere karşı daha uygun önlemler almasından kaynaklanıyor olabilir.

Kenelerde *C. burnetii* taşıyıcılığının ise sadece iki bölgede pozitif olmasına rağmen, bu mikroorganizmaya ait seropozitiflik oranlarının göreceli yüksek olması, bu mikroorganizmanın keneler dışındaki yollar ile bulaşmasına bağlanabilir. Çünkü Q ateşi küçük ve büyük baş hayvanların süt, idrar, dışkı veya plasentasından bulaşabilmektedir (107). Ayrıca, Türkiye’de *C. burnetii* seroprevalansı ile ilgili çalışmalarda saptanan oranlar (% 4,5-71,9) ve çalışmamızda IgG seropozitivitesinin değerlendirildiği dikkate alındığında, *C. burnetii* seropozitifliği ile ilgili bulgularımız araştırma yaptığımız bölgede daha önce Q ateşi sıklığında bir artış olduğunun göstergesi olabilir. Çalışmamızın kesitsel doğası nedeniyle, saptadığımız *C. burnetii* IgG seropozitifliğinin daha önce ortaya çıkan bir endemiden çok, geçmişte Q ateşinin sıklığındaki bir artışa bağlamak daha akla uygun görünmektedir. Bu bulgular, Kırıkkale’nin bu üç enfeksiyon ajanı açısından endemik bir bölge olmadığını düşündürmektedir.

Türkiye’de, bölgelerin kene faunasını değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, çeşitli mikroorganizmalar için kene taşıyıcılığının değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu yönüyle de çalışmamız, Kırıkkale Kızılırmak havzasındaki kene türleri ve her üç mikroorganizma için kene taşıyıcılığının değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2001; 7(2): 80-83.
2. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin. Infect. Dis. 2001; 32(6): 897-928.
3. Çalışır B, Polat E, Yücel A. Silivri İlçesinin bazı bölgelerindeki bir kısım evcil hayvanlardan toplanan kenelerin tür ayrımının yapılması ve *Ixodes ricinus*'larda *Borrelia burgdorferi*'nin araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1997; 21: 379-82.
4. Yay M, Yazar S, Aydın L, Şahin İ. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda kene türlerinin araştırması. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2004; 13: 25-9.
5. Güneş T, Poyraz Ö, Kaya S, Gençer L, Alim A. Sivas Yöresinde *B. burgdorferi* Vektörlerinin ve Lyme Seropozitifliğinin Araştırılması. Mikrobiyol. Bült. 2005; 39: 503-508.
6. TAEK (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu). *C. burnetii*'nin Kenelerden Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve PCR-RFLP ile Saptanması. Teknik Rapor: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu; 2010.
7. Uyanık MH, Yazgı H, Ayyıldız A. Erzurum Yöresinde Lyme Seropozitifliğinin Araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (baskıda) 2009; 23(2): 69-72.
8. Akdiş C, L. A, Göral G, Kılıçturgay K. Bursa erenler köyünde *B. burgdorferi* antikorlarının IFA ile araştırılması. In: XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı, 1992, s: 45.
9. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun AE. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29(1): 1-6.
10. Birengel S, Boşça A, Gültan K, Tekeli E. Bölgemizde sağlıklı bireyler ve bazı hasta gruplarında ELISA yöntemiyle Lyme hastalığına özgül antikorların prevalansı. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. In: VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Antalya, 1997; 642-3.
11. Tuncer D, Ögünç D, Çolak D, Öngüt G, Sayın F, Ergin Ç, Tuncer B, Mutlu G. Yüksek riskli bölgeler ve şehirde *B. burgdorferi* antikor prevalansı. İnfeksiyon Dergisi, 1999, 13(3): 325-8.
12. Aydın K, Köksal İ, Çaylan R, Karagüzel A, Volkan S, Kaygusuz S, Öksüz R, Kostakoğlu U. Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. İnfeksiyon Dergisi, 2001, 15(2): 141-4.

