

MİKROBİYOLOJİDE GÜNCEL KONULAR V

Editör
Tuba DAL



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-399-767-0	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Mikrobiyolojide Güncel Konular V	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Tuba DAL	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0001-7045-1462	Bisac Code
	MED052000
Yayın Koordinatörü	DOI
Yasin DİLMEN	10.37609/akya.3058

Kütüphane Kimlik Kartı

Mikrobiyolojide Güncel Konular V / ed. Tuba Dal.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
150 s. : resim, tbl, şkl, grf. ; 160x240 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253997670
1. Tıbbi Mikrobiyoloji.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve hayvanlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 35 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2700'ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Psittakoz Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavisi.....	1
	<i>Gülşah TUNÇER</i>	
Bölüm 2	Doku Nematodları	19
	<i>Cumhur ÖZMEN</i>	
Bölüm 3	Tetanoz	29
	<i>Selva ALA SELEK</i>	
Bölüm 4	Leptospiroz Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavisi	39
	<i>Çağla KESKİN SARITAŞ</i>	
Bölüm 5	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	55
	<i>Merve YILDIZ ERGİN</i>	
Bölüm 6	Şigelloz.....	67
	<i>Ezgi YILMAZ</i>	
Bölüm 7	İntegronlar	79
	<i>Ahmet ÇALIŞKAN</i> <i>Gözde Gülcan ÜNAL</i>	
Bölüm 8	Brucella ve Tanı Testleri.....	87
	<i>Kamuran ŞANLI</i>	
Bölüm 9	Legionella Türleri ve Lejyoner Hastalığı	97
	<i>Eda ALP GÖKER</i>	
Bölüm 10	Hantavirüs Enfeksiyonları.....	105
	<i>Pınar GÜRKAYNAK</i>	
Bölüm 11	Tularemisi	119
	<i>Elif AGÜLOĞLU BALI</i>	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Selva ALA SELEK

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Elif AGÜLOĞLU BALI

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı
Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Saha
Epidemiyolojisi Programı

Doç. Dr. Ahmet ÇALIŞKAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Merve YILDIZ ERGİN

İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Eda ALP GÖKER

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Birimi

Uzm. Dr. Pınar GÜRKAYNAK

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı
Hastalıkları ve Erken Uyarı Daire
Başkanlığı

Uzm. Dr. Cumhur ÖZMEN

Turgutlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi

Uzm. Dr. Çağla KESKİN SARITAŞ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Kamuran ŞANLI

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir
Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Arş. Gör. Gözde Gülcan ÜNAL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Gülşah TUNÇER

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi YILMAZ

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.

BÖLÜM 1

PSİTTAKOZ EPİDEMİYOLOJİSİ, TANI VE TEDAVİSİ

Gülşah TUNÇER¹

GİRİŞ

Psittakoz, aynı zamanda ornitoz olarak da bilinen, genellikle belirgin sistemik bulgulara ve bazı solunum semptomlarına neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. *Chlamydia psittaci*'nin neden olduğu bu enfeksiyon, genellikle kuşlardan insanlara bulaşmaktadır. Bu bakteri genellikle papağan, hindi gibi kuş türlerinde bulunur. İnsanlar genellikle infekte kuşların dışkı, tüyleri veya solunum salgılarıyla temas sonucunda psittakozu yakalanabilirler. Hastalığın kuş temasıyla bulaşma ilişkisi yüz yılı aşkın süredir bilinmektedir.

İnfeksiyon, insanlarda ilk kez Ritter tarafından 1879 yılında İsviçre'de bir salgında görülmüştür (1). Morange, 1892'de papağanlarla ilgili vakaları inceledikten sonra hastalığın insanlara papağanlardan bulaştığını göstermiş ve psittakoz terimini (Yunanca'da papağan anlamına gelen kelimeden) kullanmıştır (2). 1930'da mikroorganizma, Birleşik Krallık'ta Bedson, Amerika Birleşik Devletleri'nde Kromwede ve Almanya'da Levinthal tarafından çeşitli laboratuvarlarda tanımlanmıştır (3). Psittakoz adı varlığını tüm kuşların bu enfeksiyonu yayma potansiyelini daha doğru bir şekilde gösterdiği için devam ettirmiştir. Aslında insanlar da dahil olmak üzere memeliler, nadir görülen psittakoz kaynaklarıdır.

MİKROBİYOLOJİ

Önerilen bir sınıflandırmayla, kesin sınıflandırması yapılmıştır. *C. psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia abortus*, *Chlamydia caviae* ve *Chlamydia felis* ile yeni bir cins olan Chlamydophila içinde gruplandırılarak *Chlamydophila psittaci* olarak adlandırılmıştır (4-7). Buna karşın, ikinci adlandırma halen az kullanılmaktadır. *C. psittaci*, Gram-negatif, spor oluşturmeyen, kapsülsüz ve zorunlu hücre içi bir bakteridir. Bilinen 10 genotipi, önemli dış pro-

¹ Uzm. Dr., Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, gulsahuncer40@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9841-9146

Giemsa veya Macchiavello yöntemleriyle boyanır. *C. psittaci*, seçici besiyerlerinde ürer. Psittakoz hastalarının çoğunun kuşlarla temas öyküsü vardır. *C. psittaci*, kuşlarda (asemptomatik taşıyıcılar olarak) ve evcil hayvanlarda yaygındır. Veterinerler, evcil hayvan sahipleri, hayvanat bahçesi çalışanları, evcil hayvan dükkanı sahipleri, kümes hayvanı işçileri, kümes işçileri, gümrük memurları ve çiftçiler infekte olabilir. Tedavi edilmezse infekte kuşların %10'u kronik asemptomatik taşıyıcı haline gelir. İncelenen kuş popülasyonlarında, *C. psittaci* taşıyıcılığının prevalansı %5-8 arasındadır. Kanatlıların taşınma, kalabalıklaşma ve üreme stresine maruz kalması durumunda bu oran %100'e kadar çıkabilmektedir. İnsanlarda infeksiyon, ani başlangıçlı ateş, belirgin baş ağrısı ve kuru öksürük şeklinde ortaya çıkabileceği gibi asemptomatik de seyredebilir. Psittakoz tanılı hastalarda bir dizi organ sistemine ait komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar hastalığın nadir görülen belirtileridir. Bununla birlikte, bazıları ciddi olabilir. Psittakoz tanısı genellikle serolojik testlerle (MİF ve KF testi) konur. Kültür, *C. psittaci* kültüre alındığında son derecede bulaşıcı olduğu ve sadece özel laboratuvarlarda yapılabilir olduğu için önerilmez. Psittakoz tedavisi için tetrasiklinler tercih edilir, ancak makrolidler de alternatif olarak önerilmektedir. Korunmada henüz herhangi bir aşı geliştirilmemiştir. Korunma önlemlerinin kuşlarda ve insanlarda ayrı ayrı olacak şekilde belirlenmesi önemlidir. Birçok sağlık otoritesi, klinisyenleri psittakoz hastalarını bildirmeye zorlamaktadır. *C. psittaci*, bir "kategori B" biyoterörizm ajanıdır.

