



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Mersin İl Merkezinde Riketsiyoz Seroprevalansı

Dr. İlker ALAKUŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali KAYA

MERSİN – 2012



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Mersin İl Merkezinde Riketsiyoz Seroprevalansı

**Dr. İlker ALAKUŞ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali KAYA**

**Bu tez, BAP-TF DTB (İA) 2011-4 TU protokol no' lu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

MERSİN – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda yer alan, hoşgörü ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı ve danışman hocam Prof. Dr. Ali Kaya'ya; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği geçen hocalarım Doç. Dr. Gülden Ersöz, Prof. Dr. Özlem Kandemir ve Yrd. Doç. Dr. Elif Şahin Horasan'a; rotasyonum sırasında eğitimime katkıları dolayısıyla İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocaları ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamın laboratuvar aşamasında bana yol gösteren Prof. Dr. Gönül Aslan, öğretim görevlisi Mahmut Ülger ve biyolog Emine Akdenizli'ye; tezimin saha çalışması aşamasında yardımlarını ve desteğini eksik etmeyen Yrd. Doç. Dr. Ahmet Öner Kurt'a ve sevgili arkadaşım Bülent Ercanlıgil'e; uzakta da olsalar desteklerini esirgemeyen Dr. Mustafa Uğuz, Dr. Güliz Saraç Evik ve Dr. Çiğdem Aslan'a; çalışma arkadaşım Dr. Neslihan Yücel Demir'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim sevgili aileme; varlığı ile bana can veren biricik oğlum Boran Efe'ye sonsuz teşekkürler...

Dr. İlker Alakuş

2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
BULGULAR	36
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	58
TABLolar DİZİNİ	59
GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ	60
EKLER	61

ÖZET

Riketsiyozların özellikle son yirmi yıldır dünyada artan insidansı nedeniyle, riketsiyaların biyolojisi, hastalığın patogenezi ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Ülkemizde 1990 yılından itibaren özellikle Trakya bölgesinde ve İstanbul'da Akdeniz Benekli Ateşi vaka sayılarındaki artış dikkati çekmiştir. Ancak Riketsiyoz'un ülkemizdeki prevalans ve insidansı bilinmemektedir. Günümüzde riketsiyozlar için riskli davranış modelleri arasında yer alan piknik, kır yürüyüşü, kamp kurma, avlanma, safari gibi dinlenme aktivitelerinde artış, özellikle endemik alanlarda rezervuar rolü oynayan evcil veya yabani hayvanlarla sık temas ve kenelerin bol bulunduğu orman, tarla, bağ-bahçe gibi alanlarda çalışma ve/veya ikamet etme sonucunda kene ve kene kaynaklı patojenler ile hem temas sayısı hem de temas eden insan sayısı artmıştır.

Bu çalışma ile eylül 2011-aralık 2011 tarihleri arasında Mersin İlinde yaşayan, herhangi bir şikayeti olmayan 5 yaş ve üstü sağlıklı 450 kişide riketsiyoz seroprevalansı ve bu prevalansa etki eden faktörler araştırıldı. Veriler SPSS paket programına kaydedildi ve analizler için uygun istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Çalışmamızda riketsiyoz seropozitifliği %9.8 olarak bulundu. Tifüs grubu riketsiyalara ait bir seropozitiflik saptanmadı. Seropozitif olgular eğitim düzeyine göre irdelendiğinde %29,5'inin ilkokul, %13,6'sının ortaokul, %20,5'inin lise ve %13,6'sının üniversite mezunu olduğu izlendi. Eğitim seviyesi düşük kişilerde daha yüksek seropozitiflik bulundu. Olgular temas riski açısından değerlendirildiğinde; piknik yapma en sık karşılaşılan risk faktörü olarak tespit edilirken kır yürüyüşü ve bahçede çalışma diğer risk faktörleri olarak tespit edildi.

Ülkemizde özellikle yaz aylarında ateş yüksekliği ve takiben gelişen makülopapüler döküntü, kas ve eklem ağrısı ile başvuran olgularda riketsiyoz grubu hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Riketsiya, tifüs, seroprevalans

ABSTRACT

Studies relevant to rickettsial biology, pathogenesis of the disease and diagnosis methods are known to increase due to growing rickettsioses incidents in the world particularly for the last two decades. Mediterranean Spotted Fever cases are increasing in our country since 1990 particularly in Istanbul and the Thrace sub-region of Turkey.

However, prevalence and incidence of rickettsioses are not yet to be specified accurately in Turkey. Nowadays, the number of contacts with tick and pathogens caused by tick along with the number of people who touched them are multiplied as a result of recreational activities such as picnics, rural joggings/hikings, camping, hunting, safari which are risky behaviour models for rickettsioses; establishing frequent contact with domestic or wild animals those assume the role of being a reservoir especially in the endemic regions and residing or working in the woods, fields, vineyards and gardens where ticks are abundant.

This study aimed to investigate the prevalence of rickettsial diseases in 450 healthy individuals without any complaint at the ages of over 5 and live in Mersin city between September 2011-December 2011. Furthermore the factors that affects the prevalence has been examined. Data were stored in SPSS software suite and appropriate statistical procedures were utilized for analyses.

The prevalence of rickettsia positivity was determined as %9,8 in our study. Any positivity pertinent to rickettsia in typhus group were not found. When the cases which display seropositivity were investigated on the basis of education level, the percentages of %29.5, %13.6, %20.5 and %13.6 for elementary, secondary, high school and college graduates respectively were observed. It was found that the seropositivity was higher in the people with inferior educational degrees. Picnic was the most commonly encountered risk factor while rural jogging/hiking and working in a garden were determined to be other risk factors when the cases are evaluated on the basis of contact risk.

We were convinced that high fever in summer months followed by maculopapular rash and incidents beginning with muscle and joint pain should be considered in distinctive diagnosis of diseases based on rickettsioses.

Keywords: rickettsioses, typhus, seroprevalence

GİRİŞ VE AMAÇ

Riketsiyozların özellikle son yirmi yıldır dünyada artan insidansı nedeniyle, riketsiyaların biyolojisi, hastalığın patogenezi ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmaların artış gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde de 1990 yılından itibaren özellikle Trakya bölgesinde ve İstanbul'da Akdeniz Benekli Ateşi vaka sayılarında artış göze çarpmaktadır. Ancak, riketsiyozların ülkemizdeki prevalansı ve insidansı bilinmemektedir. Günümüzde, riketsiyozlar için riskli davranış modelleri arasında yer alan piknik, kır yürüyüşü, kamp kurma, avlanma, safari gibi dinlenme aktivitelerinde artış, özellikle endemik alanlarda rezervuar rolü oynayan evcil veya yabani hayvanlarla sık temas, kenelerin bol bulunduğu orman, tarla, bağ-bahçe gibi alanlarda çalışma ve/veya ikamet etme sonucunda kene ve kene kaynaklı patojenler ile hem temas sayısı hem de temas eden insan sayısı artmıştır. Akdeniz ülkelerinde Akdeniz Benekli Ateşi'nin endemik kabul edilmesine ve diğer Akdeniz ülkelerinde riketsiyoz vakalarının sayısındaki artışa, vektör rolü oynayan kenelerin ülkemizin hemen her bölgesinde çok değişken karakter ve sayıda bulunmasına, ülkemizde Akdeniz Benekli Ateşi vaka sayısı ve kene ve kene kaynaklı patojenlerle temastaki artışa rağmen riketsiyozlar konusunda ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmaların büyük bir bölümü hastalık ile uyumlu klinik bulguları olan kişiler üzerinde yapılmış, örneklem büyüklüğü oldukça küçük araştırmalardır. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda; riketsiyal enfeksiyonların varlığını ve toplumda bu açıdan riskli davranış modellerini belirleyebilmek amacıyla bölgemizde belirlenen toplumlarda bir anket uygulanmış ve kan örneklerinden seropozitivite araştırması yapılmıştır.

Bu çalışmada Mersin İlinde yaşayan, herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı 450 kişide riketsiyal hastalık seropozitivitesi araştırılmıştır. Çalışmanın bu konuda ileride yapılacak daha geniş çaplı araştırmaların ilk basamağı olarak önem arz ettiğine inanıyoruz.

GENEL BİLGİLER

Yaptıkları hastalıklar çok eski tarihlerden beri tanımlandığı halde riketsiyal enfeksiyonlar ile ilişkili klinik bilgiler 19. yüzyılın başlarında Amerikada Ricketts ve Wilder'in çalışmaları ile ortaya konulmuştur¹. Birinci Dünya Savaşı esnasında meydana gelen büyük tifüs salgınları sonrası yapılan çalışmalarda riketsiya enfeksiyonlarının boyutu ortaya konmuştur. 1906 yılında Amerikan doktor H.I: Ricketts *Rickettsia rickettsii*' yi izole etmeyi başarmış ve takip eden dönemde riketsiyal enfeksiyonlar tanımı kabul görmüştür².

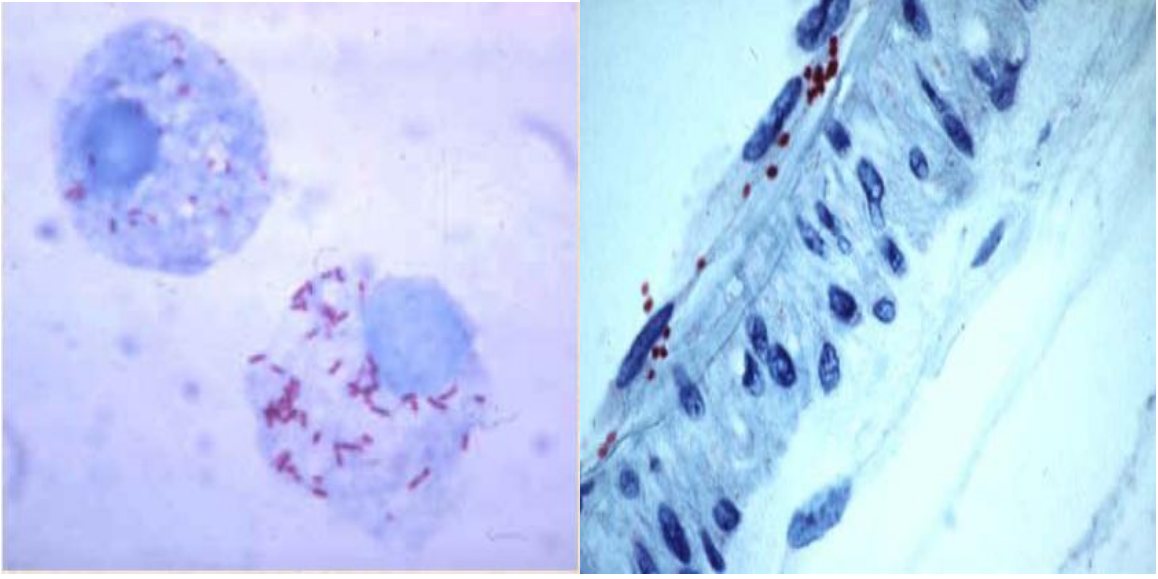
Daha önceleri sadece hücre içinde üreyebilmeleri ve bakterilerden daha küçük olmaları nedeni ile virüs grubu içerisinde sınıflandırılan bu mikroorganizmalar, hücre duvarı ve hem RNA hem de DNA içermeleri gibi nedenlerle bakteriler arasında sınıflandırılmaktadır³. Bu grup, gram negatif bakterilere benzer hücre duvarına sahip, zorunlu hücre içi yerleşimli, oldukça kalabalık ve heterojen bir bakteri grubudur⁴.

RİKETSİYALARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Rickettsiaceae ailesinde yer alan bakteriler küçük, gram negatif kokobasil şeklinde izlenen, artropodlarla ilişkili, üreme fonksiyonları için ökaryotik hücrelere ihtiyaç duyan, doğada memelileri rezervuar; artropodları vektör olarak kullanan mikroorganizmalardır^{2,5}.

Morfolojisi

Riketsiyalar polimorfizm gösteren, boyalı preparatlarda bir kısmı küçük kok, bazıları ise bipolar görünümlü çomakçık şeklinde veya iki basil arasında sıklıkla enine bir septumu olan 0,2–0,5 µm ile 0,3–2 µm büyüklüğünde mikroorganizmalardır^{1,6}. Boyalı preparat incelenmesinde tek tek veya çiftler ya da zincirler halinde bulunabilirler. Mutad bakteri boyaları ile kötü boyanırken giemsa, gimenez veya akridin oranj ile iyi boyanırlar⁷. Gram boyası ile soluk pembe, giemsa ile mavi ve Macchiavello boyası ile pembe veya kırmızı renkte görünürler⁸.



Şekil1: Riketsiya mikroskopik görüntüleri (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Riketsiya>)

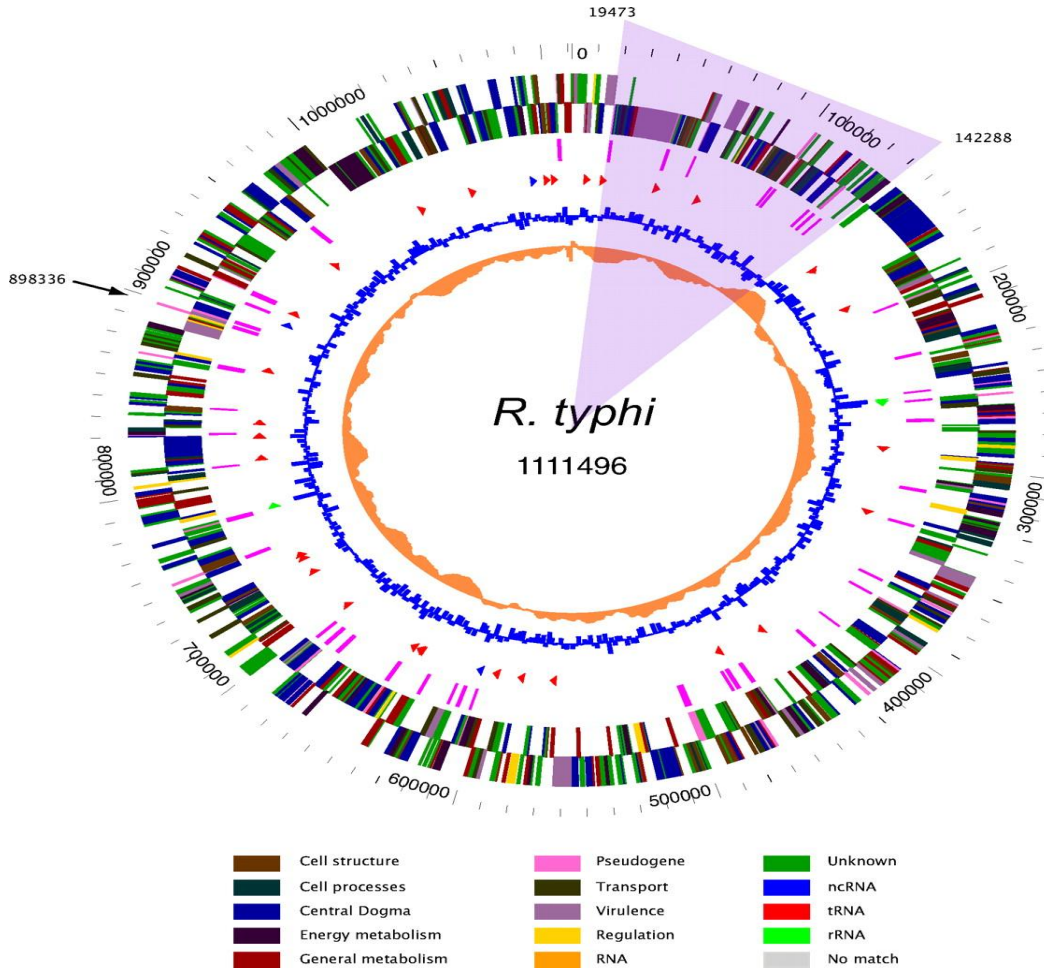
Hücre yapısı:

Enfekte materyalin santrifügasyonu ile elde edilen saf riketsiya materyalinin kimyasal analizi sonucunda riketsiyaların karbonhidrat-protein kompleksi yapısında oldukları ve ek olarak %12 azot, %1 fosfor ve %13 lipid içerdikleri gösterilmiştir. Saflaştırılmış materyal incelendiğinde yapısında hem DNA hem de RNA içerdiği ve gram negatif bakterilerdeki gibi oranın 3,5/1 olduğu ortaya konulmuştur¹. Hücre duvarlarında lipopolisakkarit, peptidoglikan, dış membran proteini B (Omp B), lipoprotein ve benekli ateşler grubu için ise dış membran proteini A (OMP A) bulunur^{7,9}.

Bakterinin elektron mikroskopik incelemesinde yoğun bir nükleus materyaline sahip olduğu ve bunu çevreleyen bir zarf veya membranöz bir duvara sahip oldukları görülür. Hücre duvarı peptidoglikan yapısındadır ve gram negatif bakterilerde olduğu gibi muramik asit ve diaminopimelik asit içerirler ve lizozim ile sindirilebilirler¹⁰.

