

BÖLÜM 12

AKDENİZ BENEKLİ ATEŞİ

Kadir Görkem GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Riketsiyalar, benekli ateş grubu ve tifüs grubu hastalıkların etkenidir. Dünya çapında her kıtada enfeksiyona yol açabilen riketsiyal enfeksiyonların büyük çoğunluğu benekli ateş grubunda yer almaktadır. Benekli ateş grubu hastalıklar bölgelere göre farklı epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olsalar da her ikisinin de tedavileri benzerdir.

Milyonlarca insanın kıtalar arası seyahat edebilmesi nedeniyle farklı riketsiya türleriyle karşılaşabilmektedir. *Rickettsia conorii*'nin neden olduğu Akdeniz benekli ateşi, benekli ateş grubu riketsiyalar içerisinde yer alan bir hastalıktır. Bu bölümde Akdeniz benekli ateşinin patogenezi, klinik özellikleri, tanı ve tedavisinden bahsedilecektir (1).

BAKTERİYOLOJİ

Riketsiyalar; eni 0,3 ile 0,7 µm boyu 0,8 ile 2,0 µm olan, Gram negatif, hareketsiz kokobasillerdir. Özel boyalar olmadan dokuda görülmesi zordur. Giemsa ve Gimenez boyaması veya doğrudan floresan antikor boyama ile gösterilebilir. Sitolol içerisinde dairesel bir kromozomu ve ribozomu vardır. Ayrıca hücre duvarının dış yüzeyinde ince bir mikrokapsül tabaka bulunur (2).

Riketsiyalar zorunlu hücre içi parazit olmaları nedeniyle asellüler ortamda çoğalamaz. Tavuk embriyo fibroblastları, fare L hücreleri, *in vitro* tavuk embriyolarında üretilebilir. Tifüs grubundaki riketsiyozlar enfekte hücrenin sitoplazmasında çoğalırken, benekli ateş grubundaki riketsiyalar hücrenin nükleusunda çoğalır. Riketsiyalar enerji ihtiyaçlarını konakçı hücreden sağlarlar. Riketsiyalar, gerekli enzimlere sahip olmamaları nedeniyle ne glukoz ve aminoasit metabolizmasını ne de lipid ve nükleotit sentezini gerçekleştirebilirler. Adenozin trifosfat (ATP) aktarıcı protein sayesinde konakçı ATP'sini ve ayrıca glutamini de enerji kaynağı olarak kullanırlar (3).

¹ Uzm. Dr., Kadir Görkem GÜÇLÜ, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gorkemguclur@gmail.com,

Riketsiyaların antijenik yapısı üzerindeki farklılıklar, çok sayıda riketsiyal türün tanımlanmasını sağlamıştır. Proteusun üç somatik antijeni olan OX19, OX2 ve OXK, riketsiyanın antijenik yapısıyla çapraz reaksiyon vermektedir (2). Riketsiyal hücre zarındaki lipopolisakkaritler (LPS), güçlü fakat spesifik ve koruyucu olmayan bir bağışıklık tepkisine neden olur (4).

Epidemiyoloji

Benekli ateş grubunda yer alan *R. conorii*'nin etken olduğu Akdeniz benekli ateşi (Marsilya Humması), 1900'lü yılların başında deri lezyonlarından dolayı "boutonneuse fever" olarak adlandırılmıştır. *R. conorii*, kahverengi köpek kenesi olarak bilinen "*Rhipicephalus sanguineus*" ile bulaşır. Son yıllarda benekli ateş grubu hastalıklar içerisinde yeni türler daha bildirilmiştir. Tifüs grubunda ise epidemik tifüs etkeni olan *R. prowazekii* vücut bitiyle bulaşırken, Murin tifüsü neden olan *R. typhi* kedi piresi ve farelerden bulaşır. Çalılık tifüs etkeni olan *Oriente Tsutsugamushi* sadece insan piresiyle bulaşmaktadır (2,3).

Kene ısırığının etrafındaki siyah eskar (black-spot) 1923'te Pieri tarafından Marsilya'da tanımlanmıştır. Akdeniz benekli ateşi Mısır, Türkiye, Hindistan, Kenya, Etiyopya, Pakistan, İsrail, Ukrayna, Bulgaristan ve Güney Afrika'da görülebilmektedir (5). Özellikle Akdeniz ülkelerinde haziran, ağustos ve eylül aylarında vaka sayılarında belirgin artış yaşanmaktadır. İmport vakalar kış aylarında da görülebilir.