13. Çelik AF, Turgut H, Çetin ÇB, Yalçın AN, Kaleli İ. Denizli yöresinde *B. burgdorferi* antikor sıklığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2001, 15(4): 439-41.
14. Payzın S, Akan S. *Rickettsia prowazeki*, *R.muzeri*, *R.conori*, *R.burnetii* ve *Neorickettsia*'lara karşı Orta ve Doğu Anadolu halkının kanlarında artık aglutininler. *Türk Hyg Tec Biyol Derg*, 1964, 24: 44-62.
15. Karakartal G. Ege bölgesinde Q humması serolojik epidemiyolojisi. *Ege Üni Tıp Fak Derg*, 1975, 14: 185-90.
16. Leloğlu N. Erzurum, Kars ve Ağrı illerinde Q humması üzerine çalışmalar. *Atatürk Üni Ziraat Fak Derg*, 1977, 8: 113-31.
17. Kalkan A, Kalender H, Özden M, Çetinkaya B, Kaplan M. Elazığ'da sağlıklı bireylerde *C. burnetii* antikorlarının indirekt floresan antikor testi ile araştırılması. *Mikrobiyol. Bült*, 1999, 33: 179-85.
18. Berberoğlu U, Gözalan A, Kılıç S, Kurtoğlu D, Esen B. Antalya, Diyarbakır ve Samsun illerinde *C. burnetii* seroprevalans çalışması. *Mikrobiol Bült*, 2004, 38: 385-91.
19. Karabay O, Kocoglu E, Baysoy G, Konyalioglu S. *C. burnetii* seroprevalence in the rural part of Bolu, a city located in the western Black Sea region of Turkey. *ECCMID*, 2007; s: 1734-123.
20. Sertpolat M. İzmir ve çevresindeki sağlıklı kan vericilerinde *C. burnetii* seroprevalansının indirekt immünfloresan antikor testi ile araştırılması. *İnfek Derg*, 2005, 19(4): 419-23.
21. Kılıç S, Komiya T, Çelebi B. Seroprevalence of *C. burnetii* in stray cats in Central Anatolia. *Turk J Vet Anim Sci*, 2008, 32(6): 483-6.
22. Golem SB. Türkiye'de Q fever; epidemiyoloji ve hayvan Q feveri hakkında kısa bilgi. *Türk İji Tec Biyol Derg*, 1951, 11(1) : 1-21.
23. Dedeoglu KG, Gurcan S, Eskiocak M, Kilic H, Kunduracılar H. Investigation of tularemia seroprevalence in the rural area of Thrace region in Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2007, 41(3): 411-8.
24. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. *İnfeksiyon Derg*, 1990, 4(1): 9-15.
25. Gurcan S, Otkun MT, Otkun M, Arikan OK, Ozer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004; 45(1): 17-22.

26. Yazgı H, Uyanık MH, Ertek M, Kılıc S, Kirecci E, Ozden K, Ayyıldız A. Erzurum Merkez ve Kırsalında Yaşayan Riskli Gruplarda Tularemi Seroprevalansı. Mikrobiyol. Bul. 2011; 45(1): 67-74.
27. Şeyda T. Kars Bölgesinde Koyunlarda Tularemi İnfeksiyonunun İnsidensi Üzerinde Serolojik ve Kültürel Çalışmalar. Kafkas Üniv Veteriner Fak. Derg. 1996; 2(1): 49-60.
28. Diaz JHT. Including Tick Paralysis. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 2005; p:3649-50
29. Tanır G, Özgelen Ş, Tuygun N. Kenelerin Biyolojik Özellikleri, Kene İle Bulaşan Hastalıklar ve Türkiye'deki Epidemiyolojik Veriler. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2008, 3: 117-23.
30. Derviş E. Keneler ve Dermatoloji. Turk Derm, 2009, 43: 132-8.
31. Goddard J. Infectious Diseases and Arthropods. Chapter 4 ed: Humana Press; 2008.
32. Stafford KC. A integrated guide for homeowners, pest control operators and public health officials for the prevention of tick-associated diseases. In: Tick Management Handbook. New Haven, USA: Connecticut Agricultural Experiment Station, 2004.
33. Vatanserver Z. II. Türkiye Zoonoz Hastalıklar Sempozyumu. In. Ankara, 2008.
34. Gargılı A. Kenelerin Vektörlüğü ve Türkiye'de Durum. Ankem Dergisi, 2009, s:249-52
35. Barker SC, Murrell A. Systematics and Evolution of Ticks With a List of Valid Genus And Species Names. Parasitology, 2004, 129: 15-36.
36. İca A, İnci A, Vatanserver Z, Karaer Z. Status of tick infestation of cattle in the Kayseri region of Turkey. Parasitol Res, 2007, 101(2): 167-9.
37. Aydın L, Bakırcı S. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res, 2007, 101(2): 163-6.
38. Jongejan F, Uilenberg G. The global importance of ticks. In: Parasitology: Cambridge Uni. Press. 2004; p:3-14.
39. Gazıyağcı AN, Aydenizöz M. Keneler ve Kenelerin Taşıdığı Bazı Önemli Hastalıklar. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2010, 34(2): 131-6.

