



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KENE TUTUNMASI YÖNÜNDEN RİSK GRUBU KİŞİLERDE
FRANCISELLA TULARENSIS ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ÖZGEN ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

SİVAS-2018

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KENE TUTUNMASI YÖNÜNDE RİSK GRUBU KİŞİLERDE
FRANCISELLA TULARENSIS ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ÖZGEN ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. TURABİ GÜNEŞ**

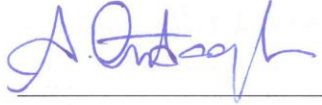
SİVAS-2018

“Kene Tutunması Yönünden Risk Grubu Kişilerde *Francisella tularensis* Antikorlarının Araştırılması adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmasötik Mikrobiyoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Turabi GÜNEŞ
Başkan



Doç. Dr. Aycan
GÜNDOĞDU
Üye



Dr. Öğretim
Üyesi Tutku
TUNÇ
Üye



ONAY

Bu tez çalışması,tarihinde yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyde AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın konusunun belirlenmesi, araştırılması ve tamamlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Turabi Güneş'e, deney çalıőmalarımız sırasında vaktini, bilgi ve tecrübesini bizimle paylaőan Sayın Prof. Dr. Ömer Poyraz'a, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Alim, Sayın Yrd. Doç. Dr Mehmet Ataş ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Tutku Tunç'a ve eğitim ğretim hayatımın tamamında yanımda ve destekçim olan aileme teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

“Bu alıőma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CUBAP) Komisyonu tarafından SHMYO-014 numaralı yüksek lisans tez projesi olarak desteklenmiőtir”. Verdikleri destekten dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CUBAP) birimine teşekkür ederim.

ÖZET

KENE TUTUNMASI YÖNÜNDEN RİSK GRUBU KİŞİLERDE *FRANCISELLA TULARENSIS* ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

Zeynep Özgen ÖZDEMİR

Yüksek Lisans Tezi

Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Turabi GÜNEŞ

2018, 54 sayfa

Tularemi hastalığının etkeni olan *F. tularensis*, farklı türlerdeki hayvanları enfekte edebilen zoonotik bir mikroorganizmadır. İnsanlarda sıklıkla bakterinin inhalasyonu veya kontamine suların sindirim yolu ile vücuda alınması, ya da kene ısırması yolu ile bulaş göstermektedir. Bu çalışmada; kırsal kesimde yaşayan ve kene tutması yönünden farklı risk grubunda olan kişilerde *F. tularensis*'in seroprevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2006 yılında Sivas ve Tokat yöresinde kırsal kesimde yaşayan (risk grubu) 1093 kişiden kan örneği alınmış ve serumlarına ayrılarak -80 °C'de saklanmıştır. Bu çalışmada, 1093 serum içerisinde rastgele seçilen 360 serum örneği çalışmaya alınmış ve kene ile temas şekillerine göre 4 grup oluşturulmuştur. Çalışmada, kontrol grubu olarak ise yine 2006 yılında şehirde yaşayan kişilerden alınan 90 serum örneği kullanılmıştır. Risk ve Kontrol grubu serumlarında ELISA yöntemi ile *F. tularensis*-IgG antikorları araştırılmıştır.

Çalışma sonucunda, risk grubundan 360 serumun %7,5'inde, kontrol grubunda ise 90 serumun %1,1'inde *F. tularensis*'e karşı antikor pozitifliği saptanmıştır ($p=0,025$). Kene ile temas şekillerine göre 4 grup incelendiğinde; 1-kene tarafından ısırılan 90 kişinin % 4,4'ünde, 2-yalnızca hayvanlardan kene temizleyen 90 kişinin % 5,6'sında, 3-hem kene tarafından ısırılan, hem de hayvanlardan kene temizleyen 90 kişinin % 11,1'inde, 4-kırsal kesimde yaşadığı halde kene temas öyküsü olmayan 90 kişinin ise % 8,9'unda *F. tularensis* seropozitifliği saptanmıştır ($p=0,303$). Kırsal kesimde yaşayan insanlardaki *F. tularensis* seroprevalansı, daha fazla yağışın görüldüğü Tokat yöresinde % 9,36 iken, Sivas yöresinde % 4,0 oranında tespit edilmiştir ($p=0,047$).

Bulgularımız, araştırmamızın yapıldığı tarihlerde Sivas ve Tokat yörelerindeki kene ısırığı olgularının *F. tularensis*'in insanlara bulaştırılmasında önemli bir etkisi olmamasına

rağmen, bu yörelerde tularemi vakalarının yaygın olarak görülebileceğini ortaya koymuştur. Farklı klinik tablolar gösterebilen bu hastalığın tanısı, tedavisi ve kontrolü için yetkililerin dikkatlerinin bu yöne çekilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Francisella tularensis*, Risk grupları, Kene ısırığı, ELISA



ABSTRACT

INVESTIGATION OF *FRANCISELLA TULARENSIS* ANTIBODIES IN PEOPLE THAT AT RISK IN TERMS OF TO TICK BITE

Zeynep Özgen ÖZDEMİR

Master of Science. Thesis

Pharmaceutical Microbiology Department

Supervisor: Associate Professor Dr. Turabi GÜNEŞ,

2018, 54 pages

F. tularensis, which causing Tularemia, is a zoonotic microorganism that can infect animals in different species. In humans, bacterial inhalation or contaminating water is ingested by the digestive tract as well as transmitted by tick bite. In this study, it was aimed to determine the seroprevalence of *F. tularensis* in people living in rural areas and in different risk groups due to tick retention.

Blood samples were collected from 1093 people living in rural areas (risk group) in Sivas and Tokat regions in 2006 and stored at -80°C after separation into serum. In this study, 360 serum samples randomly selected from 1093 sera were taken into study and 4 groups were formed according to the contact form with tick. In the study, 90 serum samples taken from people living in the city in 2006 were used as the control group. *F. tularensis*-IgG antibodies were investigated in serum of Risk and Control group by ELISA method.

As a result, antibody positivity against *F. tularensis* was found in 7.5% of 360 sera from the risk group and 1.1% of 90 sera from the control group ($p= 0.025$). When 4 groups are examined according to the contact forms with ticks; 1- In 4.4% of the 90 people who were bitten by ticks, 2- In 5,6% of the 90 people who cleaned the animal's ticks, 3- In 11,1% of the 90 people who were both bitten by ticks and cleared ticks from animals, 4- *F. tularensis* seropositivity was found in 8,9% of 90 people who did not have contact with ticks in rural areas ($p= 0,303$). The seroprevalence of *F. tularensis* in rural areas was found to be 9.36% in Tokat region where more rainfall was observed and this ratio was found to be 4.0% in Sivas region ($p= 0.047$).

Our findings have revealed that tularemia cases can be seen in these regions even though tick bite cases in Sivas and Tokat regions are not an important influence on the transmission of *F. tularensis* to humans on the dates of our research. The attention of the authorities for the diagnosis, treatment and control of this disease, which can display different clinical tables, should be taken in this direction.

Key words: *Francisella tularensis*, Risk groups, Tick bite, ELISA



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrobiyolojik Özellikler	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez ve Patoloji	8
2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.5. Tedavi	14
2.6. Korunma ve Kontrol	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Kullanılan Malzemeler	18
3.2. Deneylerin Çalışılması	18
3.3. İstatistik	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	25
6. KAYNAKÇA	32
EKLER	37
ÖZGEÇMİŞ	39

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Risk Kategorilerinde <i>F. tularensis</i> antikor bulguları.....	22
Tablo 2: Risk ve kontrol gruplarında yaş gruplarına göre <i>F. tularensis</i> antikor pozitiflikleri dağılımı.....	23
Tablo 3: <i>F. tularensis</i> seronegatif ve seropozitif örneklerde <i>B. abortus</i> pozitif antikor bulguları.....	24



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1: *F. tularensis* ve *B. abortus* ELISA IgG absorbans değerleri24



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 1:** Doğada *Francisella tularensis* bakterisinin yaşam döngüsü (Ulu Kılıç ve Doğanay, 2013).....4
- Şekil 2:** Dünya üzerinde tulareminin endemik olarak görüldüğü bölgeler (koyu renkli alanlar) (Ellis ve Ark., 2002).....6



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. Ülseroglandüler Tularemi (A) ve Orofarengeal Tularemi (B) (WHO, 2007)..... 12



KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ

µm	Mikrometre
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre
°C	Santigrat derece
mg	Miligram
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
LPS	Lipopolisakkarit
IgA	Immun Globulin A
IgM	Immun Globulin M
IgG	Immun Globulin G
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Food and Drug Administration
CCHF	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
CCHFV	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

F. tularensis, spor oluşturmeyen, hareketsiz, pleomorfik, aerobik, kokobasil forma sahip oldukça bulaşıcı bir mikroorganizmadır (Feldman ve Ark., 2001; Ellis ve Ark.,2002; Gürcan, 2007; Arslanyılmaz ve Ark., 2014). *F. tularensis*'in etkeni olduğu Tularemi hastalığı, Dünya üzerinde 30°-71° kuzey enlemleri arasında görülen zoonotik bir hastalıktır (Mörner, 1992; Ellis ve Ark, 2002; Kılıç, 2010).

Doğada *F. tularensis*'in 4 alt türü bulunur. Bu türler; *F. tularensis subsp. tularensis* (Tip A), *F. tularensis subsp. holarctica* (tip B), *F. tularensis subsp. novicida* ve *F. tularensis subsp. mediasiatica*'dır (Ellis ve Ark., 2002). *F. tularensis* 'in alt türlerinin Dünya üzerinde buldukları konumlar farklılık göstermektedir (Oyston, 2008). Epidemiyolojik olarak en yaygın ve klinik açıdan en önemli alt türler; alt tür *tularensis* ve alt tür *holarctica*'dır (Ellis ve Ark., 2002). Bu iki alt tür arasından daha yüksek virülansa sahip olan tip A, kene gibi vektörler ve enfekte hayvanlar ile bulaşmaktadır. Tip B ise Kuzey yarım kürede hafif-orta şiddette enfeksiyona yol açan türdür ve su kaynaklarından bulaş göstermektedir. Virülansı daha yüksek olan *F. tularensis*, doğada oldukça yaygındır. *F. tularensis*'in doğal rezervuarlarını çoğunlukla küçük memeli türleri oluşturmaktadır (Sjöstedt, 2007; Kılıç ve Ark., 2011).

F. tularensis insanlara, enfeksiyon taşıyan hayvanlar, enfeksiyöz doku ve vücut sıvılarıyla temas, arthropod ısırığı, etken ile kontamine olmuş suların tüketimi ve enfeksiyon yapabilme yeteneğine sahip olan aerosollerin solunması yolu ile bulaşır (Ellis ve Ark., 2002; Yeşilyurt ve Ark, 2011; Kılıç ve Ark., 2011). *F. tularensis*'in kene ısırığı yolu ile bulaş genellikle sporadik gerçekleşir. Kenelerden *Dermacentor* cinsine ait türler vektör olarak işlev görmektedir. Özellikle *Dermacentor variabilis* *F. tularensis*'in temel vektörüdür. *Dermacentor* türlerinden başka, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* cinsine ait kene türleri de etkenin doğada devamlılığını sürdürmesinde rol oynarlar (Gürcan, 2007; Yahyaoğlu ve Ark., 2016).

Sulardan kaynaklanan bulaşarlarda *F. tularensis*'in bir amip türü olan *Acanthamoeba castellanii* içinde yaşamını devam ettirebilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca *F. tularensis*, su, toprak, hayvan atıklarında uzun süre canlılığını koruyabilir (Abd ve Ark., 2003; Kılıç ve Ark., 2011).

Tularemi enfeksiyonunun organizmada inkübasyon süresi ortalama 1-21 gün aralığında değişkenlik gösterebilir. Enfeksiyonun semptomatik belirtileri hastalığın tipine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Gürcan, 2007; Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

Tularemi enfeksiyonunun endemik olduğu Kuzey Amerika, İskandinavya ve Japonya gibi ülkelerde bulaş yoğun olarak enfekte hayvanlar ve kene ile temas yolu ile gerçekleşirken, Türkiye’de daha çok kontamine suların tüketimiyle gerçekleşmektedir (Sjöstedt, 2007; Kılıç, 2010).

Ülkemizde Tokat ve Sivas yöreleri özellikle kene kaynaklı zoonozların yaygın olarak görüldüğü coğrafik alanlardır. Bu şehirlerin kırsal kesiminde yaşayan insanlarda kene kaynaklı bir enfeksiyon olan Kırım-KONGO kanamalı ateşi önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Kene kaynaklı bir diğer enfeksiyona sebep olan *F. tularensis*’in de bu bölgede özellikle kırsal kesimde yaşayan kişilerde sağlık sorunu oluşturması muhtemeldir (Elaldı, 2004; Güneş ve Ark., 2012).