KAYNAKLAR

1. Harris RL, Williams TW. Contribution to the question of pneumotyphus: a discussion of the original article by J. Ritter in 1880. *Rev Infect Dis.* 1985; 7: 119–122.
2. Morange A. De la Psittacose, ou Infection Speciale Determinée par des Perruches. Paris: Academie de Paris; 1895
3. Macfarlane JT, Macrae AD. Psittacosis. *Med Bull.* 1983; 39: 163–167.
4. Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and "ve new species and standards for the identifi"cation of organisms. *Int J Syst Bacteriol.* 1999; 49: 415–440
5. Zweifel D, Hoop R, Sachse K, Pospischil A, Borel N. Prevalance of Chlamydomphila psittaci in wild birds-potential risk for domestic poultry, pet birds, and public health? *Eur J Wildl Res.* 2009; 55: 575–81.
6. Zhou J, Qiu C, Lin G, et al. Isolation of Chlamydomphila psittaci from laying hens in China. *Vet Res,* 2010; 3 (3): 43-5.
7. Madani SA, Peighambari SM, Barin A. Isolation of Chlaydophila psittaci from pet birds in Iran. *Int JVR.* 2011; 5 (2): 95-8.
8. Wolff BJ, Morrison SS, Pesti D, et al. Chlamydia psittaci comparative genomics reveals intraspecies variations in the putative outer membrane and type III secretion system genes. *Microbiol.* 2015; 161: 1378.
9. Arda M. Kafes kuşu hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Ayban matbaacılık ve yayıncılık. 2008.

10. Vanrompay D, Harkinezhad T, Walle M, BeeckmanD, Droogenbroeck C, Verminnen K, et al. Chlamydia psittaci transmission from pet birds to humans. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13 (7): 1108-1110.
11. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları, 10.Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000: 601-3.
12. Harkinezhad T, Verminnen K, Buyzere MD, et al. Prevalence of Chlamydia psittaci infections in a human population in contact with domestic and companion birds. *J Med Microbiol.* 2009; 58: 1207-12.
13. Hogerwerf L, DE Gier B, Baan B, VAN DER Hoek W. Chlamydia psittaci (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2017; 145:3096.
14. Rybarczyk J, Versteede C, Lernout T, et al. Human psittacosis: a review with emphasis on surveillance in Belgium. *Acta Clin Belg* 2020; 75: 42.
15. Cadario ME, Frutos MC, Arias MB, et al. Epidemiological and molecular characteristics of Chlamydia psittaci from 8 human cases of psittacosis and 4 related birds in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2017; 49: 323.
16. Rane V, Khailin K, Williams J, et al. Underdiagnosis of Chlamydia trachomatis and Chlamydia psittaci revealed by introduction of respiratory multiplex PCR assay with Chlamydiaceae family primers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 90: 163.
17. Marking U, Hammas B, Grabbe M, Giske C. [Psittacosis - a forgotten diagnosis in Sweden?]. *Lakartidningen* 2018; 115: FCX7
18. Wang C, Li L, Xie Y, et al. Isolation and Characterization of Avian Chlamydia psittaci from Symptomatic Pet Birds in Southern Hunan, China. *Avian Dis.* 2019; 63: 31.
19. Saeki S, Hirata I, Fukusako T, et al. [A case of psittacosis with psychiatric symptoms, abnormal EEG, and abnormal SPECT]. *No To Shinkei.* 1996; 48 :1141-5.
20. Gaede W, Reckling KF, Dresenkamp B, et al. Chlamydia psittaci infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. *Zoonoses Public Health.* 2008; 55: 184.
21. Mohan R. Epidemiologic and laboratory observations of Chlamydia psittaci infection in pet birds. *J Am Vet Med Assoc.* 1984; 184: 1372.
22. Schlossberg D, Delgado J, Moore MM, et al. An epidemic of avian and human psittacosis. *Arch Intern Med.* 1993; 153:2594.
23. Hedberg K, White KE, Forfang JC, et al. An outbreak of psittacosis in Minnesota turkey industry workers: implications for modes of transmission and control. *Am J Epidemiol.* 1989; 130: 569.
24. Hinton DG, Shipley A, Galvin JW, et al. Chlamydiosis in workers at a duck farm and processing plant. *Aust Vet J.* 1993; 70: 174.
25. Heddema ER, van Hannen EJ, Duim B, et al. An outbreak of psittacosis due to Chlamydia psittaci genotype A in a veterinary teaching hospital. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 1571.
26. Čechová L, Halánová M, Babinská I, et al. Chlamydiosis in farmed chickens in Slovakia and zoonotic risk for humans. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25:320.
27. Kaleta EF, Taday EM. Avian host range of Chlamydia spp. based on isolation, antigen detection and serology. *Avian Pathol.* 2003; 32: 435.
28. Dickx V, Kalmar ID, Tavernier P, Vanrompay D. Prevalence and genotype distribution of Chlamydia psittaci in feral Canada geese (Branta canadensis) in Belgium. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013; 13: 382.
29. Halsby KD, Walsh AL, Campbell C, et al. Healthy animals, healthy people: zoonosis risk from animal contact in pet shops, a systematic review of the literature. *PLoS One.* 2014; 9: e89309.
30. Laroucau K, de Barbeyrac B, Vorimore F, et al. Chlamydial infections in duck farms associated with human cases of psittacosis in France. *Vet Microbiol.* 2009; 135: 82.
31. Dickx V, Geens T, Deschuyffeleer T, et al. Chlamydia psittaci zoonotic risk assessment in a chicken and turkey slaughterhouse. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 3244.