Riketsiyalar 0° C'de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kaybına bağlı olarak solunum fonksiyonlarını, toksik ve hemolitik aktivitelerini dolayısı ile enfeksiyon yapma özelliklerini kaybederler. İçinde buldukları ortama NAD ilavesi durumunda kaybedilen bu özellikler tekrar kazanılabilir. Yine 36° C'de tutuldukları

takdirde biyolojik aktivitelerini kaybederler. Ortama glutamat, piruvat ve adenozin trifosfat ilavesi ile yine riketsiyalarda reaktivasyon oluşturulabilir¹. Riketsiyaların üreme özellikleri sülfonamid ilavesi ile artmakta iken tetrasiklin ve kloromfenikol ilavesi ile inhibe olmaktadır^{11,12}.



Şekil 2: Riketsiya genetik materyali

Fiziksel ve Kimyasal etkenlere duyarlılık:

Riketsiyalar fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı dirençli değildir. Isı kuruluk ve bakterisid etkili dezenfektanlara karşı duyarlıdır ve varlıklarında kolayca yıkıma uğrarlar. Oda ısısında birkaç saat süre ile bırakıldıklarında biyolojik aktiviteleri kaybolur. Mikroorganizma donmuş olarak veya liyofilize edilmiş olarak saklanabilir. Bununla beraber enfekte bitlerin kurumuş dışkılarında aylarca varlıklarını ve enfektivitelerini sürdürebilirler^{1, 13, 12}. Bu durumun etkenlerin enfeksiyöz materyaller ile uzak bölgelere taşınmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Etken

mikroorganizma 30 dakikada 60 °C'lik pastörizasyon işlemine tabi tutulduğunda dahi canlılığını sürdürebilmektedir¹².

Üreme özellikleri ve fizyolojik karakterleri

Riketsiyaların hücrede enfeksiyon oluşturabilmesi için enerjiye ihtiyaçları vardır. Nükleotid faktörlere gereksinim duymaları nedeni ile hücre dışında varlıklarını sürdüremezler¹⁴. Diğer bakteriler gibi metabolizma yeteneklerine sahip olmalarına karşın hücrede yeterli miktarda çoğalabilmek için konaktan bir takım elementleri elde etmeleri gerekmektedir¹². Zorunlu hücre içi parazit olan riketsiyalar hücre içerisine fagositoz yolu ile girerler ve sahip oldukları fosfolipaz-a enzimi ile fagozom membranını parçalayarak sitoplazmanın dağılmasına neden olurlar^{15, 16, 17}.

İnsan, maymun, kobay, fare, keçi, koyun, sığır gibi memeli hayvanlar ile bit, kene gibi eklembacaklı hayvanlar riketsiyalar tarafından enfekte edilebilirler. Riketsiyalar en iyi olarak embriyonlu yumurtada özellikle de sarı kesesinde üretilirler¹. Uygun bir üreme ortamı hazırlandığı takdirde 1 ml de 10⁹ riketsiya partikülü bulunabilir. Ayrıca bitlerin barsaklarında üretilibilmeleri mümkündür^{1, 18}.

Riketsiyalar bakteriler gibi ikiye bölünerek çoğalırlar ve enfekte hücrenin metabolizması düşük düzeyde olsa dahi üremeye devam edebilmektedirler. Hatta metabolizması düşük hücrelerde üremesinin indüklendiği gösterilmiştir. Embriyonlu yumurtanın ısı 32 °C iken üremesi daha yüksek ısı 40 °C'ye yükseltildiğinde üreme özellikleri zayıflar¹. Yine hücrede oksidasyonu hızlandıran olaylar riketsiyaların üremelerini baskılarken, siyanid gibi metabolizma inhibitörü olan maddeler riketsiyaların hücrede üremelerini kolaylaştırır.

Sülfonamidler riketsiyaların üremelerini artıran, yapısal olarak sülfonamidlere benzerlik gösteren para amino benzoik asit (PABA) riketsiyaların üremesini engelleyen bir maddedir^{1, 3, 12}

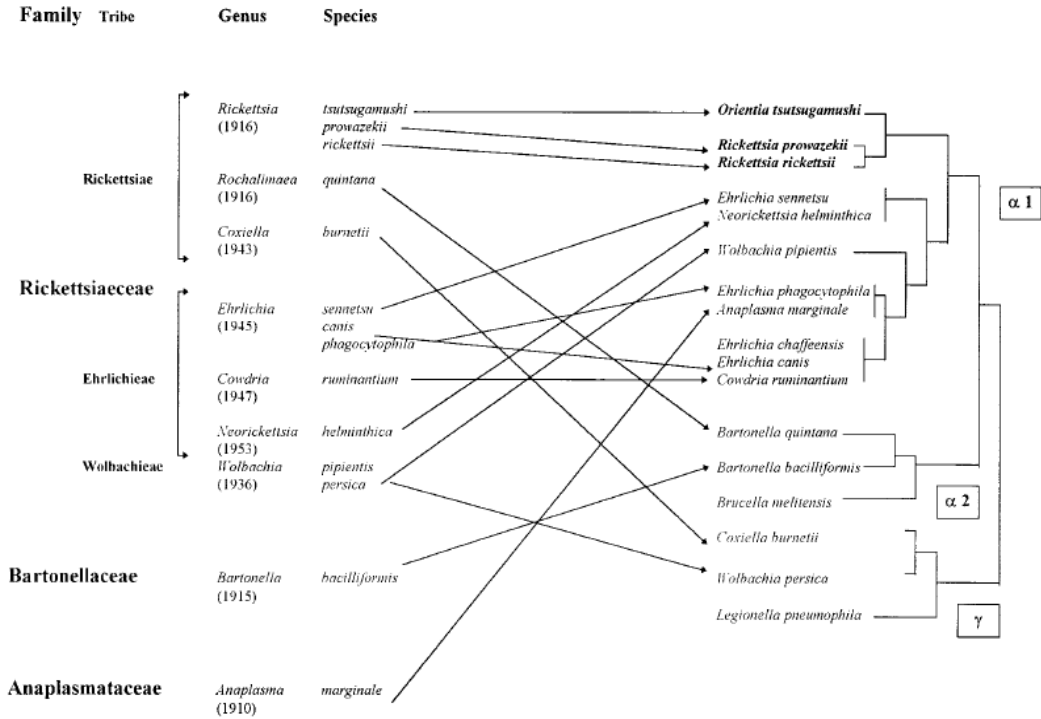
Antijenik özellikleri:

Riketsiyalar iyi bir antijenik yapıya sahip mikroorganizmalar arasındadır. Riketsiyalara bağlı gelişen doğal enfeksiyonlarda ve hayvan modelleri ile oluşan enfeksiyonlarda meydana gelen antikor yanıtları çeşitli serolojik testler ile ortaya konulabilmektedir. Deney hayvanlarında oluşan veya aşılama ile elde edilen antikor yanıtları tipe özgü karakterde oluşan antikor yanıtlarıdır. Ancak doğal

yollardan enfeksiyonun geçirilmesi ile oluşan antikor yanıtları diğer türlere karşı da koruyuculuk oluşturabilmektedir. Epidemik veya endemik tifüs geçiren bir insan diğer türlere karşıda bağışıklık kazanırken aşı ile kazanılan bağışıklık sadece aşı için kullanılan suşa özgüdür ^{1,20}.

Sınıflama ve identifikasyon

Riketsiyal enfeksiyonlar insanlık tarihi kadar eski olmasına rağmen halen tanımlanmaları ve sınıflandırılma çalışmaları devam etmektedir. M.Ö. 5. yüzyılda Atina'da meydana gelen salgın hastalığın etkeninin epidemik tifüs olduğu düşünölmektedir. Bu kadar eski dönemlerde dahi hastalık şekli bilinmekte iken hastalık ancak 16. yüzyılda kendine özgü döküntüsü ile ilk defa tanımlanmıştır ^{18,20}.



Grafik 1:Riketsiyaların sınıflaması

Riketsiyaların sınıflandırılması

Bu grupta yer alan bakterilerin sınıflaması son yıllarda büyük değişiklikler göstermiştir ve halen kesin sınıflamanın yapılmamış olduğu genel bir kanıdır. Besiyerlerinde üretilmemeleri nedeniyle sınıflamaları başlangıçta ortaya çıkardıkları klinik görünümlere (tifüs-benekli ateş-çalılık ateşi), vektörlerine (tifüs grubu (TG) benekli ateş grubu (BAG), kobay ve farelere inokölasyonla üreterek

hücredeki üreme bölmelerine (TG ve çalılık ateşi etkeni sitoplazmada, BAG çekirdek ve sitoplazmada), üremede tercih ettikleri ısılarına (TG ve çalılık ateşi etkeninde 35 °C, BAG'da 32° C), antijenik özelliklerinin çeşitli antiserumlarla nötralize olması gibi fenotipik özelliklerine göre yapılmıştır²¹. Daha yakın zamanda özellikle "shell vial" hücre kültür tekniğinin ve ardından bakterileri saflaştırma yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak pek çok yeni köken izole edilmiş ve bunların daha önceki kökenlerle ilişkisi genotipik yöntemlerle araştırılmıştır. Günümüzde riketsiyalar 16S rRNA genleri, sitrat sentaz enzimini kodlayan *glTA* geni, dış membran proteinlerinden birini kodlayan *ompA* genindeki dizi değişikliklerine göre ayrılmaktadır^{21,22}.

Riketsiyal hastalıkların epidemiyolojisi:

Epidemik tifüs esas olarak insanların hastalığıdır ve kişiden kişiye aktarımı vücut bitleri ile gerçekleşir. Bit enfekte insandan kan emdiğinde kendisi de enfekte olur. Konağın yüksek ateşli olması veya ölümü bitin yeni bir konak aramasına yol açar. Vücut biti *R. prowazekii* enfeksiyonuna iyi adapte olmadığından hızla çoğalan bakteri nedeniyle yaklaşık 2 hafta içinde ölecektir, ama genellikle bu süre enfeksiyonun yayılması için yeterlidir. Bağırsakta çoğalan bakteriler bitin dışkısı ile atılır ve çoğunlukla kaşınma sonucu deride ortaya çıkan hasar aracılığı ile insan vücuduna girer. Yine bu dışkının solunması da etkenin vücuda girişini sağlayabilir. Vücut bitleri ile temasın arttığı durumlarda (savaş, fakirlik, hijyen yokluğu, soğuk ve giysileri uzun süre giyme) tifüs salgınları riski artar. Hastalık günümüzde Güney Amerika, Asya ve Afrika'nın dağlık kesimlerine sınırlanmışsa da Burundi'de çıkan iç savaş sırasında 30,000'den fazla olguyla kendini yeniden göstermiştir^{20,23,24}. Daha önceden epidemik tifüs geçirmiş ve kendiliğinden iyileşmiş olgularda özellikle stres koşullarında tekrarlayan riketsiyemiler (Brill-Zinsser hastalığı) yeni salgınların esas kaynağıdır²⁵.

Tablo 1: Riketsiyaların oluşturdukları hastalıklar, vektör ve coğrafi dağılımı.

Tür	Hastalık	Vektör	Coğrafi dağılım
Tifüs grubu			
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Epidemik tifüs	Pediculus humanus corporis	Tüm dünyada yaygın
Vahşi tifüs	Sincap piresi, biti	ABD'nin doğusu	
Brill-Zinsser hastalığı	Yok	Tüm dünyada yaygın	
<i>R. typhi</i>	Fare tifüsü (endemik tifüs)	Xenopsylla	Tüm dünyada yaygın
Benekli ateş grubu*			
<i>R. rickettsii</i>	Kayalık dağlar BA†, Brezilya BA	Dermacentor, Amblyomma	Kuzey ve Güney Amerika
<i>R. conorii</i>	Akdeniz BA, düğmeli ateş	Rhipicephalus, Haemophysalis	Akdeniz havzasından Hindistan'a
<i>R. caspii</i>	Astrakhan BA	Rhipicephalus	Rusya
<i>R. sibirica</i>	Sibirya kene tifüsü	Dermacentor, Haemophysalis	Sibirya, Ermenistan, Pakistan, Kuzey Çin
<i>R. japonica</i>	Doğu (Japon) BA	Dermacentor, Haemophysalis	Güneybatı Japonya
<i>R. australis</i>	Queensland (Avustralya) BA	Ixodes	Queensland (Avustralya)
<i>R. africae</i>	Afrika kene ısırığı ateşi	Amblyomma	Sahra altı Afrika
<i>R. sharonii</i>	İsrail kene tifüsü	Rhipicephalus	İsrail, Sicilya, Portekiz
<i>R. akari</i>	Riketsiya çiçeği	Allodermomyssus (fare akar)	ABD, Kore, Ukrayna, Hırvatistan
<i>R. honei</i>	Flinders adalan kene tifüsü	Ixodes	Tazmanya
<i>R. amblyommii</i>	Hafif seyirli BA	Amblyomma	ABD'nin güneyi
<i>R. helvetica</i>	İsmlendirilmemiş BA	Ixodes	Avrupa
<i>R. slovaca</i>	İsmlendirilmemiş BA	Dermacentor	Avrupa, Asya
<i>R. mongolotimonae</i>	İsmlendirilmemiş BA	Hyalomma	Moğolistan, Sahra altı Afrika
<i>R. felis</i>	Kaliforniya pire ateşi	Ctenocephalides (kedi piresi)	ABD'nin batı ve güneybatısı
Çalılık ateşi grubu			
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Çalılık ateşi	Chigoe piresi adaları, Güneydoğu Asya, Avustralya	Afganistan, Hindistan, Sibirya, Pasifik

*: Bunların dışında kenelerden izole edilmiş ancak insanda hastalık etkeni olduğu henüz gösterilmemiş *R. canada*, *R. parkeri*, *R. montana*, *R. rhipicephali*, *R. massiliae*, *R. heilongjiangi*, *R. bellii*, *R. peacockii* türleri de tanımlanmıştır.

†: Benekli ateş

Endemik tifüs pire, bit, kene, akar gibi çeşitli eklembacaklılar aracılığı ile sıçanlar arasında (*Rattus norvegicus* ve *Rattus rattus*) varlığını sürdürür. Nadiren pirelerde transovaryal (bir nesilden diğerine ovaryumlar ile) bulaş olabilir. Sıçanlarda oluşan enfeksiyon tablosu ölümcül değildir ve 7-12 gün içinde sıçanda meydana gelen bakteriyemi sona erer. Buna karşılık etkeni orta bağırsaklarında üreten pireler (*Xenopsylla cheopis*) yaşamları boyu yani yıllarca dışkı ile atmaya

devam ederler ama kendileri bundan etkilenmezler. Omurgalı konağa bulaş enfekte pire dışkısının veya onunla kontamine tozların solunum, konjonktiva veya hasarlı deriden girişi yoluyla olur ve insan yalnız rastlantısal konaktır. Epidemik tifüse göre daha ılıman iklimlerin bir hastalığı olarak karşımıza çıkar^{20,26}.

Benekli ateş grubu içinde yer alan bir riketsiya türü omurgasız konakları (keneyi) enfekte ettiğinde onun tüm organlarında çoğalır. Erişkin dişi kene ovaryum ve oositlerinin enfeksiyonu sonucu etkeni transovaryal olarak bir sonraki nesle de geçirir. Enfekte bir yumurtadan çıkan kene tüm yaşamı boyunca enfekte kalacaktır ve hastalığın yayılımı için potansiyel bir tehdit olacaktır. Larva, nemf ve erişkin dönemlerinde sürekli enfekte olduklarından keneler benekli ateş grubu için esas rezervuar olarak kabul edilir²⁰. Beslenme sırasında riketsiya enfekte kenenin tükrük bezlerinden omurgalı konağa bulaşacaktır. Döngünün başarılı bir şekilde devam edebilmesi için omurgalı konağın vektörün de normal konağı olması, riketsiya enfeksiyonuna duyarlı olması ve yeterli süre bakteremik kalması gerekir. İnsanlar kenelerin uzun süre kan emebildikleri konaklar olmadıkları ve uzun süre bakteremik kalmadıkları için BAG açısından iyi rezervuar değillerdir^{25,26}. BAG'nda yer alan belirli bir riketsiya türünün coğrafi dağılımını konak kenenin insidansı belirler ve hastalığın mevsimsel olarak görülmesi kenelerin aktivasyonu ile ilgilidir. Olgunlaşmamış kenelerin de bulaştırıcı olması nedeni ile erişkin kenelerin aktivasyonunun çok yoğun olarak bulunmadığı dönemlerde de hastalık görülebilir. Örneğin Akdeniz benekli ateşi, *Rhipicephalus sanguineus* türü kenelerle bulaşır ve hastalığın insidansı bu kene türünün erişkin formlarının sayısının en fazla sayıya ulaştığı mayıs aylarında değil de larva ve nemf sayısının en çok olduğu ağustos ayında en yüksek düzeydedir^{1,2,25,27}.

Riketsiya çiçeği etkeni *R. akari* kentsel bölgelerde daha sık olarak karşılaşılan bir hastalıktır. Ev faresi (*Mus musculus*) ile onun *Allodermomyssus* cinsi akarı ile oluşan döngüde varlığını sürdürür. İnsanlar genellikle fareyle mücadele girişimlerinden sonra rastlantısal olarak ısırılırlar ve etken ile temas etmiş olurlar^{1,18,20}.

Çalılık ateşi etkeni genetik dizilerindeki farklılıklar nedeniyle *Orientia tsutsugamushi* adı ile ayrı bir genusa alınarak riketsiya cinsi dışına çıkarılmıştır. Bu hastalık güney ve güneydoğu Asya ile Okyanusya'da görülmektedir.