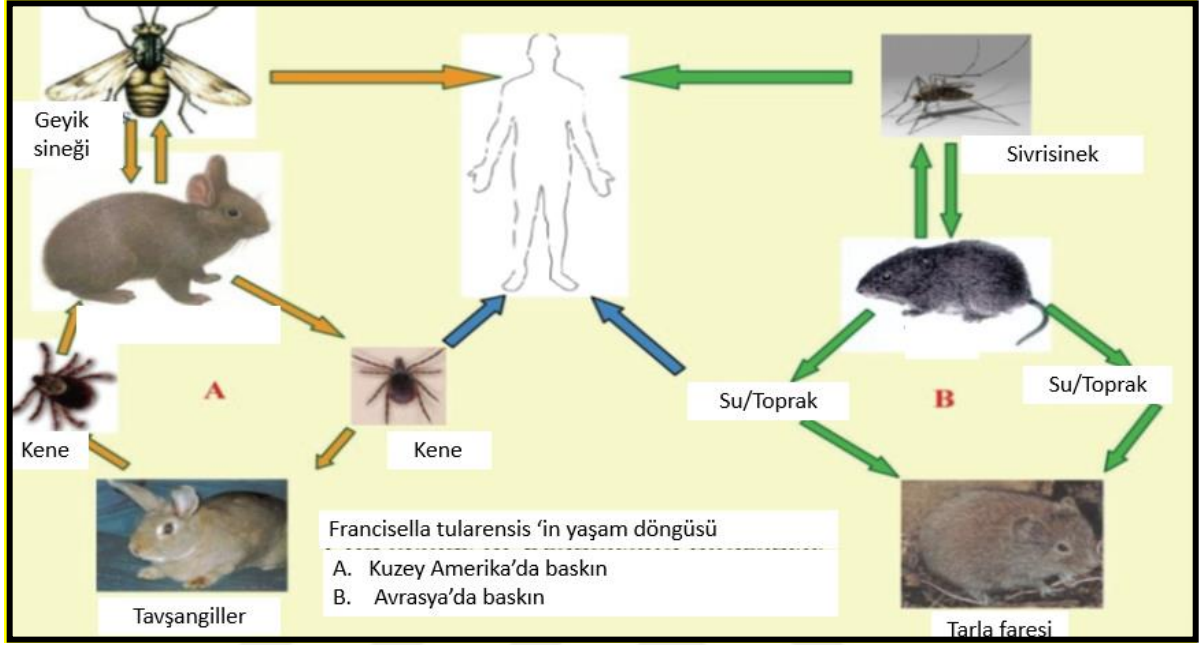
Bu çalışmada, ekonomisi büyük oranda tarım ve hayvancılığa dayalı olan Tokat ve Sivas’ta farklı risk gruplarında alınan kan serumlarında ELISA testiyle *F. tularensis*’e karşı gelişmiş olan IgG antikorları incelenerek, farklı risk grupları arasında bulunan *F. tularensis* antikor pozitifliği bakımından farklılık olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, elde edilen bulgularla hastalığın bölgesel seroprevelansının belirlenmesi, sağlık kuruluşları ve hekimlerin yönlendirilmesi ve ileride yapılacak benzer çalışmalara kaynak oluşturulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyolojik Özellikler

F. tularensis, *Francisellaceae* familyasının bir üyesi olup, gram negatif hücre duvarına sahip, hareket etme yeteneği bulunmayan, katalaz pozitif, sporsuz, aerobik, kokobasil morfolojiye sahip bir mikroorganizmadır. Boyutları 0,2x0,7 µm arasında değişiklik gösterir. Gram boyama yöntemi ile soluk boyanırlar. Kutupsal boyanması sayesinde giemsa ve karbol fuksin ile kolay boyanabilen bir bakteridir. Boyama sonucu gram negatif kısa baciller ve kokoid formlar halinde görünür. Üremeleri için besiyerlerinde sistein, glikoz gibi zenginleştirici maddeler bulunması gereklidir. Besiyerinde üremeleri 2 ila 7 gün içerisinde gerçekleşmektedir. Koloni formları S veya R olabilmektedir. Zenginleştirilmiş besiyerlerinin dışında embriyonlu yumurta kesesi ve koriyo allantoyik zarda kolayca üreyebilir. 10°C ye kadar soğuk ortamlarda aylarca canlı kalabiliyorken, 55°-60° sıcaklıklara, güneş ışığına ve antiseptiklere karşı dayanıksızdır (Ellis ve Ark., 2002; Gürcan, 2007; Oyston, 2008; Bilgehan, 2009). İstemli hücre içi mikroorganizma olduğundan makrofaj, hepatosit ve endotelial hücrelerde de çoğalabilmektedirler (Ellis ve Ark., 2002; Kılıç, 2011). Türkiye’de bulaşın sıklıkla görüldüğü su kaynakları, etkenin çoğalması ve yayılımı için uygun ortamlardır; zira klorlanmış sularda canlılığını sürdüremez. (Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

F. tularensis ‘in doğal rezervi kemirgen türleri iken en önemli vektörleri keneler olup, kene dışında başka artropodlar da vektör olarak işlev görebilirler. Kene türlerinden bazıları, etkeni vücudunda yaşamları boyunca taşıyarak rezervuar olarak da işlev görmektedirler. Bu kene türlerinden birçoğuna Sivas ve Tokat yörelerinde sıklıkla rastlanmaktadır (Güneş ve Ark., 2012). İçerisinde kuşlar, balıklar, memeliler ve atropodların da olduğu yaklaşık 250 kadar canlı türü *F. tularensis* ile enfekte olabilmekte ve bu oran nispeten kemiricilerde daha sık görülmektedir. *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* ve *Ixodes ricinus* türü keneler *F. tularensis*’in temel vektörleri olarak görev yaparlar. Bu kene türlerinin bağırsaklarında, dokularında ve de hemolenflerinde *F. tularensis* bulunabilmektedir (Bryant ve Ark., 2000; Güneş ve Ark., 2012). Tularemili çoğu olguda etkenin bulaşından sonra hasta vücudunda gelişen IgG, IgA ve IgM antikorları aynı zamanda oluşur (Gürcan, 2007) ve *F. tularensis* IgG antikorları serumlarda 8-10 yıl kadar düşük titrelerde pozitif olarak kalır (Tarnvrik, 2003; Kılıç ve Ark., 2011).



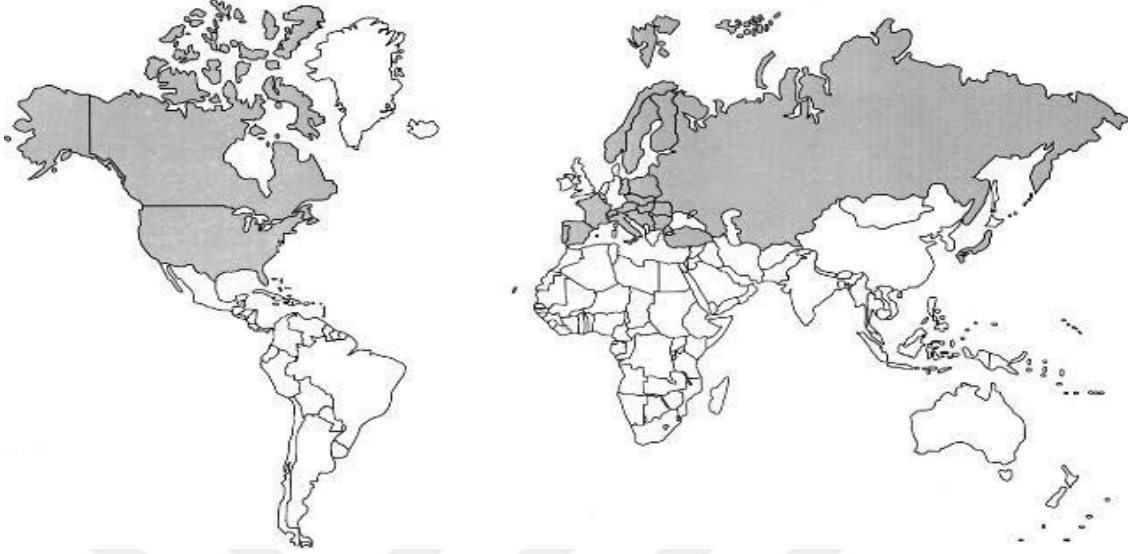
Şekil 1: Doğada *Francisella tularensis* bakterisinin yaşam döngüsü (Ulu Kılıç ve Doğanay, 2013)

F. tularensis'in etkeni olduğu tularemi, insan ve bazı hayvan türlerinde gözlenen bir zoonozdur. Tularemi, Güney yarım kürede nadiren tanımlanmış olup, 30° ve 70° enlemleri arasında endemik bir hastalıktır (Kılıç, 2010). *F. tularensis*' in insanlara bulaşı, bütünlüğü bozulmuş deriden enfeksiyöz nitelikteki kan ve vücut sıvılarının teması, artropodlar tarafından doğrudan ısırılma, klorlanmamış enfekte suların tüketilmesi ve enfektif aerosollerin solunması ile oluşmaktadır. *F. tularensis*'in bulaş yolları coğrafyalar arasında farklılıklar göstermektedir İnsandan insana bulaşı kaydedilmemiştir (Sjöstedt, 2007).

2.2. Epidemiyoloji

F. tularensis 'in etkeni olduğu tularemi enfeksiyonu, Dünya üzerinde nadiren güney yarım kürede görülürken, kuzey yarım kürede yaygın, endemik bir zoonozdur (Kılıç, 2010; WHO, 2007; Yahyaoğlu ve Ark., 2016). Tularemi, "Francis hastalığı, Ohara hastalığı, tavşan ateşi, at sineği ateşi, geyik ateşi, Sibiryula ülseri ve avcı hastalığı" gibi farklı isimlerle de anılmaktadır. Sıklıkla sporadik olgular şeklinde görülürken, nadiren salgınlar da ortaya çıkabilmektedir (Mörner, 1992; Ellis ve Ark., 2002; Arslanyılmaz, 2014).

Dünya genelinde tularemi enfeksiyonu kayıtları uzun bir geçmişe dayanır. 18. Yüzyılda yazılmış bir tıp tarihi raporunda tavşanlarla bulaşan “Yato byo” isimli bir hastalık kaydedilmiştir (Hong, 2013). Tarihte *F. tularensis*’i tanımlayan ve epidemiyolojisini araştıran ilk kişi Edwars Francis’dir (Sjöstedt, 2007). Tularemi enfeksiyonu, bilhassa Orta Avrupa ve Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Çin, Japonya, Rusya Federasyonu, Kazakistan, Türkmenistan, İnan, Gürcistan, Finlandiya, İsveç ölkelerinde görölmektedir. Portekiz, İspanya, İsveç ve Kosova Eyaleti’nde yüzlerce vakadan oluşan salgınlar raporlanmıştır. ABD’de de gerçekteşen en büyük Tularemi salgını, 1939’da 2291 kişinin etkilendiği salgın olmuşur. 1950’de yıllık 900, 1990-2000 yıllarına dek yılda yaklaşık 120 vaka 2001-2010 yılları arasındaise toplam 1208 vaka bildirilmiştir (Feldman ve Ark., 2001; Ellis ve Ark., 2002; Sjöstedt, 2007; Nelson, 2013; Gürcan, 2014). İsveç’te 1966 yılında meydana gelen bir salgın sırasında, 600’den fazla kişinin etkilendiği tularemi vakası bildirilmiştir (Zargar ve Ark., 2015). 1940’larda Soyvetler Birliği’nde 100.000 den fazla kişinin etkilendiği bir salgın meydana gelmiştir. 1945’ten sonra Doğu Avrupa ve Rusya’da enfeksiyonun prevalansında artış gözlenmiştir. 1950’de gerçekteşen Almanya’daki salgından sonra Çek Cumhuriyeti, Fransa, İsveç gibi ölkelerde de çok sayıda vaka bildirimini olmuştur (Petersen ve Ark., 2005). Bulgaristan’da ilk 4 tularemi vakası 1963’te kaydedilmiştir ve 1997-2005 arasında meydana gelen salgınlarda toplam 285 vaka bildirilmiştir (Kantardjiev ve Ark., 2006). Gürcistan’da 1960-1979 yıllarında, toplamda 177 tularemi olgusu kaydedilmiştir (López ve Ark., 1982).



Şekil 2: Dünya üzerinde tulareminin endemik olarak görüldüğü bölgeler (koyu renkli alanlar) (Ellis ve Ark., 2002).

Tularemi enfeksiyonunun bulaş yolları coğrafyalara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da; tavşan gibi kemiriciler, kene ve sivrisinek gibi artropodlar ile, İskandinavya ülkelerinde sivrisinek, Avrupa ve Asya ülkelerinde tavşan, fare, sığan, kontamine su, Japonya'da tavşan avı ve sincaplarla, İsveç'te tarla faresi ve su, Türkiye'de ise yoğun olarak kontamine su ve keneler yoluyla bulaşmaktadır (Kılıç ve Ark., 2011; Dikici ve Ark., 2012; Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

Literatürde tularemi enfeksiyonunun insandan insana geçişine dair kanıt bulunmamakla birlikte (Sjöstedt, 2007), insanlara bulaşında çeşitli memeli rezervuarları ve vektör işlevi gören eklembacaklı türleri rol oynamaktadır. İnsanlarda görülen salgınlar, vahşi hayvanlarda görülen salgınlarla bağlantılıdır; örneğin, İsveç'te tarla fareleri ve yaban tavşanlarında görülen salgınlar ile insanlardaki tularemi vakaları arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (Ellis ve Ark., 2002). *F. tularensis subsp. tularensis* alt türünün bulaşı, tavşanlar, keneler ve koyunlar yoluyla gerçekleşir. *F. tularensis* alt türü olan *holarctica*, genellikle akarsular, havuzlar, göller ve nehirler gibi su kaynaklarından izole edilir. Kuzey Amerika ve İskandinavya'da yaban sığanı ve kunduzlar bu bakterinin su ile ilişkisini sürdürmede rol oynayabilirler (WHO, 2007).