32. Amery-Gale J, Legione AR, Marends MS, et al. Surveillance for chlamydia spp. With multilocus sequence typing analysis in wild and captive birds in victoria, Australia. *J Wildl Dis.* 2020; 56: 16.
33. Mamma M, Spandidos DA. Customs officers in relation to viral infections, tuberculosis, psittacosis and environmental health risk. *Exp Ther Med.* 2019; 17: 1149.
34. Petrovay F, Balla E. Two fatal cases of psittacosis caused by *Chlamydophila psittaci*. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 1296.
35. Williams J, Tallis G, Dalton C, et al. Community outbreak of psittacosis in a rural Australian town. *Lancet.* 1998; 351: 1697.
36. Chan J, Doyle B, Branley J, et al. An outbreak of psittacosis at a veterinary school demonstrating a novel source of infection. *One Health.* 2017; 3: 29.
37. Jelocnik M. Chlamydiae from Down Under: The Curious Cases of Chlamydial Infections in Australia. *Microorganisms.* 2019; 7.
38. Kampinga GA, Schröder FP, Visser IJ, et al. [Lambing ewes as a source of severe psittacosis in a pregnant woman]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000; 144: 2500.
39. Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 1998. Center for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47:1.
40. Sprague LD, Schubert E, Hotzel H, et al. The detection of *Chlamydophila psittaci* genotype C infection in dogs. *Vet J.* 2009; 181: 274.
41. Hinton DG, Shipley A, Galvin JW, et al. Chlamydiosis in workers at a duck farm and processing plant. *Aust Vet J.* 1993; 70: 174.
42. Wallensten A, Fredlund H, Runeheggen A. Multiple human-to-human transmission from a severe case of psittacosis, Sweden, January-February 2013. *Euro Surveill* 2014; 19 (42): 20937.
43. Hughes C, Maharg P, Rosario P, et al. Possible nosocomial transmission of psittacosis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18: 165.
44. Yung AP, Grayson ML. Psittacosis--a review of 135 cases. *Med J Aust.* 1988; 148: 228.
45. Sahn SA. Pleural effusions in the atypical pneumonias. *Semin Respir Infect.* 1988; 3: 322.
46. Grayston JT, Thom DH. The chlamydial pneumonias. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991; 11: 1.
47. Zhao W, He L, Xie XZ, et al. Clustering cases of *Chlamydia psittaci* pneumonia mimicking COVID-19 pneumonia. *World J Clin Cases.* 2021; 9: 11237.
48. Hughes P, Chidley K, Cowie J. Neurological complications in psittacosis: a case report and literature review. *Respir Med.* 1995; 89: 637.
49. Fukui S, Kawamura W, Uehara Y, Naito T. A patient with psittacosis from a pigeon: A reminder of the importance of detailed interviews and relative bradycardia. *IDCases.* 2021; 25: e01164.
50. Verweij PE, Meis JF, Eijk R, et al. Severe human psittacosis requiring artificial ventilation: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 440.
51. Taniguchi H, Mukae H, Ihiboshi H, et al. [A case of fulminant psittacosis necessitating mechanical ventilation diagnosed by chlamydial isolation form BALF]. *Kansenshogaku Zasshi.* 1995; 69: 1396.
52. Garo B, Garre M, Boles JM, et al. [Severe pneumopathy and acute renal insufficiency disclosing *Chlamydia psittaci* infection: resistance to the treatment with erythromycin]. *Ann Med Interne (Paris).* 1987; 138: 296.
53. Su S, Su X, Zhou L, et al. Severe *Chlamydia psittaci* pneumonia: clinical characteristics and risk factors. *Ann Palliat Med.* 2021; 10: 8051.
54. Zuzek R, Green M, May S. Severe psittacosis progressing to suspected organizing pneumonia and the role of corticosteroids. *Respir Med Case Rep.* 2021; 34: 101486.
55. Mason AB, Jenkins P. Acute renal failure in fulminant psittacosis. *Respir Med.* 1994; 88: 239.
56. Jeffrey RF, More IA, Carrington D, et al. Acute glomerulonephritis following infection with *Chlamydia psittaci*. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20: 94.
57. Timmerman R, Bieger R. Haemolytic anaemia due to cold agglutinins caused by psittacosis. *Neth J Med.* 1989; 34: 306.

58. Hamilton DV. Psittacosis and disseminated intravascular coagulation. *Br Med J.* 1975; 2: 370.
59. Laidlaw E, Mulligan RA. Letter: Psittacosis and disseminated intravascular coagulation. *Br Med J.* 1975; 2: 688.
60. Sun L, Li P, Pang B, et al. Gestational Psittacosis With Secondary Hemophagocytic Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 755669.
61. Wong KF, Chan JK, Chan CH, Lim WW. Psittacosis-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med.* 1991; 91: 204.
62. Samra Z, Pik A, Guidetti-Sharon A, et al. Hepatitis in a family infected by *Chlamydia psittaci*. *J R Soc Med.* 1991; 84: 347.
63. Anonymous. More psittacosis. *BMJ.* 1973; 3: 704.
64. Newton P, Lalvani A, Conlon CP. Psittacosis associated with bilateral 4th cranial nerve palsies. *J Infect.* 1996; 32: 63.
65. Brewis C, McFerran DJ. 'Farmer's ear': sudden sensorineural hearing loss due to *Chlamydia psittaci* infection. *J Laryngol Otol.* 1997; 111: 855.
66. Crook T, Bannister B. Acute transverse myelitis associated with *Chlamydia psittaci* infection. *J Infect.* 1996; 32: 151.
67. Lanham JG, Doyle DV. Reactive arthritis following psittacosis. *Br J Rheumatol.* 1984; 23: 225.
68. Tsapas G, Klonizakis I, Casakos K, Koncouris L. Psittacosis and arthritis. *Chemotherapy.* 1991; 37: 143.
69. Bhopal RS, Thomas GO. Psittacosis presenting with Reiter's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 284: 1606.
70. Kawamura S, Ikematsu H, Ogimoto H. [Two cases of psittacosis accompanied with rhabdomyolysis]. *Kansenshogaku Zasshi.* 1990; 64: 1239.
71. Zhang A, Xia X, Yuan X, et al. Severe *Chlamydia psittaci* Pneumonia Complicated by Rhabdomyolysis: A Case Series. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 873.
72. Macheta MP, Ackrill P, August PJ. Psittacosis, panniculitis and clofazimine. *J Infect.* 1994; 28: 69.
73. Lietman T, Brooks D, Moncada J, et al. Chronic follicular conjunctivitis associated with *Chlamydia psittaci* or *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1335.
74. Dean D, Shama A, Schachter J, Dawson CR. Molecular identification of an avian strain of *Chlamydia psittaci* causing severe keratoconjunctivitis in a bird fancier. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1179.
75. Vandendriessche S, Rybarczyk J, Schauwvlieghe PP, et al. A Bird's-Eye View of Chronic Unilateral Conjunctivitis: Remember about *Chlamydia psittaci*. *Microorganisms.* 2019; 7.
76. Fernández-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7: 135.
77. Levison DA, Guthrie W, Ward C, et al. Infective endocarditis as part of psittacosis. *Lancet.* 1971; 2: 844.
78. Lamáury I, Sotto A, Le Quellec A, et al. *Chlamydia psittaci* as a cause of lethal bacterial endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 821.
79. Walker LJ, Adgey AA. Successful treatment by doxycycline of endocarditis caused by ornithosis. *Br Heart J.* 1987; 57: 58.
80. Schinkel AF, Bax JJ, van der Wall EE, Jonkers GJ. Echocardiographic follow-up of *Chlamydia psittaci* myocarditis. *Chest.* 2000; 117: 1203.
81. Falces SC, Moleiro OA, Barcons VM, et al. [Acute pericarditis with effusion as a form of presentation of psittacosis]. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52: 727.
82. Gherman RB, Leventis LL, Miller RC. Chlamydial psittacosis during pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 648.
83. Jorgensen DM. Gestational psittacosis in a Montana sheep rancher. *Emerg Infect Dis.* 1997; 3: 191.
84. Hyde SR, Benirschke K. Gestational psittacosis: case report and literature review. *Mod Pathol.* 1997; 10: 602.

85. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 153.
86. Husain A, Roberts D, Pro B, et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer.* 2007; 110: 809–815.
87. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* 2006; 209: 344–351.
88. Carugi A, Onnis A, Antonicelli G, et al. Geographic variation and environmental conditions as cofactors in Chlamydia psittaci association with ocular adnexal lymphomas: a comparison between Italian and African samples. *Hematol Oncol.* 2010; 28: 20–26.
89. Zucca E, Bertoni F. Chlamydia or not Chlamydia, that is the question: which is the microorganism associated with MALT lymphomas of the ocular adnexa? *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1348–1349.
90. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Bacteriaeradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1375–1382.
91. Aigelsreiter A, Gerlza T, Deutsch AJ, et al. Chlamydia psittaci infection in nongastrointestinal extranodal MALT lymphomas and their precursor lesions. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:70–75.
92. Kuwabara M, Tanemori N, Kawaguti Y, et al. [Clinical features of 36 cases of psittacosis]. *Kansenshogaku Zasshi.* 1990; 64: 498.
93. Sahn SA. Pleural effusions in the atypical pneumonias. *Semin Respir Infect.* 1988; 3: 322.
94. Yamato H, Segawa K, Tsuda T, et al. [A case of psittacosis with migratory infiltrates]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1992; 30: 100.
95. Hochhegger B, Marchiori E, Irion KL, et al. Psittacosis presenting as a halo sign on high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging.* 2009; 24: 136.
96. Corrin B, Nicholson AG. Pathology of the Lungs, 2nd Ed, Churchill Livingstone, New York, New York 2005. p.185.
97. Procop GW, Tazelaar HD. Bacterial infections of the lungs and upper airways. In: Thurlbeck's Pathology of the Lung, 3rd Ed, Churg AM, Myers JL, Tozelaar HD, Wright JC (Eds), Thieme, New York, New York 2005. p.204.
98. Wreghitt T. Chlamydial infection of the respiratory tract. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1993; 3: R119.
99. Oldach DW, Gaydos CA, Mundy LM, Quinn TC. Rapid diagnosis of Chlamydia psittaci pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 338.
100. Geens T, Dewitte A, Boon N, Vanrompay D. Development of a Chlamydia psittaci species-specific and genotype-specific real-time PCR. *Vet Res.* 2005; 36: 787-97.
101. Sachse K, Laroucau K, Hotzel H, Schubert E, Ehrlich R, Slickers P. Genotyping of Chlamydia psittaci using a new DNA microarray assay based on sequence analysis of ompA genes. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 63
102. Hammers-Berggren S, Granath F, Julander I, Kalin M. Erythromycin for treatment of ornithosis. *Scand J Infect Dis.* 1991; 23: 159.
103. Leroy O, Beuscart C, Chidiac C, et al. [Treatment of pneumonia caused by Legionella, Mycoplasma, Chlamydiae and Rickettsia using ofloxacin]. *Pathol Biol (Paris).* 1989; 37: 1137.
104. Donati M, Rodriguez FM, Olmo A, et al. Comparative in vitro activity of moxiöxacin, minocycline and azithromycin against Chlamydia spp. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 825–827.
105. West A. A brief review of Chlamydia psittaci in birds and humans. *J Exot Pet Med.* 2011; 20(1): 18-20.
106. Kılıç S. Biyolojik silah olarak bakteriler “kategori Aa kanlar” *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2006; 63 (1,2,3): 21-46.
107. Ran O, Liang M, Yu J, et al. Recombinant protein CPSIT_0846 induces protective immunity against Chlamydia psittaci infection in BALB/c mice. *Pathog Dis.* 2017; 75.

108. Li Y, Zheng K, Tan Y, et al. A recombinant multi-epitope peptide vaccine based on MOMP and CPSIT_p6 protein protects against *Chlamydia psittaci* lung infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019; 103: 941.
109. Balsamo G, Maxted AM, Midla JW, et al. Compendium of Measures to Control *Chlamydia psittaci* Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis). *J Avian Med Surg.* 2017; 31: 262.
110. Lederer P, Müller R. [Ornithosis--studies in correlation with an outbreak]. *Gesundheitswesen.* 1999; 61: 614.
111. Williams CJ, Sillis M, Fearne V, et al. Risk exposures for human ornithosis in a poultry processing plant modified by use of personal protective equipment: an analytical outbreak study. *Epidemiol Infect.* 2013; 141: 1965.
112. Williams J, Tallis G, Dalton C, et al. Community outbreak of psittacosis in a rural Australian town. *Lancet.* 1998; 351: 1697.
113. Zhang Z, Zhou H, Cao H, et al. Human-to-human transmission of *Chlamydia psittaci* in China, 2020: an epidemiological and aetiological investigation. *Lancet Microbe.* 2022; 3: e512.
114. Van Droogenbroeck C, Van Risseghem M, Braeckman L, Vanrompay D. Evaluation of bioaerosol sampling techniques for the detection of *Chlamydia psittaci* in contaminated air. *Vet Microbiol.* 2009; 135: 31.

