



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV), KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM
GENİŞLİĞİ (RDW), TROMBOSİT -LENFOSİT VE NÖTROFİL-LENFOSİT
ORANLARININ TULAREMİ İLE İLİŞKİSİ VE TULAREMİLİ HASTALARDA
İŞİTME DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Koray AVCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nazım BOZAN

VAN-2019



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV), KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM
GENİŞLİĞİ (RDW), TROMBOSİT-LENFOSİT VE NÖTROFİL-LENFOSİT
ORANLARININ TULAREMİ İLE İLİŞKİSİ VE TULAREMİLİ HASTALARDA
İŞİTME DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Koray AVCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nazım BOZAN

VAN-2019

ÖZET

Tularemi hastaları Kulak Burun Boğaz Polikliniğine genellikle boyunda apse veya lenfadenit ile başvurmakta ve çoğu zaman nonspesifik tedaviler verilmektedir. Buda hem tanı hem de tedavi sürelerini uzatmaktadır. Erken tanı konması tedavi ve prognozu olumlu etkilemekte, ayrıca morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bizim bu çalışmada ki amacımız tularemi tanısında ve inflamasyon şiddetini belirlemede güncel, kolay, ucuz ve hızlı aktivite belirteçleri olan ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit/lenfosit oranı (TLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) kullanıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Bu amaçla orofarengeal, glandüler ve ülseroglandüler tip tularemi tanısı alan hastaların MPV, RDW, NLR, TLR değerleri incelenerek gerekli istatistiksel analizler yapıldı ve sağlıklı gruptaki değerlerle karşılaştırıldı.

Ayrıca tularemili hastaların tedavilerinde ototoksik ajanlar kullanıldığı için; takiplerde hastalığa bağlı işitme kaybı varlığını araştırmak için tedavi öncesi hastaların odyogramları incelendi, gerekli istatistiksel analizle yapıldı ve sağlıklı grup ile karşılaştırıldı.

Çalışmada MPV, RDW ve NLR düzeylerinin tularemili hastalarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu, TLR düzeylerinin ise sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Odyolojik değerlendirmede ise tularemi tanısı almış hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak çalışma bakılması kolay ve ucuz olan hemogram parametrelerinin tanıda yardımcı olabileceğini düşündürmekle beraber geniş kapsamlı hasta gruplarında prospektif randomize kontrollü uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapılan odyolojik incelemeler tulareminin işitme üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Tularemi, ortalama trombosit hacmi, kırmızı hücre dağılım genişliği, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı

ABSTRACT

Tularemia patients are usually referred to the otorhinolaryngology outpatient clinic with an abscess or lymphadenitis in the neck and often nonspecific treatments are given. This lengthens both the diagnosis and treatment periods. Early diagnosis positively affects treatment and prognosis, and also decreases morbidity and mortality. Our aim in this study is to determine the severity of inflammation in the diagnosis of tularemia, current, easy, cheap and rapid activity markers with average platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW), platelet / lymphocyte ratio (TLR) and neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) to determine if it can be used.

For this purpose, MPV, RDW, NLR, TLR values of the patients who were diagnosed as oropharyngeal, glandular and ulceroglandular type tularemia were examined and the necessary statistical analyzes were made and compared with the values in the healthy group.

Additionally, for being ototoxic agents used in the treatment of patients with tularemia; in order to investigate the presence of hearing loss due to disease, the audiograms of the patients before the treatment were examined, the necessary statistical analysis was performed and compared with the healthy group.

In the study, MPV, RDW and NLR values were significantly lower in patients with tularemia compared to the healthy group, and TLR values were significantly higher than in the healthy group.

In the audiological evaluation, there was no significant difference in the patients with tularemia compared to the healthy group.

Consequently, although the study suggests that hemogram parameters which are easy to examine and cheap can be helpful in the diagnosis, it is necessary to carry out prospective randomized controlled long-term follow-up studies in a wide range of patients. In addition, the audiological examinations showed that tularemia had no effect on hearing.

Key words: Tularemia, Mean Platelet Volume, Red Cell Distribution Width, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı'nda asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve her zaman desteğini gördüğüm tez danışman hocam olan Doç. Dr. Nazım Bozan'a, anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Ahmet Faruk Kıroğlu'na, daha sonra değerli hocalarım sayın Dr. Öđrt. Üyesi Mahfuz Turan ve Dr. Öđrt. Üyesi Ufuk Düzenli'ye saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; ameliyathane, klinik, poliklinik ve odyoloji de beraber çalıştığım tüm hemŐire, sağlık memuru, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam başta olmak üzere aileme ve sonsuz sabrı, desteği ve sevgisi ile bu süreçte hep yanımda olan sevgili eŐim Meltem Avcı'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tulareminin Tarihçesi	2
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler ^[11]	2
2.2.1. Mikroskopik görünüm, boyanma ve biyokimyasal özellikler.....	2
2.2.2. Sınıflandırma ve alt türler.....	3
2.3. Epidemiyoloji ve Coğrafik Dağılım	4
2.3.1. Dünya’da tularemi	4
2.3.2. Türkiye’de tularemi	5
2.4. Vektör ve Doğal Rezervuarlar	6
2.5. Bulaş Yolları.....	7
2.6. İmmunopatogenez ve Patoloji	8
2.7. Enfeksiyona Karşı İmmünite ve Konak Cevap	9
2.7.1. Doğal immünite	9
2.7.2. Adaptif immünite.....	10
2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.8.1. Ülseroglandüler tularemi	11
2.8.2. Glandüler tularemi	11
2.8.3. Oküloglandüler tularemi.....	12
2.8.4. Pnömonik tularemi	12
2.8.5. Tifoidal tularemi	12
2.8.6. Orofaringeal tularemi	12
2.9. Laboratuvar Tanısı.....	13
2.10. Bildirim.....	14
2.11. Vaka Algoritması.....	14

2.12. Tedavi	15
2.13. Korunma ve Kontrol.....	15
2.14. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	16
2.15. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	16
2.16. Nötrofil	17
2.17. Trombosit	17
2.18. Lenfositler.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Materyal Toplanması, Taşınması ve Odyometrik Değerlendirme	18
3.2. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ.....	29
KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tularemi tanılı hastaların MPV, RDW, TLR, NLR düzeylerinin istatistiksel incelenmesi.....	21
Tablo 2. Tularemi tanılı hastaların MPV, RDW, TLR, NLR düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	21



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Hasta-kontrol grubu MPV, RDW, TLR, NLR ortalamalarının karşılaştırılması... 22
- Şekil 2.** Hasta-kontrol grubu saf ses ortalamalarının karşılaştırılması..... 23



KISALTMALAR

CRP	: C- Reaktif Protein
DFA	: Direk Floresan Antikor
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Ig	: İmmünoglobulin
İFAT	: İndirek İmmün Floresan Antikor Testi
İFN	: İnterferon
İL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarit
LVS	: Live Vaccine Strain
MAT	: Mikro Aglütinasyon Testi
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MLR	: Monosit-lenfosit oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksid
NLR	: Nötrofil-Lenfosit oranı
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
TLR	: Trombosit -Lenfosit Oranı

1. GİRİŞ

Tularemi ilk olarak 20. Yüzyılın başlarında McCoy ve Chapin tarafından Tulare ilinde, California'da veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Etken madde 1912'de Edward Francis tarafından izole edilmiştir. Ülkemizde ise ilk kez 1936 yılında Çorlu Askeri Hastanesi ile Gülhane Hastanesi doktorları tarafından bildirilmiştir. Hüseyin Kemal tarafından hastalardan Francisella tularensis izole edilerek gösterilmiştir. Tularemi bazı bölgelerde daha yaygın olmak üzere ülkemizde sık görülmektedir.

Sık görülmesi ve tedavisine erken başlanması önem taşımaktadır. Ayrıca tularemi tanısının konması zor ve uzun süreçler gerektirmektedir. Tulareminin tanısında; hastalığın akla gelmesi, iyi bir anamnez, tulareminin antijen veya antikorunun tespit edilmesi, kültüründe etkenin üretilmesi veya tulareminin genomik yapısının saptanması önemlidir. Şüpheli tularemi olgularının laboratuvar ile tespit edilmesi klinik tanıyı kuvvetlendirir. Bizim kliniğimizde ise şüphelenilen hastaların alınan serum örnekleri uygun koşullarda Van Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne oryantasyonunda Türkiye Halk Sağlık Kurumu Referans Laboratuvarlarına gönderilir ve sonuçları ilgili kurumdan alınır. Buda tanı koyma sürecinde uzama ve aksamalara neden olabilir. Bundan dolayı erken tanı koyduracak veya ön tanılarda seçiciliği artırıcı markırların araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada bakılması kolay ve hızlı olan hemogram değerleri ile tularemi arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırılacak. Bu bize hastalığın tanı ve patojenitesinde fayda sağlayacaktır.

Ayrıca tanı sonrası başlanan tedavi protokollerinin birçoğunun ototoksik etkili ilaçlar olmasıyla birlikte hastalığa bağlı işitme kaybı ile ilgili veriler yeterli değildir. Bundan dolayı çalışmada tularemi tanısı almış henüz herhangi bir ototoksik ilaç tedavisi başlanmamış hastaların odyolojik değerlerini inceleyip ve anlamlı farklılık olup olmadığını araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tulareminin Tarihçesi

Tularemi ilk olarak 20. Yüzyılın başlarında McCoy ve Chapin tarafından Tulare ilinde, California'da veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Etken madde 1912'de izole edildi ve Edward Francis tarafından *Bacterium tularense* patojeni olarak isimlendirildi. İsim daha sonra Francis'e onur olarak *Francisella tularensis* olarak değiştirildi (1).

Tularemi dünyada farklı isimlerle de bilinmektedir bunlar; Rusya'da su sıçanı ve avcı hastalığı, Japonya'da ise Ohara hastalığı, ABD'de veba benzeri hastalık, geyik sineği ateşi, pazarıcı hastalığı, tavşan ateşi hastalığı ve yabani tavşan ateşi olarak adlandırılmaktadır (2,3,4). Türkiye'de halk arasında şiş hastalığı, top hastalığı, pirinç hastalığı olarak isimlendirilmiştir (5).

Tularemi hastalığı ülkemizde ilk kez 1936 yılında Çorlu Askeri Hastanesi ile Gülhane Hastanesi doktorları tarafından bildirilmiştir. Hüseyin Kemal tarafından *Francisella tularensis* hastalardan izole edilerek gösterilmiştir (6,7). Sağlık Bakanlığı bilgilerine göre 2005 yılına kadar Türkiye'de 1.000'den fazla tularemi olgusu bildirim olmuştur. 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar için yapılan değişikliklerden sonra 2005-2009 yılları arasında 1091 olgu bildirilmiştir (8).

2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

2.2.1. Mikroskopik görünüm, boyanma ve biyokimyasal özellikler

Francisella tularensis aerop, sporsuz, hareketsiz ve gram negatif, fakültatif intrasellüler küçük bir kokobasildir. *Francisella tularensis* ortalama 0,2-0,7 µm boyutlarındadır. Gram boyası ile zayıf gram negatif boyanır. *Francisella tularensis* vahşi suşları ve canlı aşı suşlarının (LVS -live vaccine strain) yüzeyinde eksopolisakkarid bir kapsül bulunmaktadır. Lipopolisakkarit (LPS) tüm gram negatif bakterilerin dış membranının ana bileşeni olduğu gibi *F. Tularensis*'in de ana bileşenidir. *F. tularensis* polisakkariti diğer enterik bakterilerinkine göre 1000 kez daha az etkilidir. Bakterinin

yapısındaki Tip 4 pilusları, konak hücreye adezyonuna, titreşim hareketi yapmasına, DNA'nın içeriye alınmasına ve biofilm yapımına yardımcı olmaktadır (1).