F. tularensis temel olarak sincaplar, tavşanlar, karasal ve sucul memeliler tarafından çevrede muhafaza edilmektedir (Ellis ve Ark., 2002). *F. tularensis*'in temel vektörleri keneler olup, rezervuarları ise kemirgen türleri, kontamine olmuş su kaynakları ve enfeksiyöz aerosoller gibi çevresel etkenlerdir. *F. tularensis*'in memeli konakçalarına bulaşında çok sayıda eklembacaklı türü görev almaktadır. ABD'de kene en önemli vektörler olarak kabul edilmektedir. *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* cinsi keneler etkenin dağılımında önemli bir role sahiptir (Hopla, 1955; Ellis ve Ark., 2002; Gürcan, 2007; Telford ve Ark., 2011). Utah, Nevada ve Kaliforniya'daki en yaygın vektörler ise sineklerdir. Eski Sovyetler Birliği'nde ise etkenin, sivrisinekler ve keneler (*Ixodes spp.*), su sıçanları ve kunduzlar tarafından bulaştığı gösterilirken (Mörner, 1992), kenelerde prevelansın düşük olduğu görülmüştür. 1960 ve 1964 yılları arasında eski Sovyetler Birliği'nde bakterinin yayılışı hem sivrisineklerle hem de *Ixodidae* ailesinden sert kene türleri ile gerçekleşmektedir (Ellis ve Ark., 2002). Orta Avrupa'da ise, en önemli vektörler *Dermacentor reticulatus* ve *Ixodes ricinus* keneleridir. Avusturya ve Çek Cumhuriyeti'ndeki *D. reticulatus* kenelerinin % 2,1 - % 2,8'i *F. tularensis* taşımaktadır (Hubalek ve Ark., 1997; Ellis ve Ark., 2002). Finlandiya ve İsveç'teki veriler sivrisineklerin de vektör olarak işlevini desteklemektedir. Eski Sovyetler Birliği'nden ve ABD'den yapılan araştırmalar *Tabanidae* familyasındaki sineklerin *F. tularensis* için vektörler görevi görebileceği belirtilmiştir. Bu sinekler Dünya üzerinde hemen her bölgede bulunmaktadır (Sjöstedt, 2007). Tularemi salgınları, tavşanlarda, kunduzlarda, misk sıçanlarında tespit edilmiştir (Mörner, 1992). Memeliler bakteriyi vücudunda uzun süre barındırabildikleri halde *F. tularensis*'in ağırlıklı olarak çevresel etmenler (su kaynakları, kontamine atıklar) tarafından yayıldığı düşünülmektedir (WHO,2007; Sjöstedt, 2007). Tulareminin insanlara ve memeli hayvanlara yayılmasında yabani hayvan türleri görev yapmaktadır (WHO, 2007). Tulareminin endemik olduğu bölgelerde *F. tularensis* antikorları kunduz, misk sıçanı, tarla faresi gibi kemirgenlerin serumlarında sıklıkla bulunmaktadır. Bu canlı türleri bakterilerin taşınmasında oldukça önemlidir (Mörner, 1992; Ellis ve Ark., 2002). Eski Sovyetler Birliği'ndeki yapılan çalışmalar da farelerin, *F. tularensis*'in insanlara transmisyonunda temel kaynak olduğunu gösterir. Tularemi enfeksiyonunun bulaş modelleri de zamanla farklılaşabilir. Önceleri Kanada'da tavşanlarla temas tularemi bulaşının en yaygın yoluyken, daha sonra bulaşlarda misk sıçanı daha önemli hale gelmiştir (Martin ve Ark., 1982). *F. tularensis* 'in yayılımında

diğer bir faktör ise çevresel taşıyıcılarıdır. Ahırlarda depolanan saman, enfektif hayvan dışkısı ve kontamine aerosollerin inhalasyonla alınması *F. tularensis*'in diğer çevresel bulaş tipidir. ABD'de kaydedilen iki ölümcül tularemi vakası, çim biçme sırasında ve bir tavuktan enfekte aerosol oluşumunun solunması ile ortaya çıkmıştır (Feldman ve Ark., 2001).

Ülkemizde tularemi salgınlar yoğun olarak su kaynaklarından, kemirgenlerden ve kene gibi eklembacaklı ısırığından gerçekleştiğinden vakalar yoğun olarak kırsal bölgelerde görülmektedir (Gürcan, 2014). Avcılar, veteriner hekimler, çobanlar, aşçılar, kürkçüler, ev hanımları, çiftçiler ve çalışma koşulları sebebi ile laboratuvar personelleri risk grubunu oluşturmaktadır (Ellis ve Ark., 2002; Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

Ülkemizde Tularemi ilk defa 1936 senesinde kaydedilmiştir. Salgın Trakya'da kaydedilmiş ve toplamda 150 kişiyi etkilemiştir. İkinci salgın ise 1945 yılında Lüleburgaz'da meydana gelmiştir. Trakya ve Lüleburgaz salgınlarından toplam 168 kişi etkilenmiştir (Gürcan, 2007; Gürcan, 2014). Türkiye'deki en büyük tularemi salgını 1953'te gerçekleşen Antalya salgınıdır. Antalya salgınında ise 200 kişi enfeksiyona yakalanmıştır. Bursa'da meydana gelen 1988-2004 yılları arasındaki salgında ise 372 hastaya tularemi tanısı koyulmuştur. Ardından 2005 yılında 70 kişinin etkilendiği bir salgın raporlanmıştır (Gürcan, 2014). Türkiye'de kaydedilen diğer tularemi vakaları ise 1999-2000 yılları arasında Samsun'da 49, 2000'de Sinop'ta 40 ve Balıkesir'de 126 olgu kaydedilmiştir. 2004-2005 yıllarında Zonguldak, Bartın ve Kastamonu'dan 61 olgu, 2005'te Kocaeli-Gölcük'te 250 olgu, 2005-2010 yılları arasında Tokat'ta 23 ve 2009-2010 yılları arasında ise Sivas'ta 29 kişinin etkilendiği salgınlardır (Kader ve Ark., 2012; Gürcan, 2004; Karadenizli ve Ark., 2005; Kılıç, 2010).

2005 yılı verilerine göre ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından rapor edilen 431 onaylanmış olgu bulunmaktadır. Günümüzde ise tularemi enfeksiyonu Marmara ve Karadeniz Bölgeleri başta olmak üzere tüm bölgelerde gözlemlenmektedir. Tularemi, 2005 yılından itibaren Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi'nde C-Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Listesinde yer almaktadır (Gürcan, 2007).

2.3. Patogenez ve Patoloji

F. tularensis'in alt türlerinden *F. tularensis*, *F. holarctica*, *F. mediastica* insanlarda enfeksiyonlara yol açmaktadır. Alt türlerden *F. tularensis* ve *F. holarctica* kaynaklı

enfeksiyonlar daha sık gözlenmektedir. *F. tularensis* 'in virülansı diğer alt türlere göre daha yüksektir, hastalık daha ağır seyreder ve ölüm oranı fazladır (Sjöstedt, 2007; Erbay ve Ark., 2012). Bu alt türün klinik tablosu ülseroglandüler formdur. *F. tularensis* subsp. *holarctica* ise orofarengal formda olup, mortalite oranı düşüktür (Gürcan ve Ark., 2004; Gürcan ve Ark., 2006). Hastalığın şiddetini bakterinin virülansı, konağa giriş yolu, inokulum sayısı ve enfekte organizmanın bağışıklığı etkiler. Enfeksiyonun gelişimi için 10 CFU'dan daha az bakteri yeterli olmakla birlikte, etkenin enfeksiyon oluşturabilen dozu konağa giriş yerine ve bulaş şekline bağlı olarak farklı olabilmektedir (Ellis ve Ark., 2002; Kılıç, 2010). Hastalığın inkübasyonu ortalama 3-5 gün sürer (WHO, 2007). Enfeksiyon hafif seyirli veya asemptomatik ilerleyebilir. Hızlı ilerleyen ölümcül reaksiyonlar da görülebilmektedir (Helvacı ve Ark., 2000).

F. tularensis, konağa giriş için bütünlüğü bozulmuş deri, mukoz membran yüzeyleri, konjonktiva, gastrointestinal sistem ve solunum sistemini kullanır. Etkenin konağa giriş yoluna bağlı olarak ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, gastrointestinal, pnömonik ve tifoidal olmak üzere tulareminin farklı klinik formları bulunmaktadır. Ülseroglandüler klinik form hastalığın Dünya üzerinde %45-80 oranıyla en yaygın görülen enfeksiyon tablosudur (Kader ve Ark., 2012). Ülkemizde ise en sık görülen klinik tablosu orofarengal formdur (Ulu Kılıç ve Ark, 2011). Enfekte bir vektörün ısırması veya enfekte hayvanla doğrudan temas sonucu deriden inokülasyon ile ülseroglandüler tularemi tablosu gözlenir. Enfeksiyon bölgesinde ülserli papüler bir lezyon göstermektedir. Ülserli tablo göstermeyen formu ise glandüler tularemidir. Daha az sıklıkla gerçekleşen klinik seyri oküloglandüler formdur. Oküloglandüler tablo, konjonktiva yolu ile enfeksiyon meydana getirir. Enfekte gıdaların vücuda alınması ise orofaringeal veya gastrointestinal tularemi ile sonuçlanır. Etkenin vücuda solunum ile alınması sonucu pnömoidal tularemi gözlenir. Tifoidal tip klinik tabloda mikroorganizmanın giriş yeri saptanamaz ve lenfadenopatiler vücutta belirli bir yerleşim yeri göstermediğinden tanısı zordur (Oyston, 2008; Karabay ve Öğütlü, 2014). Klinik tabloların tamamı ani yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrılarıyla karakterizedir. Tulareminin herhangi bir formu organlarda lezyonlar ile ayırt edilen sistemik enfeksiyon oluşturabilir. Ülkemizdeki olguların çoğu hafif seyirli orofaringeal olgulardır (WHO, 2007; Sjöstedt, 2007; Kılıç, 2010).

Keneler ve diğer arthropod ısırıkları ile oluşan ülseroglandüler tabloda, hastalık, *F. tularensis* in deriden inoküle oluşundan ortalama 3-5 gün sonra bölgesel olarak çoğalması ile başlar. Deriden bulaş gösteren ve bölünme gerçekleştiren etkenin oluşturduğu papül, 2-4 gün içinde ülser halini almaya başlar ve lenf bezlerine yayılarak lenfoid dokularda hızla çoğalma gösterir. Dokuda gerçekleşen ilk inflamatuvar yanıtla beraber çok sayıda polimorf nüveli lökosit ve makrofajlar lezyonun olduğu bölgeye gelir. Epiteloid hücreler, dev hücreler ve lenfositler de inflamasyona katılır. Sonuç olarak lenf bezinde veya enfeksiyonun yerleştiği dokularda nekroz oluşumu gözlenir. Bu nekrozun bir süre sonra granümatöz bir form oluşturması sonucu granülomlar oluşur. Enfeksiyon sırasında granümatöz ve süpüratif lenfadenit oluşumuyla, sıklıkla tüberküloz ve diğer granümatöz iltihaba sebep olan hastalıklarla karıştırılabileceğinden ayırıcı tanısının yapılması zorunludur. Lenf bezlerinde gerçekleşen üreme faaliyetinden sonra lenf sistemi ve kan dolaşımı yoluyla bütün vücuda yayılım gerçekleştirir. Yayılım sonucu *F. tularensis*'in kana geçişi gerçekleştiğinden izolasyonu bu dönemde yapılabilir. Bakteri nekroz bölgesinde sürekli mevcuttur ancak boyama yöntemleri ile görünür hale getirilmesi zordur. Giemsa gibi özel boyama teknikleri kullanılarak görünür hale gelebilir. Başlıca tutulum gösterdiği organlar böbrek, karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliği dokusudur. Bakteri dokularda uzun süre kalabilir ve bu sebeple hastalığın tekrarlamasına neden olmaktadır (Ellis ve Ark., 2002; Sjöstedt, 2007; Kılıç ve Ark., 2011).

Konakta *F. tularensis*'e karşı hem hümmoral hem de hüccresel bağışık yanıt gelişir. Tularemi olguların büyük çoğunluğunda IgG, IgA ve IgM antikorları aynı zamanda oluşur (Gürcan, 2007). Etkene karşı oluşan antikorlar, semptomların başlamasından itibaren 6-10 gün içinde serumda görülür ve 4-7 hafta içinde en üst değere çıkar. Antikor yanıtı oluşumu olguların büyük bir kısmında temastan iki hafta sonra gözlenirken, bazılarında ise 3-4. haftalarda tespit edilebilecek değere ulaşmaktadır (Tarnvik, 2003). *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorlar (IgG, IgA, IgM) mikroaglutinasyon ve ELISA gibi yöntemler ile kolaylıkla tespit edilebilir. Bu yöntemlerden mikroaglutinasyon testi ile esas olarak IgM antikorları tespit edilebilirken, oransal olarak daha az olsa da IgG ve IgA antikorları da saptanabilmektedir. ELISA testi ile ise her üç antikorun da tespiti yapılabilmektedir (Ellis ve Ark., 2002; Sjöstedt, 2007; Gürcan,2007). İster semptomatik, isterse asemptomatik olsun, *F.*