BÖLÜM 2

DOKU NEMATODLARI

Cumhur ÖZMEN ¹

GİRİŞ

Doku nematodları dünya çapında yaygın olan infestasyon etkenleridir. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde daha sık iken gelişmiş olan ülkelerde nadir olarak görülebilmektedir. Tüm parazit nematodlarda olduğu gibi doku ve kan nematodları da dört larva evresi ve erişkin dişiler ile erkekler olmak üzere toplamda beş evrelik bir gelişme döngüsünden geçerler. Her bir larva evresine geçiş sırasında hayvanın kütikülü değiştirilir ve organ sistemlerinde değişiklikler oluşur. Erişkin nematodlar insan vücudunda üreyemediğinden, hastalığın gelişimi esas olarak hastanın maruz kaldığı ve larvaları taşıyan vektör sayısı ile ilişkilidir. *Trichinella spp.* dışındaki diğer kan ve doku nematodlarının bulaşabilmesi için artropod vektörlerin insanı sokması (filaryaz) ya da içinde larva bulunan tatlı su kabuklularının (kopepodlar) yutulması gerekmektedir. *Trichinella spp.* ise içinde kistleşmiş larvanın bulunduğu ve tam pişirilmemiş etlerin tüketilmesiyle direkt olarak bulaşabilmektedir. Bu nematodların transmisyonu basit önlemlerle engellenebilir. Bu nematodlardan bazılarının eliminasyonu için dünyanın çeşitli bölgelerinde halk sağlığı kuruluşları tarafından programlar uygulanmaktadır. Birçok etkene karşı etkili antihelmintik ilaçlar mevcuttur (1).

Bu bölümde trişineloz (trişinoz), drakunkulyaz, filaryaz, loiyaz ve onkoserkiyaz anlatılmıştır.

TRİCHİNELLA TÜRLERİ VE TRİŞİNELLOZ

Trichinella türleri genellikle domuz, at ve diğer av hayvanlarının etlerinin tam pişirilmeden tüketilmesiyle bulaşan doku nematodlarıdır. Bilinen 11 türü içinde insanda tarihsel olarak en çok hastalık etkeni olduğu bilinen *Trichinella spiralis* özellikle domuzları, kemirgenleri ve atları enfekte eder ve dünya çapında yaygındır (1).

¹ Uzm. Dr., Turgutlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi, cumhur_ozmen@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5078-7951

düşünülmelidir. Tedavide mikrofilaryemisi olmayan hastalara dietilkarbamazin 8-10 mg/kg/gün dozunda 21 gün olarak verilir. Hastaların %40-50'sinde aynı ilaçla tekrarlı tedavi döngüleri gerekebilir. Yüksek düzey parazitemisi olan hastalarda (>2500/mL) dietilkarbamazin tedavisi mikrofilaryaların hızlı parçalanması sonucu nefropati ve ensefalopati olasılığı nedeniyle risklidir. Bu durumda tedavi ertelenebilir, mikrofilaryaların kandan çekilmesi için sitaferez yapıp sonrasında dietil karbamazin verilebilir ya da tek doz ivermektin verilebilir (1).

Onkoserkiyaz (Irmak Körlüğü): Etken *Oncocerca volvulus*'tur. Kanla beslenen *Simulium* cinsi siyah sineklerce taşınır ve bulaştırılır. Bu sineklerin ısırmasıyla kana geçen 3. evre larvalar subkutanöz dokuya yerleşince 2 defa deri değiştirerek erişkinlere dönüşür. Erişkinler subkutanöz doku ve kaslarda toplanarak nodüller oluştururlar. Gebe dişiler mikrofilaryaları serbestleştirir. Bu mikrofilaryalar deri ve göze göç ederler. Genel olarak Batı Afrika'ya endemiktir. Doğu Afrika ve Arabistan Yarımadası'nda da görülebilmektedir (1). Bu hastalığın temel sorunu yol açtığı körlüktür: Larvanın yol açtığı punktat keratit sonrasında sklerozan bir keratit gelişerek görme kaybına neden olur. Nadiren koryoretinite de yol açabilir. 2017 yılında dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1,2 milyon kişi bu hastalık sonucu görme kaybı yaşamıştır (32). Ayrıca akut papüler dermatit, likenifiye dermatit, kaşıntı görülebilir. Lezyonlar bazen palpabl olabilir. Altta yatan temel patoloji dokularda toplanmış olan nematodalar karşı gelişen immün yanıttır. Tanıda endemik bölgede yaşamak ya da seyahat etmek ve mevcut belirtilerle bulgular önemlidir. Sineklerle olan bulaşma yolu bu parazit için nispeten etkisiz olduğundan endemik bölgede aylarca, hatta yıllarca kalmak gerekmektedir (Bu kural her zaman geçerli değildir). Deri biyopsisiyle subkutanöz dokudaki mikrofilaryalar gösterilebilir. Biyopsiyle tanı koyulamayan hastalarda PCR bazlı serolojik testler de uygulanabilir. *Oncocerca* dermatitinin ayırıcı tanısında uyuz ve diğer enfeksiyöz, nonenfeksiyöz dermatitler de düşünülmelidir. Tedavide ivermektin ilk seçenektir. Bu ilaç mikrofilaryaları yok etmekte; ancak erişkin nematodalara etki edememektedir. Tek doz olarak 150-200 µg/kg olarak verilir (1). Ayrıca erişkin nematodlarda zorunlu endosimbiont olarak yaşayan *Wolbachia* bakterilerine karşı etkili olan doksisisiklin mikrofilarya üretimini engelleyerek hastalığın transmisyonu ve patogenezine karşı yeni bir yaklaşım olabilir (33,34).