Türkiye'de 1925–1970 yılları arasında 20.483 tifüs olgusu görülmüştür²⁷. Olgu sayısı özellikle 1943–1946 döneminde en yüksektir ve nerede ise tüm

olguların yarısından fazlası bu dönem içerisinde tespit edilmiştir. Takip eden dönemde ise gittikçe azalarak 1970’de bire kadar düşmüştür. 1990’lı yıllarda İstanbul’daki hastanelerden benekli ateş olguları bildirmeye başlanmıştır^{28,29}. Aynı dönem içerisinde 24 olguyu içeren bir seri de Edirne’den bildirilmiştir³⁰. Özgüneş ve arkadaşları da 1995–1999 yılları arasında derledikleri ve ateş yüksekliği ve döküntü şikayetleri ile başvuran 20 olguluk riketsiyoz serisini bildirmişlerdir²⁹. Ülkemizde yapılan serolojik taramalar ve vaka bildirimleri göz önüne alındığında olguların sadece İstanbul ve Trakya bölgesi ile sınırlı kalmadığı ve aslında ülkemizin riketsiyalar açısından dünya üzerindeki dağılım da göz önüne alındığında riskli bölgeler ile yakın temas içerisinde bulunduğu dikkat çekmektedir.

Riketsiyal Hastalıklar:

A: Tifüs grubu riketsiyozlar:

1. Epidemik tifüs

Bütün riketsiyoz hastalıkları içerisinde en önemli hastalık grubudur. Tifüs grubu riketsiya enfeksiyonlarının prototipi olarak kabul edilir. Tarihte savaş humması, gemi humması, İrlanda humması adları ile de anılmıştır^{1,31}. Tarih boyunca özellikle de savaşlar sırasında depremleri takip eden dönemlerde, sel, göç, kıtlık, hapisane gibi kötü yaşam şartlarının var olduğu dönemlerde yaptığı epidemiler ile adından sıkça söz ettirmiştir. Kalabalık yaşam koşulları ve banyo yapılamayan ortamlar etken için uygun yaşam alanları sağlar ve epidemiler meydana gelir^{7,32}. Granada’da 1489’daki salgında İspanyol ordusunda 17.000 ölüm olmuştur^{1,31}. Napolyon’un 1814’te Moskova hezimetine yol açan, ayrıca 1557’de Meksika’da 2 milyon kişinin ölümüne neden olan salgın hastalık da tifüstür⁷.

Tifüs etkeni olan *R. prowazeki* insan vücut biti *Pediculus corporis* tarafından insanlara bulaştırılır. Etkenin yaşamı bit ile insan arasındaki bir süreçte devam eder. Bit hortumu ile enfekte insandan kan emerek enfekte olur. Bitin barsağına yerleşerek buradaki epitel hücrelerinde çoğalan riketsiyalar bitin kan emmesini takiben 3-5 gün sonra dışkıda bol miktarda bulunurlar. Enfekte bit başka insana sıçradığında bitin dışkısı ile atılan veya bitin ezilmesiyle açığa çıkan riketsiyalar deriden vücuda girerek enfektif özellik kazanırlar^{7,33}. Riketsiyalar bitin sadece

sindirim sisteminde bulunduğundan sadece dışkı ile bulaşır. Deriden inokülasyonu takiben kan yolu ile yayılarak ana hedefi olan endotel hücrelerine ulaşır. Burada oluşturduğu vaskülit tablosu ile hastalık meydana getirir. Damar içerisinde fibrin ağı ve trombosit kümeleri birikmesine yol açarak lokal trombozlar meydana getirir. Temel hedefi arterizasyonun yoğun olduğu kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer dokularıdır^{20,34,35}. Tifüs tablosu bir küçük damar hastalığı olup kapillarit tablosu hakimdir. Riketsiyalar küçük damarların iç yüzeyindeki endotel hücresinde üreyerek bu hücrelerin şişmesine neden olurlar ve burada Fraenkel nodüllerini meydana getirirler.

Hastalık bitin ısırmasını takip eden 10-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra ani olarak başlayan ateş yüksekliği, şiddetli baş ağrısı, üşüme titreme nöbetleri, halsizlik ve döküntü ile başlar^{1,31,33}. Kliniğin başlangıcını takiben üçüncü günün sonunda ateş, yüksek (41°C) ve devamlı bir hal alır. Bu dönemde merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak hastada konfüzyon, koma, deliryum tabloları oluşabilir. Hastalığın 4-7. günlerinde deri döküntüleri oluşmaya başlar. Öncelikle sırt ve omuz başlarında beliren karakteristik lekeler takip eden 1-2 gün içerisinde yüz, avuç içi ve ayak tabanları hariç bütün vücuda yayılır^{1,33,36}. Tipik olgularda başlangıçta pembe - kırmızı renkli, makülopapüler ve basmakla solan döküntüler kliniğin ikinci haftasında koyulaşır ve basmakla kaybolmayan hemorajik lekeler halini alır. Birleşme eğilimindedirler. Döküntüler hastalık sürecinin sonuna kadar devam eder ve iyileşme döneminde de hafif esmerlikler halinde göze çarparlar^{33,37}.

Hastalarda başlangıçtan itibaren taşikardi ve hipotansiyon mevcuttur. İştahsızlık, konstipasyon ve oligüri tabloya hakimdir. İyileşenlerde ateşin 14. gün civarında lizis tarzında düştüğü, bilincin açılarak genel durumun düzeldiği görülse de konvelesan dönem birkaç ay devam edebilir^{38, 39}.

Klinik tabloya taşikardi ve hipotansiyon hakimdir. Organomegali saptanmaz. Tifüse karşı her yaşta insan duyarlı ise de genellikle 40 yaşın üzerindeki bireylerde tablo çok ağır seyretmeye eğilimlidir ve bu kişilerde genellikle ölüm ile sonuçlanır. Çocuklarda hafif seyirli döküntüsüz formu olabileceği gibi bronkopnomoni, azotemi, myokardit ve kollaps tablosu ile seyreden ağır ve komplike klinik şekillerde de görülebilir^{1,40}. Ayrıca periferik damarların trombozuna bağlı olarak ekstremitelerde nekroz ve amputasyonlar epidemilerde görülebilen tablolar arasındadır¹.



Şekil 3: Riketsiyada döküntülerin görünümü

Tablo 2: Epidemik tifüste klinik bulgular

Klinik bulgular:
Ateş 39° C
Rash
Stupor
Öksürük
Konjonktivit
Splenomegali
Myalji
Baş ağrısı
Fotofobi
Koma

Tanı:

Vektörler ile temas öyküsü tanı için esastır. Etken kandan hayvan inokülasyonu, hücre kültürleri veya "shell vial" yöntemi ile izole edilebilir ⁴¹. Weil Felix deneyinin özgüllüğü düşüktür ancak İFA ve ELİSA yöntemleri daha özgül ve duyarlı yöntemlerdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılabilir ^{1, 33, 39, 42}.

Ayırıcı tanı:

Hastalığın ayırıcı tanısında başta diğer riketsiyal hastalıklar, kayalık dağlar benekli ateşi, akdeniz benekli ateşi, leptospiroz, meningokoksemi, tularemi, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, influenza, enfeksiyöz mononükleoz, sıtma gibi hastalıkları göz önünde bulundurmak gerekir ⁴³.

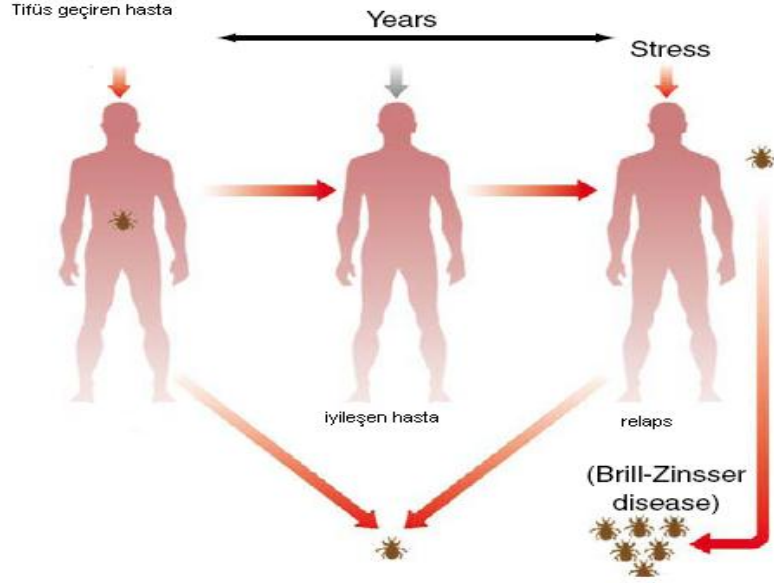
Tedavi:

Tetrasiklin ve kloromfenikol kullanılacak ilaçlardır. Hücre kültürlerinde *R. Prowazeki* inhibisyonu göstermekle birlikte florokinolonlar, rifampisin ve yeni kuşak makrolidlerin etkinlikleri klinik olarak kanıtlanmamıştır ^{22, 44}.

2. Brill Zinsser hastalığı:

Tifüs hastalığının özel bir klinik şeklidir. İlk kez 1898 tarihinde Brill New York'ta tifüse benzeyen fakat klinik irdelendiğinde bit teması ile bağdaştırılamayan bir hastalık tarif etmiştir. Yapılan araştırmalarda olguların Doğu Avrupa'dan Amerika'ya göç etmiş Yahudiler arasında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Anderson ve Goldberger 1912'de hastalığı maymunlara inoküle etmişler; hastalığın bir çeşit tifüs olduğunu ve epidemik tifüs ile aralarında çapraz bağışıklık bulunduğunu göstermişlerdir. Zinsser Brill de 1934 yılında hastalığın daha önce tifüs bölgesinde yaşamış ve hastalığı geçirmiş kişilerde görülen ve nüks eden epidemik tifüs olduğunu açıklamıştır. İleri araştırmalar Zinsser'i desteklemiş ve hastalığa Brill-Zinsser hastalığı adı verilmiştir¹.

Etken *R. Prowazeki*'dir. Hastalık immunitede zayıflık, beslenme bozukluğu, alkolizm, stres gibi potansiyel riskler varlığında reaktifte olabilmektedir. Klinik olarak epidemik tifüse benzemekle birlikte kuluçka döneminin belirsiz olması, bit ile temas öyküsünün olmaması, daha kısa süreli ve komplikasyonsuz seyretmesi ve bazen döküntülere rastlanmaması gibi özelliklere sahiptir ⁴⁵.



Şekil 4: Brill-Zinsser hastalığı gelişimi

Klinik oluşan olgularda titreme, ateş, miyalji, halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı ve 5-7. günlerde oluşan makülopapüler döküntü mevcuttur.

Brill-Zinsser hastalığında Weil Felix reaksiyonu negatif veya düşük titrede pozitif sonuç verir. Ayrıca hastalığın erken döneminde oluşan antikorlar IgG tipi antikorlardır ve epidemik tifüs olgularına göre kandaki düzeyleri daha erken dönemde pik yapmaktadır^{1,23}.

3. Endemik Tifüs:

Fare piresi aracılığı ile insanlara bulaşan hafif bir tifüs klinik formudur. Şehir kemiricileri rezervuar rolü üstlenir ve insan hastalık için tesadüfi konaktır. Etken *R. typhi* ve rezervuarı da *Xenopsylla cheopis* olarak adlandırılan fare piresidir⁴⁶. Farelerde doğal olarak bulunan enfeksiyon fareler arasında da yine insana aktarıldığı gibi fare pireleri aracılığı ile bulaşır¹⁴.

Fare pireleri etkeni enfeksiyonun akut döneminde farelerden alırlar; vücut hücrelerinde üreterek yaşamları boyunca dışkıları ile ortama yayarlar.

Ateşli dönemde hasta kanının kobaya inoküle edilmesini takiben 3-7. günlerde erkek kobaylarda ateş ile birlikte skrotal kesenin şiştiği ve kızardığı izlenir. Testisi örten serozada bol miktarda riketsiya saptanabilmektedir. Bu

reaksiyona Neil Mooser reaksiyonu adı verilir. Bu test epidemik ve endemik tifüs ayırımında uzun yıllar kullanılmıştır^{1,47}.

Fare tifüsü klinik olarak epidemik tifüsten ayırt edilemez. Hastaların az bir kısmı pire ısırması veya teması öyküsü verebilir. Kuluçka süresi 6-14 gün arasında değişmektedir. Epidemik tifüs ile karşılaştırıldığında kliniğin başlangıcı daha yavaş, klinik seyir daha hafiftir^{1,5,48}. Klinik ile benzer şekilde hastalık esnasında oluşan döküntüler de daha seyrek ve daha kısa süreli olarak görülür. Ölüm oranı %5'i geçmez ve daha çok 50 yaşın üzerindeki hastalarda meydana gelir. İyileşme sonrası herhangi bir sekel kalmaz.

Hastalık ateş, baş ağrısı, titreme, myalji, bulantı şikayetleri ile başlar. Makülopapüler döküntü yaklaşık olarak hastaların %50'sinde izlenir. Döküntü gelişir ise gövdeden başlar ve ekstremitelere yayılır; nadiren peteşial hal alır. Hastaların %20'sinde hepatosplenomegali tespit edilebilir. Hastalık uygun tedavi ile 3 gün içerisinde kendini sınırlar.

Tanı ve ayırıcı tanı:

Tanıda ilk aşama klinik şüphedir. Anamnezde fare veya fare piresi ile temas sorgulanmalıdır. *R. typhi* ile *R. prowazekii* arasındaki antijenik benzerlik nedeni ile serolojik olarak iki hastalık birbirinden ayrılamaz. Tanısal IFA titresine hastalığın 1-2. haftalarında ulaşılır.

Ayırıcı tanıda meningokoksemi, kızamık, tifo, menenjitler, leptospiroz, kawasaki sendromu düşünülmelidir.

Tedavi:

Tetrasiklin, doksisisiklin veya kloromfenikol kullanılabilir. Uygun tedavi ile hastalık süresi 2-3 güne kadar kısalabilmektedir^{12,33}.

4. Çalılık Tifüsü (Uzakdoğu tifüsü):

Orientia tsutsugamushi tarafından oluşturulan bir riketsiyoz formudur. Daha çok Güneydoğu Asya'da rastlanılan hastalık ilk kez Japonlar tarafından tanımlanmıştır. İkinci dünya savaşı esnasında özellikle batı Pasifik adaları, Çin, Hindistan bölgelerinde ortaya çıkmış ve ciddi kayıplara yol açmıştır. Kemiricilerde mevcut olan akarlar (*Leptotrombidium*) rezervuar rolü görür ve hastalık için vektördür. Etkeni larvaları aracılığı ile bulaştırırlar^{21,33,49}.

Çalılık tifüsü daha çok çayırılık yerlerde, nehir kenarlarında, ormanlık alanlarda yaşayan veya çalışan kişilerde görülür. İnsanlar rastlantısal olarak

enfekte olur. Deriden giriş yerinde riketsiyalar ilk üremelerini gerçekleştirirler ve burada nekroz ve eskar dokusu gelişir. Kuluçka döneminin sonunda 40°C'ye ulaşabilen ani ateş yüksekliği, üşüme-titrete nöbetleri, baş ağrısı ve lenfadenopati meydana gelir. Ateş ile birlikte koltuk altı, kasık, bel ve boyun bölgelerinde 1 cm çapa kadar ulaşabilen eritematöz bir lezyon ortaya çıkar. Ateşli dönemde splenomegali tespit edilebilir. Hastalığın beşinci gününde ortaya çıkan makülopapüler döküntü tipiktir ve diğer formlar ile kıyaslandığında daha çabuk solar. Etkeninin farklı antijenik suşları nedeni ile hastalığın geçirilmesi kalıcı bağışıklık sağlamaz^{1,50}.

Tanı:

Weil Felix deneyi tanıda yardımcı olmakla birlikte duyarlılığı %50'den azdır³⁴. İmmunfloresan ve immunperoksidaz tercih edilen yöntemlerdir. Ayrıca rekombinant 56kDa kullanılarak yapılan hemagglütinasyon deneyi hem özgül hem de duyarlı bir yöntemdir⁵¹.

Tedavi:

Kloromfenikol ve tetrasiklin tedavi için kullanılan ajanlardır. Tedaviye ulaşabilen hastalarda prognoz iyidir.

B. Benekli ateş grubu Riketsiyozlar:

Yapısal olarak benzer riketsiyalar ile oluşan keneler, akarlar ve pireler aracılığı ile insana bulaşan zoonozlardır. Kene hareketlerine bağlı olarak mevsimsel değişiklik gösterirler ve olguların çoğu ilkbahar sonu ve yaz aylarında görülür. Bu grup kene tifüsleri olarak da adlandırılırlar⁵².

1.Kayalık Dağlar Benekli ateşi:

Daha çok Amerika kıtasında görülen hastalık etkeni *R. rickettsii*'dir ve bir orman kenesi olan *Dermacentor andersoni* ile taşınmaktadır. Bunun yanında köpek ve tavşan keneleri ile de taşınabildikleri gösterilmiştir. İnsanlara bulaşabilmesi için kenenin en azından birkaç saat süre ile yapışmış olması veya kene çıkarılırken derideki zedelenmiş yerden etkenin alınması gerekmektedir. Enfeksiyonun en sık ortaya çıktığı aylar kene hareketlerine bağlı olarak nisan ve eylül ayları arasındaki dönemdir⁵³.