Ülkemizde Akdeniz benekli ateşi bildirimleri kısıtlı olup çoğunlukla Marmara bölgesinden yapılmaktadır. 1987'den beri Bursa, İstanbul, Edirne'de Akdeniz benekli ateşi tanısı almış vakalar doksisisilin ile tedavi edilebilmiştir. Trakya bölgesinden vakalarda deri biyopsisinden moleküler yöntem çalışılarak izole edilen *R. conorii*'nin yapısal olarak "Strain Malish veya Strain 7" ile tamamen benzer olduğu görülmüştür. Trakya bölgesinde benekli ateş kliniği ile başvuran hastalarda döküntüden yapılan 106 deri biyopsisinin 77'sinde polimeraz zincir reaksiyonu ile sitrat sentaz OmpA genleri pozitif saptanmıştır (6).

PATOGENEZ

Kenenin tutunmasından sonra, riketsiya dış membran proteinleri (rOmps) ve dış yüzey proteini (SEPs) endotel hücrelerinin lipopolisakkaritlerine tutunur. Her iki dış yüzey proteini de immün cevapta rol oynar. OmpB aynı zamanda makrofajlar tarafından tanınmayı önler. Riketsiyalar ekzotoksin salgılamadan

vasküler endotelin hücrelerin immün sistemden bağımsız olarak nekrozuna sebep olabilir. Endotel nekrozu; fosfolipaz A aktivitesi, proteaz aktivitesi ve serbest radikal kaynaklı lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir (1). Enfekte hücreler, CD8+ sitotoksik T-lenfosit kaynaklı immün efektör mekanizmalar tarafından da ortadan kaldırılabilir (7,8). Bu süreçler sonucunda lenfosit ve makrofaj birikimiyle endotelit tablosu oluşturur. Riketsiyal kaynaklı vaskülit, çok küçük kanama odaklarına, artmış vasküler geçirgenliğe ve ödeme yol açar. Ödem ve endotel nekrozu sonucunda interstisyuma sıvı geçişi söz konusudur. Benekli ateş grubu riketsiyal infeksiyonlar prokoagülan bir duruma neden olur ancak nadir de olsa dissemine intravasküler koagülopati tablosu oluşabilir (9).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Akdeniz benekli ateşi köpek kenesi olan *Rhipicephalus sanguineus* ile taşınarak hastalığa neden olur. *R. conorii* taşıyan keneler transovaryan bulaşmadan sorumludur. Kenelerin insanlara tutunmasıyla hastalık bulaşır (9). Olgunlaşmamış larva ile infekte olan kişilerde kene teması olmayabilir. Ortalama 7 günlük inkübasyon periyodunun ardından gelişen ateş, baş ağrısı ve makülopapüler döküntü ile karakterizedir. Kenenin ısırıldığı yerde siyah renkli eskar (tache-noire) %72 sıklıkla eşlik eder (Tablo 1). Ağır olgularda purpurik döküntüler eşlik edebilir. Yüz bölgesi genellikle tutulmazken, ayak taban ve avuç içlerinde döküntü yaygın olarak görülür. Vakaların %30'una gastrointestinal semptomlar eşlik edebilir. Hastalığın iyileşme süresi 2-3 haftadır, tedaviyle genellikle ikinci günde klinik yanıt alınır (11).

Tablo 1. Akdeniz benekli ateşi klinik ve laboratuvar özellikler (11)

Klinik Özellikler ve Laboratuvar	Akdeniz Benekli Ateşi (%)
Ateş	100
Baş ağrısı	56
Döküntü	97
Siyah eskar	72
Kas ağrısı	36
Peteşiyal döküntü	10
Konjuktivit	9
Koma	10
Meningismus	11

Tablo 1. Akdeniz benekli ateşi klinik ve laboratuvar özellikler (11)

Hepatomegali	13
Splenomegali	6
Sarılık	2
Öksürük	10
Dispne	21
Miyokardit	11
Ölüm	2.5
Serum aminotransferaz düzeylerinde artış	39
Trombositopeni	35
Hiponatremi	25
Azotemi	6