KAYNAKLAR

1. Kazura, J. W. (2015). Tissue nematodes (trichinellosis, dracunculiasis, filariasis, loiasis, and onchocerciasis). In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (pp. 3208-3215). WB Saunders.
2. Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jan;22(1):127-45,

3. Pozio, E. "New patterns of Trichinella infection." *Veterinary parasitology* vol. 98,1-3 (2001): 133-48.
4. Cui, J., Wang, Z. Q., & Xu, B. L. (2011). *The epidemiology of human trichinellosis in China during 2004–2009. Acta Tropica, 118(1), 1–5.*
5. Springer YP, Casillas S, Helfrich K, Mocan D, Smith M, Arriaga G, Mixson L, Castrodale L, McLaughlin J. Two Outbreaks of Trichinellosis Linked to Consumption of Walrus Meat- Alaska, 2016–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Jul 7;66(26):692-696.
6. Stacy M. Holzbauer, William A. Agger, Rebecca L. Hall, Gary M. Johnson, David Schmitt, Ann Garvey, Henry S. Bishop, Hilda Rivera, Marcos E. de Almeida, Dolores Hill, Bert E. Stromberg, Ruth Lynfield, Kirk E. Smith, Outbreak of *Trichinella spiralis* Infections Associated With a Wild Boar Hunted at a Game Farm in Iowa, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 12, 15 December 2014, Pages 1750–6.
7. Leggiadro, Robert J. MD. Trichinellosis Outbreak Linked to Consumption of Privately Raised Raw Boar Meat—California, 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 37(8): p754, August 2018.
8. Kocięcka, W. (2000). *Trichinellosis: human disease, diagnosis and treatment. Veterinary Parasitology, 93(3-4), 365–383.*
9. Bruschi, F., Dupouy-Camet, J., Kocięcka, W., Pozio, E., & Bolas-Fernandez, F. (2002). Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 3(8), 1117–30.*
10. Zarlenga, D S et al. "A multiplex PCR for unequivocal differentiation of all encapsulated and non-encapsulated genotypes of Trichinella." *International journal for parasitology* vol. 29,11 (1999): 1859-67
11. Watt, G et al. "Blinded, placebo-controlled trial of antiparasitic drugs for trichinosis myositis." *The Journal of infectious diseases* vol. 182,1 (2000): 371-4.
12. "Dracunculiasis: Historical background". *who.int*. World Health Organization. Archived from the original on 18 October 2014. Retrieved 27 April 2017.
13. Adamson PB. Dracontiasis in antiquity. *MedHist.* 1988 Apr;32(2):204-9. doi: 10.1017/s0025727300048006. PMID: 2967412; PMCID: PMC1139858.
14. Hsieh MH, Mentink-Kane MM (2016) Smallpox and Dracunculiasis: The Scientific Value of Infectious Diseases That Have Been Eradicated or Targeted for Eradication. Is Schistosomiasis Next? *PLoS Pathog* 12(1): e1005298.
15. Box, Erin K et al. "Copepod consumption by amphibians and fish with implications for transmission of *Dracunculus* species." *International journal for parasitology. Parasites and wildlife* vol. 15 231-237.
16. The Lancet. "Guinea worm disease eradication: a moving target." *Lancet (London, England)* vol. 393,10178 (2019): 1261. doi:10.1016/S0140-6736(19)30738-X
17. Kothari ML, Pardnani DS, Mehta L, Anand MP. Guinea-worm arthritis of knee joint. *Br Med J.* 1968 Aug 17;3(5615):435-6.
18. Pellegrino C, Patti G, Camporeale M, Belati A, Novara R, Papagni R, Frallonardo L, Diella L, Guido G, De Vita E, Totaro V, Segala FV, Veronese N, Cotugno S, Bavaro DE, Putoto G, Bevilacqua N, Castellani C, Nicastrì E, Saracino A, DiGennaro F. Guinea Worm Disease: A Neglected Diseases on the Verge of Eradication. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Nov 10;7(11):366.
19. Coker, Sarah M et al. "Development and validation of a quantitative PCR for the detection of Guinea worm (*Dracunculus medinensis*)." *PLoS neglected tropical diseases* vol. 16,10 e0010830. 7 Oct. 2022
20. Molyneux, David H et al. "Certifying Guinea worm eradication: current challenges." *Lancet (London, England)* vol. 396,10265 (2020): 1857-1860.
21. WHO- Global report on neglected tropical diseases 2023. <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/global-report-on-neglected-tropical-diseases-2023> [accessed on Jun. 22, 2023].

22. Klion, A. D. (2008). *Filarial infections in travelers and immigrants. Current Infectious Disease Reports*, 10(1), 50–57.
23. Yadav, Agrima et al. “A Landscape on Lymphatic Filariasis with its Effects and Recent Advanced Treatments.” *Recent advances in anti-infective drug discovery*, 10.2174/0127724344266902231117112109. 2 Jan. 2024
24. Figueredo-Silva, J., &Dreyer, G. (2005). *Bancroftian filariasis in children and adolescents: clinical – pathological observations in 22 cases from an endemic area. Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 99(8), 759–769.
25. Fox, Leanne M., et al. “Ultrasonographic examination of Haitian children with lymphatic filariasis: a longitudinal assessment in the context of antifilarial drug treatment.” *The American journal of tropical medicine and hygiene* 72.5 (2005): 642-648.
26. Tisch, D J et al. “Ecologic and biologic determinants of filarial antigenemia in bancroftian filariasis in Papua New Guinea.” *The Journal of infectious diseases* vol. 184,7 (2001): 898-904.
27. Zouré HG, Wanji S, Noma M, et al. The geographic distribution of *Loa loa* in Africa: results of large scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA). *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6): e1210.
28. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Guidelines for Rapid Assessment of Loa Loa*. World Health Organization; 2002.
29. Cruel T, Arborio M, Schill H, et al. Néphropathie et filariose à *Loaloa*. A propos d’uncas de réaction adverse à la prise d’ivermectine [Nephropathy and filariasis from *Loa loa*. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. *BullSocPatholExot*. 1997;90(3):179–181.
30. Mackenzie C, Geary T, Prichard R, Boussinesq M. Where next with *Loa loa* encephalopathy? Data are badly needed. *Trends Parasitol*. 2007;23 (6):237–238. doi:10.1016/j.pt.2007.04.007
31. Buell KG, Whittaker C, Chesnais CB, et al. Atypical Clinical Manifestations of Loiasis and Their Relevance for Endemic Populations. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11): ofz417
32. World Health Organization. Onchocerciasis. Keyfacts. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>. [Accessed 12 September 2023].
33. Tamarozzi, Francesca et al. “Onchocerciasis: the role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment.” *Clinicalmicrobiologyreviews* vol. 24,3 (2011): 459-68.
34. Debrah AY, Specht S, Klarmann-Schulz U, Batsa L, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Fimmers R, Dubben B, Kwarteng A, Osei-Atweneboana M, Boakye D, Ricchiuto A, Büttner M, Adjei O, Mackenzie CD, Hoerauf A. Doxycycline Leads to Sterility and Enhanced Killing of Female *Onchocerca volvulus* Worms in an Area With Persistent Microfilaridermia After Repeated Ivermectin Treatment: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 15;61(4):517-26.