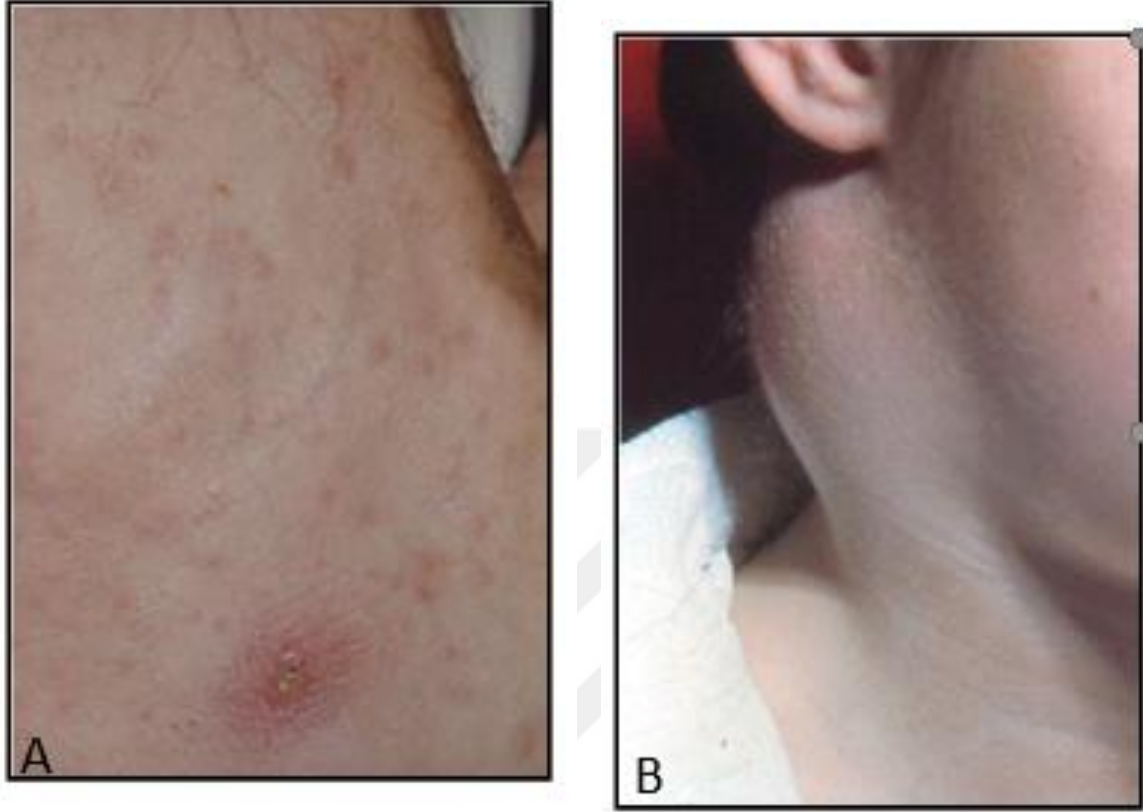
tularensis 'e karşı gelişen IgG antikorları düşük titrelerde bile olsa hasta serumları içerisinde 10 yıla kadar saptanabilecek düzeyde bulunabilmektedir (Tarnvik, 2007).

Enfeksiyonun 14-21. günleri arasında *F. tularensis* 'e karşı gelişen antikorlar enfeksiyonu tek başına engellemek için yeterli değildir. İyileşme sağlanabilmesi için hücresel bağışıklığa ihtiyaç vardır. Hücresel bağışıklık, enfeksiyonun tekrarını önlemede temel rol oynamaktadır (Ustaçelebi, 1999; WHO, 2007).

2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ülkemizde tularemi yaygın olmayan bir enfeksiyondur ve başlangıç semptomları birçok hastalığıdaki belirtilerle benzerlikler göstermektedir. Erken dönemde tanısı tularemiye has özel bir laboratuvar bulgusu olmaması sebebi ile zordur. Bu yüzden enfeksiyonun değerlendirilmesinde ayırıcı tanının yapılması zorunludur (Ellis ve Ark., 2002).

Tulareminin ayırıcı tanısı yapılırken değerlendirilmesi gereken enfeksiyonlar arasında sarkoidoz, kolajenozlar gibi enfeksiyöz olmayan nedenler ve streptokoksik tonsillit, tüberküloz, difteri, enfeksiyöz mononükleoz, toksoplazmoz, Lyme hastalığı, riketsiyal ve fungal enfeksiyonlar, lösemi ve lenfoma gibi hastalıklar yer alır. Ülkemizde tulareminin sıklıkla görüldüğü klinik tablo orofarengeal formdur (Gürcan, 2007). Orofarengeal tularemi semptomlarını ani yüksek ateş ve boğaz ağrısı şeklinde gösterir. Enfeksiyonun ilerlemesi ile lenfadenopati bulguları da bu klinik tabloya dahil olur. Ülkemizde tüberküloz endemik bir hastalık olduğundan ve klinik seyri lenfadenite benzer semptomlar gösterdiğinden tularemi ile tüberküloz tanısı birbirine karıştırılabilmektedir. Kütanöz ülser ve lenfadenopati gösteren ülseroglandüler ve glandüler formdaki tulareminin ayırıcı tanısında ise piyojenik bakteriyel enfeksiyon, lenfogranüloma venereum, tüberküloz, nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonları, sporotrikozis, şarbon ve veba gibi çeşitli enfeksiyonlar değerlendirilmelidir. Serolojik araştırmalar, mikroskopik yöntem ve kültürle bu hastalıkların ve tulareminin tanısı tam doğru olarak yapılabilir (Çelebi, 2006; Gürcan, 2007).



Resim 1. Ülseroglandüler Tularemi (A) ve Orofarengeal Tularemi (B) (WHO, 2007)

Enfeksiyonun doğru tanımlanması için hastanın meslek grubu, doğa ile bağlantılı aktiviteleri, hayvanlarla temasının bulunup bulunmayışı ve kene ısırığı öyküsü olup olmadığı gibi ipuçları önemlidir. Tulareminin endemik olduğu bölgelerde şüpheli bir durum söz konusu olduğunda semptomlar arası benzerlik hastalığın teşhisine yönelik fikir sağlamaktadır. Hastalığın tanı ve teşhisinde gerçekleşen yanlışlar sebebi ile tedavi uygulamaları yarar sağlayamamaktadır (Gürcan, 2007).

F. tularensis üretilmesi zor bir bakteridir. Kültür duyarlılığı %25 oranında olan *F. tularensis*, rutin besiyerlerinin yalnızca %10'unda üreme faaliyeti gösterir (Gürcan, 2007). Patojenitesi oldukça yüksek bir mikroorganizma olduğu için yalnızca biyogüvenlik derecesi 3 olan laboratuvarlarda çalışılması gerekir (Gürcan, 2007; Arslanyılmaz ve Ark., 2014). Oysa *F. tularensis* in kesin tanısı için hastadan alınan örneklerden üretilmesi gereklidir. Bununla beraber gram boyamada zayıf boyandığından bu yöntemle bakteriyi gözleme şans

düşüktür. Enfeksiyonun teşhisi kültür yöntemi kullanılarak çoğunlukla başarısız sonuçlar verdiği için tanı sırasında klinik bulguların yanısıra serolojik testler uygulanmalıdır (Gürcan, 2007; Kılıç ve Ark., 2011).

F. tularensis'e karşı gelişen antikorlar, *Brucella spp*, *Legionella*, *Yersinia*, *Mycoplasma* ve *Proteus OX19* türleri arasında çapraz reaksiyonlar verebilmektedir. *Brucella spp*. ile *F. tularensis* arasında benzer antijenik yapı nedeni ile serolojik testlerde çapraz reaksiyonların olasılığını göz önünde bulundurulmalıdır. Aglütinasyon testlerinde *F. tularensis* ve *Brucella abortus* arasındaki çapraz reaksiyonlar sonuçların yorumlanmasını güçleştirebilir. Her iki enfeksiyon da farklı klinik tablolar göstermesine rağmen iki enfeksiyonun başlangıcında grip benzeri belirtiler vermesi ve iki hastalığın da ülkemizde kırsal bölgelerde gözlenmesi nedeniyle ayırıcı tanıda çapraz reaksiyonların varlığının tespiti önemlidir (Gürcan, 2007; Kılıç ve Ark., 2011).

Tulareminin erken dönem tanısında kullanılabilen yöntemler; PCR, immüno floresan boyama ve direkt antijen aramadır. Bu yöntemlerle, *F. tularensis* klinik örneklerde kısa sürede saptanabilir, ancak bu testler çoğunlukla referans laboratuvarlarda uygulanır. Ayrıca tüp aglütinasyon, lateks aglütinasyonu, mikroaglütinasyon, hemaglütinasyon ve Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemleri ile *F. tularensis*'e karşı oluşan antikorlar tespit edilebilir (WHO, 2007). ELISA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü aglütinasyon testlerine nazaran daha yüksektir. ELISA testi yönteminde incelenecek örneklerin çok sayıda, kolay ve hızlı çalışılabilmesi aynı zamanda oluşan antikorların uzun vadede tespitinde daha duyarlı olması ve çapraz reaksiyon verme olasılığının daha düşük olması özellikleri ELISA yönteminin avantajları arasındadır (Gürcan, 2007). Yapılan bir çalışmada, hasta ve kontrol serumlarında *F. tularensis* antikorlarının tespiti için ELISA, mikroaglütinasyon, Western blotting, immüno floresan deneyi ve akış sitometrisi testleri karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Değerlendirilen testler arasında, ELISA'nın Western blot ile birlikte kullanımında duyarlılığın %100, özgüllüğünün ise % 98 olduğu tespit edilmiştir. Bu serolojik araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar, güvenilirlik için ELISA yönteminin Western blot ile kombine kullanımının en uygun yaklaşım olduğu gösterilmiştir (Ellis ve Ark., 2002; Özçürümez ve Ark., 2004).

Genel olarak serolojik testlerin avantajı; uygulamalarının pratik olması ve semptomların başlangıcından sonra yalancı negatifliğinin nadir olmasıdır. Hastalığın ilk

haftasında genellikle negatif olan standart tüp aglütinasyon titreleri çoğunlukla 2. haftanın sonunda pozitifleşir, 4 ve 5. Haftalar içerisinde en yüksek değere ulaşır. Moleküler tekniklerden klasik PCR ve Real-time PCR yöntemleri *F. tularensis* antijenlerinin saptanmasında kullanılabilir. PCR tekniğinin serolojik testlere nazaran erken dönem tanısında kullanılabilirliği bu yöntemin avantajıdır. Ancak PCR tekniğinin kompleks laboratuvarlar gerektirmesi, pahalı bir yöntem olması ve bu yöntem ile yalnızca antijen saptamasının yapılabilmesi nedenleri ile epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlı değildir (Ellis ve Ark., 2002; WHO, 2007; Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

2.5. Tedavi

Tularemi enfeksiyonunun iyileştirilmesinde antibiyotikler tedavinin esasını oluşturmaktadır (WHO, 2007; Gürcan, 2007). Ancak antimikrobiyal tedavinin etkin olması için enfeksiyonun erken döneminde kullanılması gerekir. Antibiyotik kullanımına enfeksiyonun 3. haftasından sonra başlanan vakalarda antibiyotik kullanımına rağmen lenf bezlerinde süpürasyon görülebilmektedir. Streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikol tedavide kullanılan başlıca antibiyotiklerdendir. Bazı olgularda siprofloksasin ve levofloksasinin tedavisinin de başarılı sonuçların elde edilebildiği Bakterisidal antibiyotiklerle tedavinin asgari 10 gün süreyle uygulanması önerilirken, bakteriyostatik antibiyotiklerin uygulama süreleri 14-21 güne uzatılması tavsiye edilir (Ellis ve Ark., 2002; Kader ve Ark., 2012; Gürcan, 2007; Kılıç ve Ark., 2011). Tulareminin ülkemizde tedavisi sürecinde en çok kullanılan edilen ilaçlar doksisisiklin, streptomisin ve gentamisinidir (Gürcan, 2007).

Tulareminin aşı uygulamasında atenüe aşı kullanılmaktadır. Aşı uygulaması laboratuvar personeli gibi risk gruplarında bağışıklık sağlamak için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar aşı ile oluşturulan hücresel bağışıklığın 25 yıl kadar kalabildiğini göstermiştir. Aşı ile tam anlamı ile koruma sağlanamamaktadır. Henüz FDA onayı almış lisanslı bir tularemi aşısı bulunmamaktadır. Aşı uygulamasının temas sonrası koruma amaçlı kullanımı önerilmemektedir (Sjöstedt, 2007; WHO, 2007).

F. tularensis'in antibiyotik direnci incelendiğinde eritromisine karşı doğal direnç geliştirdiği görülmekte ve bu direnç, epidemiyolojik açıdan bir gösterge kabul edilmektedir. Ülkemizde de tıpkı kuzey Avrupa'da olduğu gibi eritromisin direnci sıklıkla

gözlenmektedir (WHO, 2007). Fakat, *F. tularensis* insan florasında yer almadığından ve insandan insana bulaş göstermemesi nedeni ile direnç geliştirme ihtimali düşüktür (Kılıç ve Ark., 2011).

2.6. Korunma ve Kontrol

Tularemi enfeksiyonu, C-Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Listesinde yer aldığından hastalığın bildirimini yalnızca enfeksiyon kliniği bulunan hastanelerden yapılabilir. Kesin vaka kayıtlarının İl Sağlık Müdürlüklerine bildirimini sağlık kuruluşları tarafından form 014, Form 017C ile gerçekleştirilmelidir. Tularemi enfeksiyonu insandan insana bulaş göstermediğinden hastanın izolasyonuna gerek yoktur. Bakterinin insanlara bulaşı çoğunlukla tesadüfi gerçekleştiğinden etkenin taşınmasında rol alan vektör ve rezervuarlarının kontrolü sağlanarak genel enfeksiyon önlemlerinin alınması gerekir (Arslanyılmaz ve Ark., 2014).