Katalaz reaksiyonu zayıf pozitif olan *F. tularensis*'de oksidaz ve üreaz testleri negatiftir. Etkenin sık kullanılan besiyerlerinde üremesi güçtür. Üretebilmek için antibiyotik eklenmiş sisteinli beyin-kalp infüzyon agar veya sisteinli-glukozlu kanlı agar kullanılabilir. Nadiren ilk izolasyonda kanlı agar gibi genel kullanım besiyerlerinde üreyebilir. Koloniler oksijenli ortamda sülfidril içeren sistein kanlı agar, modifiye Thayer-Martin besiyeri gibi besiyerlerinde 37°C'de 2-4 gün içerisinde görünebilir. Laboratuvara transport için kömürlü taşıma besiyerleri kullanılabilir (3,9).

Francisella'ların iki türü olan *Francisella philomiragia*, *F. tularensis* birbirine çok benzer. *F. philomiragia*, *F. tularensis*'ten biyokimyasal olarak daha reaktiftir; maltoza etki eder ve oksidaz pozitifliği ile ayrılır. En virülan alt tür olan *F. tularensis* subsp. *tularensis*, Tip A olarak tanımlanmıştır; laboratuvar fare ve tavşanları için <10 bakteri %50 ölümcül doza sahiptir. *F. Tularensis* subsp. *mediasiatica* glikozu kullanamaması ve oldukça düşük virülanslı olmasıyla farklılık gösterir. Tip B *F. tularensis* subsp. *holarctica* gliserolü kullanmamaları, sitrülün üreidaz aktivitesi göstermemeleri ile diğerlerinden ayrılabilir. *F. tularensis* subsp. *holarctica*, orta düzey virülansa sahiptir ve laboratuvar hayvanları için %50 ölümcül dozu <1000 bakteridir. *F. tularensis* subsp. *novicida*, sistein içermeyen ortamlarda üreyebilmesi ve büyük hücre boyutu ile diğer alt türlerden ayrılabilir. *F. tularensis* subsp. *novicida*, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* ve *F. philomiragia* gibi düşük virülanslı olarak düşünülebilir, fakat farklı bir şekilde *F. tularensis* subsp. *tularensis* ile benzer genetik özellikleri paylaşırlar (9).

2.2.2. Sınıflandırma ve alt türler

İlk zamanlarda *Francisella* cinsi içerisinde bulunan bakteriler *Bacterium*, *Brucella* ve *Pasteurella* türleri ile birlikte sınıflandırılmıştır. 1960'lı yıllarda yapılan fenotipik, genetik ve hücre duvarı analizleri sonucunda *Francisella* cinsi *Francisellaceae* ailesinin yeni bir tek cinsi olarak kabul edilmiştir (10).

Francisella cinsi; *F. tularensis* ve *F. philomiragia* olmak üzere iki türden oluşmaktadır. Hayvanlardan ve sularından izole edilen *F. philomiragia* türü, *F. tularensis*'e

göre daha az virülandır. Çoğunlukla immünsüpressif vakalar veya yakın temasla oluşan doku zedelenmelerinde hastalarda nekrotizan pnömoni, bakteriyemi ve menenjit yapabildiği gösterilmiştir (11). *F. tularensis* insanlarda ve tavşanlardaki virülansına, 16S dizilimine, biyokimyasal reaksiyonlarına ve epidemiyolojik özelliklerine göre dört alt türe ayrılmaktadır (2,3,12).

Bu tür ve alt türlerin sınıflandırılması aşağıda görüldüğü gibidir.

- *F. tularensis* alttür *tularensis* (biyovar tip A)
- *F. tularensis* subsp. *holarctica* (biyovar tip B)
- *F. tularensis* alttür *mediasiatica*
- *F. tularensis* alttür *novicida*

2.3. Epidemiyoloji ve Coğrafik Dağılım

2.3.1. Dünya’da tularemi

Tularemi vakalarının düzensiz dağılımı nedeniyle *F. tularensis*’ in dünya çapındaki dağılımını göstermek neredeyse imkansızdır. Tularemi, özellikle Kuzey Yarım Küre’de, (30⁰ ve 50⁰ enlemler arasında) Kuzey Amerika’nın birçok kesimlerinde, Asya’da, Orta ve Kuzey Avrupa’da özellikle İskandinav ülkelerinde genellikle sporadik olgular şeklinde görülmekte, zaman zaman da epidemiler yapmaktadır. Güney Yarım Küre’de ise nadir görülmekte olup sadece *F. tularensis* subsp. *novicida* alt türü izole edilmiştir (6).

Francisella tularensis subsp. *tularensis* (tip A), sadece Kuzey Amerika’da izole edilmiş olup, halen bu kıtadaki baskın türdür ve insan tularemi vakalarının %70’inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Avrupadaki kene ve pirelerden izole edilse de insan enfeksiyonuna rastlanmamıştır. İnsan ve çok sayıda hayvan için oldukça virülandır. Bu alt tür son derece bulaşıcıdır hatta deri altına enjekte edilen 10 bakteri veya aerosol şeklinde alınan 25 bakteri insanlarda enfeksiyon oluşturmaya yeterli olabilir (13).

Francisella tularensis subsp. *holarctica* (tip B) ise Kuzey Yarım Küre boyunca görülen, insan ve hayvan tularemi enfeksiyonları için en önemli olan alt türü temsil eder. Tip A ya göre daha az virülandır, insanda hastalığa sebep olabilmesi için 10.000 bakteriden

daha fazla bakteri inokulumuna ihtiyaç vardır (14).

Francisella tularensis subsp. *mediasiatica* sadece Kazakistan ve Türkmenistan'daki coğrafi bölgelerde görülmüş ve bu bölgelerdeki yabani tavşan ve kenelerden izole edilmiş olup insanlarda görülmemiştir (15).

Francisella tularensis subsp. *novicida* primer olarak Kuzey Amerika'da bulunmuş olup, Avustralya ve İspanya'da da saptanmıştır (15).

Francisella tularensis sıcakkanlı, soğuk kanlı, omurgalı, omurgasız ve birçok artropod türü (250'den fazla hayvan türü) gibi çok geniş bir hayvan populasyonunu enfekte edebilir. Doğal ortamda *Francisella*'ların varlığı nedeniyle, *Francisella* enfeksiyonları genellikle kontamine toprak, hava, su, vejetasyon veya hasta ve ölü hayvanlarla dışarıda temas ve enfekte böcek ısırıkları nedeniyle bulaşır (14,15).

Tularemi Amerika kıtasında Kanada, Meksika ve ABD'nin hemen tüm eyaletlerinden yıllık ortalama bir milyonda 0.5-5 insidansında bildirilmektedir (2). Kanada'da yapılan bir çalışmada, avcılardaki seropozitiflik oranı kontrol grubuna göre dört kat daha fazla saptanmış ve misk sıçanı ile temas oranının risk faktörü olduğu belirtilmiştir (16).

Avrupa'da, eski Sovyetler Birliği'nde (SSCB) II. Dünya Savaşı'ndan sonra 100.000/yıl'dan fazla olgu görülmekte iken son yıllarda yılda 100 olgudan az görülmektedir (2).

Finlandiya ve İsveç'te tularemi endemiktir. Avusturya'da, Almanya'da, İspanya'da, Macaristan ve Bulgaristan'da bazen tek tek, bazen de salgınlar halinde tularemi olguları yayınlanmıştır. Japonya'da 1950'lerde yabani tavşan tüketimine bağlı olarak görülen artıştan sonra hastalık bildirimleri yıllık 10 olguya kadar gerilemiştir (8,17-20).

2.3.2. Türkiye'de tularemi

Ülkemizde ilk tularemi olguları 1936 yılında Lüleburgaz'da tespit edilmiş olup sonraki yıllarda değişik bölgelerden sporadik vakalar ve küçük noktasal salgınlar şeklinde tularemi vakaları bildirilmiştir. Türkiye'deki tularemi vakaları 3 periyod halinde

incelenebilir. İlk periyod Trakya Bölgesi'ndeki 1936 yılındaki salgından, 1953 yılında Antalya Bademağacı köyünde saptanan salgına kadarki dönemi kapsamaktadır. Bu 18 yıllık sürede Trakya, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Akdeniz Bölge'lerinden toplam 374 olgu tanımlanmıştır. 1953–1988 yılları arasında tularemi olgusu kaydedilmemiştir. Bu sessiz dönemin ardından 1988 yılında Bursa Karacabey Harası ve Badırğa köyünde tekrar bir salgının görülmesi ile ikinci periyod başlamış, 2005 yılına kadar süren bu dönemde çeşitli bölgelerden 1080 olgu bildirilmiştir. 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar listesinde C grubunda yer alması ile hastalık için üçüncü periyod başlamıştır. Böylelikle standart vaka tanımı, tanı için laboratuvar kriterleri, örnek alma ve gönderme kuralları belirlenmiş, vakalar ve salgınlar hakkında epidemiyolojik verilerin toplanması mümkün olmuştur (14). 2005-2013 yılları arasında bildirilen olgu sayısı 5200'e yükselmiş ve vakaların coğrafik dağılımı Marmara ve Batı Karadeniz Bölge'sinden özellikle Doğu Anadolu Bölgesi başta olmak üzere diğer bölgelere doğru yer değiştirmiştir (21).

Ülkemizdeki tularemi vakaları mevsimsel karakteristikler göstermekte olup, *F. tularensis* subsp. *holarctica*'ya bağlı salgınlar özellikle kış ve sonbahar aylarında görülmektedir. 2005 -2012 yılları arasındaki vakalar incelendiğinde kasım ayından itibaren olgu sayısında artışlar başlamakta, şubat ve mart aylarında tepe noktasına ulaşmaktadır. Vakaların coğrafik dağılımına bakıldığında, %42,1'inin Doğu Anadolu Bölge'sinden %29,4'ünün Karadeniz Bölge'sinden, %17'sinin Marmara Bölge'sinden bildirildiği görülmektedir (21). Kuzey Amerika, İskandinavya ve Japonya gibi tulareminin endemik olduğu ülkelerde enfekte hayvan ve kene teması en sık gözlenen bulaş yolu iken, ülkemizde klorlanmamış içme suyu tüketilmesi başlıca bulaş yolu ve buna bağlı en sık görülen klinik form ise orofarengeal tularemi tablosudur (22).

2.4. Vektör ve Doğal Rezervuarlar

Tavşan ve kemiriciler gibi hayvanların hastalığı olan tularemi doğada fark edilmeyen odaklar halinde bulunabilmektedir. Çevresel şartların değişmesi, iklimsel değişiklikler epidemilerin asıl nedenlerindedir ve hastalık ancak insan maruziyetinde fark edilebilmektedir. *F. tularensis* için 25 kuş, bazı sürüngen, kene, sinek türleri ve 1000'den fazla yabani ve evcil memeli türünün rezervuar olduğu tahmin edilmektedir. Kara kemiricilerinden sincap, fare, sıçan hem *F. tularensis* subsp. *tularensis* tip A hem de *F.*

tularensis subsp. holarctica tip B ile oluşan enfeksiyonda rezervuar olarak görev yapmaktadır. Tüm elde edilen verilere rağmen enfeksiyona neden olan F. tularensis'in ana konağı (asıl rezervuarı) hakkında elimizde yeterli bir veri yoktur (2,15).