40. Arslan MÖ. Türkiye’de Hayvanlarda Kene Enfestasyonları ve Kenelerin Bulaştırdığı Hastalıkların Durumu. In: Türk Parazitoloji Derneği 14. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 2008, s:2-4.
41. Akyazı R, Ecevit O. Keneler ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Samsun. OMÜ Zir. Fak. Dergisi, 2006, 21(3): 340-9.
42. Sümer A. Kene ısırığı nedeniyle Kaş Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. Kafkas Univ. Vet Fak Derg, 2010, 16(1): 49-53.
43. Gündüz A, Türedi S, Aydın M, Eroğlu O, Topbaş M. Kene ısırması. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2008; 7 (2): 173-8.
44. Labuda M, Nuttal PA. Tick Borne viruses, Parasitology. Whitehouse CA: Cambridge University Press, 2004.
45. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü Anasayfası K.K.K.A Erişim:[http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastalıklar], Erişim tarihi: 15.04.2011.
46. Fritsche TR, Pfaller MA. Arthropods of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington DC, 1995; p:2061-78.
47. İnci A, Düzlü Ö. Vektörler ve Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar. Erciyes Üniv. Vet Fak Derg, 2009, 6(1): 53-63.
48. Ahmed J, Alp H, Aksin M, Seitzer U. Current status of ticks in Asia. Parasitol Res, 2007, 101(2): 159-62.
49. Nuhoglu İ, Aydın M, Türedi S, Gündüz A, Topbaş M. Kene ile Bulaşan Hastalıklar. Taf. Preventive Medicine Bulletin, Derleme/Review Article, 2008, 7(5): 461-8.
50. Aydın L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res. 2007; 101(Suppl 2): 163-6.
51. Straubinger RK. PCR-Based Quantification of *B. burgdorferi* Organisms in Canine Tissues over a 500-Day Postinfection Period. Journal of Clinical Microbiology 2000, 38(6): 2191-99.
52. Steere AC. *B. burgdorferi*. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases; 2005. p: 3071-81.
53. Doğançlı L. Lyme Hastalığı. In: Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı I. Cilt, 2008, s: 978-87.