Koruyucu önlemleri çevreye ve kişiye yönelik koruyucu önlemler adı altında gruplamak mümkündür. Klorlanmış su kaynaklarından tüketilmesi, etkenin vektör ve rezervuarlarının temiz sularla temasının önlenmesi, gıda satışının yapıldığı yerlerde ürünlerin korunması, etkenin bulaşı ve yayılımının engellenmesi için hayvan leşlerinin toprağa gömülmesi çevreye yönelik koruyucu önlemlerdir. Gıdaların dikkatlice yıkanması ve içme sularının kaynatılarak tüketilmesi, bilhassa hastalık öyküsünün görüldüğü bölgelerde tavşan eti tüketiminin önlenmesi, evcil hayvanların düzenli olarak kontrolünün yaptırılması, mevcut salgın durumunda evcil hayvanlarla yakın temastan kaçınılması, dış ortamlarda etkenle temasın önlenmesi, doğa aktiviteleri sırasında kapalı kıyafetlerin tercih edilerek artropodların ısırabileceği bölgelerin korunması, gerektiği takdirde artropod kovucu spreylere kullanılması, tulareminin endemik olduğu bölgelerde avcılarının hayvanlarla teması sırasında eldiven kullanması kişisel koruyucu önlemler arasındadır (Arslanyılmaz ve Ark., 2014). Yeni vakaların tanınması ve olası salgınların önlenmesi için sürekli ve sistematik olarak sağlık taramalarının gerçekleştirilmesi ve takibinin güçlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle kullanılan su kaynaklarının güvenilirliği açısından sağlık kuruluşları yetkililerinin enfeksiyona yönelik bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Akalin ve Ark., 2009).

Tularemi enfeksiyonundan korunmak için kullanılan bir diğer yöntem aşılamadır. Aşı geliştirme çabaları 1930'larda başlamıştır (WHO, 2007). Ölü *F. tularensis* suşlarından

hazırlanan aşılar, organizmada antikor yanıtı oluşturdukları halde enfeksiyondan koruyamadıkları için bağışıklamada canlı attenüe aşı kullanılmaktadır. Attenüe aşı hem hücrel hem de hümorel bağışık yanıt oluşturmaktadır. Ancak mevcut tularemi aşısının etkinliği sınırlı olup, yalnızca *F. tularensis* ile temas halinde olan laboratuvar çalışanlarına ve tularemi bulaşı açısından risk grubu olan meslek gruplarına önerilmektedir. Korunmaya yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir (Ellis ve Ark., 2002).

Dünya'da ve ülkemizde önemli bir bakteriyel enfeksiyon olan tularemi, bilinçlendirme ve gerekli önlemlerin alınması ile engellenebilir bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde enfeksiyonun erken tanısı ve sağlık hizmetlerinin sürekli, pratik ve ulaşılabilir olması oldukça önemlidir. Bu aşamada halk sağlığında incelemelerin düzenli ve sürekli olması büyük önem arz eder.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sivas ve Tokat yöreleri konumları yönünden birçok hayvan türüne ev sahipliği yapan fauna ve geniş bitki florasına sahiptirler. Sivas, İç Anadolu Bölgesi'nde, 35° 50' - 38° 14' Doğu boylamları ile 38° 32' - 40 ° 16' kuzey enlemleri, Tokat ise, Anadolu'nun Karadeniz bölgesinin ortasında, 35° 27- 37° 39' Doğu boylamları ile 39° 52'-40° 55' Kuzey enlemlerinde yer almaktadır.

Bu çalışmada Sivas ve Tokat yörelerinde yaşayan kişilerde *F. tularensis* seroprevalanslarını belirleme amacıyla risk gruplarında ve kontrol gruplarında IgG antikorları araştırılmıştır. 2006 yılında Sivas ve Tokat yörelerinde kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla uğrasan 1093 kişiden kan örneği alınmıştır ve çalışmada kullanılan serumlar rastgele örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurularak onay alınmıştır (Karar No: 2017-11/12).

Çalışmada kullanılan risk ve kontrol grubuna ait kan örnekleri, serumlarına ayrıldıktan sonra deney çalışmalarına kadar -80°C de saklanmıştır. Risk grubu olarak toplam 360 serum örneği bu çalışmaya dahil edilmiş olup, bu örnekler -80°C'de saklanan 1093 serumdan rastgele örnekleme yöntemiyle seçilmiştir. Risk grubunu temsil eden serumlardan kene ile temas şekillerine göre 4 grup oluşturulmuştur. Bu gruplar; 1-Kene tarafından ısırılan kişiler, 2-Hayvanlardan kene temizleyen kişiler, 3-Hem kene tarafından ısırılan kişiler ve hem de hayvanlardan kene temizleyen kişiler, 4-Köyde yaşadıkları halde kene teması olmayan kişilerden oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak ise yine Sivas ve Tokat yörelerinde yaşayan, kırsal kesimle ve hayvancılıkla ilgisi bulunmayan, yaş ve cinsiyet yönünden risk grupları ile uyumlu seçilen ve 2006 yılından beri -80°C de saklanmış olan, 90 kişiye ait serum örnekleri çalışmaya alınmıştır. Risk ve kontrol grubundan toplanan tüm serum örnekleri hazır ticari ELISA kitleri kullanılarak *F. tularensis* IgG antikor varlığı yönünden araştırılmıştır (Serion ELISA classic). *F. tularensis* IgG seropozitif 27 serum ve *F. tularensis* IgG seronegatif 56 serum olmak üzere toplam 83 kan serumunda *B. abortus*-IgG antikorları aranarak çapraz reaksiyon varlığı incelenmiştir.

3.1. Kullanılan Malzemeler

Serion ELISA classic *Francisella tularensis* IgG ticari kiti
Serion ELISA classic *Brucella abortus* IgG ticari kiti
Etüv
Enjektör
Kan tüpleri
Eppendorf tüp
100 µl pipet
1000 µl pipet
Mikropipet ucu (100-1000 µl)
Kurutma kağıdı
ELISA mikropalak yıkayıcı (Organon teknika, Microwell system washer 200)
ELISA mikropalak okuyucu (BIO-TEK Enstruments)
Derin dondurucu
Distile su
Tüp sporları

3.2. Deneylerin Çalışılması

Risk grubu ve kontrol grubu serumlarında *F. tularensis* IgG antikorları ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Bu amaçla Virion/Serion firmasının ürettiği Serion ELISA classic *F. tularensis* IgG ve Nova-Tec Firmasının ürettiği classic *B. abortus* IgG kiti kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan *F. tularensis* ELISA IgG kiti, *F. tularensis* alt tür *tularensis* (tip A) ve *F. tularensis* alt tür *holarctica* (tip B) alt türlerinin her ikisine karşı oluşmuş olan antikorların taramasını yapabilme özelliğine sahip kitlerdir. Deneyler kitlerin içeriğinde bulunan kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan kan serumları ilk olarak vorteks cihazı ile karıştırıldıktan sonra ELISA kiti içerisinde bulunan sulandırıcı buffer çözeltisi ile eppendorf tüpleri içerisinde sulandırılmıştır. Sulandırma işlemi *F. tularensis* IgG için 1/100 oranında yapılmıştır. Sulandırılan serum örneklerinden 100 µl alınarak *F. tularensis* IgG antijenleri ile kaplı mikropalak kuyucuklarına aktarılmıştır. Deneylerde ELISA kiti içerisinde bulunan negatif ve

pozitif kontrol serumları da birlikte çalışılmıştır. ELISA mikroplaklarının üzeri kapatılmak sureti ile 60 dakika, 37 °C'lik etüvde, nemli ortamda inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda mikroplaklar yıkama solüsyonu ile mikroplak yıkayıcısında 4 kez yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra tüm mikroplak kuyucuklarına 100 µl konjugat solüsyon pipetlenmiştir. Pipetleme işleminden sonra ELISA plakları üzeri kapatılarak tekrar 37 °C'lik etüvde 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası plaklar tekrar 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra mikroplak kuyucuklarına 100 µl substrat solüsyonu pipetlenmiştir. Substrat solüsyonu eklenen mikroplaklar üzeri kapatılarak 37 °C'lik etüvde 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitiminde tüm kuyucuklara 10 µl. stop solüsyonu eklenmiştir. Son olarak mikroplaklar 405 nm dalga boyunda ELISA mikroplak okuyucusunda okutulmuş serum örnekleri ve standart serumlarının absorbans değerleri saptanmıştır.

Deneylede çalışılan kontrol ve standart serumlarından elde edilen absorbans değerlerine bakılarak, kit prospektüsünde yer alan yöntem ile (formül ile) cut off değeri hesaplanmıştır. Risk grubu ve kontrol grubu absorbans değerleri hesaplanan cut off değeri ile karşılaştırılarak cut off değerinden yüksek absorbans değerine sahip olan serumlar pozitif olarak değerlendirilmiştir. İşlemler her bir grup için kit prospektüsünde yer alan yönergelere göre aynı işlem basamakları ile tekrarlanmıştır.

Risk grubu kişilerde; *Francisella tularensis* seropozitifliği saptanmış olan 27 serum örneği ve *Francisella tularensis* seronegatifliği olan 333 serum örneğinden olanlardan rastgele seçilmiş 56 serum örneği olmak üzere toplam 83 serum örneğinde ELISA testi ile *Brucella abortus* IgG antikoru araştırılmıştır. Deneyle kit prospektüsünde yer alan basamaklara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Seçilen serumlar vorteks ile karıştırıldıktan sonra 100 µl oranında standart kontroller ile sulandırma işlemi gerçekleştirilen serumlar mikroplaklara pipetlenerek dağıtılmıştır. Pipetleme işleminden sonra kitin içerisinde yer alan folyo ile üzeri kapatılarak 60 dk süre ile 37 °C 'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yıkama işleminden sonra kurutma kağıdı kullanılarak kalan sıvı uzaklaştırıldıktan sonra tüm kuyucuklara 100 µl konjugat pipetlenmiştir. Pipetaj sonrası oda sıcaklığında 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası yeniden yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kere yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu dağıtılmış ve oda sıcaklığında

15 dk süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlem sırasında enzimatik reaksiyon gerçekleştiğinden kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlenmiştir. Bu işlemi takiben tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklenmesi ile maviden sarıya renk değişimi gözlenmiştir. Stop solüsyonunun eklenmesinden itibaren 30 dk içinde 450/620 nm’de okuma işlemi gerçekleştirilmiştir. Serumların absorbans değerlerine bakılarak, kit prospektüsünde yer alan yöntem ile cut off değeri hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlar prospektüste yer alan NTU değerleri ile kıyaslanmış ve NTU değeri 11’in üzerinde çıkan sonuçlar pozitif kabul edilmiştir.

3.3. İstatistik

Deneylerden elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak lisanslı “SPSS for Windows 14” istatistik programı kullanılarak istatistiksel açıdan analizleri yapılmıştır. Bilgisayar ortamında 2x2 düzenlerde ki-kare, fisher’s exact ve çok gözlü düzenlerde ki-kare test yöntemleri kullanılarak ortalamalar, standart sapmalar ve oranlar hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde güven aralığı %95 ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Elde edilen sonuçlar risk kategorilerine göre değerlendirilerek tablolar halinde sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Sivas ve Tokat yörelerinde risk gruplarında ve kontrol grubunda *F. tularensis* antikor prevalansını belirlemek amacıyla risk grubuna ait 360 (Yaş ortalaması: 40,772 ± 17,99) ve kontrol grubundan 90 (Yaş ortalaması: 41,88 ± 17,22) olmak üzere toplam 450 serum örneği deneye alınmıştır. Kırsal kesimde yaşayanların 360 kişinin 27'sinde (%7,56) ve kent merkezinde yaşayanların 90 kişinin 1'inde (%1,111) *F. tularensis* karşı IgG antikorları saptanmış olup, kırsal kesimde yaşayan insanlarda seroprevalans istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.025$).

Risk grupları kendi içerisinde kene temas şekillerine göre, her biri 90 kişilik toplam 4 gruptan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise şehirde yaşayan ve kene ile teması olmayan 90 kişiden oluşmaktadır. Risk gruplarında *F. tularensis* antikorunun varlığı değerlendirildiğinde; kene tarafından ısırılan kişilerin 4'ünde (% 4,4), hayvanlardan kene temizleyen kişilerin 5'inde (% 5,6), hem kene tarafından ısırılmış olan hem de hayvanlarından kene temizleyen kişilerin 10'unda (%11,1), kırsal kesimde yaşayıp hayvancılıkla uğraşan, ancak kene teması olmayan kişilerin 8'inde (% 8,9) antikor pozitifliği bulunmuştur. Bulgular, kene ile teması yönünden risk grupları arasındaki *F. tularensis* seropozitifliğinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını göstermiştir ($p = 0,303$).

Yine toplamda Sivas yöresinden 125, Tokat yöresinden ise 235 kişi çalışmaya alınmıştır. Sivas'tan alınan serum örneklerindeki *F. tularensis* antikor pozitifliği 125 kişide 5 iken (% 4); Tokat'tan alınan 235 örnekte 22 pozitif sonuç (% 9,4) tespit edilmiştir. Tokat yöresindeki *F. tularensis* seroprevalansı Sivas yöresine göre daha yüksek olup, bu farklılık istatistiksel açıdan da anlamlıdır ($p= 0,047$).

Deney grubunda çalışmaya alınan 360 kişinin 180'i erkek (Yaş ortalaması: 40,79 (±19,62), 180'i kadınlardan (Yaş ortalaması: 40,750 (±16,26) oluşmaktadır. Sonuçlar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde 180 erkeğin 11'inde (%6,1), 180 kadının 16'sında (%8,9) *F. tularensis*'e karşı reaktif antikorlar bulunmuştur. *F. tularensis* taşıyıcılığının cinsiyete göre dağılımı yönünden gruplar arasında fark anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,424$).