“Avrupa Kene ile Bulaşan Bakteriyel Hastalıklar Tanı Kılavuzu” Akdeniz benekli ateşinin tanı kriterleri oluşturulmuştur (12). Tanı kriterlerinde 25 ve üzerinde puan olması Akdeniz benekli ateşini desteklemektedir (Tablo 2). Ağır olgularda nörolojik bulgular eşlik edebilir. Ağır hastalık genellikle peteşiyel döküntü, koagülopati, yüksek kreatinin kinaz değerleri, karaciğer ve böbrek yetmezliğiyle kendini gösterir. Diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, alkolizm, ileri yaş ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği kötü prognostik kriterlerdir. Çocuklarda daha ılımlı klinik seyir gözlenir. Fransa, İsrail, İspanya hastaneye yatırılan vakaların ölüm oranları %1,4 – 5,6 arasında benzer olarak tespit edilmiştir (13-15). Büyük vaka serilerinde İsrail benekli ateşinde Malish türünden daha ağır klinik gözlenmektedir. Her iki türde de siyah eskar bulunabilmesine rağmen Malish türünde daha sık gözlenebilir (13). Akdeniz benekli ateşi vakalarının otopsilerinde böbrek, beyin, deri, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, dalak ve kalpte vasküler lezyonlar tespit edilmiştir. Hepatik biyopside multifokal nekroz ve granülom benzeri görünüm izlenmiştir (16). Bazı hastalarda prokoagulan aktivite ön planda olabilir ve venöz tromboembolizm gözlenen vakalar bildirilmiştir (14).

Tablo 2. Akdeniz benekli ateşi tanı kriterleri (12)

Tanı kriterleri	Skor
Epidemiyolojik kriterler	
Endemik alanda bulunmak	2
Mayıs-Ekim aylarında arasında olması	2
Köpek kenesi ile kesin veya olası temas	2
Klinik kriterler	
Ateş >39°C	5
Eskar (Tache noire)	5
Makulopapüler döküntü	5
Üç klinik kriterden ikisinin pozitif olması	3
Üç klinik kriterden üçünün pozitif olması	5
Özgül olmayan laboratuvar bulguları	
Trombosit sayısı <150.000 hücre/mm ³	1
AST, ALT > 50 Ü/L	1
Bakteriyolojik kriterler	
<i>R.conorii</i> kan kültürü pozitifliği	25
<i>R.conorii</i> 'nin deri biyopsisinde saptanması	25
Serolojik kriterler	
Tek serumda IgG >1/128	5
Tek serumda IgG>1/128 ve IgM> 1/64	10
İki hafta ara ile alınan iki serum örneğinde serokonversiyon veya dört kat titre artışı saptanması	20

(AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, Ig:İmmünoglobulin)

TANI

Serolojik yöntem

Seroloji tanıda en çok kullanılan yöntemdir ancak erken dönemde sıklıkla yalancı negatiflik saptanmaktadır. Serolojik yöntemle tanı için dört kat titre artışı veya serokonversiyonu görmek gereklidir. Tek serum örneğinde immünglobulin G için 1/128 ve immünglobulin M için 1/64 dilüsyonda pozitiflik saptanırsa klinik şüphe halinde tedavi başlanması önerilmektedir. Konvelasan antikorlar hastalık başlangıcından 10-14 gün sonra oluşur. İmmünoglobulin G tipi antikorlar uzun süre düşük titrede pozitif kalabilir. Weil-Felix yöntemi artık önerilmemekte olup diğer testlerden duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (17).

Moleküler yöntem

Akdeniz benekli ateşi tanısı için deri biyopsisinde immunohistolojik olarak mikroorganizma gösterilebilir. Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonuyla (PZR) ile eskardan sürüntü veya kandan mikroorganizma tespit edilip kesin tanı konulabilir (18).

Diğer yöntemler

Akdeniz benekli ateşi tanısında yeni bir yaklaşım olarak döküntü oluştuğunda dolaşımdaki endotel hücrelerindeki monoklonal antikorlar immunflorasan yöntemiyle tespit edilip tanıda kullanılabilir (9). *R. conorii* hücre kültürlerinde üretilebilir. Ancak öncesinde antibiyotik kullanılması mikroorganizmanın izolasyon ihtimalini azaltır (19). Riketsiyalara karşı üretilen antikorlar western-blot, immunflorasan, lateks aglütinasyon, enzim immunassay ve kompleman fiksasyon gibi yöntemlerle gösterilebilir (17).