54. Özkurt Z. Türkiye’de *B. burgdorferi* infeksiyonları ve tanı ilkeleri. *Klimik Dergisi*, 2007, 20: 109-18.
55. Kandış H, Katırcı Y, Uzun H, Güneş H, Kara İH, Geyik MF. Endemik Bir Bölgede Kene Isırığı Nedeniyle Acil Servise Başvuran Olguların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Düzce Tıp Dergisi*, 2010, 12(1): 18-23.
56. Güner SE, Hashimoto N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. First Isolation And Characterization Of *Borrelia Burgdorferi* Sensu Lato Strains From *Ixodes Ricinus* Ticks In Turkey. *Journal Of Medical Microbiology*, 2003, 52: 807-13.
57. Özeren GS (2009) Kene Kaynaklı Lyme Borreliosis’in Hatay Yöresinde Seroprevalansının Tespiti. Yüksek Lisans Tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji (Vet) Anabilim Dalı.
58. Çaylan R. Lyme Hastalığı. In: II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Ankara, 2008; p: 111-21
59. Hızal K. Lyme Hastalığı. *Klimik Dergisi*, 1997, 10(1): 7-11.
60. Ağalar C, Aydos TR, Gürdal H. Experimental Research Laboratory Zoonosis. *Dumlupınar Üniv. Fen Bilimleri Ens. Dergisi*, 2005, s: 184.
61. Jordan BE, Onks KR, Hamilton SW, Hayslette SE, Wright SM. Detection of *B. burgdorferi* and *B. lonestari* in birds in Tennessee. *J Med Entomol* 2009; 46(1): 131-38.
62. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye Keneleri ve Vektörlükleri. In: Özcel MA, Daldal N, editors. *Artropod Hastalıkları ve Vektörler*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, 1997, s: 363-434.
63. Altındış M, Yılmaz S, Bilici D. Kuzey Kıbrıs Bölgesinde *Borrelia Burgdorferi* Antikor Sıklığının Araştırılması; *İnfeksiyon Dergisi*, 2002, 16(2): 163-6.
64. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. In: 7th ed. Washington D.C. Asm Pres, 2000; p: 746-54.
65. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Spiroketler(2), *Mikrobiyoloji 2000 Kitabı I. Baskı*, 1998, s: 195-220.
66. Steeve AC. Lyme Borreliosis. In: Kasper DL, Harrison TR, editors. *Harrison’s Manual Of Medicine*. 16 th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2005; p:995-99.
67. Erensoy A (1995) Elazığ Yöresinde Lyme (*B. burgdorferi*)’in Yaygınlığının Araştırılması. Doktora Tezi. Fırat Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

68. Şen E. Lyme Hastalığının Mikrobiyolojik Tanısı. Türk Mikrobiyol Cem. Derg. 2006; 36(1): 49-54.
69. Şen E. Lyme Hastalığının Epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol. Cem. Dergisi 2006; 36(1): 55-66.
70. Şen E. Lyme Hastalığının Laboratuvar Tanısı. In: Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Ankara, 2008; p: 93-107.
71. Hekimler K (2006) Isparta İli Çiftçilerinde *B. burgdorferi*'ye Karşı Oluşan Serum Antikorlarının Prevalansı. Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
72. Thanassi WT, Schoen RT. The Lyme disease vaccine: Conception. Development and Implementation 2000; 132(8): 661-8.
73. İşeri L, Durmaz B. Borrelia ve Lyme Hastalığı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000 7(3): 286-92
74. Tekbıyık S (2005) İnsanlarda ve Sığırlarda *B.burgdorferi* İnfeksiyonunun ELISA Yöntemiyle Tanısı. Yüksek Lisans Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık İşleri Müdürlüğü.
75. Güneş T (2002) Sivas Yöresinde Risk Gruplarında Lyme Seropozitifliğinin ve Kenelerde *B. burgdorferi*'nin Taşıyıcılığının Araştırılması. Doktora Tezi. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
76. Fikrik E, Barthold SW, Marcantonio N, Deponte K, Kantor FS, Flavell RA. Roles of OspA, OspB, and Flagellin in Protective Immunity to Lyme Borreliosis in Laboratory Mice. Infection and Immunity 1992; 60(2): 657-61.
77. Pişkin N, Öztoprak NS. Kene ile Bulaşan Bakteriyel Hastalıklar. Clinic. Medicine 2007: 1306-2123.
78. Polat E, Turhan V, Aslan M, Müsellim B, Önem Y, Ertuğrul B. Türkiye'de İlk Kez Etkenleri Kültürde Üretilen Üç İnsan Lyme Hastalığı Olgusu. Mikrobiyol. Bul. 2010; 44: 133-9.
79. Doğancı L, Baylan O. Lyme Hastalığı (Lyme Borreliozu). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Kitabevi; 2002.
80. Jones KL, Glickstein LJ, Damle N, Sikand VK, McHugh G, Steere AC. *B. burgdorferi* Genetic Markers and Disseminated Disease in Patients with Early Lyme Disease. Journal Clinical Microbiology 2006; 44(12): 4407-13.