Etkenin vücuda alınmasını takiben giriş yerinde siyah renkli bir eskar dokusu oluşur. Ortalama 7 (3-12) günlük inkübasyon dönemini takiben hastalık

meydana gelir^{22, 53, 54}. Başlangıç semptomları diğer riketsiyal hastalıklardan ayırt edilemez. Ani başlayan ateş yüksekliği ile kendini gösterir ve ateş 38-40°C arasında seyredir⁵⁵. Ateşli dönemin başlangıcından itibaren 4–5. günlerde hastada önce avuç içlerinde sonra ayak tabanları, bilekler ve diresekte olmak üzere makülopapüler döküntüler meydana gelir^{56, 53}. Döküntü birkaç saat içerisinde sentripedal olarak tüm vücuda yayılır. Başlangıçta makülopapüler özellikte olan döküntüler daha sonra peteşi ve purpura şeklinde görülebilirler⁷. Ağır seyreden vakalarda riketsiyal enfeksiyona bağlı olarak gelişen nekroz, gangren ve hatta amputasyonlar gelişebilir⁵⁷. Bu dönemde bölgesel LAP (lenfadenopati), splenomegali, hepatomegali döküntüye eşlik edebilir. Şiddetli vakalarda akut renal yetmezlik, pnömoni, nadiren miyokardit ve nörolojik tutulum sıktır.

Ölüm en çok 60 yaş dolaylarında ve komplikasyonlara bağlı olarak görülür. Tedavisiz ateş 6–12 gün; döküntüler yaklaşık üç hafta devam eder.

Tanı:

Fizik muayene bulguları ve epidemiyolojik verilere dayanır. Başlangıç bulguları nonspesifik olduğundan genellikle tanıda gecikmeler yaşanmaktadır⁵³. Spesifik antikorlar hastalığın 6-7. günlerinde ortaya çıkar. Bu nedenle erken dönemde serolojik testlerin negatif sonuç vermesi hastalığı dışlamamalıdır^{53, 58}. Weil Felix testi tanı için kullanılmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Günümüzde tanı için kullanılan test yöntemi IFA'dır. Tanı için gerekli antikor titresini 1/64 ve üzeridir^{7,54,59}. ELISA da tanı için kullanılabilen bir yöntemdir.



Şekil 5: *R.rickettsii*'ye bağlı gelişen cilt lezyonları

Ayırıcı tanı:

Hastalığın ayırıcı tanısında; diğer riketsiyal hastalıklar, immün kompleks vaskülit, meningokoksemi, trombotik trombositopenik purpura, leptospiroz, enterovirüs enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleoz ve sepsis yer alır^{60,54, 7}.

Tedavi:

Uygun tedavi etkenin bulaşmasını takip eden birinci hafta içerisinde uygulandığı takdirde başarı şansı yüksektir. Tedavi için seçilecek ajan tetrasiklinlerdir.

2.Akdeniz benekli ateşi, Marsilya Ateşi

Marsilya ateşi ilk olarak 1909'da Conor ve Brunch tarafından Tunus'ta tarif edilmiştir. Etken *R. conorii*'dir. Afrika, Akdeniz havzası, Ortadoğu, Karadeniz ve Hindistan bölgelerinde sık rastlanılan bir hastalık grubudur. Ülkemiz de bu hastalık için endemik bölgeler içerisinde yer almaktadır¹.

Etken *Rhipicephalus sanguineus* (köpek kenesi) ile bulaşır. Özellikle mayıs ve eylül arasındaki dönem kenelerin hareketi ile ilişkili olarak riskli dönemler olarak kabul edilir⁷. Daha çok kırsal kesimleri ilgilendiren bir hastalık gibi görünse de kentlerden bildirilen vakalar mevcuttur. Hastalık sık görüldüğü Fransa, İspanya ve

İsrail'de %5 dolaylarında ölüm oranına sahiptir. Ülkemizde de sporodik olgu bildirimleri mevcuttur⁶¹.

Hastalık 5 ile 7 günlük bir kuluçka dönemini takiben ateş, ekzantem ve genel durum bozukluğu ile başlar. Döküntüler özellikle avuç içi ve ayak tabanında ortaya çıkarlar. Kenenin ısırıldığı yerde "Tache Noir" adı verilen ortası siyah kurutlu eskar dokusu gelişir. Bu dönemde bölgesel lenf nodlarında büyüme izlenebilir.

Tanı:

R.conorii ile oluşan Akdeniz Benekli Ateşi'nin tanı kriterleri ESCMID coxiella, anaplasma, rickettsia ve bartonella çalışma grubunun hazırladığı Avrupa kene ile bulaşan hastalıklar kılavuzunda belirtilmiştir⁶². Toplam skorun >25 olması tanı için destekleyici kriterdir⁶².

Tedavi:

Hastalığın tedavisinde doksisisiklin ve kloramfenikol tercih edilir.

3. Riketsiya çiçeği:

İlk kez 1946 yılında New York'da tanımlanmıştır ve takip eden dönemde Amerika'nın diğer bölgeleri, Avrupa, Kore, Güney Afrika ve Rusya'da da görülmüştür. Etken *R. akari*'dir ve fareler arasında fare akarı ile aktarılır. İnsan tesadüfi konaktır. Ev fareleri ve diğer yarı evcil kemiriciler rezervuar rolü üstlenirler^{1,7}.

Kuluçka süresi 7-10 gündür. Parazitin ısırıldığı yerde önce 1-1,5 cm çapında sert ve kırmızı papül ortaya çıkar. Birkaç gün içerisinde ortası vezikül halini alır ve etrafında bir hale belirir. Lezyon ağrısız ve kaşıntısız olduğu için çoğunlukla fark edilmez. Üç haftalık bir periyotta kabuk düşer ve nedbe dokusu ile iyileşir. Deri lezyonunun oluşmasını takiben ateş yüksekliği, baş ağrısı, kas ağrısı, iştahsızlık, fotofobi ve splenomegali tabloya eklenir. Döküntü daha sonra vücuda yayılarak önce makülopapüler daha sonra da veziküler nitelik kazanır. Ateş ve döküntü bir hafta devam ettikten sonra hastalık kendini sınırlar ve komplikasyonsuz iyileşir.

Tablo 3: Akdeniz benekli ateşi tanı kriterleri

Tanı Kriterleri	Skor
Epidemiyolojik kriterler	
Endemik alanda bulunmak	2
Mayıs-Ekim ayları arasında olması	2
Köpek kenesi ile kesin veya olası temas	2
Klinik kriterler	
1.Ateş>39°C	5
2.Eskar (Tache noire)	5
3.Makülopapüler veya purpurik döküntü	5
Üç klinik kriterden ikisinin pozitif olması	3
Üç klinik kriterden üçünün pozitif olması	5
Özgül olmayan laboratuvar bulguları	
Trombosit< 150 G/L	1
SGOT, SGPT>50 U/L	1
Bakteriyolojik kriterler	
R. conorii kan kültürü pozitifliği	25
R. conorii' nin deri biyopsisinde saptanması	25
Serolojik kriterler	
Tek serumda IgG>1/128	5
Tek serumda IgG>1/128 ve IgM>1/64	10
2 hafta ara ile alınan 2 serum örneğinde 4 kat artış saptanması	20

Tanı:

Weil Felix testi negatiftir. Serolojik yöntemler tanıda kullanılacak yöntemlerdir. Hastalığın başlangıcından 7-15 gün sonra Ig M ve G tipi antikorlar saptanabilir. Biyopsi örneklerinin vero kültüründe etken üretilebilir.

Tedavi:

İlk tedavi seçeneği doksisiklin, alternatifi kloromfenikoldür.

LABORATUVAR TANISI:

Diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi riketsiya enfeksiyonlarında da laboratuvar tanısında riketsiyaların izolasyonuna ve identifikasyonuna ilişkin direk yöntemler ve enfeksiyon esnasında oluşan özgül antikor yanıtlarının ölçülmesini sağlayan serolojik yöntemler kullanılabilir¹. Riketsiyaların izolasyonu için deneyimli personel ve tam donanımlı laboratuvar ortamına ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaçların yanı sıra izolasyon süreci uzun ve pahalı yöntemlerdir. Laboratuvar ortamında hastalığın aktarılması gibi dezavantajları da mevcuttur. Bu nedenle günümüzde daha kolay daha ucuz ve daha hızlı olan serolojik yöntemler riketsiya hastalıklarının tanısında tercih edilmektedir.

Riketsiya İzolasyonu:

Hastalığın ateşli döneminde alınan kan veya otopsi materyalinin kobay veya fare embriyonlu yumurta sarı kesesine inokülasyonu gerekmektedir. Hayvanlardaki klinik bulgular ateş yüksekliği, skrotal reaksiyon, hemorajik nekroz ve takiben ölümdür. Bu hayvanın iç organlarında mikroskopik olarak veya kültür yöntemleri ile etken saptanabilir⁶³. Hastanın kanının direk olarak embriyonlu yumurtaya ekilmesi kanda her zaman yoğun miktarda riketsiya bulunmaması nedeni ile başarılı sonuç vermeyebilir. Bu nedenle embriyonlu yumurta daha çok hayvanlardan elde edilmiş suşların pasajlar ile çoğaltılması için kullanılmaktadır^{1,18}.

Serolojik testler:

Riketsiya tanısında kullanılan serolojik testler kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları ile kısa zamanda sonuç vermeleri bakımından tercih edilen yöntemlerdir. Serolojik testler içerisinde en pratik olanı Weil Felix reaksiyonu iken en duyarlı ve özgül yöntem immünfloresan antikor tarama yöntemidir⁶⁴.

Weil Felix reaksiyonu:

Weil ve Felix 1916 yılında birinci dünya savaşı esnasında tifüslü bir hastanın idrarından elde ettikleri bir bakteri ile hasta serumu karşılaştırıldığında serumun aglütine olduğunu tespit etmişler; bakterinin diğer tifüslü hasta serumları ile de aglütinasyon oluşturduğunu gözlemişlerdir⁷. Başlangıçta isimlendirilemeyen

ancak tifüslü hasta serumu ile reaksiyon oluşturan bu bakteriye X bakterisi adı verilmiş; yapılan çalışmalarda bu bakterinin *Proteus* olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde *Proteus vulgaris* OX-19 ve OX-2 antijenleri riketsiyozların tanısında kullanılır iken *Proteus mirabilis* OX-K çalılık tifüsü tanısında kullanılmaktadır^{1,3}.

Riketsiyozlar ile proteus grubu bakteriler arasında etiyolojik olarak ilişki bulunmazken O antijenleri arasında benzerlik testin temelini oluşturmaktadır¹. Weil Felix reaksiyonu ile ancak semptomların ortaya çıkışından 5-10 gün sonra pozitiflik elde edilebilmektedir ve genellikle IgM tipi antikorların tespiti temeline dayanmaktadır⁶⁵. Brill Zinsser hastalığı geçiren kişilerde ve *Rickettsiae akarii* ile enfekte olan bireylerde Weil Felix reaksiyonu negatiftir. Weil-Felix testinde dört kat titre artışı veya 1/320 tek bir titrede pozitiflik olası tanıyı destekler^{65,67}.

Riketsiyaların immünolojik saptanması:

İmmunfloresans ile riketsiyaların saptanması serokonversiyondan önce hastalarda enfeksiyonun doğrulanmasını ve spesifik tedavinin erken başlamasını sağlar. Spesifik poliklonal veya monoklonal antikorları kullanan bu yöntem kan veya diğer dokularda riketsiyaların saptanmasını sağlar. Döküntülü deri bölgelerinden, tercihen peteşiyal lezyonlardan veya “tache noire” dan alınan biyopsi örnekleri en sık kullanılan örneklerdir. Deri biyopsi örnekleri taze doku, tesbit edilmiş veya parafine gömülü doku olabilir. “Tache noire” çok sayıda riketsiya içerir, varsa kesinlikle biyopsisi yapılmalıdır. Testin özgüllüğü %100, duyarlılığı % 53-75 arasında bildirilmektedir⁵.

Kompleman fiksasyon testi:

Spesifik riketsiya antikorlarını özellikle de Ig G tipi antikorları saptar. Riketsiya antijenleri benekli ateş grubu ve tifüs grubu için tür spesifiktir. Ancak gruplar arasında çapraz reaksiyon görülebilir. Antikorların özgüllükleri yüksek olmak ile birlikte erken dönemde kayalık dağlar benekli ateşi veya tifüs grubu enfeksiyonlarının tanısında duyarlılığı düşüktür. Seroepidemiolojik çalışmalarda daha çok tercih edilen bir yöntemdir³⁰.

Riketsiya Toksinlerinin Nötralizasyonu:

Riketsiyaların yapısında deney hayvanlarına inoküle edildiğinde deney hayvanının ölümüne neden olabilecek toksik maddeler mevcuttur. Sadece canlı ve

aktif riketsiyalarda bulunan bu madde kompleks bir lipopolisakkarit olup riketsiya enfeksiyonlarında bu toksik maddelere karşı antikor yanıtı oluşur. Oluşan bu antikorlar; tifüs grubu, kayalık dağlar grubu ve çalılık humması grubu için gruba özgül karakter içerirler. Bu nedenle toksin nötralizasyon yöntemi kullanılarak hastalıkların ayrımı yapılabilmektedir¹.

İndirek Hemaglütinasyon Testi:

İnsan veya koyun eritrositleri antijenik eritrosit duyarlılaştırılan madde (EDM) ile kaplanarak uygulanan test ile IgG ve IgM yapısındaki antikorlar aranır. İmmünglobulin M antikorları ile aglütinasyon daha belirgindir. Antikorlar grup spesifiktir ancak kayalık dağlar benekli ateşi (KDBA), Akdeniz benekli ateşi (ABA) ve riketsiya çiçeği arasında çapraz reaksiyon vardır¹. Benekli ateş grubu ve Tifüs grubuna karşı oluşmuş antikorları erken dönemde saptayabilen çok duyarlı bir testtir. KDBA'nde başlangıçtan sonraki birinci hafta içinde dört kat titre artışı saptanabilir ama ABA'nden sonra saptanamaz. Özellikle akut enfeksiyon tanısında yararlıdır, seroepidemiolojik çalışmalarda yararlı bir yöntem değildir⁶⁵.

Mikroimmunfloresans (IFA) Testi:

Riketsiyal hastalıkların serolojik tanısında tercih edilmesi gereken altın standart testtir. Günümüzde pek çok laboratuvarında referans test olarak kullanılmaktadır. KDBA tanısında 1/64 titrede özgüllük %100, duyarlılık %84,6; 1/32 titrede özgüllük %99,8 duyarlılık %97,4'dür. Akdeniz Benekli Ateşi tanısı için 1/40 titrenin duyarlılığı hastalığın başlangıcı ile örnek alınması arasındaki süreye bağlıdır; 5–9 günler arası %46, 20–29 günler arası %90, sonrasında %100'dür. Çalılık tifüsü için IFA metodunun duyarlılığı düşüktür²².

Aynı anda çok sayıda riketsiya antijenine karşı oluşmuş hem IgG ve hem IgM yapısındaki antikorları saptayabilmektedir. Çeşitli riketsiya türlerine karşı oluşmuş özgül IgM antikorlarının saptanması son dönemde geçirilmiş aktif enfeksiyon tanısını kuvvetle desteklese de tanı prozon fenomeni ile gizlenebilir. Test romatoid faktör pozitifliğinden de etkilenebilmektedir. BAG riketsiya enfeksiyonları arasında ayırım sağlamaz⁶. TG ve BAG riketsiya enfeksiyonlarında antikorlar uzun süre saptanabilir; iki grup arasında çapraz reaksiyon gösteren antikorlar nadir değildir. Çalılık tifusu olan hastalarda antikorların ne kadar süre pozitif kaldığı tartışmalıdır⁶⁵.

Riketsiyaların PZR ile Saptanması

Periferik kan mononükleer hücreleri, cilt biyopsi örnekleri ve artropod dokularında PZR amplifikasyonu ile riketsiyalar saptanabilir. PZR amplifikasyonu antibiyotik tedavisi başlamadan ve antikorlar saptanabilir düzeye gelmeden önce uygulanmalıdır. “Tache noir” veya kan örneklerinin PZR amplifikasyonu ile enfeksiyon, hücre kültürü pozitifleşmeden veya serokonversiyondan önce saptanabilir. PZR’a dayalı metodlar duyarlı ve özgüldür. Halen az sayıda riketsiya geni çalışılmıştır ve spesifik PZR primerleri için uygun hibridizasyon bölgelerinin seçimi sınırlıdır.

16S rRNA geni, 17 kDa protein kodlayan gen, sitrat sentaz kodlayan gen, OmpA ve OmpB dışı membran proteinini kodlayan genler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. *R. rickettsii*, *R. prowazekii*, *R. japonica* için 17 kDa’luk proteini kodlayan genin, *O. tsutsugamushi* için 56 kDa’luk proteini kodlayan genin amplifikasyonu ile etkenin saptanabildiği bildirilmiştir. Bugüne kadar yapılan PZR testlerinin hiçbiri riketsiya türleri için spesifik değildir^{68, 65, 69}.