TEDAVİ

Akdeniz benekli ateşi düşünülen hastalara ampirik tedavi başlanmalıdır. İlk tercih tetrasiklin grubu ilaçlar olup, doksisisiklin yedi gün boyunca 100 mg günde iki kez kullanılarak başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Eritromisinle tedavi başarısızlıkları ve klinik yanıtta gecikme izlenmiştir (19). Akdeniz benekli ateşinde tek günlük 200 mg/gün doksisisiklin tedavisi 10 gün boyunca tetrasiklin hidroklorür kadar etkilidir (20). Hafif orta seyirli hastalıkta yedi gün boyunca siprofloksasin 750 mg günde iki kez kullanılması etkili olabilir ancak yeni çalışmalar siprofloksasin kullanımının ağır hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermiştir (22-25). Bir makrolid olan azitromisin ve klaritromisin orta dereceli hastalıkta etkilidir. Kloramfenikol etkili olmasına rağmen daha güvenli ajanlar olduğu için artık kullanılmamaktadır (26-28).

Gebe hastalarda ilk seçenek olarak doksisisiklin 100 mg günde iki kez ilk seçenek olarak önerilmektedir. Tetrasiklinler genel olarak fetal kemik toksisitesi, hepatotoksosite nedeniyle kontrendike kabul edilip, kloramfenikol gebelerde önerilmekteydi. Ancak güncel çalışmalar doksisisiklinin, eski teratsiklin türevlerine göre göreceli güvenli olduğunu göstermiştir. Bu yüzden çocuk ve gebelerde ilk tercih olarak doksisisiklin önerilmektedir. Gebelerde doksisisiklin kullanılmadığı durumlarda kloramfenikol ve azitromisin alternatif ajanlar olarak düşünülebilir (29,30). Kloramfenikol üçüncü trimesterde kullanıldığında yenidoğanda gri bebek sendromuna yol açmaktadır. Gri bebek sendromu; siyanoz, abdominal distansiyon ve vazomotor kollaps ile karakterizedir. Doksisisiklin ve kloramfenikol kullanılmayan gebe hastalarda azitromisin 500 mg/gün 7 gün süreyle

kullanılabilir ancak etkinliği kanıtlanmamıştır. Azitromisin çocuklarda Akdeniz benekli ateşinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da gebelikte azitromisin ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (31,32,33).

SONUÇ

Akdeniz benekli ateşi ülkemizde endemik bir hastalık olup yaz ve bahar aylarında vakalar görülebilmektedir. Ülkemizde daha sıklıkla Marmara ve Ege bölgesinden vakalar bildirilmiştir. Kene teması öyküsü olmasa dahi, hastalar rehber eşliğinde değerlendirilerek yüksek riskli olan kişilere ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedavide ilk tercih edilen ajan doksisisiklidir. İmpor vakalar ve atipik klinik özellikler tanı açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Akdeniz benekli ateşi genellikle selim seyirli olsa da kronik hastalıkları olan veya ileri yaştaki kişilerde ağır tablo görülebilmektedir. Erken dönemde serolojik testlerin negatif olmasının tanı konulmasını zorlaştırması nedeniyle, özellikle yaz ve bahar aylarında; ateş, döküntü, eklem ağrısı olan hastalarda Akdeniz benekli ateşi akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McClain MT, Sexton DJ. Surveillance for Spotted Fever Group Rickettsial Infections: Problems, Pitfalls, and Potential Solutions. *The Journal of Infectious Diseases* 2020 ;221(8):1221-1238. doi: 10.1093/infdis/jiz317
2. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clinical Microbiol Reviews* 1989;2(3):227-240. doi: 10.1128/CMR.2.3.227.
3. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clinical Microbiol Reviews* 1997;10:694.
4. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*,1986; 35:840.
5. Walker DH, Occhino C, Tringali GR, et al. Pathogenesis of rickettsial eschars: The tache noire of boutonneuse fever. *Human pathology*, 1988; 19:1449–1454. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80238-7
6. Kuloğlu F, Akata F, Tansel O, et al. Serologically confirmed cases of Mediterranean Spotted Fever in the Trakya region of Turkey. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2004 ; 28:167-170.
7. Olano JP. Rickettsial Infection. *The New York Academy of Sciences* 2005; 1063:187.
8. Walker DH, Olano JP, Feng HM. Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infection and Immunity* 2001; 69(3):1841–1846.
9. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by Rickettsia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;990:1-11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07331.x.
10. Levin ML, Killmaster LF, Zemtsova GE. Domestic dogs (*Canis familiaris*) as reservoir hosts for Rickettsia conorii. *Vector Borne Zoonotic Disease* 2012;12:28–33.
11. Rovey C, Raoult D. Rickettsia Conorii infections (Mediterranean spotted fever)In:Raoult D, ParolaP(eds). Rickettsial Diseases.1.st ed. New York: Informa Healthcare,2007:125-137.
12. Brouqui P, Baceller F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick borne bacterial diseases in *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2004,10(12):1018-1032.
13. Sousa R, Franca A, Nobrega DS. Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients. *The Journal of Infectious Diseases*