BÖLÜM 3

TETANOZ

Selva ALA-SELEK ¹

GİRİŞ

Tetanoz, toprakta bulunan *Clostridium tetani*'nin tetanospazmin isimli toksini üreterek meydana getirdiği kas spazmlarıyla karakterize bir sinir sistemi hastalığıdır. Nicolaier (1) 1884 yılında toprak bakterilerinden striknine benzer bir toksin izole etmiştir. Altı yıl sonra Behring ve Kitasato (2) tetanoz toksoidiyle aktif bağışıklamayı tanımlamıştır. Bu toksoidin tedavi ve önleme amacıyla kullanımı ise II. Dünya Savaşı sonrası, 1940'lı yıllarda yaygınlaşmıştır.

Hastalık, kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde bir tehdit olmaya devam ederken kaynakların zengin olduğu ülkelerde nadir görülmektedir. Bakterinin oluşturduğu sporlar çevreden yok edilemediği için, hastalığı önleme noktasında uygun yara bakımı, tedavi ve aşı uygulamaları oldukça önemlidir.

EPİDEMİYOLOJİ

C. tetani tüm dünyada yaygın olarak bulunan bir bakteridir. Toprak, toz ve hayvan dışkıları gibi çevresel maddelerde bulunur. Bu sebeple hastalık da tüm dünyada görülebilir fakat gelişmekte olan ülkelerde hijyen standartlarının düşük, yara sterilizasyonunun yetersiz ve aşılama oranlarının düşük olması sebebiyle hastalık daha sık görülmekte ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 1980'li yıllarda tüm dünyada yılda 100 bine ulaşan vaka sayıları bildirilmekteyken 2022 yılında görülen toplam vaka sayısı 6678 olarak bildirilmiştir. Toplam sayıdaki bu azalmanın yanında günümüzde hala Sahra Altı Afrika'da hastalık insidansı 1 milyon kişide 2.9'dur ve dünya genelindeki vakaların yaklaşık 2/3'ünü oluşturmaktadır. Bunun yanında neonatal tetanoz insidansı 2013 yılından bu yana 1 milyon kişide 0 olarak bildirilmektedir (3). Tetanoz vaka ve mortalite sayılarındaki yıllar içinde görülen

¹ Uzm. Dr., Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, selva_ala@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0762-9517

Tetanoz riskinin yüksek olduğu yaralanmalar sonrasında öncelikle kişinin primer aşılama şeması sorgulanmalıdır.

- Primer aşılama şeması tamamlanmış ve son dozun üzerinden 5 yıldan daha fazla zaman geçmemişse yalnızca yara bakımı ve antibiyotik tedavisi verilmesi yeterlidir, hastaya aşı ve/veya immün globülin uygulanması gerekmez.
- Primer aşılama şeması tamamlanmış olmasına rağmen son dozun üzerinden 5 yıldan daha fazla zaman geçtiyse kişiye yara bakımı, antibiyotik tedavisi ve tetanoz aşısının yapılması gerekir, immün globülin uygulanması gerekmez.
- Primer aşılama şeması tamamlanmamışsa veya tamamlanıp tamamlanmadığı bilinmiyorsa, yara bakımı, antibiyotik tedavisi, primer aşı şemasının başlatılması (3 doz olacak şekilde) ve tetanoz immün globülin (insan immün globülin 500 IU, at kaynaklı immün globülin 3000-5000 IU) uygulanması gerekmektedir.

Tetanoz riskinin düşük olduğu yaralanmalar sonrasında öncelikle kişinin primer aşılama şeması sorgulanmalıdır.

- Primer aşılama şeması tamamlanmış ve son dozun üzerinden 10 yıldan daha fazla zaman geçmemişse yalnızca yara bakımı ve antibiyotik tedavisi verilmesi yeterlidir, hastaya aşı ve/veya immün globülin uygulanması gerekmez.
- Primer aşılama şeması tamamlanmış olmasına rağmen son dozun üzerinden 10 yıldan daha fazla zaman geçtiyse kişiye yara bakımı, antibiyotik tedavisi ve tetanoz aşısının yapılması gerekir, immün globülin uygulanması gerekmez.
- Primer aşılama şeması tamamlanmamışsa veya tamamlanıp tamamlanmadığı bilinmiyorsa, yara bakımı, antibiyotik tedavisi ve primer aşı şemasının başlatılması (3 doz olacak şekilde) gerekmektedir, tetanoz immün globülin uygulanması gerekmez (22).

KAYNAKLAR

1. Nicolaier A. Üeber infectiösen tetanus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1884;10:842-844.
2. Behring E, Kitasato S. Üeber das zustandekommen der diphtherie-immunität und der tetanus-immunität bei thieren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1890;16:1113-1114.
3. WHO. *Tetanus reported cases and incidence*. (16 Şubat 2024 tarihinde <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/ttetanus.html?CODE=Global&DISEASE=TTETANUS&YEAR=adresinden ulaşılmıştır>).
4. WHO. *Tetanus reported cases and incidence*. (16 Şubat 2024 tarihinde <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/ttetanus.html?CODE=TUR&DISEASE=TTETANUS&YEAR=adresinden ulaşılmıştır>).
5. Todar K. Pathogenic Clostridia, including Botulism and Tetanus. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. (13 Şubat 2024 tarihinde <http://textbookofbacteriology.net/clostridia.html> adresinden ulaşılmıştır).
6. Ganesh M, Sheikh NK, Shah P, et al. Detection of Clostridium tetani in human clinical samples using tetX specific primers targeting the neurotoxin. *Journal of Infection and Public Health*. 2016;9:105-109.