Francisella tularensis'in karasal ve su döngüsü olmak üzere iki farklı döngüsü belirtilmiştir. Su döngüsünde su samuru, kunduz, misk sıçanı gibi sıçan türleri bulunmaktadır. Karasal döngüde ise başlıca vektörler yabani tavşanlar, tilkiler, keneler ve bazı sinek türleridir. İnsan rastlantısal olarak bu döngülerde etken ile temas ederek organizmayı kazanan konak olarak tanımlanmaktadır (23,24).

Hasta hayvanlarla temas yolu ile bulaş da risk en fazla avcılar ve av hayvanı ile teması olan bireylerde görülmektedir (20,25).

Tularemi etkeni farklı türde ve sayıda omurgalı ve omurgasız hayvan türlerinde enfeksiyona neden olabilir. Artropodlar arasından; tahtakurusu, kene, bit, pire, tatarcık, sivrisinek ve sinek gibi türlerden etken izole edilebilmektedir ve enfeksiyonun yayılmasında da önemlidir. Keneler tularemi için biyolojik bir vektördür. F. tularensis'i uzun bir zaman taşırlar ve hayvanlardan hayvanlara, hayvanlardan insanlara kan emerken bıraktıkları dışkılarıyla etkenin bulaşmasında rol alırlar (15).

Soğukkanlı hayvanlar olan kurbağalar ve kaplumbağalar üzerine çalışmalar yapılmıştır. Kaplumbağaların tularemi enfeksiyonuna karşı dirençli olduğunu, serumlarında tularemiye karşı antikor oluşturdıkları tespit edilmiştir. Etkeni dışkı ve idrarları ile doğaya yaydıkları için kaplumbağaların rezervuar olarak bulaşta rol alabileceği tahmin edilmektedir. Kurbağa da tularemi ile enfekte olabilir. Kurbağaların göletlerin, kaynak sularının ve derelerin kontaminasyonunda rol alabileceği düşünülmektedir (9).

Salyangozlar ise kontamine sulardan etken ile enfekte olabilmektedirler. Doğada yaşam döngüsünde tularemiyi diğer canlılara aktarmada önemli bir rol alabilirler (9).

2.5. Bulaş Yolları

Etken karasal döngü ve su döngüsü olmak üzere iki döngüyle doğada yayılır. Karasal döngüde; vahşi tavşanlar, küçük kara kemiricileri ile artropodlar (keneler ve akarlar) F. tularensis için ana rezervuardırlar. Bazı keneler hem vektör olarak hem de

bakteriyi vücudunda ömür boyu (1-2 yıl) taşıyarak (rezervuar olarak da) rol oynamaktadırlar (12,26).

Francisella tularensis alt tür *holarctica*'nın doğadaki ana rezervuarı su ile ilişkili kemirgenler; kunduz, misk sıçanı ve diğer sıçan türleri olduğu tahmin edilmektedir. *F. tularensis* çevre şartlarına oldukça dayanıklı olup, özellikle suda yaşayan amipler (*Acanthamoeba castellanii*) içinde yaşayabilmekte, bu amipler hastalığın devamında rol almakta ve su kaynaklı salgınlara neden olabilmektedir (12,27).

Francisella tularensis insan ve evcil hayvanlara rastlantısal konak olarak bulaşabilmektedir. İnsanlara hastalık başlıca üç yol ile bulaşmaktadır (17,27).

- Direkt bulaşma (deri ve mukozal yol)
- Sindirim yolu ile bulaşma (oral yol)
- Solunum yolu ile bulaşma

2.6. İmmunopatogenez ve Patoloji

Enfeksiyon bölgesinde, *F. tularensis*, en yaygın olarak makrofajlar olan konakçı hücreleri işgal eder. *F. tularensis*, diğer hücre tiplerini de enfekte edebilmesine rağmen, makrofajlar için özel bir öneme sahiptir (28). *F. tularensis*, hücre reseptörleri ile etkileşime girdiğinde makrofajlarda ve diğer bağışıklık hücrelerinde sinyalleşmeyi bloke ederek veya zayıflatarak konakçının bağışıklık sisteminden kaçınır (29). Makrofaj içine girebilmek için, *F. tularensis* fagositoz ile sonuçlanan çeşitli hücre yüzey molekülleri ile etkileşime girer. Hücre sitoplazmasının içinde, yutulan bakteriler fagozomlar tarafından alınır (30,31). Fagosome zarı bozunur ve bakteriler hücrenin sitoplazmasında yüksek sayılara çoğalmaya yatkındırlar. Sitoplazmada bakteriler serbest olduğunda, bunlar reaktif oksijen ve nitrojen gibi hücre savunma mekanizmalarına karşı savunmasızdırlar. *F. tularensis*, bu mekanizmaları inhibe etme veya bunlara müdahale etme, sitosolda kendi hayatta kalmasını sağlama yeteneğine sahiptir (29,30). *F. tularensis* birkaç yoldan hücre ölümüne neden olabilir. Apoptoza bağlı hücre ölümü, enflamatuar bir yanıt olmadan kaspazların uyarılmasıyla elde edilir. Diğer intrasitoplazmik patojenlerin aksine, *F. tularensis*, replikasyon sonrası zara bağlı kompartımanlara girer ve bu hücrenin kendi içeriğini yediği ve hücre ölümünü tetikleyebilen bir süreç olan otofagositoza yol açabilir. Patojenin neden

olduğu hücre ölümü, enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanabilir ve böylece enfeksiyonu durdurabilir, ancak diğer yandan, bağışıklık hücreleri ortadan kaldırıldığı ve böylece bağışıklık tepkisini baskıladığı için bakteriler için de avantajlı olabilir. Farklı konak hücre ölüm yollarını aktive ederek, bakteriler salınır ve vücutta daha fazla yayılabilir (30,31).

Tulareminin insanlarda normal kuluçka süresi 3-5 gündür, ancak 1 ile 21 gün arasında uzanır (32).

İlk savunma hattı, makrofajların, dendritik hücrelerin, granülositlerin, mast hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin aktive olduğu doğuştan gelen bağışıklık tepkisi tarafından sağlanır. Humoral ve hücre aracılı cevapları aktive eden çeşitli sitokinler üretilir. Enfeksiyondan yaklaşık 6-10 gün sonra IgM, IgG ve IgA serum antikorları tespit edilir ve enfeksiyondan yaklaşık bir ile iki ay sonra en yüksek seviyelerine ulaşırlar. Antikorlar yaklaşık on yıl devam eder. Humoral bağışıklık aksine, hücre aracılı bağışıklık 25 yıl devam edebilir. Hücre aracılı immünite ile karşılaştırıldığında, humoral immünite, hücre içi bakterilere karşı koruma için daha az öneme sahiptir, ancak çalışmalar, *F. tularensis* bakterisinin büyük bir kısmının, kanda hücre dışında yer aldığını gösterdiğinden, humoral immünite, önceden varsayılandan daha fazla katkıda bulunabilir (33).

2.7. Enfeksiyona Karşı İmmünite ve Konak Cevap

Francisella tularensis'e karşı gelişen immün yanıtlar diğer hücre içi patojenlere karşı geliştirilen immün yanıtlarla benzer özellikler taşımaktadır. Bu güne kadarki immünolojik çalışmaların çoğu virülansı düşük *F. tularensis* subsp. *novicida* ve *atenue* canlı aşısı formu (LVS) ile yapılmıştır. Bir çok sıçan enfeksiyon modeli ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, düşük dozlardaki LVS türleri doğal konak savunma mekanizmaları ile temizlenebilirken tamamen virülan tip A ve tip B türleri bir hücrel yanıt oluşmadan önce fareyi öldürebilmektedir (34).

2.7.1. Doğal immünite

Birçok *Francisella* türleri taşıdıkları kapsülleri sayesinde aktif kompleman içeren serumlarla direkt öldürülmeye duyarlı değildir. Francisellanın kapsülü immünojenik ve

toksik değildir. Kapsülünü bulunmayan LVS suşları ile yapılan araştırmalarda etkenin virulansının azaldığı ve serumun öldürücü etkisine karşı duyarlılığının arttığı bulunmuştur (35).

Serumun öldürücü etkisinden kaçabilen opsonizasyonla işaretli bu bakteriler (LVS'ler) immün sistem hücrelerinin içine girebilirler. Fakat nötrofil içindeki LVS suşları solunumsal patlama ve oksijen metabolitlerinin üretimini engelleyememektedir. Sitozole de geçebilen bu bakteriler burada 12 saat canlı kalabilmektedir (36).

Makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal killer (NK) hücreleri sitokin salınımı yaparlar. Yapılan araştırmalarda farelerde nötrofil eksikliğinin sistemik enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı, solunum hastalıklarına ise çok bir etkisinin olmadığı görülmüştür (37).

Tularemi enfeksiyonunda IFN- γ ve TNF- α salgılanmaktadır (38). Tularemi NK hücrelerinin önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. Fakat NK hücrelerinden sentezlenen IFN- γ ve TNF- α 'nın hücre içinde NO sentezini artırarak bakterinin çoğalmasını engellediği bulunmuştur (39).

2.7.2. Adaptif immünite

Tulareminin ölümcül olmayan hastalığında tekrar enfeksiyonu için kuvvetli bir bağışıklık oluşur. Francisella spesifik antikorları çok hızlı bir şekilde saptanabilir (37).

Enfekte olan insanlarda spesifik Francisella IgG, IgM ve IgA antikorları semptomların görülmesinden sonra yaklaşık bir hafta sonra tespit edilebilir, enfeksiyonu takiben 1-2 ayda en yüksek seviyeye ulaşır. Ortalama 10 yıl bu antikorlar saptanabilir. Hayvanlardan elde edilen antikorlarla yapılan pasif immünizasyon çalışmaları daha az virülan türlerde etkili olmuştur. Tularemiyi tam olarak kontrol edebilmek için etkin bir hücresel cevaba da gereksinim vardır (37,39).

Tularemi enfeksiyonunda adaptif immünite diğer hücre içi etkenlere karşı gelişen immünitedeki gibi T hücreli immüniteye özellikle de CD4 ve CD8 T hücre ile ilişkili immüniteyle bağlantılıdır. Tularemi antijeni ile uyarılan mononükleer hücrelerde antijene özgül T lenfositleri hastalığın 2. haftasında görülmüştür. Tularemi hastalığını geçiren

bireylerde tularemiye özgül T hücrelerinin 25 yıla kadar konakta bulunduğu tespit edilmiştir (39).

2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

2.8.1. Ülseroglandüler tularemi

Hastalığın en sık görülen formlarındandır. Avrupa ülkelerinde, salgınların % 95'inden fazlasını içerebilirler. Bu formlar vektörle taşınan bulaşma ve enfekte olmuş bir hayvanla doğrudan temasla elde edilir. Gözle görülebilir deri lezyonlarının yokluğunda doğrudan temas yoluyla ortaya çıkabilse de, deri yaralanmaları enfeksiyonu kolaylaştırır. Ülseroglandüler tularemi, birincil ülser bakteriyel maruziyet alanında gelişir. Birincil tularemi ülseri çoğunlukla masumdur ve hasta tıbbi olarak muayene edilinceye kadar fark edilmeyebilir. Ateşin başlangıcında, küçük bir papül ortaya çıkar ve birkaç gün içinde iltihap bölgesi ile çevrili bir püstül haline gelir. Ülser genellikle soliter olmasına rağmen; bazen birkaç papül ve püstül bulunabilir. Ülser çok geçmeden iyileşir ve sonunda 1 cm²'lik kırmızı bir ince alan bırakır ve sonuçta Basille Calmette-Guérin (BCG) aşısı ile benzer bir yara izine dönüşür. Glandüler tularemi terimi sadece bazı durumlarda ülser olmadan saptanabilir (40).