81. Birengel S. Bölgemizde Sağlıklı Bireyler ve Bazı Hasta Gruplarında ELISA Yöntemiyle Lyme hastalığına Özgül Antikor Prevalansı. Ankara: Ankara Üniversitesi; 1996.
82. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme Disease-Current State of Knowledge. In: Continuing Medical Education DAI, editor; 2009; p:72-82.
83. Kaufman AC, Greene CE, McGraw RA. Optimization of poLymerase chain reaction for the detection of *B. burgdorferi* in biologic specimens. J. Vet. Diagn. Invest. 1993; 5(5): 48-54.
84. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED. The Clinical Assessment, treatment and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis and Babesiosis: Clinical Practise Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines CID 2006; 43: 1089-95.
85. Helvacı S. Tularemi. In: Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2008; p: 981-5.
86. Milutinovic M, Masuzawa TS, Radulovic Z, Fukui T, Okamoto Y. *Borrelia burgdorferi* sensu lato, Anaplasma phagocytophilum, *Francisella tularensis* and their co infections in host-seeking *I. ricinus* ticks collected in Serbia. Exp. Appl. Acarol. 2008; 45: 171-83.
87. Penn RL. *F. tularensis* (Tularemia) In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia; 2005. p: 2927-803.
88. Wong JD, Shapiro DS. Francisella Tularensis. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manuel of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington, D.C. ASM Press; 2002. p: 647-50.
89. Mete B. Riketsiyozlar ve Tularemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, No: 55, Ocak 2007; s: 241-266.
90. Kılıç S. Tularemi: Aylık Epidemiyoloji Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2005; 4(4): 146-9.
91. Çelebi G, Baruönü F, Ayoğlu F, Çınar F, Karadenizli A, Uğur MB, Gedikoğlu S. Tularemia, a reemerging diseases in Northwest Turkey: Epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. J Infect Dis, 2006, 59: 229-34.
92. Kaygusuz S. Tularemi. 3.Ekmud Bilimsel Platformu. İstanbul, 01-05 Mart 2011, s: 217-220.
93. Kaygusuz S. Epidemia of Tularemia in Central Anatolia. Journal of Animal and Veterinary Advances, 2010; 9(12): 1702-06.

94. Leblebiciođlu H, Esen S, Turan D, Tanyer Y, Karadenizli A, Ziyagil F, Goral G. Outbreak of Tularemia: A case control study and enviromental investigation in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases* 2008; 12 (3): 265-9.
95. Gürcan Ő. Francisella Tularensis ve Türkiye’de Tularemi. *Mikrobiyol Bl* 2007; 41: 621-636.
96. Karadenizli A. Tularemi: Etken ve Epidemiyoloji. In: Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 2010; p: 8-9.
97. Akalın H. Ülkemizde Tularemi Sorunu. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, 14-16 Eylül 2005.
98. Willke A. Tularemi. *Ankem Dergisi*, Cilt 20, Sayı 0, 2006, s: 222-226.
99. Bıçakçı Z. Lenfadenopati Ayırıcı Tanısında Az Bilinen Bir Zoonoz: Orofarengeal Tularemi. In: 35. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 2009, p: 119-24.
100. Karadenizli A. Tularemi Tanısında Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Rolü. In: Klimik, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2005; p: 84-5.
101. Gözalan A, Akin L, Rolain JM, Tapar FS, Oncl O, Yoshikura H, Zeller H, Raoult D, Esen B. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Mikrobiyol. Bul.* 2004; 38 (1-2): 33-44.
102. Tünger A, avuŐođlu C, Korkmaz M. Mikrobiyoloji. *Asya Tıp Yayıncılık* 2000: 220-21.
103. Marrie TJ, Raoult D. *C. burnetii* (Q Fever). In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practise of Infectious Diseases*, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p: 2511-17
104. Çelebi B, Babür C, Kılıç S, arban A. Zoonotik Enfeksiyonlardan Q Ateşi, listerioz, Toksoplazmoz ve kistik Ekinokokoz’un risk grubunda seroprevalansının araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008; 65 (2): 67-73.
105. Eyigör M, Kırkan Ő, Gültekin B, Yaman S, Tekbıyık S, Aydın N. Q Humması İçin Risk Gruplarında *C. Burnetii*’ye Karşı Oluşan Antikorların ELISA ve İFA Testleri ile Saptanması, *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20 (1): 31-36.
106. Mamıkoğlu L. Q Ateşi. In: Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*; 2008. p. 995-1000.
107. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12 (4): 518-53.