Tablo 1: Risk Kategorilerinde *F. tularensis* antikör bulguları

Risk Kategorileri	n	Pozitif (%)	p-değeri
Toplam	450	28 (6,222)	
Köy, Şehir (anlam ±)			
Köy sakinleri	360	27 (7,555)	0,025
Şehir sakinleri	90	1 (1,111)	
Risk grupları			
Kene tarafından ısırılma	90	4 (4,444)	0,303
Kene temizleme	90	5 (5,555)	
Kene tarafından ısırılma ve kene temizleme	90	10 (11,111)	
Kene teması bulunmayan	90	8 (8,888)	
Yerleşim Bölgeleri			
Sivas	125	5 (4,000)	0,047
Tokat	235	22 (9,361)	
Cinsiyet			
Erkek	180	11 (6,111)	0,424
Kadın	180	16 (8,888)	
Mesleki Gruplar			
Hayvancılık (yalnızca)	23	1 (4,348)	0,807
Çiftçilik (yalnızca)	26	3 (11,539)	
Hayvancılık ve çiftçilik	274	20 (7,299)	
Diğer	37	3 (8,108)	
Taze peynir tüketimi			
Evet	274	25 (9,124)	0,036
Hayır	86	2 (2,326)	
Yaş, 40 (Anlam)			
Yaş > 40 y	171	18 (10,526)	0,045
Yaş ≤ 40 y	189	9 (4,762)	

Serumlar meslek grupları açısından değerlendirildiğinde yalnızca hayvan besleyen 23 kişiden 1'inde (%4,4), yalnızca çiftçilikle uğraşan 26 kişinin 3'ünde (%11,5), hem hayvancılık hem çiftçilikle uğraşan 274 kişinin 20'sinde (%7,3) ve diğer mesleki grup çalışanlarından 37 kişiden 3'ünde (%8,1) seropozitiflik saptanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde farklı meslek gruplarının tularemi enfeksiyonuna yakalanma sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p= 0.807$).

Taze peynir tüketen 274 kişiden 25'inde (%9,1) *F. tularensis* seropozitifliği gözlenirken, taze peynir tüketmeyen 86 kişiden 2'sinde (%2,3) pozitiflik saptanmış olup, taze

peynir tüketenlerdeki *F. tularensis* seroprevalansı taze peynir tüketmeyenlere göre istatistiksel olarak ta yüksektir ($p= 0,036$).

Çalışmaya katılan 40 yaş üstü 171 kişiden 18'inde (%10,5), 40 yaş altı 189 kişiden 9'unda (%4,8) antikor pozitifliği saptanmıştır. Sonuçlar yaş grupları açısından incelendiğinde 40 yaş üstü ve altı gruplar arası farkın istatistiki olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p= 0,045$). Bununla birlikte, 9 ile 80 yaş arasında bulunan kişilerden oluşturulan 7 farklı yaş grubu arasında *F. tularensis* seropozitifliği açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir ($p= 0,179$).

Tablo 2: Risk ve kontrol gruplarında yaş gruplarına göre *F. tularensis* antikor pozitiflikleri dağılımı.

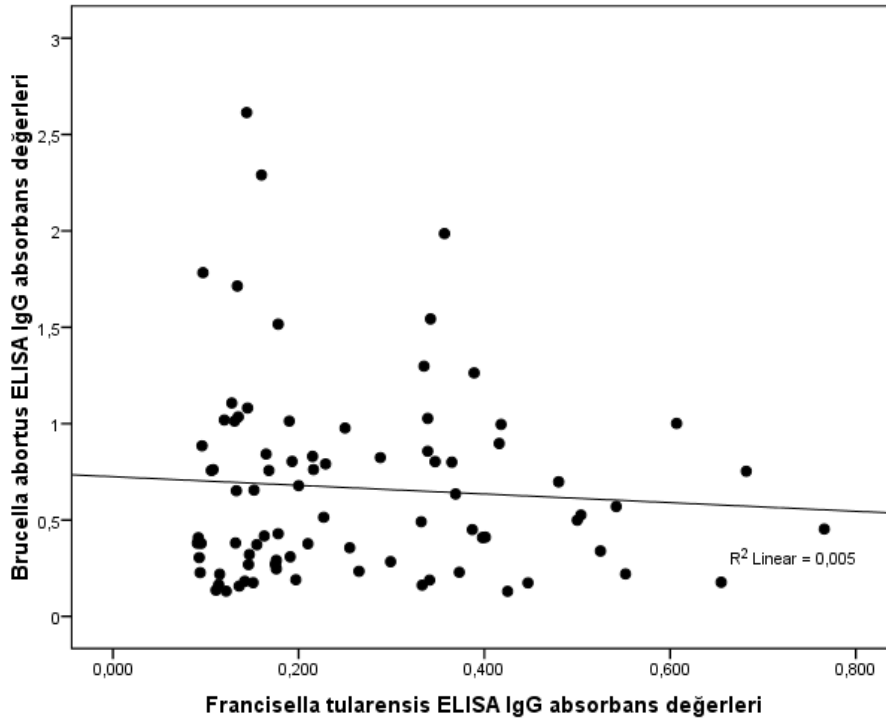
Yaş Grupları	n	Pozitif (%)	p-değeri
9-20	59	0 (0,000)	0,179
21-30	49	3 (6,122)	
31-40	81	6 (7,407)	
41-50	59	7 (11,864)	
51-60	55	7 (12,727)	
61-70	37	3 (8,108)	
71-80	20	1 (5,000)	

Risk grubu kişilerde; *F. tularensis* seropozitifliği saptanmış olan 27 serum örneğinde ve *F. tularensis* yönünden seronegatif olan 333 serum örneğinin içerisinde rastgele seçilmiş 56 serum örneğinde *B. abortus* IgG antikorları araştırılmıştır. *F. tularensis* IgG pozitifliği gösteren 27 serumun 5 (%18,5)'inde ve seronegatif 56 örneğin 14 (%25)'ünde *Brucella abortus*'a karşı IgG pozitifliği saptanmış olup, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p= 0.587$).

Tablo 3: *F. tularensis* seronegatif ve seropozitif örneklerde *B. abortus* pozitif antikor bulguları

	n	Brucella Pozitif (%)	p-değeri
Francisella seronegatif	56	14 (25,000)	0.587
Francisella seropozitif	27	5 (18,519)	

F. tularensis ve *B. abortus*'un ELISA IgG absorbans değerleri arasındaki Saçılım Grafiği (scatter Plot) de, her ikisi arasında serolojik ilişkinin önemsiz düzeyde olduğunu göstermektedir ($R^2: 0,005$, $p= 0,5$).



Grafik 1: *F. tularensis* ve *B. abortus* ELISA IgG absorbans değerleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

F. tularensis' in etkeni olduğu tularemi hastalığı, yayılışı kuzey yarım küre ile sınırlı olan, kemirgenler başta olmak üzere bazı hayvan türleri ve insanlarda bulaş gösteren zoonotik bir enfeksiyondur (Feldman, 2002; Sjöstedt, 2007). Dünya üzerinde Avrupa'da, Finlandiya ve İsveç'te endemik olarak görülen tularemi, Avusturya, Almanya, İspanya, Macaristan, Bulgaristan ve Türkiye'de kaydedilmiştir (Ellis ve Ark., 2002; Sjöstedt, 2007; Gürcan, 2007).

Bulaş şekillerine göre farklı klinik formlarda görülen tulareminin Türkiye'de görülen olgularının birçoğu alt tür *F. holarctica* kaynaklıdır. Bu olgular kontamine sular yoluyla bulaş gösteren, çoğunlukla orofaringeal formda olup, alt tür olan *F. tularensis*'e göre daha hafif seyreden enfeksiyonlardır (Sjöstedt, 2007; Kılıç, 2010).

Yurdumuzda tularemi olguları ve olgu sunumları konusunda çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 2005 yılında Kocaeli'de bir köyde gerçekleştirilen bir araştırmada, 17 olgunun 16'sında su kaynaklı orofarengeal tularemi görülürken, 1' inde ise ülseroglandüler tularemi tespit edilmiştir (Meriç ve Ark., 2008). Tokat'ta yapılan bir çalışmada ise 7 vakadan 1'inde ülseroglandüler, 6'sında ise orofarengeal tularemi tespit edilmiştir (Barut ve Çetin, 2009). Yozgat'ta kene maruziyeti ile oluşan iki ülseroglandüler vaka kaydedilmiştir (Yeşilyurt ve Ark., 2011). Amasya'da da 43 kişinin etkilendiği bir salgında 33 kişide orofarengeal, 10 kişide ülseroglandüler tablo kaydedilmiştir (Leblebicioğlu ve Ark., 2008). Yapılan bu çalışmalar *F. tularensis* enfeksiyonlarının ülkemizde varlığını ortaya koymaktadır. Enfeksiyon bazı durumlarda klinik belirtiler göstermeden asemptomatik seyredebilir. İster semptomatik, ister asemptomatik olsun, her iki durumda da *F. tularensis*'e karşı antikorlar gelişir. Özellikle IgG tipi antikorlar uzun yıllar hasta serumlarında pozitif kalabilir (Tarnvik, 2003; Gürcan, 2007; WHO, 2007). Bizim bu çalışmamızda IgG antikorlarına bakılarak ortaya koyduğumuz IgG prevelansı, Tokat ve Sivas yörelerinde de asemptomatik veya semptomatik olarak tularemi enfeksiyonlarının görülebileceğini ortaya koymaktadır.

Türkiye' de, tularemi seroprevalansının araştırılmasına yönelik ilk çalışma 1988 yılında, Bursa'daki bir salgından sonra yapılmıştır. Çalışmada 393 serumda %20,9 oranında *F. tularensis* seropozitifliği gözlenmiştir (Gedikoğlu ve Ark., 1990). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise Bolu'nun Yazıkara Köyü'ndeki salgında 108 köylü serumu üzerinde

F. tularensis seroprevalansı %16.7 olarak saptanmıştır (Gürcan ve Ark., 2004). 2005 'te Edirne'de gerçekleşen bir salgında ise 390 kişide %2,6 oranında seropozitiflik gözlenmiştir (Gürcan ve Ark., 2005). Ülkemizde tularemi salgınları yaygın olarak Trakya Bölgesi'nde sıklıkla su kaynaklı görülmüş ve araştırmalar yoğun olarak bu bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Çalışma yaptığımız Sivas ve Tokat yöreleri, iklim koşulları ve coğrafi konumu ile hem kemiriciler, hem de çeşitli hayvanlar üzerinde parazitlenen keneler için uygun iklim ve coğrafik koşullar oluşturmaktadır. Bu sebeple her iki yöre de gerek *F. tularensis*, gerekse kene kaynaklı zoonotik enfeksiyonlar yönünden elverişli bölgelerdir (Ertürk ve Ark., 2017). Bulgularımıza göre, kırsal kesimde yaşayan toplam 360 serum örneğinden %7.6'sında şehirde yaşayan kişilere ait 90 kan örneğinden %1,1'inde *F. tularensis* seropozitifliği tespit edilmiştir. Saptamış olduğumuz *F. tularensis* seropozitifliği, yöremizde tulareminin özellikle kırsal kesimde yaşayan kişilerin sağlığını tehdit edebilecek bir enfeksiyon olduğunu ve bu yöre insanı için belirli bir düzeyde risk oluşturduğunu göstermektedir.

Bilimsel verilerde *F. tularensis*'in insanlara transmisyonda kene ısırığının kaydadeğer bir önemi olmadığı belirtilmektedir. Gürcistan'da yapılan bir çalışmada, 177 olgunun % 4,5'i kene ısırığı kaynaklı iken, % 51,4'i ise enfekte tavşanlarla doğrudan temas yoluyla meydana geldiğini göstermiştir (Lopez ve Ark., 1982). Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada ise *F. tularensis*'in bulaşında kemirgenlerin kırsal bölge insanı için risk faktörü olduğunu, buna karşın kene ve sivrisinek maruziyetinin seropozitiflikle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (Clark ve Ark., 2012).

Çalışmamızda kırsal kesimde yaşayanlarda keneye yaklaşımları bakımından yalnız kene ısırığına maruz kalanlar, kene temizleyenler, hem kene ısırığına maruz kalan hem de kene temizleyenlerde ve kene ile teması olmayanlar arasında *F. tularensis* seroprevalansı açısından istatistiksel açıdan bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,303$). Bu sonuçlar insanlarda kene ısırığının *F. tularensis*'in transmisyonda pek önemli olmadığını bir kez daha teyit etmiştir. Bununla birlikte, kene türlerindeki *F. tularensis* prevalansı önemlidir ve efekte kenelerin vahşi rezervuarlar arasında *F. tularensis*'in aktarılmasında önemli işlevi olabilmektedir.

F. tularensis seroprevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterebildiği gibi, farklı iklim koşullarına sahip komşu yöreler arasında bile değişiklik gösterebilir. Çalışmamızda *F. tularensis* antikor prevalansının illere göre dağılımı incelendiğinde Sivas ilinde toplamda 125

kişiden %4'ünde, Tokat ilinde toplam 235 kişiden ise %9,4'ünde seropozitiflik saptanmıştır (p= 0,047). Tokat ili, ikliminin Karadeniz ile benzerlik göstermesi, yılın her mevsimi bol yağış alması, Kelkit Vadi'sine yakınlığı, yörenin önemli bir kısmının ormanlık ve fundalık alanlarla kaplı olması sebebiyle bir çok kemirgen ve kene türlerine ev sahipliği yapmaktadır. Dolayısı ile *F. tularensis* 'in rezervuarları Tokat yöresinde daha sıklıkla bulunmaktadır. Bu sebeple, *F. tularensis* enfeksiyonlarının Tokat yöresinde Sivas yöresine göre daha fazla görülmesi muhtemeldir. Bulgularımız bu olasılığı doğrular niteliktedir. Sivas ve Tokat illeri arasında enfeksiyonun prevalansı değerlendirildiğinde, yöreler arasındaki coğrafik farklılıklara bağlı olarak Tokat ilinin zoonotik ve vektörel enfeksiyonlara daha uygun bir coğrafya olduğunu düşünmekteyiz.