Ateşin başlamasından birkaç gün sonra, hasta bölgesel lenf nodunu farkeder. Lenf nodu yakında palpe edilebilir ve sıklıkla görülebilir hale gelir. Üstteki deri kızamık ve ödemli olabilir. Ateş ve spesifik olmayan semptomların yanı sıra lenf nodu büyümesi önemli bir endişe kaynağıdır ve sıklıkla hastanın tıbbi yardım istemesinin nedeni olabilir. Hastalığın başlangıcından bir hafta sonra uygun tedaviye başlandığı zaman, lenf nodunun şişmesi başka komplikasyonlar olmaksızın düzelir. Bununla birlikte 2 haftadan daha uzun bir tedavi gecikmesi olduğunda, lenf nodu sebat etme riski %30-40 kadardır (40).

2.8.2. Glandüler tularemi

Glandüler tularemi formu ağırlı lenfadenopati ile karakterizedir ve deride ülser gözlenmez. Cilt lezyonu yoktur. Japonya'da vakaların %62'sinde ABD'de ise %3-20'sinde bu form görülmektedir. Cilt lezyonunun çok küçük veya atipik olması nedeniyle fark edilmeyebilir. Lenf bezleri uzun süre büyük kalabilir (41,42).

2.8.3. Oküloglandüler tularemi

Göze kontamine bir parmakla veya muhtemelen *F. tularensis* içeren tozla temas ettirilerek tulareminin oküloglandüler formu elde edilebilir. Bu form daha önceki salgınlarda daha yüksek rakamlar (%4.2) tanımlanmış olmasına rağmen, tüm insan tularemi vakalarının %1'inden daha azını içermektedir. Ateş ve diğer belirtileri ile birlikte hastalar palpebral konjunktivada granümatöz lezyonlar, göz kapaklarının şişmesi, aşırı lakrimasyon, fotofobi ve mukopürülan akıntı ile birlikte yoğun bir kırmızı konjunktiva olarak ifade edilen tek taraflı konjunktivit ile birlikte başvururlar. Büyük hassas bir preauriküler lenf nodu gelişebilir (40).

2.8.4. Pnömonik tularemi

Etkenin solunum yoluyla vücuda alınması ile veya diğer formların komplikasyonu olarak hematojen yolla gelişebilir. Hastalarda baş ağrısı, yüksek ateş, akciğerlerde infiltran görüntüler, hiler LAP ve plörezi tespit edilir. Tulareminin pnömonik formu ölümcül olarak seyredebilmektedir. Pnömonik tularemi; tularemilerin %7-20'sini oluşturur (41,42).

2.8.5. Tifoidal tularemi

İmmün sistemi bozuk veya baskılanmış olanlarda çok sayıda etkenin vücuda alınması ile oluşabilir. En ağır tularemi kliniğidir. Bakterinin vücuda giriş yeri genellikle bulunamaz. Hastalarda yüksek ateş, üşüme, baş ağrısı, halsizlik, kusma, karın ağrısı, diyare ve toksik görünüm görülmektedir. Vakaların %5-30'unda görülen bu klinik tablonun tanısını koymak diğer klinik formlara göre daha zordur (41,42).

2.8.6. Orofaringeal tularemi

Kirlenmiş su veya yiyeceklerin yutulması yoluyla bulaşır. 1967-1983 yılları arasında Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, 127 baş ve boyun bölgesinde lokalize olan hastalığa sahip olan yaklaşık 1100 tularemi vakası vardı. Bunların 32'si orofaringeal formu uyumlu bulunmuştur. Türkiye'de orofaringeal form yaygındır; 1936 ve 2004 yılları arasında Türk salgınları ile ilgili bir literatür araştırmasında, 507 vakanın 387'sinin (% 77) orofaringeal formu olduğu belirtilmiştir. Hastalık tonsil tutulumu olan veya olmayan

ülseratif-eksüdatif stomatit ve farenjit ile kendini gösterir. Fizik muayenede ağız ve faringeal mukoza zarında kızarıklık ve püstüler değişiklikler görülür. Lenf nodu büyümesi çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte, hastalık aşırı bölgesel boyun lenfadeniti ile birlikte olabilir. Bu işaretler streptokokların neden olduğu gibi kolayca yorumlanamaz. Bu durumda, hastalar F. tularensis'i etkilemeyen penisilin alırlar. Örneğin, bir Türk orofaringeal tularemi salgınında, tanı gecikmiş ve vakaların% 40'ında gelişen lenf nodları sayısı artmıştır (40).

Orofaringeal tularemi tanısı konulmadan önce ülseroglandüler tularemi dışlanmalıdır. Bu her zaman kolay değildir, çünkü baş ve boyun bölgesinde sivrisinek veya kene ısırması ile alınan tüberkülozlu hastalar primer cilt ülseri olmadığında boyun lenf nodu büyümesi gösterebilir. Olguların yiyecek ve su kaynakları ile ilgili epidemiyolojik bir araştırması, orofaringeal tularemiyi kanıtlayabilir (40).

2.9. Laboratuvar Tanısı

İnsandan insana geçiş görülmemiştir. Fakat tularemi şüphesinden tanı işlemlerinin bitmesine kadar bireyler standart temas önlemlerine dikkat etmelidirler. Bu önlemler; aerosolizasyon ihtimaline karşı maske ve gözlük takılması, önlük ve eldiven giyilmesi, işlem bitiminde ellerin temizlenmesi gibi işlemlerdir (43).

Tulareminin sık görüldüğü yerlerde hastalığın tanısını koymak için önce hastalığın akla gelmesi gerekir. Değişken klinik seyirlerinin bulunması nedeniyle birçok farklı hastalık ile karışabilir. Tulareminin tanısında; hastalığın akla gelmesi, iyi bir anamnez, tulareminin antijen veya antikorunun tespit edilmesi, kültüründe etkenin üretilmesi veya tulareminin genomik yapısının saptanması önemlidir. Şüpheli tularemi olgularının laboratuvar ile tespit edilmesi klinik tanıyı kuvvetlendirir. Aynı zamanda gerçek prevalans ve sürveyans verileri sağlar. Tularemi teşhisinde direkt ve indirekt tanı yöntemleri vardır (44).

Tularemi şüpheli vakalarda yapılan ilk test tam kan sayımıdır. Akut tularemi vakalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri artar (44).

Tularemiden şüphelenilen vakalarda gönderilen hasta numuneleri laboratuvara

önceden bildirilmelidir. Çünkü yapılacak bazı testlerin (kültür ve sonrasında yapılan işlemler) biogüvenlik düzeyi-3 olan referans laboratuvarlarında yapılması gereklidir. Laboratuvar personeli bulaş riski açısından uyarılmış olup, etkenin üremesi için gerekli ortam (zenginleştirilmiş besiyerleri) sağlanır. Tularemi, virülansı yüksek ve laboratuvar maruziyetlerine sıkça neden olan etkenlerdendir (43).

Tularemi tanısında kullanılan yöntemler;

1. Etkenin direkt olarak gösterilmesi: Mikroskopi ve Direk Floresan Antikor (DFA)
2. Kültür
3. Moleküler teknikler ile bakteri DNA'sının gösterilmesi.
4. Serolojik yöntemler:
 - a. Aglütinasyon testleri: 1. Tüp Aglütinasyon Testi
2. Mikro-aglütinasyon testi (MAT)
 - b. Enzim Immünoassay (EIA-ELISA)
 - c. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)
 - d. Western-Blot (WB)

2.10. Bildirim

Tularemi bildirim zorunlu bir hastalıktır. Olası her hastanın ileri tetkiklerle araştırılması gerekir. Hasta materyalleri uygun ortamlarla referans laboratuvarlarına gönderilmelidir. Tüm vakaların İl Sağlık Müdürlüğüne vaka bildirim formları ile (Form 014, Form 017C) (EK-1) bildirim yapılır (45).

2.11. Vaka Algoritması

1. Klorlanmamış su kaynaklarında su tüketimi veya enfekte hayvanlardan (tavşan, fare) ya da atıklarıyla doğrudan temas edilmesi

2. Tularemi ile ilgili riskli temas hikayesi ve beta-laktam antibiyotiklere cevap vermeyen ateş, boğaz ağrısı (farenjit veya tonsillit) ve/veya boyunda şişlik (>1,5 cm lenfadenopati)

3. 1 ve/veya 2 evet ise klinik örnek alınmalı (boğaz sürüntüsü, lenf bezi aspirasyonu, serum) tedaviye başlanılmalı.

4. Klinik örnekte kültür pozitifliği veya Serumda 4 kat titre artışı varsa kesin tularemi vakasıdır.

5. Klinik örnekte PCR pozitifliği veya tek serum örneğinde 1/160 ve üzeri pozitiflik varsa olası tularemi vakasıdır

6. 4 veya 5 evet ise İl Sağlık Müdürlüğüne Form 014 ile bildirilmelidir

7. Gözlemlenilen lenf bezi süpürasyonu gelişirse cerrahi olarak drene edilmelidir. İlaçlara bağlı baş dönmesi, çınlama, işitme kaybı olduğunda doktora başvurulmalıdır (45).

2.12. Tedavi

Antibiyotiklerin kullanılmadığı dönemlerde tulareminin fatalite hızı yaklaşık %7 (%5-15 arasında) ve ağır olgulardaki (pnömoni ve tifoidal formda) mortalite oranı %33 iken, günümüzde mortalite %2 düzeylerine gerilemiştir. Antibiyotiklerin kullanılmadığı dönemlerde hastalığın tekrarlar ile 3 ay veya daha uzun sürdüğü görülmüştür (46).

Tularemi tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotikler; streptomisin, gentamisin, tetrasiklin, doksisisiklin, kloramfenikol ve kinolon türevleridir (45).

Francisella tularensis'in insandan insana geçişi tespit edilmemiştir. Hasta ile aynı odada kalmak, temas edilmesi gibi durumlarda tulareminin geçişi adına bir risk olmayıp profilaksi gerektirmez (47,48).

2.13. Korunma ve Kontrol

Tularemidde insandan insana bulaş görülmez. Akut dönemde hastalardan numunelerin alınmasında ve hasta çıkartıları ile temas öncesi standart kişisel koruyucu önlemlerinin alınması gerekir. Aerosolizasyon ihtimali varsa maske ve gözlük gibi kişisel

koruyucu ekipmanlar mutlaka kullanılmadır (27,34).

Halkın hastalık hakkında bilinçlenmesi için halk eğitimleri yapılmalıdır. Hastalıktan korunma yöntemleri, hastalığın belirtileri anlatılarak sağlık kurumlarına başvurmaları sağlanmalıdır. Topluma kene ısırması, klorlanmamış suların tüketimi, av hayvanlarının tüketimi gibi konularda bilgi verilmelidir (27).

İlk başarılı aşılama çalışmaları 1942 yılında Eski Sovyetler Birliği'nde gerçekleştirilmiştir. 1946-1960 yılları arasında yaklaşık 60 milyon kişi aşılanmıştır. Hastalıkla karşılaşan ve aşı yapılmamış kişilerde tularemi seroprevalansı %4.3 iken aşılamayla %0.36'ya kadar indirilmiştir (12,27).

2.14. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW, eritrositlerin hacim değişkenliğinin (anizositoz) bir ölçütüdür ve rutin tam kan sayımında bakılmaktadır. RDW; eritrosit hacminin standart sapmasının, ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılıp bölünmesi formülü ile hesaplanır. Laboratuvar sonuçlarında standart bir istatistiksel değer olarak yer almaktadır. RDW değerindeki artış eritrosit hacimlerinde büyük bir çeşitliliği gösterir . RDW; demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği ve hemolizde kan transfüzyonunda artmaktadır. Kronik hastalık anemisi gibi durumlarda ise düşmektedir. Ayrıca yapılan son çalışmalarda RDW'nin inflamasyonda belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (49,50).