Riketsiyal Hastalıkların Kontrolü:

Genel olarak artropodlar ile bulaştıklarından riketsiyal hastalıkların kontrol altına alınması için ilk seçenek bit, pire, kene gibi böcekler veya bunların rezervuarları ile mücadeledir. Özellikle bit ile aktarılan ve büyük salgınlara neden olan epidemik tifüs ile mücadelede bitler ortadan kaldırılmadıkça hastalığın kontrol altına alınması mümkün değildir. Günümüzde mevcut insektisitler ve bir dönemde yoğun olarak kullanılan DDT ile bu mücadelede başarılı sonuçlar alınmıştır.

Türkiye’de Riketsiyaların Durumu:

Ülkemizde riketsiyal hastalıklar genellikle vaka sunumları şeklinde bilinmekte ise de derlemelerde aslında sık görülen ancak çoğu zaman ayırıcı tanıda düşünülmemesi nedeni ile atlanan hastalıklar olduğu üzerinde durulmaktadır. Keneler tarafından bulaştırılan enfeksiyonların en yaygın vektörleri *Ixodes*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Hyalomma* ve *Rhipicephalus* cinslerindeki *Ixodid* kenelerdir⁷⁰. *Amblyomma* cinsi hariç bu keneler Türkiye’de kene epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda ülkemizin her bölgesinde yaygın olarak saptanmıştır⁷¹. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 1997-2002 yılları

arasında 30 Marsilya ateşi olgusu bildirmiştir ⁷². Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi'nin 1989–2001 yıllarına ait kayıtlarında 35 Marsilya ateşli olgu bildirimi mevcuttur. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 1998–2002 yıllarına ait 15 olgusu, Şişli Etfal Hastanesi'nin 17 olgusu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 1987–2003 yılları arasında izledikleri 16 olgu ve Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi 'nin 1994–2005 yıllarına ait 19 olgusu vardır⁷³. Bu bulgular ülkemizde riketsiyal hastalıkların tahmin edilenden daha sık olduğunu düşündürmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 23.02.2011 tarih ve 2011/37 sayılı karar ile onay ve T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan kan örneklerinin toplanması için izin alındı. 29.04.2011 tarih ve 706/6658 sayılı izin belgesi ile kan toplanacak aile sağlığı merkezleri belirlendi. Çalışma öncesi Mersin İl Sağlık Müdürlüğü ile bir çalışma protokolu imzalanıp çalışmaya başlandı.

Herhangi bir nedenle aile sağlığı merkezlerine başvuran 5 yaş ve üstü hastalar çalışma popülasyonunu oluşturdu. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce kendilerine gerekli bilgilendirmeler yapıldı ve yazılı onayları alındı.

Popülasyonun Belirlenmesi:

Çalışma popülasyonunun saptanması için Sağlık Bakanlığı Mersin İl Sağlık Müdürlüğü 2011 ev-halkı tespit fişi (ETF) verileri kullanıldı. Mersin ili merkez birimine bağlı nüfus verileri değerlendirildiğinde 5 yaş ve üstü nüfus 777164 olarak tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirme:

Örnek büyüklüğünün saptanması amacı ile Mersin il merkezinde yaşayan 777164 kişiden EPI Info Version 3.5.1 programı kullanılarak hastalığın beklenen prevalansı % 11,7 kabul edildiğinde %95 güvenlik düzeyi ve ± 3 hata ile minimum örnek büyüklüğünün 441 kişi olduğu hesaplandı ve çalışma grubuna ≤ 18 yaş olarak 148 kişi ve ≥ 19 yaş olarak 302 kişi olmak üzere toplam 450 kişinin alınması planlandı. Örneklem kır-kent, cinsiyet, yaş gruplarına göre tabakalandırılıp kişi sayıları evrene göre ağırlıklandırılarak yapıldı. Aile sağlığı merkezleri belirlendikten sonra nüfus yüzdesine göre alınacak kişi sayısı hesaplandı. Yaş dağılımına göre 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74 ve 75 üstü olarak on beş gruba ayrıldı. Her grubun kendi içinde kadın ve erkek nüfus oranları tespit edildi.

Hastaların bilgilendirilmesi ve onam:

Aile sağlığı merkezine herhangi bir nedenle başvuran hastalar araştırmaya davet edildi. Araştırma hakkında bilgilendirilip, bu amaçla aydınlatılmış onam formu okutularak yazılı onayları alındı. Çocuk yaş grubu için hastanın ebeveyninden onay alındı.

Verilerin Toplanması:

Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik bilgileri çalışma protokolüne kaydedildi. Sosyodemografik özelliklerden yaş, cinsiyet, yaşadığı yer (köy-mahalle adı), meslek ve eğitim düzeyi bilgilerini içeren form kullanıldı. Bu formda ayrıca tarlada işçi olup olmadığı, ilgi alanları, bahçe varlığı, pikniğe gitme sıklığı, kır yürüyüşü, kamp-avlanma-safari merakı, hayvan besleyip beslememe öyküsü ve daha önce ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirip geçirmeme öyküsü sorgulandı.

Tablo 4 : Yaş gruplarının dağılımı

Yaş grupları	Sayı	%
5-9	41	9.0
10-14	45	10.0
15-19	45	10.0
20-24	45	10.1
25-29	43	9.6
30-34	39	8.7
35-39	37	8.2
40-44	32	7.1
45-49	32	7.0
50-54	27	5.9
55-59	21	4.6
60-64	16	3.6
65-69	11	2.4
70-74	8	1.7
75-79	9	2.1
Toplam	450	100

Örneklerin Toplanması ve saklanması:

Çalışmaya katılan hastalardan antekubital venden 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler gün içinde +4° derecede tutulup aynı gün Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 4000 devir/dk.'da 5 dk. santrifüj edilerek elde edilen 1 cc serum örnekleri eppendorf tüplere konulup çalışma süresine kadar -30°C'de saklandı.

Örneklerin Çalışılması:

Serum örnekleri çalışmaya başlamadan önce en az 1 saat önce derin dondurucudan çıkarılıp oda ısısında bekletildi. Aynı şekilde Rickettsia IFA Ig G test kiti de çalışmaya başlamadan en az 30 dakika önce saklandığı +4 dereceden çıkarılarak oda sıcaklığına getirildi. Bu çalışmada serolojik testler içerisinde en çok tercih edilen ve "altın standart" olarak kabul gören, pek çok referans laboratuvarı tarafından uygulanan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek indirekt immünfloresan antikor (IFA) testi seçilmiş ve araştırmanın seroepidemiyolojik türde olması ve geçerlilik test yüzdeleri göz önüne alınarak Rickettsia IFA IgG (Focus Diagnostics, Cypress, California, USA, Product Code: IF0100G) ticari kiti kullanılıp işlemler üretici firmanın önerdiği protokole göre gerçekleştirildi.

Çalışma Protokolü:

1-Çalışmaya başlamadan önce kit buzdolabından çıkarılıp oda ısısına ulaşması için beklendi.

2-Serum örnekleri kitin içerisinde bulunan "0.01 M phosphate buffered saline" (PBS) ile 1/4 oranında dilüe edildi. Bunun için serum örneğinden 20 µl alınarak 60 µl PBS'e eklendi.

3-Bu dilüsyondan 5 µl alınarak, kitin içerisinde bulunan "Yolk Sac Diluent" in 75 µl içerisine aktarıldı ve böylece son dilüsyon olan 1/64 oranı elde edildi.

4-Rickettsia antijeni bulunan teflon kaplı lamların birinci kuyucuğuna *R. rickettsii* için kitin içerisinde bulunan pozitif kontrolden 25 µl otomatik pipet ile konuldu. Aynı işlem ikinci kuyucukta *R. typhi* için yapıldı. Üçüncü kuyucuğa ise aynı miktarda negatif kontrol serumu ilave edildi

- 5-Her bir hasta için ayrı bir kuyucuğa, dilüe edilen hasta serumlarının 25 µl'si otomatik pipet ile ilave edildi
- 6-Lamlar nemli ve karanlık bir ortam içerisinde 37°C'de 30 dk. inkübe edildi
- 7-İnkübasyon sonunda lamlar, içerisinde PBS bulunan kaplarda 10 dk. süre ile yıkandı
- 8-Bu işlemden sonra lamlar distile sudan geçirildi ve suyun fazlası dikkatli bir şekilde kurulandı
- 9-Çalışılan bütün kuyucuklara 25 µl IgG konjugat ilave edildi ve yine nemli ve karanlık bir ortamda 37°C'de 30 dk. inkübe edildi
- 10-Süre sonunda 7. ve 8. basamaktaki işlemler tekrar edildi
- 11-Her bir kuyucuğa bir damla kaplama solüsyonu (mounting medium) damlatıldı ve üzerleri lamel ile kapatılarak floresan mikroskopta X100 büyütmede incelendi. Her mikroskop sahasında, turuncu bir zeminde parlak elma yeşili floresanın görülmesi pozitif, görülmemesi ise negatif test sonucu olarak değerlendirildi. Ancak tarama dilüsyonunda SFG riketsiya IgG ve TFG riketsiya IgG'nin birlikte pozitif saptandığı 2 serum örneğinde gruplar arası çapraz reaksiyon olasılığı göz önünde bulundurularak TFG riketsiya IgG yalancı pozitifliği kayboluncaya kadar üst dilüsyonlar (1/128, 1/256, 1/512) çalışılarak aynı şekilde değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Analizler SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edildi

Bulgular

Tanımlayıcı özellikler:

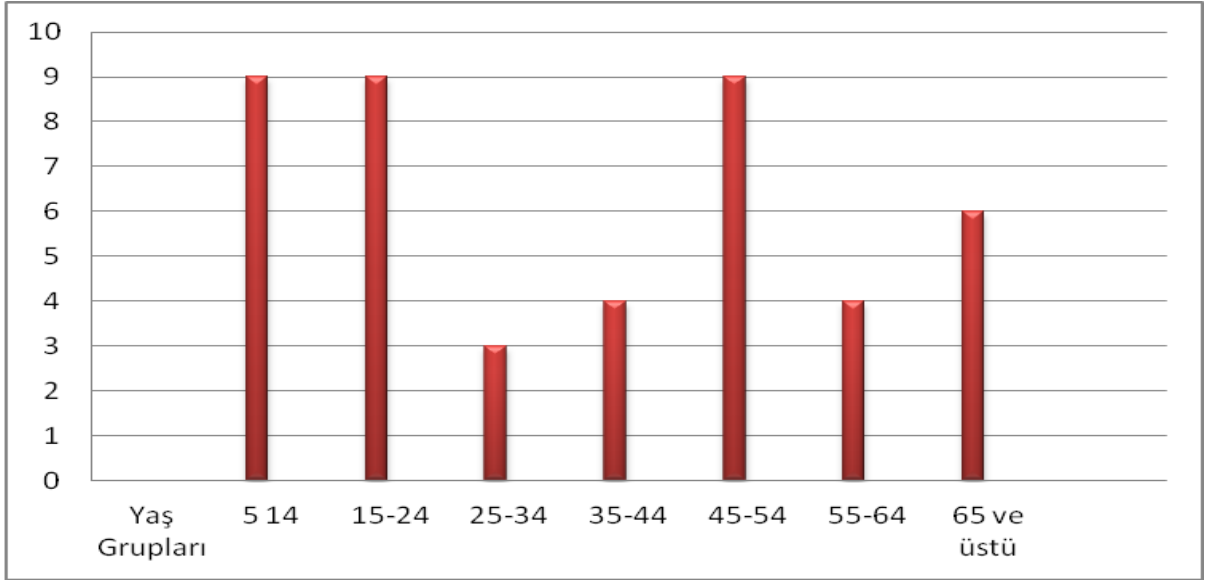
Eylül - Aralık 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza çalışma kriterlerini karşılayan 5 yaş ve üzeri toplam 450 birey alındı.

Çalışmaya katılan bireylerden 227'si (%50.4) kadın ve 223'si (%49.6) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması $32.6 \pm 18,27$ (5–79) idi. Seropozitif bulunan 44 olgunun yaş ortalaması $36,4 \pm 21,4$ (6–77); %45,2'si kadın ve %54,8'i erkek idi (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri

Cinsiyet	N	%
Kadın	227	50.4
Erkek	223	49.6
Yaş Grupları		
5-14	86	19,1
15-24	90	20
25-34	82	18,2
35-44	69	15,3
45-54	58	12,9
55-64	37	8.2
65 ve üstü	28	6.2
Toplam	450	(100)

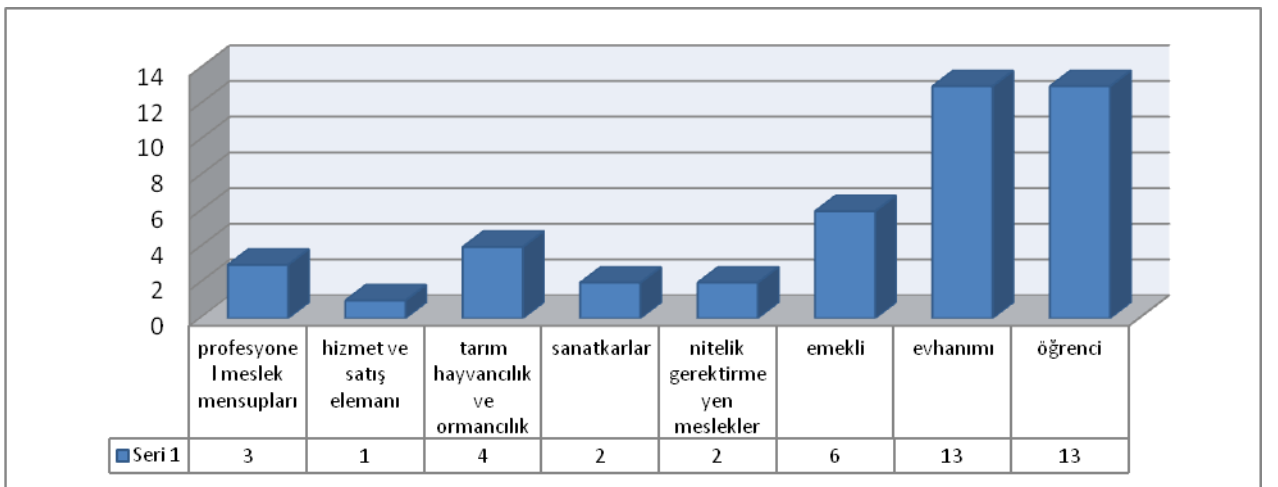
Seropozitif olgular irdelendiğinde; olguların 5-24 ve 45-54 yaş grupları arasında yoğunlaştığı saptandı.



Grafik 2: Yaş gruplarına göre dağılım oranları

Araştırmaya katılan kişilerin meslek grupları aktif olarak çalışan ve çalışmayan kişiler olarak öncelikle iki gruba ayrıldı. Herhangi bir işte aktif olarak çalışan bireylerin oranı %31,6 (n=142) olarak tespit edilirken çalışmayanların oranı % 68,4 (n=308) idi.

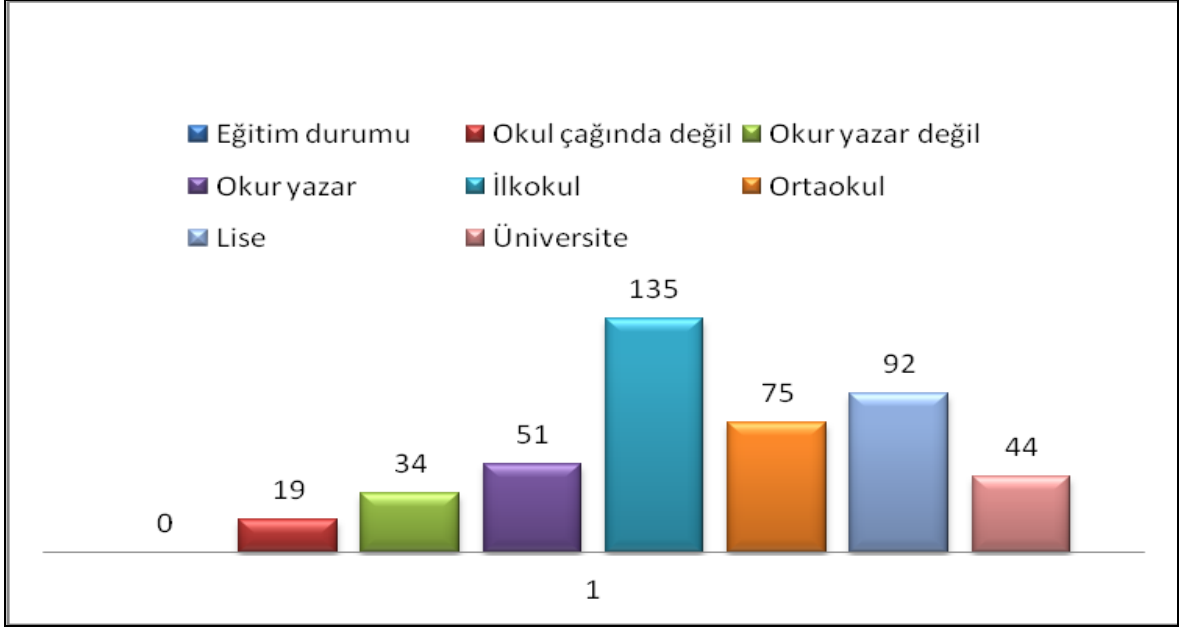
Seropozitif olgular göz önüne alındığında ise aktif olarak çalışanların oranı %23,8 iken çalışmayanların oranı % 76,2 olarak karşımıza çıktı.