Kırsal kesimde yaşayan hem kadın ve hem de erkek bireyler, tarım ve hayvansılıkla ilgili meslekler yapmaları nedeni ile birçok zoonotik enfeksiyona açık oldukları gibi tularemi hastalığı için de tehlike altındadırlar. Bir araştırmada kadınlarda %20 oranında *F. tularensis* seropozitifliği saptanırken, erkeklerde %17 bulunmuş ve cinsiyetler arası *F. tularensis* taşıyıcılığı anlamlı bir fark oluşturmamıştır (Gutierrez ve Ark., 1997). Başka bir çalışmada erkek katılımcılarda *F. tularensis* seropozitifliği % 14.08 iken, kadınlarda % 15.91 olarak kaydedilmiştir (Esmaceli ve Ark., 2013). Bir diğer çalışmada ise kadınlarda %16,8; erkeklerde ise %13,8 *F. tularensis* seropozitifliği görülmüş ve fark istatistiksel olarak önemsiz kabul edilmiştir (Clark ve Ark., 2012). Ülkemizde Edirne'nin bir köyünde yapılan bir araştırmada ise kadın ve erkeklerde aynı oranda enfeksiyon saptanmıştır (Gürçan ve Ark., 2004).

Bizim çalışma grubumuzda yer alan erkek ve kadınlar arasında seropozitiflik bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumu kırsal kesimde yaşayan erkek ve kadınların benzer işlerle uğraşmalarından ve dolayısıyla zoonotik ve kene kaynaklı enfeksiyonlar açısından benzer risklere sahip olmalarından kaynaklanabilir. *F. tularensis*'in ülkemizde görülen enfeksiyonlarında en önemli etken olan su kaynakları yönünden düşünülürse; su kaynaklarının düzenli şekilde klorlanması yapılmadığı bölgelerde bakımı ihmal edilmiş kontamine su depolarının kullanımının her iki cinsiyet için de benzer tehlike arz etmesine bağlanabilir.

Kene kaynaklı ve zoonotik enfeksiyonlar açısından, etkeninin temas olasılığının meslek gruplarına göre değişiklik göstermesi nedeniyle, enfeksiyon olma olasılığının da

farklı meslek gruplarında farklılık göstermesi doğal bir durumdur. Kanada’ da yapılan bir çalışmada, avcı grubu üzerinde çalışılmış ve *F. tularensis* seropozitifliğinin diğer meslek gruplarından oluşan kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Levesque ve Ark., 1995). Almanya’da genel popülasyonun %0,2’sinde *F. tularensis* seroprevalansı bulunuyorken, bir çalışmada 286 avcının %1,7’inde pozitiflik saptanmıştır (Jenzora ve ark, 2008) Avcılar üzerinde yapılan bir diğer serolojik araştırmada ise *F. tularensis* seropozitifliği %6,25 bulunmuştur (Spletstoesser ve Ark., 2009). Yapılan başka bir çalışmada, İran’da farklı meslek gruplarından 250 kişi üzerinde *F. tularensis* antikorlarına bakılmış olup, en yüksek seropozitiflik %18 ile avcılarda bulunmuştur (Esmaeili ve Ark., 2013). ABD’de yapılan bir çalışmada “Martha’s Vineyard’da peyzaj işi ile uğraşanlarda *F. tularensis* seropozitifliği %9.1 olarak saptanırken, diğer meslek gruplarındaki seropozitiflik %1’in altında kalmıştır (Feldman ve Ark., 2003).

Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, Trakya Bölgesi’nde ikamet eden 1782 kişinin %0,3’ünde antikor pozitifliği saptanmış olup, pozitiflik veren örneklerin öyküleri incelendiğinde en yüksek risk faktörlerinin, doğadan ot toplama, ve evcil hayvan besleme olduğu gözlenmiştir (Dedeoğlu ve Ark., 2007). Bugularımızda hayvancılıkla uğraşan 23 kişide %4,4 oranında, çiftçilikle uğraşan 26 kişiden %11,5’inde, hem hayvancılık hem de çiftçilik yapan 274 kişiden %7,3’ünde ve diğer meslek grupları ile uğraşan 37 kişide ise %8,1 oranında *F. tularensis* seropozitifliği saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir (p= 0.807).

Çalışmaya aldığımız kırsal kesime ait 360 kişinin %90’ı hayvancılık ve çiftçilikle uğraşmaktadır. Çiftçilik ve hayvancılık mesleklerinin her ikisinin de *F. tularensis* taşıyıcılığı açısından riskli mesleklerdir. Sonuçlarımız bize tarım ve hayvancılığın bu yörelerin temel geçim kaynağı olması nedeniyle bu meslek gruplarının her birinin (çiftçilik, hayvancılık, hem çiftçilik hem hayvancılık ve diğer meslek grupları) tularemi enfeksiyonunun bulaşı için etkenle temasta benzer oranda risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmaya göre, *F. tularensis* seroprevalansı açısından hayvancılık ve çiftçilikle uğraşmak benzer riskler içerse de, çalışmamızda kırsal kesimde yaşayanlardaki antikor pozitifliğinin kent merkezinde yaşayanlara göre daha yüksek saptanmış olması (p= 0.025), meslek gruplarının tularemi enfeksiyonu açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Ülkemizde pastörize olmamış çiğ süt tüketimi yaygın olmamakla birlikte, kırsal kesimdeki bir çok yöremizde peynir gibi süt ürünlerinin yapımında kaynatılmamış süt kullanımına rastlanmaktadır. Kaynatılmamış süt ürünlerinin tüketimi başta bruselloz olmak üzere, gıda zehirlenmesi, tifo ve bağırsak tüberkülozu gibi diğer enfeksiyonların da önünü açmaktadır. Çalışmamızda taze peynir tüketenler ile tüketmeyenler arasında *F. tularensis* taşıyıcılığı açısından fark anlamlı bulunmuştur ($p= 0,036$). Bulgularımızda *F. tularensis* ve *B. abortus* arasında ELISA absorbans değerleri açısından anlamlı bir korelasyon görülmemesi, ayrıca *F. tularensis* seropozitifliği gösteren ve göstermeyen serum örneklerdeki *B. abortus* seroprevalansının da benzer oranlarda saptanmış olması, her iki enfeksiyon etkeni arasında bulgularımızı atkileyecek oranda bir çapraz reaksiyon olasılığının olmadığını göstermektedir. O halde, taze peynir yiyenlerde daha yüksek oranda *F. tularensis* seroprevalansının görülmesinin nedeni *B. abortus* ile olabilecek olası bir çapraz reaksiyondan ileri gelmemektedir. Taze peynir tüketen kişilerde hijyen kültürünün, hijyenik tüketim bilincinin ve enfeksiyonlardan korunma farkındalığının tam anlamıyla oluşmamış olmasına bağlı olarak *F. tularensis* enfeksiyonuyla da karşı karşıya gelme ihtimallerinin yüksek olduğunu öngörmekteyiz.

Yaş artışı ile birlikte *F. tularensis* seroprevalansında da genellikle bir artış gözlenmektedir. İran'da yapılan bir araştırmada artan yaş faktörünün *F. tularensis* seropozitifliği ile olumlu bir ilişkisi olduğu gösterilmiş ve her 1 yaşın seropozitiflik oranını 1,05 kat artırdığı saptanmıştır (Esmaceli ve Ark., 2013). *F. tularensis* seropozitifliği araştırılmış olan başka bir araştırmada, en yüksek seropozitifliğe %25 oranıyla 50-64 yaş grubundaki serum örneklerinde saptanmış olup, *F. tularensis* seropozitif olguların seronegatiflerden daha yaşlı kişilerden oluştuğunu kaydedilmiştir (Clark ve Ark., 2012). Sonuçlarımız yaş açısından değerlendirildiğinde, 40 yaş üstü bireylerde *F. tularensis* seropozitifliği (%10,5), 40 yaş ve altındaki kişilere göre (%4,8) istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulunmuş olup, en yüksek antikor pozitifliğine 51-60 yaş grubunda (%12,7) saptanmıştır. İster kırsal kesimde yaşayanlar, isterse kent merkezinde yaşayanlar olsun, yaş artışıyla birlikte kene kaynaklı ve zoonotik enfeksiyon etkenleriyle karşılaşma olasılığı da artmaktadır. Özellikle 40 yaşın üstündeki kişilerin, hayvan besleme ve tarımsal faaliyetler ile daha yoğun bir şekilde ilgilenmeleri de, bu yaş gruplarında daha yüksek *F. tularensis* seroprevalansının diğer bir nedeni olabilir. Buna ilaveten, enfeksiyonlar sonrasında özellikle

de IgG antikorlarının yıllarca serumda saptanacak düzeylerde kalması, 40 yaş ve üstündeki kişilerdeki daha yüksek *F. tularensis* IgG prevalansının diğer bir nedeni olabilir.

Ülkemizde tularemi ve bruselloz endemiktir zoonozlar olup, her iki enfeksiyona da yoğun olarak kırsal alanlarda rastlanmaktadır. *B. abortus* ile *F. tularensis*'in lipopolisakkaritleri ortak antijenik yapılara sahip olduklarından, serolojik testlerde çapraz reaksiyonlara bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar gözlenebilir (Ohara, 1974; Behan ve Klein, 1982; Gürcan, 2007; Kılıç, 2010). Kılıç ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, mikroaglutinasyon testi ile 260 tularemi pozitif örneğin %18.8'unda *B. abortus* antijeniyle çapraz reaksiyonlar saptanırken, bruselloz pozitif 252 örneğin %9.1'inde *F. tularensis* antijeni ile çapraz reaksiyon gözlenmiştir (Kılıç ve Ark., 2013). Behan ve Klein, tularemi seropozitifliği gösteren 128 örneğin %32,81'inde mikroaglutinasyon testi ile *Brucella* pozitifliği gözlemlemiş ve çapraz reaksiyonların IgM'e bağlı olduğu ifade etmişlerdir (Behan ve Klein, 1982). Dedeoğlu ve arkadaşları ise Trakya Bölgesi'nde 5 pozitif *F. tularensis* serumun 3'ünde Rose-Bengal testiyle *B. abortus* pozitifliği saptanmışlardır (Dedeoğlu ve Ark., 2007).

Çalışmamızda, risk gruplarında *F. tularensis* seropozitifliği saptanmış olan 27 serum örneği ve *F. tularensis* seronegatif olan 56 serum örnekleri arasında *B. abortus* IgG antikorlarının saptanması yönünden farklılık görülmemiştir ($p= 0.587$). Bu sonuca göre, *F. tularensis* seropozitifliği görülen serum örneklerinde, *B. abortus*'tan kaynaklanan çapraz reaksiyon olasılığının önemsenmeyecek kadar düşük olduğunu varsaymaktayız. Risk grubu kişilere ait 360 serum örneğinin %1,39'unda *F. tularensis* ve *B. abortus* ko-seroprevalansı saptanmış olup, her ikisi arasındaki aktif ko-enfeksiyon oranının muhtemelen daha da düşük olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuç çalışmamızda kullandığımız *F. tularensis* ELISA kitinin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, *F. tularensis* enfeksiyonu, başta kırsal kesim olmak üzere hemen her bölgede görülebilen önemli bir zoonozdur. Gerek çiftçilik, hayvancılık, veteriner hekimlik, avcılık gibi risk faktörü oluşturan meslek gruplarında gerekse yaşam alanları ve aktiviteleri sebebi ile doğa ile ilişkisi bulunan kişilerde daha yoğun olarak görülmektedir. Hem gündelik faaliyetleri sebebi ile hem de ağırlıklı geçim kaynaklarının tarım ve hayvancılık olmasından dolayı, tularemi kırsal bölgelerde yaşayan insanların sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Riskli bölgelerde yaşayan, tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde ani yüksek

ateş, kas ve boğaz ağrısı ve lenf bezlerinde şişlik gibi semptomların varlığı durumunda tularemi enfeksiyonunun göz önüne alınarak, tanıya yönelik testler ile ayırıcı tanısının yapılması hastalığın tedavisi ve kontrolü için oldukça önemlidir. Ülkemizde risk faktörü olan meslek gruplarındaki popülasyonlar üzerinde yapılacak olan çalışmalar tulareminin epidemiyolojisi ve gerçek prevalansının belirlenmesinde, enfeksiyonun tedavisinde ve olası salgınlara önüne geçilmesinde oldukça yararlı olacaktır.