2.15. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir. MPV düzeyleri, trombosit aktivitesiyle ve fonksiyonuyla ilişkilidir. İnflamatuvar süreçte salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve akut faz belirteçlerin kemik iliği üzerindeki baskısıyla megakaryopoezi etkiler ve bu da trombosit hacminin küçülmesine neden olabilir. Artmış MPV seviyeleri crohn hastalığı, romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi, ülseratif kolit, akut pankreatit, akut iskemik inme, diyabet ve miyokard infarktüsü ile ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, MPV inflamatuvar hastalıklarda kullanılan basit bir inflamatuvar belirteç olarak bilinmektedir (51).

2.16. Nötrofil

Nötrofiller, akut ve kronik enfeksiyonlara karşı gelişen konak cevabında merkezi bir rol oynamaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) enfektif ve inflamatuvar bir çok hastalıkta inflamasyonu gösteren potansiyel bir faktör olarak rapor edilmiştir (51).

2.17. Trombosit

Trombositler, kanamanın durdurulmasında rol oynarlar. Kanama bölgelerinde birbirlerine yapışarak bir tıkaç oluştururlar. Nötrofiller gibi trombositlerde inflamasyonun başlangıcındaki sitokinlerin salgısını artırır ve artan sitokinler yeni nötrofil ve trombosit sentezini artırarak inflamasyonun artışına katkı sağlar. Yapılan son çalışmalarda inflamasyon bölgelerinde de görülmüştür. Lökositler gibi; immün hücrelerin, bakteri, virüs ve parazitler gibi mikroorganizmaların kemotaksi ile fagositozunda önemli rolleri olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bundan dolayı birçok hastalıkta trombosit/lenfosit oranı (TLR) inflamasyonu gösteren potansiyel bir faktör olarak rapor edilmiştir (51).

2.18. Lenfositler

Lenfositler immün sistemin önemli hücrelerinden olup, kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişirler. Spesifik immüniteneden sorumludurlar. Üç çeşit lenfosit hücresi vardır: B lenfositler, T lenfositler ve Natüral Killer hücresi. B lenfositler hüморal (antikora dayalı) immüniteneden sorumlu hücrelerdir. T lenfositler hücresel tipte bağışık yanıtta sorumludur. Natüral Killer hücreleri ise daha önce sensitize edilmeden tümör hücreleri, virüsle infekte hücreler ve bazı normal hücreleri ortadan kaldırma işlevlerine sahiptir. Genel olarak viral hastalıklarda ve enfeksiyon hastalıklarının iyileşme döneminde sayıları artar (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2012-2017 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz (KBB) Polikliniğine başvurup tularemi tanısı alan, 18-50 yaş arası 50 hasta dahil edildi. Dosyası taranan bu hastalardan ön tanı amacı ile bakılan hemogram değerleri çalışmaya dahil edildi. Tularemi tedavisinde kullanılan aminoglikozid ve kinolon benzeri ilaçların ototoksik etkileri bilindiğinden tularemi hastalığının ototoksik etkisini araştırmak amacıyla 30 hastaya tedavi öncesi yapılan odyometrik değerlendirme, 30 sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldı. Ek hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma üniversitemiz 19/07/2017 tarihli 12 karar numarası ile etik kurulu tarafından onaylandı.

3.1. Materyal Toplanması, Taşınması ve Odyometrik Değerlendirme

Daha önce tularemi ve benzeri klinik tablolar ile KBB polikliniğine başvuran hastalardan tularemi ön tanısı ile serum örnekleri alınan hastaların örnekleri uygun koşullarda Van Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne, müdürlükten Türkiye Halk Sağlık Kurumu Referans Laboratuvarlarına gönderildi. Laboratuvarlarda ise serum örneklerinden mikroaglutinasyon yöntemi ile tek serum örneğinde MAT ile $\geq 1/160$ antikor titresi elde edilmiş olanlar tularemi pozitif olarak saptandı. Bu hastalar ilgili kurum tarafından hastanın sorumlu doktoruna bildirilmiş ve sorumlu doktoru tarafından tanısı dosyasına işlenmiştir. Bu hastalar genellikle enfektif tabloya sahip oldukları için başvuru esnasında enfektif markırları değerlendirmek için hemogram parametreleri de değerlendirildi. Dosyası incelenen tularemi tanısı alan hastaların tedavi öncesi hemogram değerleri bakılan 50 hastanın laboratuvar sonuçları çalışmaya dahil edildi. MPV, RDW, TLR ve NLR düzeylerini bozabilecek diyabet, koroner arter hastalığı, lenfoma, lösemi ve benzeri hastalığı olan tularemi hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Dosyası taranan tularemili 50 hastanın tedavisinde ototoksik ajanlar kullanıldığı için ototoksik tedavi başlangıcı öncesi 30 hastaya da odyometrik değerlendirme yapıldı. Bu hastaların otoskopik muayeneleri yapıldı; hastaların kulak zarı ve dış kulak yolu değerlendirmeleri doğal izlendi. İşitme kaybına neden olabilecek geçirilmiş hastalıklar, ototoksik ilaç kullanımı, gürültülü ortamda çalışma, askerlik görevinin hangi sınıfta

yapıldığı, avcılık, atıcılık gibi hobileri olan tularemi hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Odyometrik değerlendirmede ise 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarındaki saf ton sesler sırasıyla dinletildi ve hastaların saf ses odyometrileri elde edildi. İşitme kaybı saptanan hastaların işitme kaybı türü belirlendi.

0-25 dB aralığı normal işitme aralığını, 25-45 dB aralığı çok hafif işitme kaybı, 45-65 dB aralığı hafif, 65-90 dB aralığı orta, 90 dB den daha fazla işitme kaybı ağır işitme kaybı olduğunu göstermektedir.

Tularemi (+) olan, kulak zarı ve dış kulak yolu muayeneleri doğal olan ve odyometrik değerlendirmeleri yapılan 30 hastanın 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz deki saf ses odyometri değerleri 18-50 yaş arası herhangi bir hastalığı olmayan 30 kişilik kontrol grubundaki değerler ile karşılaştırıldı her frekans için p değerleri saptandı.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji laboratuvarında hemogram ölçüm cihazlarında kan elemanlarının büyüklüğüne göre sayılan ve çeşitli parametleri; ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit, nötrofil, lenfosit sayıları ölçülen hastaların değerleri çalışmaya dahil edildi. Bu değerlerden trombosit/lenfosit (TLR) ve nötrofil/lenfosit (NLR) oranları ise saptanan değerlerin manuel olarak bölünmesi ile elde edildi.

Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası tularemi tanısı alan 50 hastanın hemogram değerlerinden MPV, RDW, TLR ve NLR 18-50 yaş arası herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı p değerleri bulundu.

3.2. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada student t testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı. Bu değere eşit ya da küçük p değeri için “parametreler arası ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı” olduğu yorumu yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde yapıldı. Tularemi tanısı alan 50 hasta ile sağlıklı 50 kişinin MPV, RDW, TLR ve NLR değerleri değerlendirildi. Tularemi tanısı alan 50 hastanın dosya taramasında ototoksik tedavi öncesi odyometrik değerlendirmeleri yapılmış 30 hasta ile sağlıklı 30 kişinin odyometrik değerleri değerlendirildi.

Tularemi (+) 18-50 yaş arası 50 hasta ve 18-50 yaş arası 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grupta en küçük yaş 18, en büyük yaş 50 idi ve ortalama yaşı 35,2 bulundu (Tablo 1). Kontrol grubunda ise en küçük yaş 22, en büyük yaş 48 idi ve ortalama yaşı 32,4 bulundu. Hasta grubun 22'si kadın 28'i erkekti ve kontrol grubun 20'si kadın 30'u erkekti. Tularemi (+) ile kontrol grubunun cinsiyet, yaş ortalamaları benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

50 tularemi (+) hasta grubundan odyolojik değerlendirmeleri yapılmış 30 hasta ve 18-50 yaş arası ek hastalığı olmayan 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grupta en küçük yaş 21, en büyük yaş 46 idi ortalama yaşı 31.8 ve kontrol grupta en küçük yaş 20, en büyük yaş 50 idi ortalama yaşı 28,6 bulundu. Hastaların 16'sı kadın 14'ü erkekti ve kontrol grubunun 18'i kadın 12'si erkekti. Odyometrik değeri yapılan tularemi (+) ile kontrol grubunun cinsiyet, yaş ortalamaları benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Tularemi tanılı hastaların MPV, RDW, TLR, NLR düzeylerinin istatistiksel incelenmesi

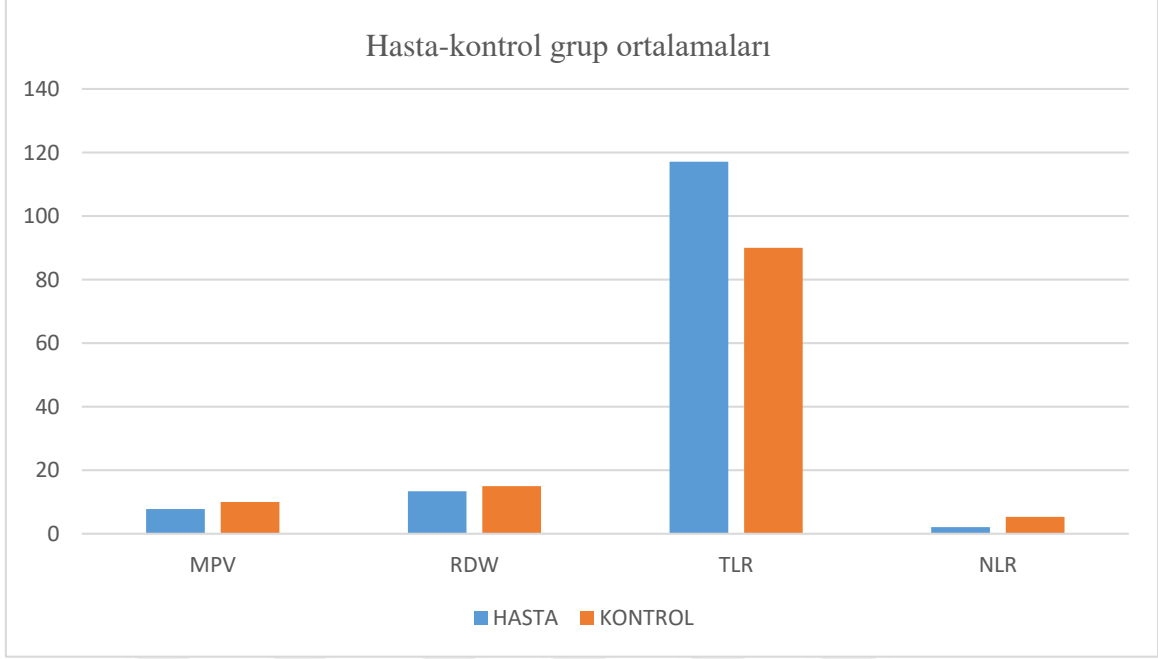
	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	50	18	50	35,2
MPV	50	6	10	7,8
RDW	50	8	22	13,4
TLR	50	31	346	117,1
NLR	50	0,6	14	2,13

MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, TLR: Tromboist/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

Tablo 2. Tularemi tanılı hastaların MPV, RDW, TLR, NLR düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Hasta grubu ortalaması	Kontrol grubu ortalaması	p
MPV	50	7,8	10	0,001
RDW	50	13,4	15	0,002
TLR	50	117,1	90	0,001
NLR	50	2,13	5,3	0,001

MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, TLR: Tromboist/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 1. Hasta-kontrol grubu MPV, RDW, TLR, NLR ortalamalarının karşılaştırılması

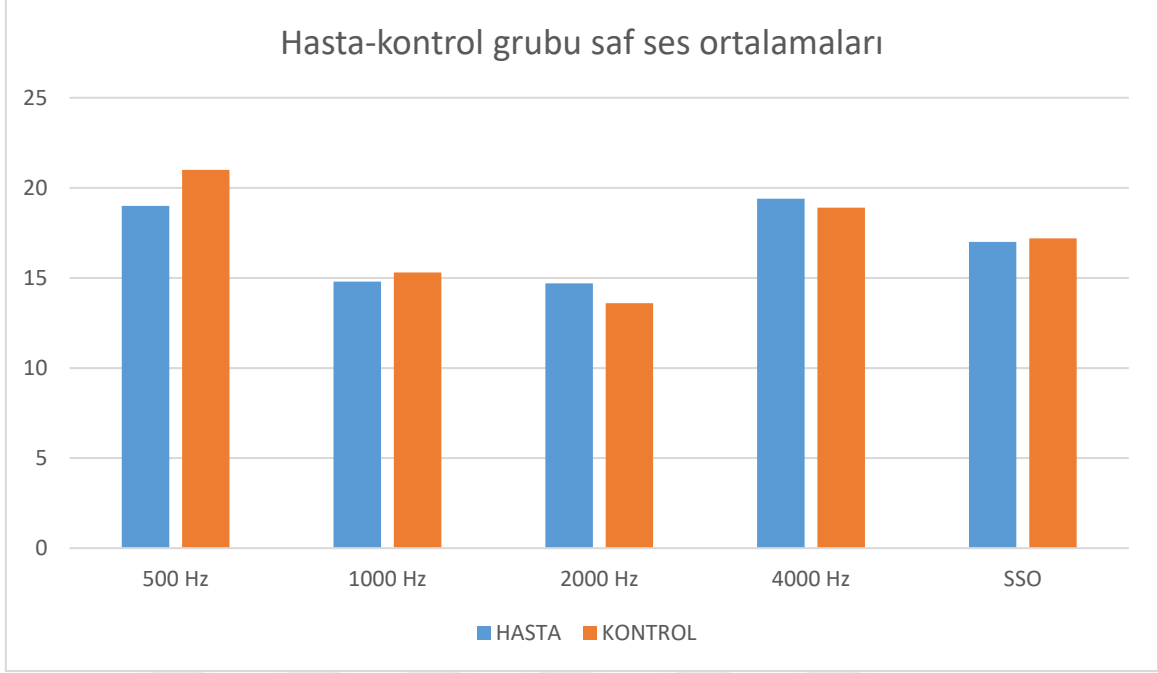
MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, TLR: Tromboist/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

Tularemisi (+) olanların MPV değerlerinin ortalaması 7,8 kontrol grubunun ortalaması 10 idi. MPV değerleri hasta grupta anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 2, Grafik 1).

Tularemisi (+) olanların RDW değerlerinin ortalaması 13,4 kontrol grubunun ortalaması 15 idi. RDW değerleri hasta grupta anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 2, Grafik 1).

Tularemisi (+) olanların Trombosit/lenfosit (TLR) değerlerinin ortalaması 117,1 kontrol grubunun ortalaması 90 idi. TLR değerleri hasta grupta anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 2, Grafik 1).

Tularemisi (+) olanların Nötrofil/lenfosit (NLR) değerlerinin ortalaması 2,1 kontrol grubunun ortalaması 5,3 idi. NLR değerleri hasta grupta anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 2, Grafik 1).



Şekil 2. Hasta-kontrol grubu saf ses ortalamalarının karşılaştırılması

Tularemi (+) olanların 500 Hz de ortalaması 19 dB, kontrol grubunun ortalaması 21 dB ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Grafik 2)

Tularemi (+) olanların 1000 Hz de ortalaması 14,8 dB, kontrol grubunun ortalaması 15,3 dB ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Grafik 2).

Tularemi (+) olanların 2000 Hz de ortalaması 14,7 dB, kontrol grubunun ortalaması 13,6 dB ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Grafik 2).

Tularemi (+) olanların 4000 Hz de ortalaması 19,4 dB, kontrol grubunun ortalaması 18,9 dB ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Grafik 2).

Tularemi (+) olanların ortalama saf ses eşikleri ortalaması 17 dB, kontrol grubunun ortalaması 17,2 dB ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Grafik 2).

5. TARTIŞMA

Çalışma birçok enfektif, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta tanı, prognoz, tedavi ve komplikasyon takibinde kullanılan güncel, kolay, ucuz ve hızlı aktivite belirteçleri olan MPV, RDW, TLR ve NLR'nin tularemide de benzer şekilde kullanılabilir markırlar olduğunu bize göstermektedir. Çalışma bu bağlamda kapsamlı olarak yapılan ilk çalışma olmasından dolayı önemlidir.

Ortalama trombosit volümü (MPV) tam kan sayımı analizinde, rutin tam kan sayımı testinin bir parçası olarak çalışılmaktadır; trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan yaygın bir belirteç konumundadır (52). Yapılan son çalışmalarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak da kullanılabilirliği gösterilmiştir. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile negatif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (53,54). Yani trombositlerin inflamasyonda hacimsel değer kaybına uğrayıp MPV değerlerinin düşmesi ile sonuçlanır

Tularemi benzeri enfektif bir hastalık olan brusellozisli 100 hastada Bozkurt ve ark. (55)'nin yaptığı bir çalışmada MPV ve RDW'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında MPV ve RDW'nin tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür. Bunun akut faz reaktanı olan CRP ile yapılan korelasyonda anlamlı olarak negatif korelasyon tespit edilmesi ile desteklemiştir. Koçer ve ark. (56)'nin ankilozan spondiliti olan 37 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada MPV değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada aktif dönemdeki hastaların inaktif dönemdeki hasta grubuna göre MPV değerleri yüksek bulunmuş ve anlamlı fark saptanmıştır. Bunu dolaşımında genç trombositlerin artmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı çalışmada aktif dönemdeki hastalarda MPV değerlerinin inaktif dönemdeki hastalara göre düşük bulunmuştur. Eser ve ark. (57)'nin pnömoni tanısı almış 40 kişilik hasta grubunda MPV değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak akut inflamasyon döneminde trombosit membranlarından salınan kemokin ve sitokinler olduğu bildirilmiştir. Ancak inflamasyon durumunda tek farklılığın trombosit membranında değil iç yapısında olduğu; inflamasyona cevap olarak trombositlerin mikrotubuler yapısında depolimerizasyon ve aktin polimerizasyon yapısında değişikliklerin meydana geldiği buda trombositlerin şeklini değiştirdiği ve küçülttüğü için

trombosit sayısında farklılık oluşturmada MPV değerlerinin düşmesi ile sonuçlanmaktadır.

Fizyolojik olarak ve birçok patolojik durumda trombosit sayısı ile MPV arasında sıklıkla gözlenen bu ters ilişki, dolaşımdaki trombosit kütlelerini sabit tutarak hemostazı sağlama eğilimini yansıtmaktadır. Bu zıt ilişkinin genellikle inflamatuvar hastalıklarda, trombosit yapımının uyarılarak dolaşımdaki trombosit sayısının arttığı; ancak büyük hacimli trombositlerin inflamasyon bölgesine göç ederek bu bölgelerde tüketildiği bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeni, trombosit sayısı ile MPV'nin çoklu ve değişken faktörler tarafından ve birbirinden bağımsız olarak belirlenmesine bağlanmıştır (58). Literatüre bakıldığında, MPV'nin birçok enfektif ve inflamatuvar hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. Enfektif hastalıklarda MPV değerlerinin sistemik inflamasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değiştiği, özellikle enfektif durumlarda hasta gruplarında düşük olduğu görülmüştür. Tularemi de brusella ve pnömonide olduğu gibi ortalama MPV düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü ve aralarında anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmada da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmesi, MPV değerlerinin hasta gruplarında düşük olduğu; yani trombositlerin inflamasyonu baskılama ve kontrol altına almada etkin olduğu görüldü. Trombositlerin inflamasyon alanlarında harcanarak hacimsel olarak değer kaybettiğini gördük. Buda bize tularemi benzeri klinik ile başvuran hastalarda ucuz, kolay ve hızlı bakılan bir parametre olan MPV'nin tanıya yardımcı olabileceğini gösterdi.

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), eritrositlerin hacim değişkenliğinin (anizositoz) bir ölçütüdür ve rutin tam kan sayımında bakılmaktadır. Enfektif ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda araştırılmaktadır. Kırmızı hücre dağılım genişliğinin artışı anemi yapan sebeplerin ayrımında kullanılır. RDW'nin diğer önemli yanı ise inflamatuvar parametrelerle güçlü korelasyon göstermesidir. Değişimin nedeni; inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin eritrosit maturasyonunu bozup RDW değerlerini etkilemesidir (59).

Lee ve ark. (60)'nın 744 toplum kökenli pnömonili hastada RDW'nin anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve bu yüksekliğin mortalite ile doğru orantılı olarak değiştiği görülmüştür. Aynı hasta popülasyonunda pnömonide kullanılan prognostik belirteç olan CURB-65 skorlarında RDW ile pozitif korelasyon saptamışlardır. Bundan dolayı RDW

yüksekliğinin anlamlı olduğunu düşünmüşlerdir. Peng ve ark. (61)'nin 44 ankilozan spondilitli hasta grubu üzerinde yaptığı çalışmada hasta grubun RDW değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bunu aynı hasta grubunda ankilozan spondilitli hastalarda yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanlarından CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) düzeylerinin RDW ile pozitif korelasyon göstermesi ile desteklemişlerdir. Küçükbayrak ve ark. (62)'nin brusellalı 55 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tedavi öncesi ile tedavi sonrası RDW değerlerinin karşılaştırılmasında tedavi öncesi RDW değerlerinin sonrasına göre düşük olduğunu saptamışlar, aradaki farkın anlamsız olduğunu tespit etmişlerdir. Literatürde hasta ile sağlıklı grup karşılaştırılmasında hasta grupta, tedavi öncesi ile tedavi sonrasına göre karşılaştırıldığında tedavi öncesi grupta RDW değerleri yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmada RDW değerleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olarak bulundu. Tularemide brusella ile benzer sonuçlar elde edilirken, pnömonili ve ankilozan spondilitli hasta grubu ile çelişkili sonuçlar elde edildi. Çalışmada literatür ile çelişkili sonuçlar elde edilmesi yapılan çalışmalarda seçilen hasta popülasyonlarının; özellikle pnömonili hastalarda RDW düzeyini etkileyebilecek ek hastalıklarının bulunması şeklinde yorumlandı. RDW düzeyini etkileyen çok sayıda faktör olması sebebiyle tularemi gibi enfektif hastalıklarda, RDW düzeyini etkileyebilecek ek hastalıkları olan hastaların dışarda tutulduğu, geniş hasta gruplarında yapılmış, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. RDW'nin tularemide de tanıda kullanılabileceğini gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü. Ayrıca tularemi gibi zoonotik bir hastalık olan brusella ile benzer sonuçların elde edilmesi etken patojenlerin benzer özelliklerinden dolayı sonuçların literatür ile farklı sonuçlar doğurabileceğini düşündürdü.

Trombosit/lenfosit oranı ve NLR sistemik inflamasyon belirteçleri olarak bilinir. Birçok çalışma bu belirteçlerin kardiyovasküler hastalıklar, ani sağırılık, vestibüler nörit ve tromboz ile ilişkili hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (59). Literatür değerlendirmesi yapıldığında TLR ve NLR'nin sistemik inflamatuvar cevapta anlamlı belirteçler olduğunu göstermiştir.