Grafik 3: Seropozitif olguların meslek gruplarına göre dağılımı

Araştırmaya katılan kişiler eğitim düzeylerine göre incelendiğinde; 135'inin (%30,0) ilkokul, 75'inin (%16,7) ortaokul, 92'sinin (%20,4) lise ve 44'ünün (%9,8) üniversite mezunu olduğu saptandı.

Seropozitif bireylerin %29,5'i ilkokul, %13,6 sı ortaokul, %20,5'i lise ve %13,6 sı üniversite mezunu idi.



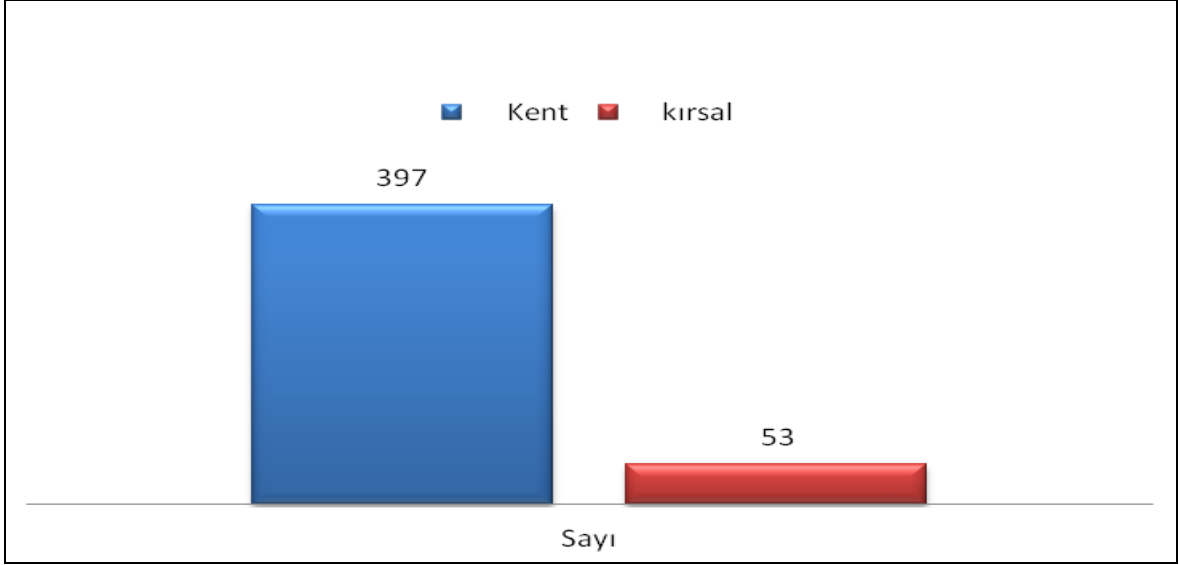
Grafik 4: Olguların eğitim durumları



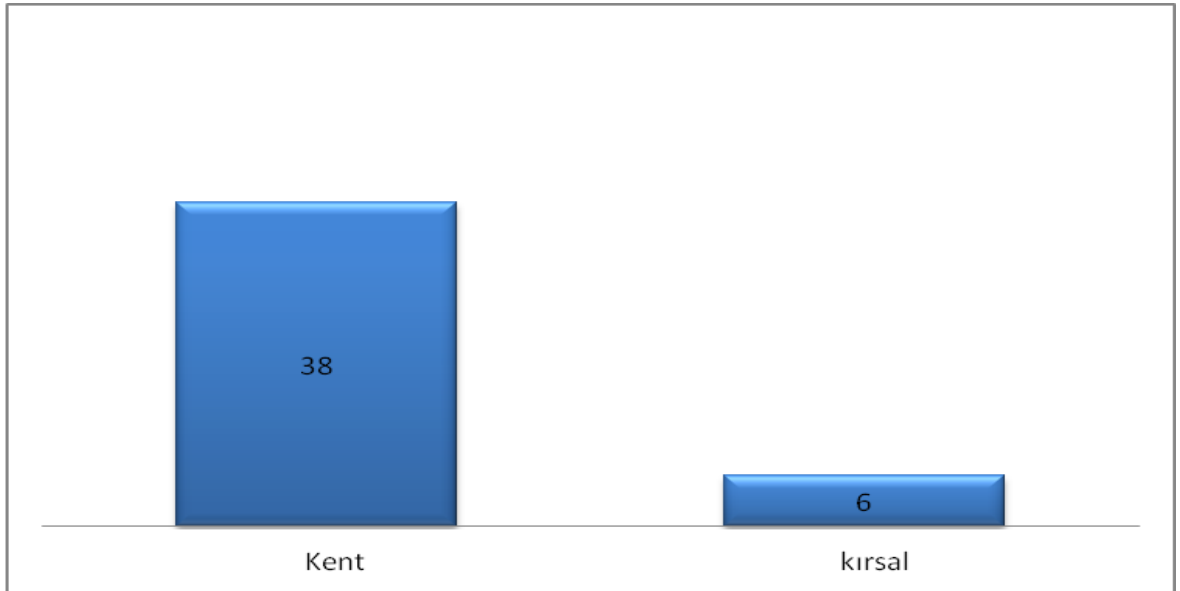
Grafik 5: Seropozitif olguların eğitim durumları

Araştırmaya katılan kişilerin yerleşim yeri tanımlanırken il ve ile merkezi kentsel, köyler kırsal alan olarak kabul edilmiştir. Araştırmaya katılanların 397'sinin (%88.2) kentsel, 53 'ünün (%11.8) kırsal alanda ikamet ettiği saptanmıştır.

Seropozitif bireylerin %86,4 ü kentli iken % 13,6 sı kırsal kesimde yaşamakta idi.

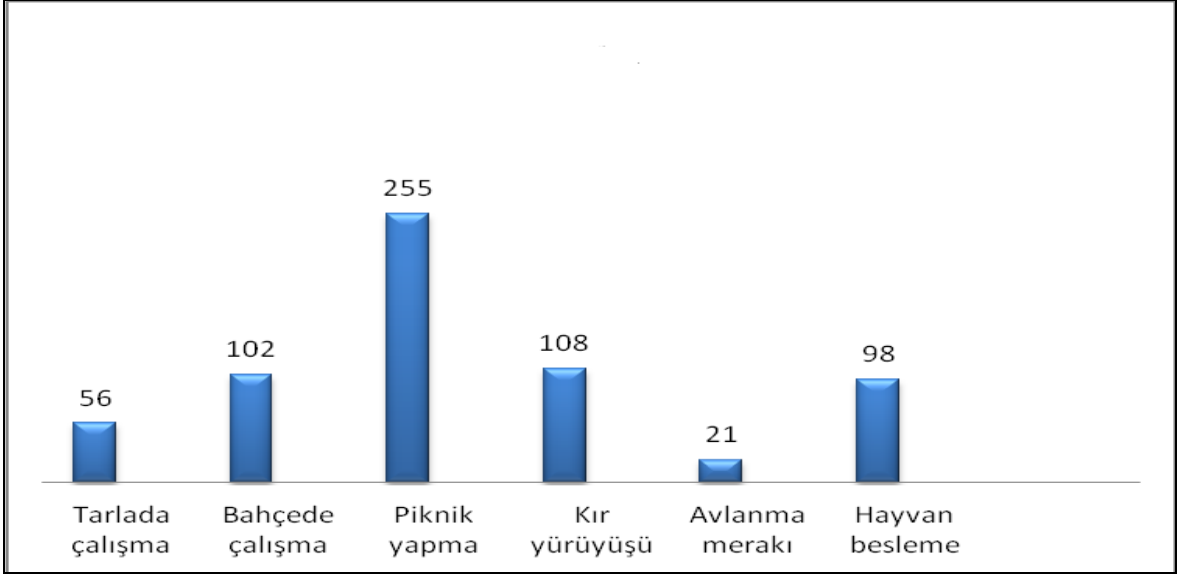


Garfik 6: Çalışma popülasyonunun yerleşim yerine göre dağılımları.



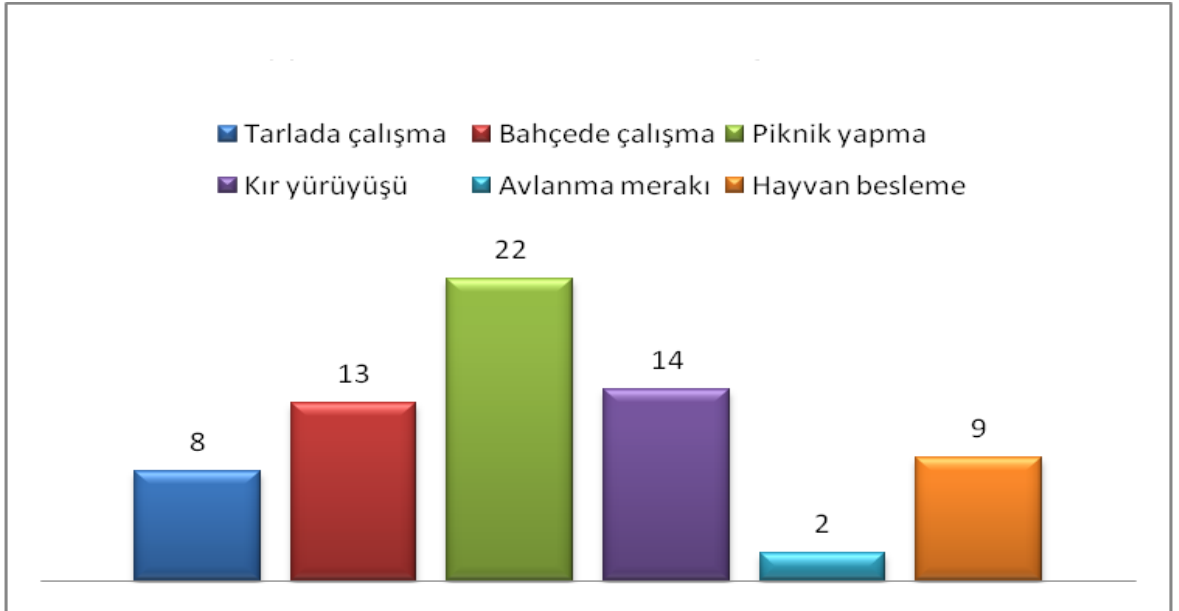
Grafik 7: Seropozitif olguların yerleşim yerine göre dağılımı

Araştırmaya katılan 450 kişinin riketsiya açısından risk faktörü oluşturabilecek doğa ve hayvancılıkla temas öyküsü saptandı.



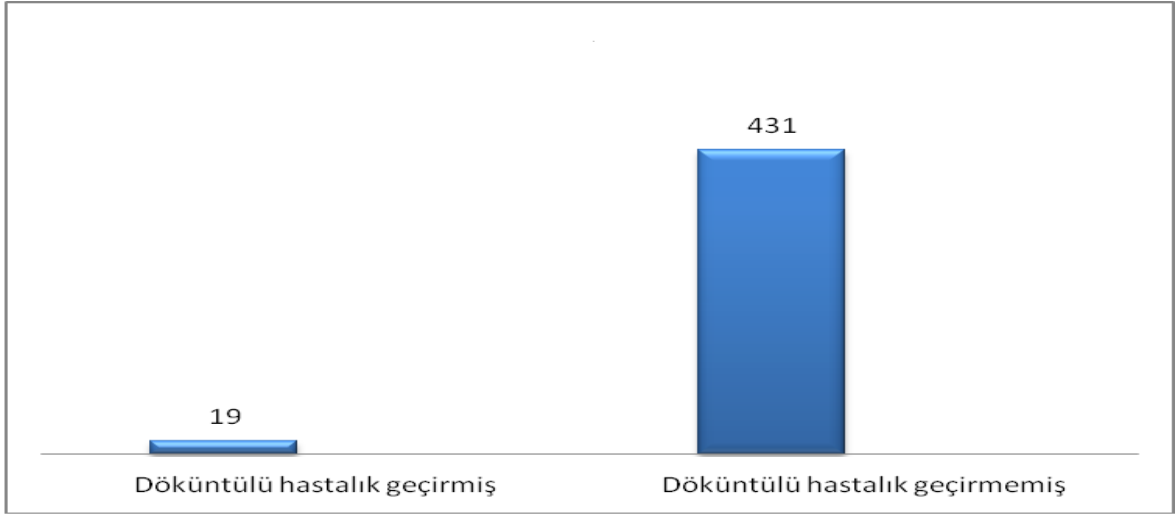
Grafik 8: Çalışma popülasyonunun risk değerlendirmesi

Seropozitif olgular göz önüne alındığında piknik yapma en sık karşılaşılan risk faktörü olarak tespit edilirken kır yürüyüşü ve bahçede çalışma takip eden diğer risk faktörleri olarak tespit edildi.



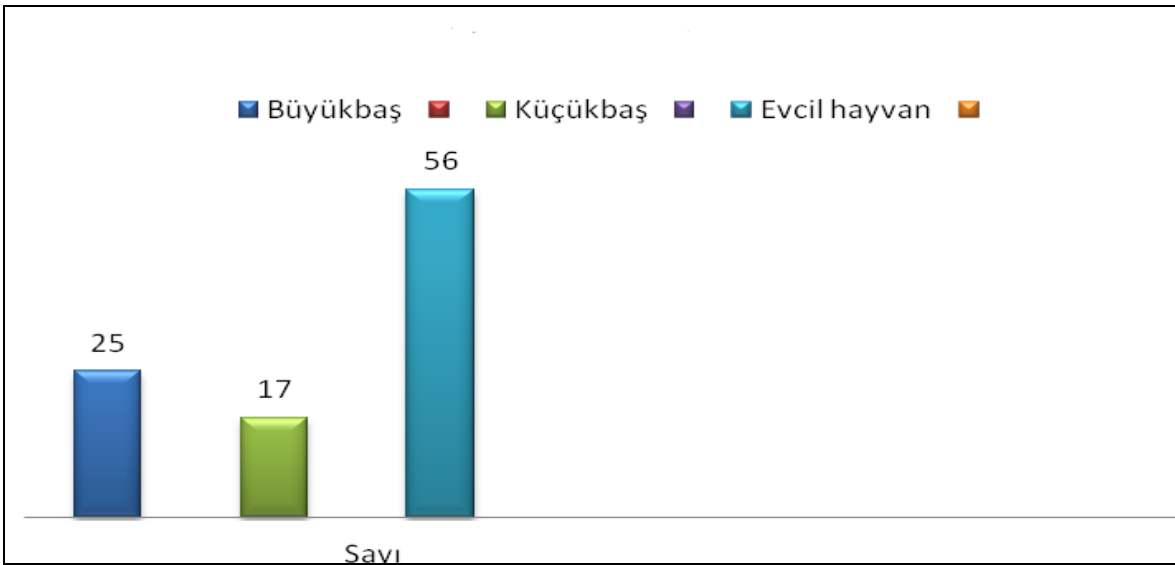
Grafik 9: Seropozitif olgularda risk faktörleri

Araştırmaya katılan 450 kişiden 19'nun (%4,2) yaşamının bir herhangi bir döneminde ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirdiği saptandı. Seropozitif grupta ise olguların sadece % 2,3'ünde döküntülü hastalık öyküsü tespit edildi.



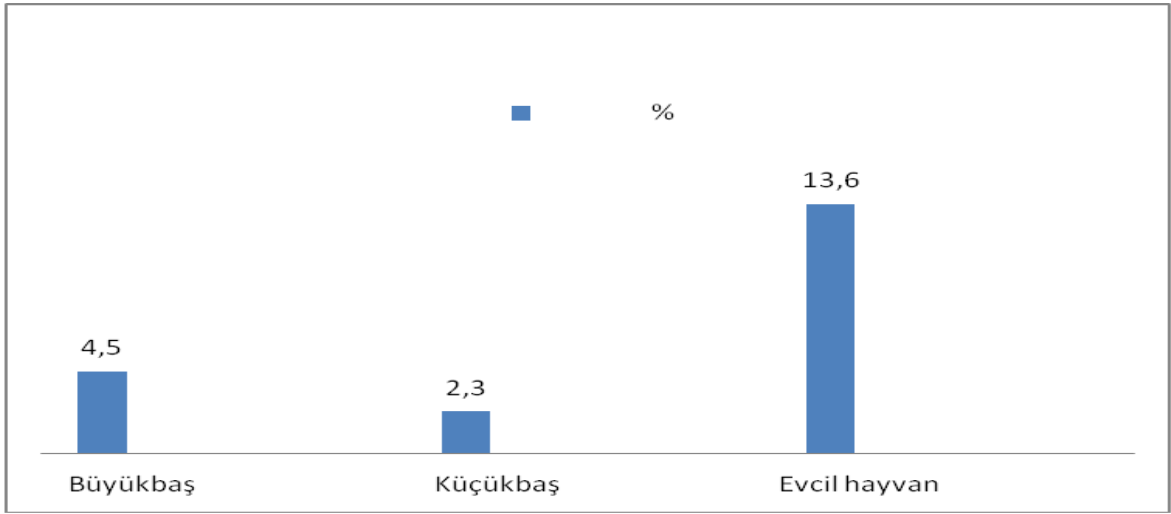
Grafik 10: Olguların döküntülü hastalık geçirme öyküsü

Araştırmaya katılan 450 kişinin 25'nin (%5,6) büyükbaş (sığır), 17'sinin (%3,8) küçükbaş (koyun, keçi, tavuk) ve 56' sının (%12,4) evcil (kedi, köpek, kuş, balık, güvercin, tavşan) hayvan besledikleri saptandı.