2008;198(4):576–585.

14. Oristrell J, Amengual MJ, Font-Creus B, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α in patients with Mediterranean spotted fever: clinical and analytical correlations. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19 (6):1141–1143.
15. Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to the hospital in Marseilles 1983–1984. *Journal of Infection*. 1986;12(2):111–6. doi: 10.1016/s0163-4453(86)93508-5.
16. Walker DH, Gear JM. Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1985; 34 (2):361–371.
17. Bizzini A, Peter O, Baud D, et al. Evaluation of a new serological test for the detection of anti-Coxiella and anti-Rickettsia antibodies. *Microbes Infection* 2015; 17(11-12):811–816.
18. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, et al. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *Journal of Infection Disease* 2002; 185(8):1128–1130.
19. Angelakis E, Richet H, Rolain JM, et al. Comparison of real-time quantitative PCR and culture for the diagnosis of emerging rickettsioses. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012; 6(3):e1540. doi:10.1371/journal.pntd.0001540.
20. Dumler JS. Clinical disease: current treatment and new challenges. In: Palmer GH, Azad AF, eds. *Intracellular Pathogens II: Rickettsiales*. Washington, DC: ASM Press; 2012:1–39.
21. Bella-Cueto F, Font-Creus B, Segura-Porta F, et al. Comparative, randomized trial of one-day doxycycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. *Journal of Infectin Disease* 1987; 155(5):1056–1058 doi: 10.1093/infdis/155.5.1056.
22. Raoult D, Gallais H, De Micco C, et al. Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986; 30(4):606–607 doi: 10.1128/AAC.30.4.606.
23. Ruiz-Beltran R, Herrero-Herrero JI. Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1992; 11(5):427–431. doi: 10.1007/BF01961857.
24. Botelho-Nevers E, Rovey C, Richet H, et al. Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66(8):1821–1830. doi: 10.1093/jac/dkr218.
25. Botelho-Nevers E, Edouard S, Leroy Q, et al. Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; 67(7):1677–1682. doi: 10.1093/jac/dks089.
26. Cascio A, Colomba C, Di Rosa D, et al. Efficacy and safety of clarithromycin as a treatment for Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clinical Infection Disease* 2001; 33(5):409–411. doi: 10.1086/321864.
27. Anton E, Munoz T, Traveria FJ, et al. Randomized trial of clarithromycin for Mediterranean spotted fever. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 60(3):1642–1645. doi:10.1128/AAC.01814-15.
28. Meloni G, Meloni T. Azithromycin vs. doxycycline for Mediterranean spotted fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1996; 15(11):1042–1044. doi:10.1097/00006454-199611000-00022.
29. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *The Journal of Pediatrics* 2015;166(5):1246. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.015.
30. Cross R, Ling C, Day NP, et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert opinion on drug safety* 2016; 15(3):367. doi:10.1517/14740338.2016.1133584
31. Powell DA, Nahata MC. Chloramphenicol: new perspectives on an old drug. *Drug intelligence & clinical pharmacy* 1982; 16(4):295. doi:10.1177/106002808201600404
32. McGready R, Prakash JA, Benjamin SJ, et al. Pregnancy outcome in relation to treatment of murine typhus and scrub typhus infection: a fever cohort and a case series analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014; 20;8(11):e3327 doi:10.1371/journal.pntd.0003327.