Kule ve ark. (63)'nin 143 aftöz stomatitli hastada TLR ve NLR düzeylerinin sağlıklı grupla karşılaştırıldığı çalışmada TLR ve NLR'de sağlıklı gruba göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bunu inflamatuvar ve enfektif hastalıklarda TLR ve NLR düzeylerinin yüksek olması ile desteklemişlerdir. Özüguz ve ark. (64)'nin 85 behçet hastası

üzerinde yaptığı çalışmada TLR ve MPV değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken NLR düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı hasta gruplarında CRP ve ESR düzeylerinin de anlamlı yüksek saptanması ile TLR ile MPV'nin anlamlı olabileceğini desteklenmişlerdir. Balın ve ark. (65)'nin 140 brusellalı hasta üzerinde yaptığı çalışmada osteartiküler tutulumu olan 70 hasta ile tutulum olmayan 70 hastanın TLR, ESR, CRP ve monosit/lenfosit oranlarının (MLR) karşılaştırılmasında tutulum olan hastaların TLR, ESR, CRP ve monosit/lenfosit oranlarının (MLR) tutulum olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar. Bunu TLR ve MLR'nin CRP ve ESR ile pozitif korelasyonu ile desteklemişlerdir. Ünal ve ark. (66)'nin 320 psöriazis hastası üzerinde yaptığı çalışmada NLR, TLR ve MPV düzeyleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda NLR ve TLR'nin CRP ve ESR ile pozitif korelasyon göstermesi ile desteklemişlerdir. Engin ve ark. (67)'nin 108 derin boyun enfeksiyonu hastası üzerinde yaptığı çalışmada NLR düzeyleri hayatı tehdit edici komplikasyon gelişen hastalarda gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Asil ve ark. (68)'nin 286 H. Pylori (+) ve 130 H. Pylori (-) hasta üzerinde yaptığı çalışmada NLR düzeyleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat RDW ve MPV düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. H. Pylori (+) hastalarda genel kabul gören toplam nötrofil sayıları ile mutlak nötrofil sayıları da anlamlı derecede yüksek olması ile desteklemişlerdir. Bozan ve ark. (69)'nin ankilozan spondilitli 36 hasta üzerinde yaptığı çalışmada NLR düzeyleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat RDW, MPV ve TLR düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tam kan sayımı parametrelerinin inflamatuvar olaylarda sayı ve kalite olarak belirgin olarak değiştiği gösterilmiştir; özellikle nötrofil ve trombosit sayısında artış izlenirken, lenfosit sayılarında azalma görülmektedir (70). TLR ve NLR gibi indekslerin kullanımı, parametreleri tek tek değerlendirmekten daha pratiktir ve hastalıkla ilişkisine göre kestirim değerler belirlenerek hastalık şiddetiyle ilgili güvenilir bilgiler verebilir. Yapılan çalışmalarda enfektif ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda TLR düzeyleri genellikle hasta gruplarında ve komplikasyon durumlarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmada da TLR düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu da bize Behçet, aftöz stomatit ve psöriazis gibi hastalıklarda olduğu gibi enfektif bir hastalık olan tularemide TLR'nin tanıda etkin olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Literatürde enfektif ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda NLR düzeyleri hasta gruplarında anlamlı

olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmada ise NLR düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşük olarak saptandı. Literatür ile çalışmamızdaki sonuçlar karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edildi. Buna rağmen çalışmada NLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük oluşu prospektif daha fazla sayıda tularemili hasta üzerinde yapılacak randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin yapılacağı prospektif çalışmalarda inflmatuvar belirteç olup olamayacağı konusunda katkı sağlayacağını düşündürdü.

Gürbüzler ve ark. (71)'nin çalışmasında streptomisin verilen tularemili 11 hasta üzerinde tedavisi öncesi ve takiplerinde hastalarda odyolojik olarak patoloji saptanmamıştır. Eyibilen ve ark. (72)'nin çalışmasında streptomisin verilen tularemili 13 hasta üzerinde tedavisi öncesi ve takiplerinde de hastalarda odyolojik olarak patoloji saptanmamıştır. Tularemi hastalığı ve tedavisinde ototoksisite önemli bir durumdur. Tedavide sıklıkla ototoksik ajanlar kullanıldığı için ototoksisitenin hastalığa mı yoksa tedaviye mi bağlı olduğunun ayrımı yapılmalıdır. Çalışma hasta sayısının daha fazla olması ve bu konuda bilgilerimize göre kapsamlı ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Tularemi ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı hasta sayısı üzerinde yapıldığı için verilerin netliği yeterli değildir. Çalışmada ise tedavi öncesi bakılan 500, 1000, 2000, 4000 Hz'lerde işitme düzeylerinde sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık saptanmadı. Buda tulareminin işitme üzerine olumsuz etkisi olmadığını düşündürdü.

Gülbay ve ark. (73)'nin yapmış oldukları çalışmada 1149 tüberküloz hastasının en az 2 hafta streptomisin tedavisi sonrası ototoksisite oranı %1,9 olarak rapor edilmiştir. Guerpillon ve ark. (74)'nin 3 vaka sunumu yaptığı çalışmada tularemiye bağlı otomastoidit ve işitme kaybı geliştiği bildirilmiştir. Kaynar ve ark. (75)'nin 60 brusellalı hastada ototoksik tedavi öncesinde 28 hastada işitme kaybı geliştiğini bildirmiştir. Muszynski ve ark. (76)'nin 105 brusellalı hastada 64 olguda (%61) sensorinöral tip işitme kaybı bildirmiştir. Literatürde brusellaya bağlı yüksek oranda işitme kaybı görülmüş, tularemide otomastoidit ve işitme kaybı bildirilmiş. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların benzer enfektif hastalıklarda yüksek oranda ototoksisite yaptığı bildirilmiş. Her ne kadar çalışmada tularemi başlangıç döneminde ve tedavi öncesi odyometrik tetkiklerle değerlendirme yapıldı ise de, tulareminin ototoksik etkisini değerlendirmek için; tedavide ototoksik ajanların kullanılmadığı uzun dönem takiplerde odyometri sonuçlarının değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

6. SONUÇ

Tularemide MPV, RDW, NLR ve TLR düzeylerinin araştırılması, ilk yapılan bir çalışma olması nedeniyle tanısal süreçlere yeni bir boyut kazandıracaktır. Tanı koymadaki zorluklar ve tedaviye başlama süresinin uzaması ile morbidite ve mortalite oranları doğru orantılı olarak arttığı düşünüldüğünde erken tanı koymanın önemi artmaktadır.

Çalışmada hastalarımızın MPV ve RDW düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. MPV düzeylerinin düşüklüğünün birçok hastalıkta görüldüğü gibi tularemide de tanısal amaçlı kullanılabilceğini düşündürdü. RDW ise birçok bağlı değişken nedeni ile değişmesinden dolayı literatürde ve çalışmamızda da çelişkili sonuçları elde edilmesi daha geniş hasta gruplarında sağlıklı kişilerle karşılaştırılmasının yanı sıra tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılarak daha güvenli sonuçlara ulaşılabileceğini düşündürdü. Ayrıca brusella ile RDW düzeylerinde benzer sonuçlar elde edilmesi benzer özellikteki patojenlerin RDW üzerine literatürden farklı sonuçlar bulunmasında sebep olabileceğini düşündürmüştür.

Trombosit/lenfosit oranı ise sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu da tularemide inflamasyonun etkili olduğu, birçok enfektif ve inflamatuvar hastalıkta inflamasyon belirteci olan TLR'nin tularemide de kullanılabilceğini ve tanısal süreçleri hızlandırabilceğini düşündürdü. NLR düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. literatürde enfektif ve inflamatuvar hastalıklarda NLR düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Buda NLR düzeylerinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Çalışma bakılması kolay ve ucuz olan hemogram parametreleri ile tanıda yardımcı olabileceğini düşündürmekedir. Tularemi ve benzeri enfektif hastalıklarda, hastalık tanısında NLR ve TLR kolay hesaplanan, düşük maliyetli ve umut vadeden parametrelerdir. Bu oranlara ek olarak, RDW ve MPV gibi inflamatuvar olaylarla ilişkili parametrelerinde hesaba katılarak tasarlanacak olan yeni indeksler gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir ve tanıda daha özgül indeksler geliştirilebilir.

Odyolojik değerlendirme tularemide önemli bir konudur. Çünkü hastalığın seyrinde gelişen ototoksistide sebebin tularemi mi yoksa ilaçlara mı bağlı olduğunu tespit etmek

zor bir durumdur. İşitme kaybı görülen hastalarda etyolojide; tedavide yaygın kullanılan aminoglikozid ve kinolon gibi ajanların ototoksik etkisi mi yoksa hastalığın primer olarak işitme kaybı üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için araştırılma gereği olan bir durumdur. Bundan dolayı ototoksik tedavi verilmeden önce baktığımız odyometrik değerlerin sonucunda tularemi tanısı almış hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık izlenmedi. Bu da tulareminin primer olarak işitme üzerine etkisi olmadığını gösterdi.

Tulareminin işitme üzerine etkilerini kapsamlı olarak araştırmak için geniş hasta gruplarında prospektif randomize kontrollü uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca bakılan parametrelerin tanısal faydası olduğu gibi yapılacak prospektif çalışmalarda hastalık şiddet seviyesi, komplikasyon durumları ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesinde bu parametreler ile yapılacak korelasyonların faydası olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. McLendon M. K., Molly K., Michael A. A., Lee A., Allen H: Francisella tularensis: taxonomy, genetics, and immunopathogenesis of a potential agent of biowarfare. *Annu. Rev. Microbiol.* 2006;167-185.
2. Ellis J., Oyston P. C., Green M., Titball R. W: Tularemia. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):631-646.
3. Penn R., Mandell G., Bennett J., Dolin R: Francisella tularensis (Tularemia), *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:2674-2685.
4. Willke A: Tularemi. *Ankem Derg.* 2006;20(2):222-226.
5. Özel T. V: Dr. Talat Vasfi Özel'in 1937 yılı yazında Trakya'da tülaremi tetkikatı. *Türk Hij Tecr Biyol Derg.* 1938;1(1):30.
6. Gotschlich B. T: 1936 yılında Trakya'da Tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Türk Hij Tec Biyol Der.* 1938;1(1):115-122.
7. Tokgöz S: Tularemidde laboratuvar araştırmaları. *Türk Hıfzısıhha ve Tecrübi Biyoloji Dergisi.* 1938;1:137-153.
8. Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Ankara, ISBN:978- 975-590-328-6 Sağlık Bakanlığı Yayın 2011;799.
9. Lindaquist D., Chu M. C. ve Probert W. S. (Çeviren Çetinkaya Z.): Francisella ve Brucella, *Klinik Mikrobiyoloji, Manual of Clinical Microbiology,* Murray PR(ed), 9. Baskı Türkçe çevirisi, Atlas Kitapçılık, Ankara. 2009;815-834.
10. Winn W. C., Allen S. D., Janda W. M., Koneman E. W., Procop G. W., Schreckenberger P. C., Woods G. L: Francisella tularensis. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Philedelphia. 2006;491-497.
11. Forbes B. A., Sahm D. F., Weissfeld A. S: Francisella, *Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology.* 12th Edition: Mosby Elsevier Press, St. Louis, Missouri.