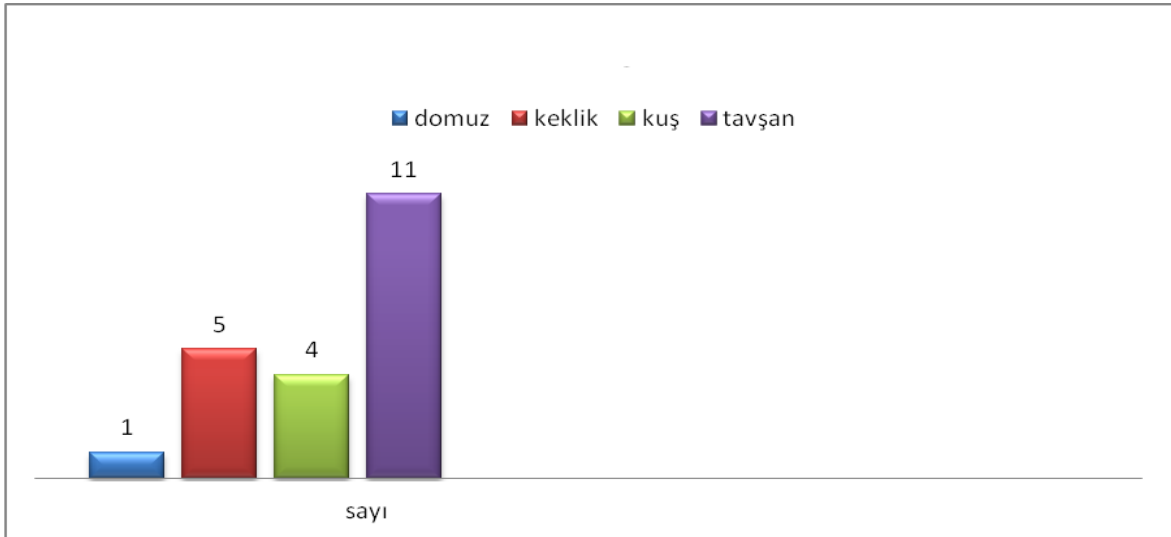
Grafik 11: Hayvan yetiştirme oranları

Seropozitif olgularda hayvan besleme oranı % 20,4 olarak tespit edildi. Büyükbaş, küçükbaş ve evcil hayvan besleme oranları sırası ile %4,5, %2,3 ve % 13,6 bulundu.



Grafik 12: Seropozitif olgularda hayvan yetiştirme oranları

Araştırmaya katılan 450 kişinin 21'nin (%4,7) avlanma merakı olduğu ve bunların da sıklıkla domuz, keklük, kuş ve tavşan avı ile ilgilendiği saptandı. Seropozitif olgularda ise avlanma merakı %4,5 oranında idi ve avlanan hayvanlar sıklıkla tavşan, keklük, kuş ve domuz şeklinde sıralandı.



Grafik 13: Av merakı ve avlanma oranları

Laboratuvar sonuçları

Mersin il merkezinde toplanan 450 serum örneği; BAG ve TG riketsiyalara karşı oluşan IgG antikorları yönünden IFA testi ile incelenmiş olup 44'ünde (%9,8) BAG riketsiya IgG antikor pozitifliği saptandı. Serum örneklerinin hiçbiri TG riketsiyozlar için IgG antikor pozitif bulunmadı.

Tablo 6: Riketsiya indirekt immünfloresan antikor (IFA) IgG test sonuçları

	Sayı	%
BAG riketsiya pozitif	44	9.8
TG riketsiya pozitif	0	-

TARTIŞMA

Riketsiyal hastalıklar zorunlu intrasellüler gram-negatif kokobasillerin yol açtığı ve insanlara artropod vektörler tarafından bulaştırılan bir hastalık grubudur. Endemik tifüsün klinik seyri boyunca görülen başlıca belirti ve bulgular ateş, döküntü, miyalji, bulantı, baş ağrısı, ishal, hepatomegali, splenomegali ve iştah kaybıdır. Akdeniz havzasında sık görülmesinde sıcak iklimin etkisi büyüktür. Hastalığın özgül bulguları olmaması nedeniyle gerçek insidansı net değildir. Tanı ve tedavinin gecikmesi morbidite ve mortalitenin artışına yol açtığından klinik şüphe ve hikaye ile tanı konulmalı ve tedavi başlanmalıdır. Tanıda altın standart immunfloresan antikor tayinidir. Diğer testlerin olmadığı durumlarda Weil Felix testi de kullanılabilir.

Ülkemizde memeliler, sürüngenler ve kuşlarda yapılan araştırmalarda 32 kene türü tespit edilmiştir⁷³. *Ixodes* spp. türü çoğunlukla Karadeniz Bölgesi'nden bildirilirken bölgenin yüksek yağış alması ve sık ormanlık alanlar içermesi ile bu durum açıklanmıştır. Sporadik olarak bulunan türler: *Amblyomma variegatum* Hatay'da (Suriye sınırında), *Boophilus kohlsi* Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde (Suriye sınırında), *Ornithodoros* Orta Anadolu ve Doğu Anadolu'da ve *Otobius megnini* Doğu Anadolu'da (Malatya ilinde) saptanmıştır. Haemaphysalis, Hyalomma, Boophilus, Dermacentor, Rhipicephalus ve Argas türlerine ait keneler bütün Anadolu'da yaygın olarak tespit edilmiştir^{73, 74}.

Türkiye'de 1925–1970 yılları arasında 20.483 tifüs olgusu görülmüştür²⁷. Olgu sunumları 1940'lardan sonra uzun bir süre kesilmiş, ancak 1990'lı yıllarda İstanbul'daki hastanelerden benekli ateş olguları bildirilmeye başlanmıştır²⁸. Kuloğlu ve arkadaşlarının⁶¹ 2004 yılında yayınladıkları vaka serisinde Temmuz-Ağustos aylarında Edirne'de 7, Kırklareli'nde 3, Tekirdağ'da 1 olgu yer almıştır. Bu hastalardaki dikkat çekici bulgu ateşten ortalama 3–8 gün sonra ortaya çıkan makülopapüler döküntülerdir. En son 2010 yılında Yaşa ve arkadaşları⁷⁵ düşmeyen ateş nedeni ile tetkik ettikleri 12 yaşında bir erkek hastada viral ve romatolojik tetkikleri takiben Weil Felix testi ile tanı koydukları bir riketsiyoz vakası

bildirmişlerdir. Ülkemizdeki değişik dönemlerde yapılan serolojik taramalar riketsiyoz/benekli ateş olgularının İstanbul ve Trakya Bölgesi'ne sınırlı kalmadığını düşündürmektedir⁷⁷.

Hasta özellikleri açısından değerlendirilecek olursa, Akata ve arkadaşları Trakya Üniversitesi bünyesinde 1997 - 2003 yılları arasında benekli ateş grubu riketsiyoz tanısı almış olan 30 olguyu irdelenmişlerdir. Hastaların %50'si erkek, %50'si kadın ve yaş ortalaması 53,6±15 idi. Araştırmacılar uygun klinik ile başvuran hastalarda Weil Felix aglütinasyon testi ve indirekt floresan antikor yöntemi ile serolojik olarak hastalığın tanısını koymayı hedeflemişlerdir. Weil Felix testinde 1/320'nin üzerinde aglütinasyon veya titrede 4 katlık artışı IFA yönteminde ise 1/128 ve üzeri pozitiflik veya 4 katlık titre artışını tanısal kriter olarak kabul etmişlerdir. Tanı alan olguların 20'si kırsal kesimden başvurmuştur (%66). Hastaların tamamında riskli hayvan teması tespit edilmiş ve hastaların %63'ünde bir kene tarafından ısırılma öyküsü saptanmamıştır. Hastalarda en sık şikayetler azalan sıra ile ateş yüksekliği, makülopapüler döküntü, avuç içi döküntüsü, peteşial döküntüler ve eskar oluşumudur. Laboratuvar olarak ise AST yüksekliği, CRP yüksekliği, trombositopeni ve lökositoz tespit edilmiştir⁷².

Özgüneş ve arkadaşları ise Göztepe Eğitim Hastanesi'nde tespit ettikleri 20 riketsiyoz vakasını yayınlamışlardır. 20 hastanın %40'ı kadın, %60'ı erkek ve yaş ortalaması 38 olarak bildirilmiştir. Hastaların mevsimsel olarak başvuru dönemi göz önüne alındığında %55'i yaz aylarında başvuran olgulardır. Kent ya da kırsal kesimden başvuru açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken 16 olguda kene ısırması veya teması tespit edilmiş, fizik muayene olarak tüm hastalarda makülopapüler rash gözlenmiştir. Laboratuvar değerlerinde bütün hastalarda transaminazlarda 2-4 katlık artış bulunurken sedimentasyon ve CRP yüksekliği diğer patolojiler olarak bildirilmiştir²⁹.

Törün ve arkadaşları ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden ateş yüksekliği, tüm vücutta yaygın döküntü şikayetleri ile başvuran ve riketsiyoz tanısı alan 10 yaşında bir olguyu yayınlamışlardır. Hastanın anamnezinde Trakya bölgesinden başvurduğu ve köpek teması olduğu belirtilmiştir. Fizik muayenede ek olarak avuç içlerinde döküntü tespit edilmiş ve laboratuvar değerlerinde transaminazlarda 2 kat artış, sedimentasyon ve CRP yüksekliği dışında patoloji saptanmamıştır. Çalışılan Weil Felix aglütinasyon testinde 1/200 titrede pozitiflik tespit edilmiştir⁷⁷⁻⁷⁸.

Gençer ve arkadaşları 1994–2005 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip ettikleri 19 riketsiyoz olgu serisini yayınlamışlardır. Tespit edilen olgulardan 10'u erkek ve yaş ortalaması 40 şeklinde belirtilmiştir. Hastaların çoğunun (15 olgu) Ağustos ayı içerisinde başvurmuş; risk değerlendirmesinde hastaların 6'sında (%31) kene veya köpek teması tespit edilmiştir. Ateş yüksekliği, döküntü ve baş ağrısı hastalardaki ortak başvuru şikayetleri iken halsizlik, bulantı, kusma ve miyalji diğer sık rastlanılan semptomları oluşturmuştur. Fizik muayenede olguların %42'sinde tache noire, %21'inde splenomegali ve %21'inde LAP bulunmuş; ortalama CRP değeri 77 mg/L, sedimentasyon 30 mm/saat, ALT 77 IU/L, AST 75 IU/L, LDH 552 IU/L şeklinde elde edilmiştir. Weil Felix testi yapılabilen 13 hastanın 9'unda Weil Felix pozitif bulunmuştur. (%69) ⁷⁹.

Ülkemizde riketsiyal enfeksiyonlarla ilgili çalışmalar çoğunlukla olgu sunumu veya az sayıda olgu serilerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte kısıtlı da olsa seroprevalans çalışmaları da yayınlanmıştır. Tekin ve arkadaşlarının riketsiyal enfeksiyonların seropozitifliği ve toplumda riketsiyoz yönünden riskli davranış modellerini belirlemek amacı ile Kuzey Anadolu bölgesinde yaptıkları çalışmada Samsun'da sağlıklı, semptomsuz 409 kişi ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Tokat Devlet Hastanesi'ne herhangi bir nedenle başvuran 171 kişiden alınan kan örnekleri olmak üzere toplam 580 örnekte İFA tekniği ile Anti-riketsiya IgG antikor varlığı araştırılmıştır. Hastalardan örnek alınırken yapılan yüz yüze görüşmelerde katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, yerleşim yeri, hayvan teması gibi demografik veriler de kayıt altına alınmış; çalışmaya dahil edilen 580 serum örneğinden 68'inde (%11.7) benekli ateş grubu riketsiya IgG seropozitifliği saptanırken hiçbir örnekte tifüs grubu antikorları gösterilmemiştir. Sero-pozitif bireylerin yaş ortalaması 46,65±18,55, seronegatif bireylerinki ise 32,95±20,20 bulunmuştur. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) ve yaş ile birlikte seropozitiflik oranı artmıştır. Çalışmada seropozitivite kadınlarda 1,28 kat, eğitim seviyesi düşük bireylerde 2,26 kat yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyet istatistiksel anlamda bir risk olarak tespit edilmezken eğitim seviyesinin düşüklüğü anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde olguların %25,3'ü kırsal kesimden başvurmuş; bu popülasyonda seropozitivite 1,48 kat yüksek bulunmuştur. Çalışma ortamları

sorgulandığında ise tüm katılımcıların %59,3'ünün bağ, bahçe veya tarlada çalışmakta ve %47,9'unun bağ bahçe veya tarlada ikamet etmekte olduğu saptanmıştır. Olguların %34'ü bahçe işleri, %16,8'i kır yürüyüşü, %3,6'sı balıkçılık ve %52,6'sı avcılık ile ilgilenmektedir. Bahçe işleri ile ilgilenenlerdeki %18,8'lik seropozitivite ile bir risk faktörü oluşturmaktadır. Katılımcılardan %49,3'ü en az bir cins hayvan beslemekte iken %29,3'ünün en az bir yabancı hayvan ile temas ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada kene teması oranı %19,3, pire teması %17,4, bit temasının %10,9 olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; eğitim durumu (p=0,015), yaş (p=0.001), tarlada çalışma (p=0.008), bağ-bahçede çalışma (p=0.022), tarım ile uğraş (p=0.001), dinlenme aktivitesi (p=0.009), hayvan besleme (p=0.007), süt sağma (p=0.001), yabancı hayvan teması (p=0.004) ile seropozitivite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur⁸⁰.

Vural ve arkadaşlarının 1995 yılında yayınladıkları ve Antalya kırsalında riketsiyoz seroprevalansını tespit etmeyi hedefleyen çalışmada; Antalya ili kırsalında ikamet eden ve hayvanlarla sürekli teması olan sağlıklı kişilerde IFA ile %13.2 seropozitiflik saptanmıştır. Bu çalışmada hastalığın bu bölgede endemik olduğu rapor edilmiş, "kırsal" alanda ikamet etmenin önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁸¹.

Yurt dışında yapılmış çalışmalarda da Marshal ve arkadaşlarının Güney Amerika'da yaptıkları seroprevalans çalışmasında BAG riketsiyoz seroprevalansının kırsal alanda yaşayanlarda kentsel alanda yaşayanlara göre istatistiksel olarak yüksek bulunduğu rapor edilmiştir⁸².

Özellikler	n	BAG-IFA IgG pozitif		BAG-IFA IgG negatif		P değeri	OR (%95 GA)
		Sayı	%	Sayı	%		
Bağ-bahçe veya tarlada çalışma (tarım ile uğraş)							
Yok	344	28	8.1	316	91.9	0.001	2.30 (1.38-3.85)
Var	236	40	16.9	196	83.1		
Hayvan besleme							
Yok	294	24	8.2	270	91.8	0.007	2.05 (1.21-3.46)
Var	286	44	15.4	242	84.6		
Süt sağma							
Yok	462	44	9.5	418	90.5	0.001	2.43 (1.41-4.19)
Var	118	24	20.3	94	79.7		
Yabani hayvan teması							
Yok	410	38	9.3	372	90.7	0.004	2.01 (1.25-3.52)
Var	170	30	17.6	140	82.4		
Yabani fare ve sıçan teması							
Yok	426	42	9.9	384	90.1	0.020	1.88 (1.10-3.15)
Var	154	26	16.9	128	83.1		
Yabani domuz teması							
Yok	564	64	11.3	500	88.7	0.106*	2.60 (0.82-8.32)
Var	16	4	25.0	12	75.0		
Yabani tavşan teması							
Yok	549	61	11.1	488	88.9	0.053	2.33 (0.97-5.64)
Var	31	7	22.6	24	77.4		
Yabani geyik teması							
Yok	577	67	11.6	510	88.4	0.313*	3.80 (0.34-42.54)
Var	3	1	33.3	2	66.7		

* Fisher's exact test değeri kullanılmıştır. OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı

Tablo 7: Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında BAG IFA IgG test sonuçlarının dağılımı

Çalışmamız sonuçlarını değerlendirecek olursak, seropozitif bulunan 44 olgunun %45,2'si kadın, %54,8'i erkek ve yaş ortalaması $36,4 \pm 21,4$ (6–77) olarak saptanmıştır. Hastalık cinsiyet ve yaş açısından Özgüneş ve arkadaşlarının verileri ile örtüşür şekilde fark gözetmemektedir.

Bölgemizde yaptığımız çalışmada seropozitiflik oranı % 9,8 olarak tespit edilmiştir. Bu değer Vural ve arkadaşlarının çalışmasında %13,2, Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında %11,7 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda olgu sayısı 450 iken yukarıdaki iki çalışmada sırası ile 98 ve 580'dir.