108. Jensenius M, Davis X, Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, Lopez-Velez R, Caumes E, Cramer JP, Chen L, Parola P. Multicenter GeoSentinel Analysis of Rickettsial Diseases in International Travelers. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 15 (11): 1791-98.
109. Özbey G, Kalender H, Muz A. Q Humması'nın Epidemiyolojisi ve Teşhisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2009; 18 (2): 100-110
110. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q Fever: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment: Concise Review For Clinicians. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (5): 574-9.
111. Ellen ASW, Robert FM, Amanda JC, Elizabeth CA, Lee MM, Nicole EP, Ruth LB. Seroepidemiologic and Occupational Risk Survey for *C. burnetii* antibodies among US Veterinarians. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48: 550-7.
112. Mann JS, Douglas JG, Inglis JM, Leitch AG. Q fever: person to person transmission within a family. *Thorax* 1986; 41: 974-75.
113. Gozalan A, Rolain JM, Ertek M, Angelakis E, Coplu N, Basbulut EA, Korhasan BB, Esen B. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29 (4): 465-9.
114. Büke Ç, Atalay S, Tunçel M, Arsu G, Çiçeklioğlu M, Türk M. İzmir'in Ovacık Beldesi'nde Q Humması Seroprevalansının Kesitsel Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20 (3): 155-8.
115. Marrie TJ, Raoult D. *C. burnetii*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, D.C: ASM Press, 2002; p: 815-20.
116. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q Fever. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36 (7): 1823-34.
117. Centers For Disease Control and Prevention (CDC), Subject: Q fever Erişim: [<http://www.bt.cdc.gov/agent/qfever/clinicians/index.asp>] Eri.Tar:15.04.2011
118. Tabak F, Mert A, Başaranoğlu M, Koçak F, Öztürk R, Aktuğlu Y. Bir Q ateşi Olgusu. *Klimik dergisi*, 1999; 12 (1): 43-4.
119. Raoult D, Houpikian P, Dupont HT, Riss JM, Djiane JA, Brouqui P. Treatment of Q Fever Endocarditis. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 167-73.
120. Xavier CX, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever during Pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. In: *Rickettsiology and Rickettsial Diseases Fifth International Conference, 2009*; p: 79-89.

121. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83(5): 574-9.
122. Field PR, Mitchell JL, Santiago A, Dickeson DJ, Chan SW, Ho DWT, Murphy AM, Cuzzubbo AJ, Devine PL. Comparison of a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Immunofluorescence and Complement Fixation Tests for Detection of *C. burnetii* (Q Fever) Immunoglobulin. *M Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38 (4): 1645-7.
123. Vaidya VM, Malik SVS, Kaur S, Kumar S, Barbuddhe SB. Comparison of PCR, Immunofluorescence Assay and Pathogen Isolation for Diagnosis of Q Fever in Humans with Spontaneous Abortions. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46 (6): 2038-44.
124. Panning M, Kilwinski J, Greiner-Fisher S, Peters M, Kramme S, Frangoulidis D, Meyer H, Henning K, Drosten C. High throughput detection of *C. burnetii* by real-time PCR with internal control system and automated DNA preparation. *BMC Microbiology* 2008; 8: 77.
125. Zhang F, Liu W, Wu XM, Xin ZT, Zhao QM, Yang H, Cao WC. Detection of *F. tularensis* In Ticks and Identification of Their Genotypes Using Multiple- Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *BMC Microbiology* 2008; 8: 152.
126. Raoult D, Yeaman MR, Baca OG. Susceptibility of *C. burnetii* to Pefloxacin and Ofloxacin In Ovo and in Persistently Infected L929 Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989; 33 (5): 621-3.
127. Bankhead C, Writer S, Today M. (2010) Q Fever Needs 18 Months of Treatment: University of Pennsylvania School of Medicine, medpage today, Erişim:[<http://www.medpagetoday.com/InfectiousDisease/GeneralInfectiousDisease>] , Erişim tarihi: 18.06.2011.
128. Kjelland V, Stuen S, Skarpaas T, Slettan A. *B. burgdorferi sensu lato* in Ixodes ricinus ticks collected from migratory birds in Southern Norway. *Acta Vet Scand*, 2010; 52: 59.
129. Chu CY, Jiang BG, Liu W, Zhao QM, Wu XM, Zhang PH, Zhan L, Yang H, Cao WC. Presence of pathogenic *B. burgdorferi sensu lato* in ticks and rodents in Zhejiang, south-east China. *J Med Microbiol* 2008; 57 (Pt 8): 980-5.
130. Halos L, Jamal T, Vial L, Maillard R, Suau A, Le Menach A, Boulouis HJ, Vayssier-Taussat M. Determination of an efficient and reliable method for DNA extraction from ticks. *Vet Res*, 2004; 35(6): 709-13.
131. Vatansever Z, Gargili A, Aysul NS, Sengoz G, Estrada-Pena A. Ticks biting humans in the urban area of Istanbul. *Parasitol Res*, 2008; 102(3): 551-3.