- 2007;40:440-443.
12. Tärnvik A., Berglund L: Tularaemia. *European Respiratory Journal*. 2003;21(2):361- 373.
 13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Ankara. 2004.
 14. Hopla C. E: The ecology of tularemia. *Advances in veterinary science and comparative medicine*. 1974;18:25-53.
 15. Şahin İ: Tulareminin bulaş yolları. In: Gürcan Ş, ed. *Francisella tularensis ve Tularemi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2009;89-97.
 16. Kılıç S., Babür C: Biyolojik Silah Olarak Bakteriler: Kategori B ajanlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2006;47.
 17. Eliasson H., Broman T., Forsman M., Back E: Tularemia: Current epidemiology and disease management, *Infectious Disease Clinics North America*. 2006;20:289–311.
 18. Petersen J. M., Schriefer M. E: Tularemia: emergence/re-emergence, *Vet Res*. 2005;36: 455- 467.
 19. Kantardjiev T., Ivanov I., Velinov T., Padeshki P., Popov B., Nenova R., Mincheff M: Tularemia Outbreak, Bulgaria, 1997–2005, *Emerg Infect Dis*, 2006;12(4):678–680.
 20. Ohara Y., Sato T., Homma M: Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato- byo), *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1996;13:185-189.
 21. McChesney T., Narain J: A five-year evaluation of tularemia in Arkansas. *The Journal of the Arkansas Medical Society*. 1983;80(6):257.
 22. Kılıç S: A General Overview of *Francisella tularensis* and the epidemiology of Tularemia in Turkey, *Flora*, 2010;15(2): 37-58.
 23. Morner T: The ecology of tularaemia. *Rev Sci Tech*. 1992;11(4):1123-1130.
 24. Nigroviç L. E., Wingerter S. L: Tularemia *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):489-504.

25. Münnich P. D. D., Lakatos M: Clinical, epidemiological and therapeutical experience with human tularaemia. *Infection*. 1979;7(2):61-63.
26. Gürcan Ş., Otkun M. T., Otkun M., Arikan O. K., Ozer B: An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei medical journal*. 2004;45(1):17-22.
27. Sjöstedt A: Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1105(1):1-29.
28. Fair Jeanne M: Biological engagement programs: Reducing threats and strengthening global health security Through Scientific Collaboration. *Frontiers in public health* 5 2017;148.
29. Maurin Max: "New anti-infective strategies for treatment of tularemia." *Frontiers in cellular and infection microbiology* 4. 2014;115.
30. Backert Steffen *Inflammasome signaling and bacterial infections*, Springer. 2016;397.
31. Singh, Sunit Kumar *Human emerging and re-emerging infections*. John Wiley & Sons, 2015.
32. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Revisiting brucellosis in the Greater Yellowstone Area*. National Academies Press, 2017.
33. Drabick Joseph J: Passive protection of mice against lethal *Francisella tularensis* (live tularemia vaccine strain) infection by the sera of human recipients of the live tularemia vaccine. *The American journal of the medical sciences* 1994;83-87.
34. Khanna R., Sharma A. D., Khanna S., Kumar M., Shukla R. C: Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World Journal of Surgery Oncology* 2011;9:29.
35. Cherwonogrodzky J. W., Knodel M. H., Spence M. R: Increased encapsulation and virulence of *Francisella tularensis* live vaccine strain (LVS) by subculturing on synthetic medium. *Vaccine*. 1994;12(9):773-775.
36. Sandström G., Löfgren S., Tärnvik A: A capsule-deficient mutant of *Francisella*

- tularensis LVS exhibits enhanced sensitivity to killing by serum but diminished sensitivity to killing by polymorphonuclear leukocytes. *Infection and immunity*. 1988;56(5):1194-1202.
37. Pechous R. D., McCarthy T. R., Zahrt T. C: Working toward the future: insights into *Francisella tularensis* pathogenesis and vaccine development. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2009;73(4):684-711.
38. Elkins K. L., Cooper A., Colombini S. M., Cowley S. C., Kieffer T. L: In vivo clearance of an intracellular bacterium, *Francisella tularensis* LVS, is dependent on the p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) but not on IL-12 p70. *Infection and immunity*. 2002;70(4):1936-1948.
39. Oral B. H., Gürcan Ş: Tularemi İmmünopatogenezi ve Patolojisi. *Francisella tularensis ve Tularemi İstanbul: Nobel Kitabevleri*. 2008;193-200.
40. World Health Organization. WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response. World Health Organization, 2007.
41. Aydemir H., Gürcan Ş: Tularemi Ayırıcı Tanı, *Francisella tularensis ve Tularemi*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2009;245-255.
42. Helvacı S., Gürcan Ş: Tularemi Klinik Özellikler, *Francisella tularensis ve Tularemi*. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2009;205-207.
43. Karahan C. Z., Kılıç S: Tanı İçin Örneklerin Alınması, Saklanması ve Tasınması. *Francisella tularensis ve Tularemi*. İstanbul, Nobel Kitabevleri. 2008;259-268
44. Çelebi B: 3.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, 2010.
45. Sağlık Bakanlığı, Tularemi Hastalığının Kontrolü için Saha Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ankara. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-71840/h/tularemi-saha-rehberi.pdf/>, 2011.
46. Kılıç S., Yeşilyurt M: Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. *Klimik Dergisi*. 2011;24(1):2-10.
47. Broekhuijsen M., Larsson P., Johansson A., Byström M., Eriksson U., Larsson E:

- Genome-wide DNA microarray analysis of *Francisella tularensis* strains demonstrates extensive genetic conservation within the species but identifies regions that are unique to the highly virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(7):2924-2931.
48. Porsch-Özcürümez M., Kischel N., Priebe H., Splettstösser W., Finke E. J., Grunow R: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, microagglutination, indirect immunofluorescence assay, and flow cytometry for serological diagnosis of tularemia. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2004;11(6):1008-1015.
 49. Duffy T. P., Kelly W. N., Dupont H. L., Glick J. H., Harris E. D., Hathaway D. R: Approach to the patient with anemia. *Kelly's Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997;1295-1299.
 50. Chu S. G., Becker R. C., Berger P. B: Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8: 148-156.
 51. Milovanovic M., Nilsson E., Jaremo P: Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004;343:237.
 52. Bath P. M., Butterworth R. J: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1996;7(2):157-161.
 53. Gasparyan A. Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D. P., Kitas G. D: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
 54. Bath P. M., Butterworth R. J: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
 55. Bozkurt F., Aslan E., Deveci Ö., Tekin R: Brusellalı hastalarda ortalama trombosit volüm seviyelerinin değerlendirilmesi. *AJCI* 8.3 (2014);126-129.
 56. Derya K., Fatma M., Sarıgüzel E: MPV değerinin Ankilozan Spondilitli Hastalarda Enflamasyon Belirteci Olarak Değerlendirilmesi Evaluation of MPV Value as an

- Inflammatory Marker in Patients with Ankylosing Spondylitis Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2014;12(2):73-77.
57. İrfan E., Şamil G., Zafer H: Pnömoni Hastalığında Bir Tanı İndikatörü Olarak Ortalama Trombosit Hacmi Mean Platelet Volume as a Diagnostic Indicator in Pneumonia Disease Tıp Araştırmaları Dergisi. 2014;12(1):12-14.
58. Thompson C. B., Jakubowski J. A: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood 1988;72:1-8.
59. Chung J. H., Lim J., Jeong J. H., Kim K. R., Park C. W., Lee S. H: The significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in vestibular neuritis. Laryngoscope 2015;125(7):257–261.
60. Jae H., Lee M. D., Ph D. H: Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia The American Journal Of Emergency Medicine January 2013;72-73.
61. Peng Y. F., Zhang Q., Cao L., Liu Y., Chen D., Sun Y. K., Zhang, Z. X: Red blood cell distribution width: a potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. International journal of clinical and experimental medicine, 2014;7(12):5289.
62. Küçükbayrak A., Taş T., Tosun M., Aktaş G., Hakyemez İ. N., Mengeloğlu F. Z., Akdeniz H: Erythrocytes Parameters in the Course of Brucellosis Brusellozun Seyrinde Eritrosit Parametreleri Abant Medical Journal 2013;1:2
63. Kule M., Kara Polat A., Akın Belli A. ve Gökçen Z: Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as an indicator of inflammation in patients with recurrent aphthous stomatitis Kule –Dergi Park 2018; 8(1):41-44.
64. Özüğuz P., Dogruk Kacar S., Akci Ö., Balta İ., Karaca S., Kocak M: Behçet hastalığının aktivitesini daha pratik ve kolay yöntemlerle belirleyebilir miyiz? Gülhane Tıp Dergisi 2014;56:213-217.
65. Şafak B., Tartar Ö., Sağmak A., Ayhan A: The predictive role of haematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. African Health Sciences, 2018;18(4):988-994.

66. Ünal M., Küçük A., Ürün Ünal G., Balevi Ş., Tol H., Aykol C., Uyar M: Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis TURKDERM. 2015;49(2):112-116.
67. Şengül E., Özbay M., Topçu İ: Derin Boyun Enfeksiyonlu Hastalarda Nötrofil/ Lenfosit Oranının Prognozla İlişkisi Dicle Tip Dergisi 2016;43:126-129.
68. Asil M., Dertli R: Neutrophil to lymphocyte ratio is increased in chronic helicobacter pylori infection and returns to normal after successful eradication - Journal of Turgut Ozal Medical Center 2016;23(4):409-413.
69. Bozan N., Alpaycı M., Aslan M., Çankaya H., Kıröglü A. F., Turan M., Ayrıl A., Senkoy E., İter S: "Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds." European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2016;3663-3672.
70. Gabay C., Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New England Journal of Medicine 1999;340:448- 454.
71. Gürbüzler L., Koç S, Aladağ İ., Soyaliç H., Aksakal C., Göktaş G: Orofarengeal Tularemi'de Streptomisin Tedavisinin Odyolojik Monitörizasyonu The Audiological Monitoring of Streptomycin Treatment in Oropharyngeal Tularemia Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;4(2):35-40.
72. Eyibilen A., Aladağ İ., Gürbüzler L., Yelken K., Koç S., Ekinci A: Orofarengeal Tularemi'de Tedavi Amaçlı Kullanılan Streptomisin'in Odyolojik Monitörizasyonu Türk Otorinolarenoloji XXXII Ulusal Kongre BP 147.
73. Gülbay B. E., Gürkan O. U., Yıldız O. A., Onen Z. P., Erkeköl F. O., Baççioğlu A, Acican T: Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therap in 1149 hospitalized patients for tuberculosis Respir Med. 2006;100:1834-1842.
74. Guerpillon B., Boibieux A., Guenne C: Keep an ear out for Francisella tularensis: otomastoiditis cases after canyoneering. Frontiers in medicine 3 2016;9.
75. Kaynar T., Özgüneş İ., Usluer G., Çolak H., Keçik C: Brusellozda İşitme Kaybının Araştırılması. Flora Dergisi 1998.

76. Muszynski M., Zakrzewski J., Kiczka W., Juszyk J: State of hearing, equilibrium, smell and taste in patients with brucellosis. *Prezgl Epidemiol* 1975;29:207-213.



ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı-Soyadı : Koray AVCI

Unvan : Araş. Gör. Dr

Doğum Yeri : Van

Doğum Tarihi : 25/01/1990

E-Mail : koray065@hotmail.com

EĞİTİM DURUMU

İlkokul : Atatürk İlköğretim Okulu

Ortaokul : İkinisan İlköğretim Okulu

Lise : Milli Piyango Anadolu Lisesi

Üniversite : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Uzmanlık Eğitimi : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB-BBC AD (2015-)

YÜRÜTTÜĞÜ GÖREVLER:

Pratisyen Hekim(2014) : Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi

Araş. Gör. Dr.(2015-Devam) : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD

Yabancı Dili : İngilizce