Çalışmamız ve diğer çalışmalarda görüldüğü üzere ülkemizde tifüs grubu riketsiyalara ait bir pozitiflik saptanmamıştır.

Tablo 8: Çalışmamızın serolojik sonuçları

	Sayı	%
BAG riketsiya pozitif	44	9.8
TG riketsiya pozitif	0	-

Seropozitif bireyler eğitim düzeyine göre irdelendiğinde %29,5'inin ilkokul mezunu, %13,6'sının ortaokul mezunu, %20,5'inin lise mezunu ve %13,6'sının üniversite mezunu olduğu izlendi. Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde eğitim seviyesi düşük kişilerde 2,26 kat daha yüksek seropozitiflik bulunmuştu. Bu durum muhtemelen risk faktörü oluşturan yaşam şekli ve temas sıklığının eğitim düzeyi düşüklüğü ile birlikteliğine bağlıdır.

Seropozitif olarak tespit edilen olgular yaşadıkları yere göre sınıflandırıldığında ise hastaların %86,4'ü kentte yaşar iken %13,6'sı kırsalda yaşamakta idi. Bu veriler önceki kaynaklarda belirtilen oranlar ile ters düşmüş görünmektedir. Tekin ve arkadaşları araştırmasında kırsal kesimde ikamet eden kişilerde seropozitivitenin 1,48 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizin özellikle sıcak iklime sahip bölgelerinde kırsal-kentsel yaşam özellikleri iç içe geçebilmekte, kent merkezlerinde hayvancılıkla uğraşanlar bulunabilmekte; böyle bir ayırım teorikte kalabilmektedir.

Olgular temas riski açısından değerlendirildiğinde; diğer çalışmalarda belirtilen veriler ile benzer olarak piknik yapma en sık karşılaşılan risk faktörü iken kır yürüyüşü ve bahçede çalışma diğer risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan 450 kişinin 21'nin (%4,7) avlanma merakı olduğu ve bunların da sıklıkla domuz, keklik, kuş ve tavşan avı ile ilgilendiği saptanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde genellikle vaka serileri olarak bildirilen ya da seropozitifliğin bölgesel çalışmalarla araştırılması sonucunda riketsiyozların tahmin edilenden çok daha sık karşılaştığı ortaya konulmuştur. Bölgemiz için yapılan bu çalışma sonucunda da seropozitiflik oranı %9,8 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde yaklaşık %10'luk bir seroprevalans ortaya çıkmaktadır.

Ülkemizde özellikle yaz aylarında ateş yüksekliği ve takiben gelişen makülopapüler döküntü, kas ve eklem ağrısı ile başvuran olguların ayırıcı tanısında riketsiyoz grubu hastalıklar düşünölmelidir.

Ayrıca riketsiyozlar yönünden riskli davranış modelleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek araştırmanın yapıldığı bölge halkı başta olmak üzere tüm ülke halkının ve özellikle sağlık personelinin riketsiyozlar hakkında bilgilendirilmesi ve farkındalıklarının artırılması gerekmektedir.

- 13) Ormsbee R, Peacock M, Philip R: Serologiz diagnosis of epidemic typhus fever: American journal epidemiology 1977:105:261-271
- 14) Drew WL, rickettsia, Coxiella, erlichia and bartonella: Sherris medical microbiology 4th edition:2004:471-479
- 15) Silverman DJ, LA. Santucci, N. Meyers, and Z. Sekeyova. 1992. Penetration of host cells by *Rickettsia rickettsii* appears to be mediated by a phospholipase of rickettsial origin. Infect. Immun. 60:2733–2740
- 16) Prescott LM, Harley JP, Klein DA: Microbiology 4th edition Boston:1999:37:335
- 17) Winkler H, Miller ET. 1982. Phospholipase A and the interaction of *Rickettsia prowazekii* and mouse fibroblast L-929 cells. Infect. Immun 38:109–113
- 18) Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 694-719
- 19) Amano K, Hatakeyama H, Okuta M, Suto T. Serological studies of antigenic similarity between Japanese spotted fever rickettsiae and Weil-Felix test antigens. J. Clin. Microbiol. 1992;30, 2441–2446
- 20) Oktun M. Riketsiya enfeksiyonları etken ve epidemiyolojisi: KLİMİK 2003 XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 83-58
- 21) Dasch GA, Weiss E. The Rickettsiae. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2: Systematic Bacteriology. 9th ed. New York: Oxford University Press, 1998: 853-76
- 22) Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. Clin Microbiol Infect 201; 7: 80-3
- 23) World Health Organization. A large outbreak of epidemic louse-borne typhus in Burundi. WHO Weekly Epidemiol Rec 1997; 21: 152-3
- 24) Rudakov N.V, Shypnov S.N., Samoilenko I.E. : Ecology and Epidemiology of Spotted Fever Group Rickettsiae and New Data from Their Study in Russia and Kazakhstan: Ann. N.Y. Acad. Sci.2003: 990: 12–24
- 25) Kelly DJ, Richards AL, Temenak J, Strickman D, Dasch GA. The past and present threat of rickettsial diseases to military medicine and international public health. Clin Infect Dis 2002; 34 (Suppl. 4): S145-69
- 26) Higgins J.A., Radulovic M.E, *Rickettsia felis*: a new species of pathogenic rickettsia isolated from cat fleas. J. Clin. Microbiol.1994: 32: 949–954

- 27) Eren N, Hamzaoglu O. Türkiye’de Bulaşıcı Hastalıklar (1925-1993).Ankara: Türk Tabipleri Birliği, 1996: 80-1
- 28) Mert A, Tabak F, Dumankar A, Eroglu C, Öztürk R, Aktuğu Y. Dört Marsilya humması olgusu. Klimik Derg 1997; 10: 146-8
- 29) Özgüneş N, Ergen P, Yazıcı S, Aksoy Y, Bekler G, Sargın F. Yirmi riketsiyoz Vakası. Klimik Derg 2001; 14: 91-2
- 30) Kuloğlu F, Tansel Ö, Akata F, Otkun M, Tuğrul M. Son beş yılda Trakya Bölgesindeki benekli ateş (riketsiyoz) olgularının özellikleri XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya
- 31) Nazlıcan Ö: Riketsiya enfeksiyonları: KLİMİK 2003 XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 88-92
- 32) Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R, Birtles RJ. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 1998 Aug 1;352 :353-8
- 33) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practise of Infestious disease 7th ed. USA: Introduction of rickettsioses, 2010:190:2521-2524
- 34) Topçu A.W. Söyletir D; Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: 3. baskı, İstanbul: Riketsiya ve erlihya enfeksiyonları: 2008 ;150;1979-1990
- 35) W. Wang: Bacterial diseases of crabs: A review: W. Wang/ Journal of Invertebrate Pathology 106 2011:18–26
- 36) Reynolds MG, Krebs JW, Flying squirrel associated typhus, United states. Emerging infectious disease:2003;9;1341-1343
- 37) McDade JE, Shepard C, Redus Ma, Evidence of rickettsia proeazekii infections in United states ,am j. Trop Med. Hyg:1980:29:277-284
- 38) Drew WL, rickettsia, Coxiella, erlichia and bartonella: Sherris medical microbiology 4th edition:2004:471-479
- 39) Mason PR, Kelly PJ, Rickettsia and Rickettsia like organisms: Cohen infectious disease second edition, Mosby:2002:23:1005-1014
- 40) Olson JG, McDade JE, Rickettsia and Coxiella. Manual of Clinical microbiology 6th edition Washington, 1995:678-686
- 41) Barker LF, Palmer AE, Kirschstein RL, et al. Experimental infection with *Rickettsia prowazekii* in rhesus and vervet monkeys. J Infect Dis. 1967;117:285-291

- 42) Olano JP, Ramírez-Prada G, Moscoso B et al. Epidemic typhus outbreaks in Cuzco, Peru. In: Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene 1998; 59: 282
- 43) PAHO/WHO experts consultation on Rickettsiosis in the Americas, Final Report Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil 18-19 September 2004, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease 7th ed. USA: Introduction of rickettsioses, 2010;190:2521-2524
- 44) Raoult D. Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:716-718
- 45) Nigg, C., and K. Landsteiner. 1932. Studies on the cultivation of the typhus fever rickettsia in the presence of live tissue. *J. Exp. Med.* 55:563–5769
- 46) Paddock CD, Olson JG. Rickettsial and ehrlichial infections. In: Rakel RE. *Conn's Current Therapy* 1999. Philadelphia: WB Saunders, 1999:163-6
- 47) Hornick RB. Rickettsial diseases. In: Wyngaarden JB, Smith LH, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1737-42
- 48) Anđ Ö: Riketsiya enfeksiyonları. A. W. Topçu, G. Söyletir, M. Doğanay. enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi 1996;58;537-547
- 49) Phongmany S, Rolain JM, Rickettsial infections and fever, Vientiane, *Emerg. Infectious disease*, 2006;12:256-262)
- 50) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease 7th ed. USA: *Oriento tsutsugamushi*:192:2529-2530
- 51) Furuya Y, Yoshida Y, specific amplification *Rickettsia tsutsugamushi* DNA from clinical specimens by PZR, *J. Clin mic*, 1991;29:2628-2630
- 52) Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other Spotted Fever Group Rickettsiae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed. 2000;175;2035-2042
- 53) Dantas F, Rocky Mountain spotted fever: *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724–32
- 54) Lacz NL, Schwartz RA, Kapila R. Rocky Mountain spotted fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 411–17
- 55) Wilson LB, Chowning WM. Studies in *Pyroplasmosis hominis* "spotted fever" or "tick fever" of the Rocky Mountains. *J Infect Dis* 1904; 1: 31–57
- 56) Harrell GT, Aikawa JK. Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1949; 83: 331–47

- 70) Sparagano O, Allsop MT, Mank RA, Rijpkema SG, Figuerova JV, Jongejan F: Molecular detection of pathogen DNA in ticks (Acari:Ixodidae): a review, *Exp Appl Acarol* 1999;23(12):929-60
- 71) Sayın F, Dinçer S, Karaer Z, Dumanlı N, Çakmak A, İnci A et al: Status of tick infestation of sheep and goats in Turkey, *Parasitologia* 1997;39(2):145-52, Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L: Türkiye keneleri ve vektörlükleri, "Özcel MA, Daldal N (eds): Parazitoloji'de Artropod Hastalıkları ve Vektörler" kitabında s.363-434, Türk Parasitoloji Derneği Yayın No: 13, İzmir (1997)
- 72) Kuloğlu F., Akata F., Tansel Ö., Gürcan Ş.; Son Altı Yılda Trakya Bölgesindeki Benekli Ateş Grubu Riketsiyoz Olgularının Özellikleri; *Klinik Dergisi* • Cilt 17, Sayı:2 • 2004, s:87-90
- 73) Mete B. Riketsiyozlar ve Tularemi; Türkiyede sık karşılaşılan enfeksiyonlar I; I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Sempozyum Dizisi No: 55 • Ocak 2007; s. 241-266
- 74) Gönül T, Şebnem Ö, Nilden T; Kenelerin biyolojik özellikleri, kene ile bulaşan hastalıklar ve Türkiye'deki epidemiyolojik veriler; *Çocuk Enfeksiyon dergisi* 2008; 3;117-23
- 75) Aydın L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res.* 2007; 101 (Suppl 2): 163-6
- 76) Yasa O, Ergüven M, Karaca Atakan S, Emmungil Ş. Ateş ve döküntü birlikteliğinin ender nedeni: bir riketsiyoz vakası. *Çocuk Derg* 2010; 10: 90-3.
- 77) Payzın S, Akan E. *Rickettsia prowazekii*, *R. mooseri*, *R. conorii*, *R. Burnetti* ve neoriketsiyalara karşı orta ve doğu Anadolu halkının kanlarında artık aglütininler. *Türk Hij Tec Biyol Derg* 1964; 24: 44-62, Vural T, Ergin C, Sayın F. Investigation of *Rickettsia conorii* antibodies in the Antalya area. *Infection* 1998; 26: 170-2.
- 78) Hançerli Törün S., Balcı M.C., Çalışkan B.; *Onbir Yaşında Riketsiya Vakası: Vaka Sunumu*; *J Pediatr Inf* 2011; 5: 141-3
- 79) Gençer S, Özer S, Ak Ö; Riketsiyozlu 19 hastanın değerlendirilmesi; *Klinik kongresi* 2005; XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi; S:253
- 80) Tekin T., Gözalan A., Çöplü N., Yılmaz G., Köksal İ.; Türkiye'nin Karadeniz Bölgesinden seçilmiş merkezlerde Riketsiya seropozitivitesi ve risk

faktörleri; Dicle Tıp Derg / Dicle Med Cilt / Vol 37, No 3, 204–210; Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal Cilt / Vol 37, No 3, 204-210

- 81) Vural T, Ergin Ç, Kurşun A.E. Antalya yöresinde rickettsia conorii antikorlarının araştırılması. Mikrobiyol Bült 1995;29:370-4.
- 82) Marshall G.S, Stout G.G, Jacobs R.F, et al. Antibodies reactive to Rickettsia rickettsii among children living in the Southeast and South Central regions of the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:443-8

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OMP B	Dış membran protein B
OMP A	Dış membran protein A
NAD	Nikotinamid adenin diniklütid
PABA	Para amino benzoik asit
TG	Tifüs grubu
BAG	Benekli ateşi grubu
BOS	Beyin omurilik sıvısı
LAP	Lenfadenopati
KDBA	Kayalık dağlar benekli ateşi
ABA	Akdeniz benekli ateşi
IFA	İmmunfloresan antikor testi
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ETF	Ev -halkı tespit fişi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Riketsiyaların oluşturdukları hastalıklar vektör ve coğrafi dağılımı	14
Tablo 2: Epidemik tifüste klinik bulgular	18
Tablo 3: Akdeniz benekli ateşi tanı kriterleri	26
Tablo 4 : Yaş gruplarının dağılımı	33
Tablo 5: Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri	36
Tablo 6: Riketsiya indirekt immünfloresan antikor (IFA) IgG test sonuçları	43
Tablo 7: Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında test sonuçlarının dağılımı	48
Tablo 8: Çalışmamızın serolojik sonuçları	49

GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 1:Riketsiyaların sınıflaması	12
Grafik 2: Yaş gruplarına göre dağılım oranları	37
Grafik 3: Seropozitif olguların meslek gruplarına göre dağılımı	37
Grafik 4:Olguların eğitim durumları	38
Grafik 5: Seropozitif olguların eğitim durumları	38
Garfik 6: Çalışma popülasyonunun yerleşimyerine göre dağılımları.	39
Grafik 7: Seropozitif olguların yerleşim yerine göre dağılımı	39
Grafik 8: Çalışma popülasyonunun risk değerlendirmesi	40
Grafik 9: Seropozitif olgularda risk faktörleri	40
Grafik 10: Olguların döküntülü hastalık geçirme öyküsü	41
Grafik 11: Hayvan yetiştirme oranları	41
Grafik 12: Seropozitif olgularda hayvan yetiştirme oranları	42
Grafik 13: Av merakı ve avlanma oranları	42

Şekil1: Riketsiya mikroskopik görüntüleri	9
Şekil 2: Riketsiya genetik materyali	10
Şekil 3: Riketsiyada döküntülerin görünümü	18
Şekil 4: Brill-Zinsser hastalığı gelişimi	20
Şekil 5: <i>R.rickettsii</i> 'ye bağlı gelişen cilt lezyonları	24

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Hekimin Açıklaması

Araştırmanın ismi “**mersin ilinde riketsiya seroprevalansı**” dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı diliyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedenini şöyle açıklayabiliriz:mersin ilinde riketsiya yaygınlığının araştırılmasıdır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik bakteriyoloji anabilim dalında gerçekleştirilecek bu araştırmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Ali KAYA veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu araştırmaya alınacaksınız.

Bu araştırmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Araştırmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine araştırmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahibsiniz.

Sağlıklı Gönüllü Denek Beyanı

Sayın Dr. Ali KAYA tarafından Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik bakteriyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda, herhangi bir saatte, Dr.İlker Alakuş 0-324-3374563-1616 numaralı iş telefonundan veya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi enfeksiyon hast.ve klinik bakteriyoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı

reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırmada katılımcı (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Sağlıklı gönüllü denek

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon numarası:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon numarası:

İmza:

Sağlıklı gönüllü denek ile görüşen hekim

Unvanı, adı, soyadı:

Adresi:

Telefon numarası

Arş. Gör. Dr.

Tel:

TOPLANACAK VERİLER

Yaş	
Cins	
Meslek	

Öğrenim durumu

Okur yazar değilim	
Okur yazarım	
İlkokul mezunuyum	
Ortaokul mezunuyum	
Lise mezunuyum	
Üniversite ve üstü mezunuyum	

Yaşadığı yer

Mahalle adı:	
Köy adı:	

	EVET	HAYIR	SIKLIĞI
Tarlada çalışıyor musunuz?			
Hobi bahçeniz var mı?			
Pikniğe gidiyor musunuz?			
Kır yürüyüşü yaparmısınız?			
Kamp kurarmısınız?			
Avlanma,safari zevklerin var mı?			
Hayvan besliyor musunuz?			
Ateşli ve döküntülü hastalık geçirdiniz mi?			

SONUÇ:

Kan riketsiya IgG sonucu	
--------------------------	--