132. Dantas-Torres F. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Vet Parasitol* 2008; 152(3-4): 173-85.
133. Petney TN, Kolonin GV, Robbins RG. Southeast Asian ticks (Acari: Ixodida): a historical perspective. *Parasitol Res.* 2007; 101(Suppl 2): 201-5.
134. Gern L, Morán Cadenas F, Burri C. Influence of some climatic factors on *Ixodes ricinus* ticks studied along altitudinal gradients in two geographic regions in Switzerland. *Int. J. Med. Microbiol* 2008; 298: 55-9.
135. Merdivenci A. Türkiye Keneleri Üzerine Araştırmalar. İstanbul, Kurtuluş Matbaası, 1969.
136. Merdivenci A. Türkiye'nin entomolojik coğrafyası. In: Unat EK, Yaşarol Ş, Merdivenci A, editors. Türkiye'nin Parazitolojik Coğrafyası. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1965, s: 114-92.
137. Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis II. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 23: 401-10.
138. Bergland J, Eritrem R. Tick-borne borreliosis in the archipelago of Southern Sweden. *Scand J Infect Disease*, 1993, 25: 67-72.
139. Cuiper H, Jongh BM, Dam AP, Dodge DE, Ramselaar ACP, Spanjeard L, Dankert J. Evaluation of central nervous system involvement in Lyme borreliosis patients with a solitary erythema migrans lesion. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Disease*, 1994, 13(5): 379-87.
140. Rees DH, Axford JS. Evidence for Lyme disease in urban park workers: A Potential New Health Hazard For City Inhabitants. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):123-8.
141. Lipozencic J, Situm M. Epidemiology of Lyme disease. *Journal of Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, Vol 10, No 4, 2001; p: 221-227.
142. Robertson JN, Gray JS, MacDonald S, Johnson H. Seroprevalence of *B. burgdorferi sensu lato* infection in blood donors and park rangers in relation to local habitat. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288 (2): 293-301.
143. Vyrostekova V, Khanakah G, Kocianova E, Gurycova D, Stanek G. Prevalence of coinfection with *F. tularensis* in reservoir animals of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 14: 482-8.
144. Stafford KC, 3rd, Cartter ML, Magnarelli LA, Ertel SH, Mshar PA. Temporal correlations between tick abundance and prevalence of ticks infected with *B.*

burgdorferi and increasing incidence of Lyme disease. J. Clin. Microbiol 1998; 36 (5): 1240-4.

145. Magnarelli LA, Anderson JF, Burgdorfer W, Chappell WA. Parasitism by *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) and antibodies to spirochetes in mammals at Lyme disease foci in Connecticut, USA. J Med Entomol 1984; 21 (1): 52-7.

146. İzgür M, Arda M, Akay Ö, Esendal ÖM, Keskin O. Sığır Kan Serumlarında *B. burgdorferi* Antikorlarının Floresan Antikor Tekniği ile Saptanması. In: I. Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi. İstanbul; 1996. p. 174-5.

147. Adesiyun AA, Cazabon EP. Seroprevalences of brucellosis, Q-fever and toxoplasmosis in slaughter livestock in Trinidad. Rev Elev Med Vet Pays Trop 1996;49(1):28-30.

148. Tozer SJ, Lambert SB, Sloots TP, Nissen MD. Q fever seroprevalence in metropolitan samples is similar to rural/remote samples in Queensland, Australia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 9 March 2011.