6. KAYNAKÇA

1. Abd, H., Johansson, T., Golovliov, I., Sandström, G., Forsman, M. (2003). Survival and Growth of Francisella tularensis in Acanthamoeba castellanii. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(1): 600-606.
2. Akalın, H., Helvacı, S., Gedikoğlu, S. (2009). Re-emergence of tularemia in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 13: 547—551.
3. Arslanyılmaz, M., Aslan, D., Akın, L., Aktaş, D. (2014). Tularemi: Güncel Değerlendirmeler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 71(2): 99 – 106.
4. Barut, Ş., Çetin, İ. (2009). A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *International Journal of Infectious Diseases*, 13: 745-748.
5. Behan, K.A., Klein, K.C. (1982). Reduction of Brucella species and Francisella tularensis cross-reacting agglutinins by dithiothreitol. *Journal of Clinical Microbiology*, 16(4): 756-757.
6. Bevanger, L., Maeland, J.A., Naess, A.I. (1988). Agglutinins and Antibodies to Francisella tularensis Outer Membrane Antigens in the Early Diagnosis of Disease during an Outbreak of Tularemia. *Journal of clinical microbiology*, 26 (3): 433-437.
7. Bilgehan, H., (2009). Klinik Mikrobiyoloji Tanı, Barış Yayınları, İzmir, 483-484.
8. Bryant, K. A., Marshall, G. S. (2000). Clinical manifestations of tick-borne infections in children. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 7(4):523-7.
9. Clark, D.V., Ismailov, A., Seyidova, E., Hajiyeva, A., Bakhishova, S., Hajiyev, H., Nuriyev, T., Piraliev, S., Bagirov, S., Alanova, A., Debes, A. K., Qasimov, M., Hepburn, M. J. (2012). Seroprevalance of Tularemia in Rural Azerbaijan. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(7): 1-6.
10. Çelebi, G., Baruönü, F., Ayoğlu, F., Çınar, F., Karadenizli, A., Uğur, M. B., Gedikoğlu, S. (2006). Tularemia, a Reemerging Disease In Northwest Turkey: Epidemiological Investigation and Evaluation of Treatment Responses. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 59, 229-234.
11. Dedeoğlu Kılınc, G., Gürcan, Ş., Eskiocak, M., Kılıç, H., Kunduracılar, H. (2007). Trakya Bölgesi'nin Köylerinde Tularemi Seroprevelansının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 41: 411-418.
12. Dikici, N., Ural, O., Sümer, Ş., Öztürk, K., Albayrak Yiğit, Ö., Katlanır, E., Keleş, B. (2012). Konya Bölgesinde Tularemi. *Mikrobiyol Bülteni*, 46(2): 225-235.
13. Elaldı, N. (2004). Kırım-Kongo Hemorajik Ateş Epidemiyolojisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26 (4):185 – 190.
14. Ellis, J., Oyston P. C. F., Green, M., Tittball R.W. (2002). Tularemia. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4): 631-646.
15. Erbay, Ç., Ertek, M., Kaya, M., Tuncel, Ü. (2012). Kinolon Tedavisine Klinik Olarak Yanıt Alınamayan Bir Tularemi Olgusu. *Klinik Dergisi*, 25(2): 87-90.

16. Ertürk, R., Poyraz, Ö., Güneş, T. (2017). Serosurvey of *Coxiella burnetii* in high risk population in Turkey, endemic to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Vector Borne Dis*, 54: 341-347.
17. Esmaeili, S., Gooya, M. M., Shirzadi, M.R., Esfandiari, B., Amiri, F. B., Behzadi, M.Y., Banafshi, O., Mostafavi, E. (2013). Seroepidemiological survey of tularemia among different groups in western Iran. *International Journal of Infectious Diseases*, 18: 27–31.
18. Feldman, K. A., Ensore, R. E., Lathrop, S. L., Matyas, B. T., McGuill, M., Schriefer, M. E., Enos, D. S., Dennis, D. T., Petersen, L. R., Hayes, E. B. (2001). An Outbreak of Primary Pneumonic Tularemia on Martha’s Vineyard. *The New England Journal of Medicine*, 345(22): 1601-1605.
19. Feldman, K., Enos, D. S., Julian, K., Matyas, B. T., Telford, S. R., Chu, M. C., Petersen, L. R., Hayes, E. B. (2003). Tularemia on Martha’s Vineyard: Seroprevalence and Occupational Risk. *Emerging Infectious Diseases*, 9(3): 350-354.
20. Gedikoğlu, S., Göral, G., Helvacı, S. (1990). Bursa’daki tularemi epidemisinin özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi*, 4: 9-15.
21. Gutierrez, M. P., Bratos, M. A., Garrote, J. I., Duenas, A., Almaraz, A., Alamo, R., Rodriguez Marcos, H., Rodriguez Recio, M. J., Munoz, M. F., Orduna, A., Torres Rodriguez, A. (1997). Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y León (Spain) prior to 1997. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 35(2): 165–169.
22. Güneş, T., Engin, A., Poyraz, Ö., Elaldı, N., Kaya, Ş., Dökmetaş, İ., Bakır, M., Çınar, Z. (2009). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in High-Risk Population, Turkey. *Emerging Infectious Diseases*, 15(3): 461-464.
23. Güneş, T., Poyraz, Ö., Ataş, M., Turgut, N. H. (2012). The seroprevalence of *Rickettsia conorii* in humans living in villages of Tokat Province in Turkey, where Crimean-Congo hemorrhagic fever virus is endemic, and epidemiological similarities of both infectious agents. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42 (3): 441-448.
24. Gürcan, Ş., Tatman Otkun, M., Otkun, M., Arıkan, O. K., Özer, B. (2004). An Outbreak of Tularemia in Western Black Sea Region of Turkey. *Yonsei Medical Journal*, 45(1): 17-22.
25. Gürcan, Ş., Eskiocak, M., Varol, G. (2005). Re-emerging tularemia In European part of Turkey after 60 years. *FEMS Symposium on Vector Borne Emerging and Re-emerging Pathogens and Their Infections*. Istanbul, Turkey. Abstract Book, p: 36.
26. Gürcan, Ş., Eskiocak, M., Varol, G., Uzun, Cem., Otkun, M.T., Şakru, N., Karadenizli, A., Karagöl, Ç., Otkun, M. (2006). Tularemia re-emerging in European Part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis*; 59: 391-3.
27. Gürcan, Ş. (2007). *Francisella tularensis* ve Türkiye’de Tularemi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 41: 621-636.
28. Gürcan, Ş. (2014). Epidemiology of Tularemia. *Balkan Med J*, 31:3-10.


29. Helvacı, S., Gedikoğlu S., Akalın, H., Oral, H. B. (2000). Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *European Journal of Epidemiology*, 16: 271-276.
30. Hong, K. J., Park, P. G., Seo, S. H., Rhie, G., Hwang, K. J. (2013). Current Status of Vaccine Development for Tularemia Preparedness. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 2:34-39.
31. Hopla, C. E. (1955). The Multiplication of Tularemia Organisms In The Lone Star Tick. *American Journal of Epidemiology*, 61(3): 371-380.
32. Hubalek, Z., Treml, F., Halouzka, J., Juricova, Z., Hunady, M., Janik, V. (1996). Frequent isolation of Francisella tularensis from Dermacentor reticulatus ticks in an enzootic focus of tularaemia. *Medical and Veterinary Entomology*, 10(3): 241-246.
33. Jenzora, A., Jansen, A., Ranisch, H., Lierz, M., Wichmann, O., Grunow, R. (2008). Seroprevalence study of Francisella tularensis among hunters in Germany. *FEMS Immunology and Med Microbiology*, 53: 183-189.
34. Kader, Ç., Balcı, M., Okur, A., Yılmaz, N., Erbay, A. (2012). Ülseroglanduler Tularemi: Olgu Sunumu. *Klinik Dergisi*, 25(1): 31-4.
35. Kantardjiev, T., Ivanov, I., Velinov, T., Padeshki, P., Popov, B., Nenova, R., Mincheff, M. (2006). Tularemia Outbreak, Bulgaria, 1997–2005. *Emerging Infectious Diseases*, 12(4): 678-680.
36. Karabay, O., Öğütlü, A. (2014). Tularemia (Rabbit Fever). *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 1: 17-21.
37. Karadenizli, A., Gürcan, Ş., Kolaylı, F., Vahaboğlu H. (2005). Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 37(10): 712-716.
38. Yahyaoğlu, M., Karabay, O., Gürcan, Ş., Tuna, N., Orkun, Ö. (2016). Kene Isırığı Sonrası Tularemi Seroprevalansının Araştırılması. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2): 1-5.
39. Kılıç, S. (2010). Francisella tularensis ve Türkiye’de Tularemi Epidemiyolojisine Genel Bir Bakış. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 15(2):37-58.
40. Kılıç, S., Yeşilyurt, M. (2011). Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. *Klinik Dergisi*, 24(1): 2-10.
41. Kılıç, S., Çelebi, B., Bayram, Y., Çitil, B. (2013). Francisella tularensis antikorları ile Brucella çapraz reaksiyonlarının araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2): 65-70.
42. Leblebicioğlu, H., Esen, S., Turan, D., Tanyeri, Y., Karadenizli, A., Ziyagil, F., Goral, G. (2008). Outbreak of tularemia: a case—control study and environmental investigation in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 12: 265-269.
43. Levesque, B., Serres, G., Higgins, R., Halewyn, M. A. D., Artsob, H., Grondin, J., Major, M., Garvie, M., Duval, B. (1995). Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia)

- among trappers in Québec, Canada. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2(4): 496-498.
44. Lopez, C. E., Kornblatt, A. N., Sikes, R. K., Hanes, O. E. (1982). Tularemia: review of eight cases of tick-borne infection and the epidemiology of the disease in Georgia. *Southern Medical Journal*, 75(4):405-7.
 45. Martin, T., Holmes, I. H., Wobeser, G. A., Anthony, R. F., Greefkes, I. (1982). Tularemia in Canada with a focus on Saskatchewan. *Canadian Medical Association Journal*, 127: 279-281.
 46. Meriç, M., Sayan, M., Willke, A., Gedikoğlu, S. (2008). Su Kaynaklı Küçük Bir Tularemi Salgını. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42: 49-59.
 47. Mörner, T. (1992). The ecology of tularaemia. *State Veterinarian, Division of Wildlife, National Veterinary Institute*, 11 (4), 1123-1130.
 48. Nelson, C., Kugeler, K., Petersen, J., Mead, P. (2013). Tularemia- United States, 2001-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62: 963-965.
 49. Ohara, S., Sato, T., Homma, M. (1974). Serological Studies on *Francisella tularensis*, *Francisella novicida*, *Yersinia philomiragia*, and *Brucella abortus*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 24(2): 191-196.
 50. Oyston, P.C. (2008). *Francisella tularensis*: unravelling the secrets of an intracellular pathogen. *Journal of Medical Microbiology*, 57, 921-930.
 51. Özçürümez Porsch, M., Kischel, N., Priebe, H., Splettstösser, W., Finke, E. J., Grunow, R. (2004). Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Western Blotting, Microagglutination, Indirect Immunofluorescence Assay, and Flow Cytometry for Serological Diagnosis of Tularemia. *Clinical and Vaccine Immunology*, 11(6): 1008-1015.
 52. Pathogen Physiology, and Clinical Manifestations. *New York Academy of Sciences*, 1105: 1-29.
 53. Petersen, J. M., Schriefer, M. E. (2005). Tularemia: emergence/re-emergence. *Veterinary Research*, 36: 455-467.
 54. Sjöstedt, A. (2007). Tularemia: History, Epidemiology,
 55. Splettstoesser, W.D., Piechotowski, I., Buckendahl, A., Frangoulidis, D., Kaysser, P., Kratzer, W., Kimmig, P., Seibold, E., Brockman, S. O. (2009). Tularemia in Germany: The Tip Of The Iceberg?. *Epidemiol Infect*, 137(5): 736-43.
 56. Tarnvik, A., Berlung, L. (2003). Tularaemia. *European Respiratory Journal*, 21: 361-373.
 57. Telford, S. R., Goethert, H. K. (2011). Toward an understanding of the perpetuation of the agent of tularemia. *Frontiers in Microbiology*, vol:1, article 150, 1-7.
 58. Ulu Kılıç, A., Kılıç, S., Şencan, İ., Çiçek Şentürk, G., Gürbüz, Y., Tütüncü, E. E., Çelebi, B., Kıcıman, Ö., Ergönül, Ö. (2011). İç Anadolu Bölgesinde *Francisella tularensis* alt tür *halorctica*'ya Bağlı Su Kaynaklı Bir Tularemi Salgını. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(2): 234-247.

59. Ulu Kılıç, A., Doğanay, M. (2013). Tularemia: A re-emerging disease. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 60, 275-280.
60. Ustaçelebi, Ş. (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1339 s.
61. Uyar, M., Cengiz, B., Ünlü, M., Çelebi, B., Kılıç, S., Eryılmaz, A. (2011). Orta Anadolu Bölgesi İllerinden Hastanemize Başvuran Orofaringeal Tularemi Olgularının Değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(1): 58-66.
62. World Health Organization. Guidelines on Tularaemia. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf
63. Yazgı, H., Uyanık, M. H., Ertek, M., Kılıç, S., Kireççi, E., Özden, K., Ayyıldız, A. (2011). Erzurum Merkez ve Kırsalında Yaşayan Riskli Gruplarda Tularemi Seroprevalansı, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(1): 67-74.
64. Yeşilyurt, M., Kılıç, S., Çağaşar, Ö., Çelebi, B., Gül, S. (2011). Yozgat İlinde Kene Kaynaklı İki Tularemi Olgusu. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(4): 746-754.
65. Zargar, A., Maurin, M., Mostafavi, E. (2015). Tularemia, a re-emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiology and Health*, 37: 1-6.

EKLER









EK-1 ETİK KURUL KARAR FORMU

	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
---	--

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kene Tutunması Yönünden Risk Grubu Kişilerde <i>Francisella tularensis</i> Antikorlarının Araştırılması
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-11/12	Tarih: 08.11.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anatomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yalçın Karagöz	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Recai Zan	Endodonti	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Engin Altunkaya	İç Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:

EK-2 ETİK KURUL KARAR FORMU



CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kene Tutunması Yönünden Risk Grubu Kişilerde <i>Francisella tularensis</i> Antikorlarının Araştırılması
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Turabi Güneş
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Hizmetler ve Teknikler
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
	DESTEKLEYİCİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yüksek lisans tezi
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Zeynep Özgen ÖZDEMİR
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1992
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Örtülüpınar Mah. Tekel Sk. Öğütçü Apt. B-Blok no:16- Sivas
E-posta Adresi	zeynep_ozgen@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Şehit Muhammet Onur Demir Anadolu Lisesi, 2010
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2015
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018
Ünvan	Biyoloji Öğretmeni

İş Tecrübesi

Bahçeşehir Koleji	Biyoloji Öğretmeni, 2017-2018
-------------------	-------------------------------