149. Payzın S. Epidemiological investigations on Q fever in Turkey. Bull World Health Organ 1953; 9: 553-8.

150. Forland F, Jansen A, de Carvalho Gomes H, Nokleby H, Escriva A, Coulombier D, Giesecke J. Technical report: Risk assessment on Q fever. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2010.

151. Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB. Seroprevalance of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. Vet. Rec. 2000; 146: 131-6.

152. Özgür NY, Haköksüz M, Yılmaz H, İkiz S, Ilgaz A. Risk grubundaki insanlarda *C. burnetii* antikorlarının araştırılması. Infek. Derg, 1996, 26: 109-13.

153. Kılıç S, Çelebi B. *C. burnetii*. Türk Hij Den Biyol, 2008: 65.

154. Ergönül O, Zeller H, Kilic S. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean Congo hemorrhagic fever and beyond. Int J Infect Dis, 2006, 6: 465-9.

155. Seyitoğlu Ş, Özkurt Z, Dünler U, Okumuş B. The seroprevalence of Coxiellosis in farmers and cattle in Erzurum District in Turkey. Turk J. Vet. Anim. Sci. 2006; 30: 71-5.

156. Eyigör M, Kırkan Ş, Gültekin B. Q humması için risk gruplarında *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorların ELISA ve IFA testleri ile saptanması. Infek Derg, 2006, 20(1): 31-6.

157. Kılıç S, Aslantaş Ö, Çelebi B, Pınar D, Babür C. Hatay ilinde risk gruplarında Q ateşi, bruselloz ve toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2007; 64 (1): 16-21.
158. Çelebi B, Babür C, Kılıç S, Carhan A, Esen B, Ertek M. Zoonotik İnfeksiyonlarda Q ateşi, listeriyoz, toksoplazmoz ve kistik ekinokokkoz'un risk grubunda seroprevalansının araştırılması. Turk Hij. Den. Biyol. Derg. 2008; 2: 67-73.
159. Spitalska E, Kocianova E. Detection of *C. burnetii* in Ticks Collected in Slovakia and Hungary. European Journal of Epidemiology 2003; 18: 263-6.
160. Bernasconi MV, Casati S, Peter O, Piffaretti JC. Rhipicephalus Ticks Infected with Rickettsia and Coxiella in Southern Switzerland (Canton Ticino). Infection, Genetics and Evolution 2002; 2(2): 111-20.
161. Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, Soteriades E, Konstantinidis A, Papastergiou P, Ioannidou MC, Tselentis Y. Epidemiological study of Q fever in Humans, Ruminant Animals, and Ticks in Cyprus Using a Geographical Information System. Eur J Microbiol Infect Dis, 2006, 25: 576-86.
162. Jenzora A, Jansen A, Ranisch H, Lierz M, Wichmann O, Grunow R. Seroprevalence study of *F. tularensis* among hunters in Germany. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 53(2): 183-9.
163. Deutz A, Fuchs K, Schuller W, Nowotny N, Auer H, Aspöck H, Stunzner D, Kerbl U, Klement C, Kofer J. [Seroepidemiological studies of zoonotic infections in hunters in southeastern Austria--prevalences, risk factors, and preventive methods]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr, 2003, 116(7-8): 306-11.
164. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol, 2000, 16: 271-6.
165. Özdemir D, Sencan I, Annakkaya AN. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Düzce region of Turkey. Jpn J Infect Dis, 2007, 60: 51-2.
166. Gürçan S, Eskiocak M, Varol G. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. Jpn J Infect Dis, 2006, 59: 391-3.
167. Çelebi G, Baruonu F, Ayoglu F. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect Dis, 2006, 59: 229-34.
168. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey, in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand J Infect Dis, 2005, 37: 712-6.

169. Willke A. Tularemi. *Ankem Derg.* 2006; 20: 222-6.

170. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. Ankara, Şubat 2011. Erişim: [<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/TularemiSahaRehberi.pdf>], Erişim tarihi: 12.06.2011.

171. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların(GrupC) İllere Göre Dağılımı, Erişim:[<http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/index.doc>] Erişim tarihi: 10.02.2011.

172. Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-Emergence Of Tularemia In Turkey. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(5): 547-51.