7. Popoff MR, Mazuet C, Poulain B. Botulism and tetanus. *The prokaryotes: human microbiology*. 4th ed. BH: SpringerVerlag. 2013;90:247.
8. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins Basel*. 2013;5:73-83.
9. Hoeniger JFM, Tauschel HD. Sequence of structural changes in cultures of *Clostridium tetani* grown on a solid medium. *Journal of Medical Microbiology*. 1974;7:425-432.
10. Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, et al. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends in Microbiology*. 2003;11(9):431-7.
11. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992;29;359(6398):832-5.
12. Anonim. *Tetanoz bulaşma döngüsü* (12 Mart 2024 tarihinde <https://m2002.tripod.com/tetanus.htm> adresinden ulaşılmıştır).
13. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. *Tetanus*. (16 Şubat 2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html> adresinden ulaşılmıştır).
14. Veronesi R, Focaccia R. The clinical picture. In: Veronesi R, ed. *Tetanus: Important New Concepts*. Amsterdam: Excerpta Medica. 1981:183-206.
15. Bleck T.P, Brauner J.S.: Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. (eds.) *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2004:625-648.
16. Weinstein L. Tetanus. *New England Journal of Medicine*. 1973;13;289(24):1293-6.
17. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2015; 24;385(9965):362-70.
18. Hanif H, Anjum A, Ali N, et al. Isolation and Antibiogram of *Clostridium tetani* from Clinically Diagnosed Tetanus Patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;93(4):752-6.
19. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Tetanus. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. 2019:244; 2948-53.
20. CDC. *Vaccine Recommendations 2023*. (15 Şubat 2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/dtap.html> adresinden ulaşılmıştır).
21. TC Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Tetanoz Hastalığı*. (16 Şubat 2024 tarihinde <https://asi.saglik.gov.tr/asi/liste/48-tetanoz-hastaligi.html> adresinden ulaşılmıştır).
22. CDC. *Tetanus. For Clinicians*. (16 Şubat 2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html#:~:text=Consider%20penetrating%20or%20puncture%20wounds,tetani>. adresinden ulaşılmıştır).

BÖLÜM 4

LEPTOSPIROZ EPİDEMİYOLOJİSİ, TANI VE TEDAVİSİ

Çağla KESKİN SARITAŞ¹

GİRİŞ

Leptospiroz, *Leptospira* cinsinin patojenik spiroketlerinin neden olduğu çok çeşitli klinik belirtilere sahip bir zoonozdur. Ciddi sarılık ve böbrek fonksiyon bozukluğuyla ortaya çıkan şiddetli çoklu sistem hastalığı sendromu, 1886'da Heidelberg'de Weil tarafından tanımlandı (1).

Leptospiroza benzer klinik tablolar daha önce görülmüşse de etiyoloji kesin olarak leptospiral infeksiyona atfedilememiştir.

MİKROBİYOLOJİ

“*Leptospira*”, Yunanca leptos (ince) ve Latince spira (sarmal) kelimelerinden türemiştir. Zorunlu aerob, spiral şeklinde ve iki periplazmik flagellası sayesinde oldukça hareketli spiroketlerdir. Leptospiralar, yalnızca 0,1 µm çapında ve 6-20 µm uzunluğundadırlar. Genellikle karakteristik bir kanca şeklinde bükülmüş, soru işaretine benzeyen sivri uçlara sahiptir (Resim 1). Küçük boyutlarından dolayı, leptospiralar ışık mikroskopuyla görünemezler, en iyi karanlık alan mikroskopunda hareket eden spiroketler olarak görünürler. Optimal üreme ısıları 28-30 °C olup, nötr ya da hafif alkali ortamlarda ürerler (2).

Tarihsel olarak *Leptospira* cinsi, sırasıyla patojenik olan ve olmayan suşlardan oluşan *L. interrogans* ve *L. biflexa* olmak üzere iki türe ayrılmıştır. Her tür, aglütinasyon antikolları kullanılarak kendi içlerinde çok sayıda serovara ayrılmıştır. Serovarlar, lipopolisakkarit (LPS) O antijenlerine göre ayrılırlar. 250'den fazla patojenik leptospira serovarı tanımlanmıştır; çok sayıda serovar olduğundan, serolojik testlerde kolaylık sağlamak amacıyla antijenik olarak ilgili serovarlar, serogruplar halinde gruplandırılmıştır (3).

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, caglakeskinn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8036-3802

Leptospiraların çevreden uzaklaştırılması pratik değildir, ancak infekte olmuş hayvanlarla doğrudan temasın ve idrarla kirlenmiş toprak ve suyla dolaylı temasın azaltılması, en etkili önleyici strateji olmaya devam etmektedir. Kemirgen kontrol önlemlerinin tutarlı bir şekilde uygulanması çevre kontaminasyonunun azaltılması açısından önemlidir. Uygun koruyucu önlemler aktiviteye bağlıdır ancak çizme, gözlük, tulum ve lastik eldiven giyme önerilen ekipmanlardır. Tropikal ortamlarda çıplak ayakla yürümek yaygın bir risk faktörüdür (80).

Tayland'ın çevre kirliliğinin yüksek olduğu ve sel sularına kaçınılmaz olarak maruz kalındığı bir kentsel bölgesinde, 200 mg'lı tek doz doksisisiklinin, özellikle laserasyonları olan sel mağdurları için koruyucu etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ve bu hastalarda etkinliğin %92 olarak tahmin edilmiştir (81). Temasın önlenmesinin kaçınılmaz olduğu endemik bölgelerde ve riskli meslek gruplarında profilaksi düşünülebilir, ancak yeterli çalışma olmadığından kanıtlar zayıftır (76).

Evcil ve çiflik hayvanlarının cansız aşılarda aşılması, hem hastalığı önlemek hem de insanların maruz kalmasını azaltmak için yaygın olarak uygulanmaktadır, değişken düzeyde koruma sağlamaktadırlar (82, 83, 84, 85).

KAYNAKLAR

1. Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol.* 2010; 140(3-4): 287-96.
2. Versalovic J. Manual of clinical microbiology: American Society for Microbiology Press; 2011.
3. Bulach DM, Kalamaheti T, de la Peña-Moctezuma A, Adler B. Lipopolysaccharide biosynthesis in Leptospira. *J J Mol Microbiol Biotechnol.* 2000; 2(4): 375-80.
4. Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(4) :447-52.
5. Morey RE, Galloway RL, Bragg SL, Steigerwalt AG, Mayer LW, Levett PN. Species-specific identification of Leptospiraceae by 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(10): 3510-6.
6. Trevejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage—Nicaragua, 1995. *J Infect Dis.* 1998; 178(5): 1457-63.
7. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(10): e0004122.
8. Sasaki DM, Pang L, Minette HP, et al. Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 48(1): 35-43.
9. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet.* 1999; 354(9181): 820-5.
10. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0003898.
11. Grambusch D, Hoedebecke KL. Unforeseen risk: leptospirosis and the us. Special operations community. *J Spec Oper Med.* 2012; 12(3): 36-42.
12. Nardone A, Capek I, Baranton G, Campese C, Postic D, Vaillant V, et al. Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: results of a national case-control study, 1999–2000. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(5): 751-3.
13. Sugunan A, Natarajaseenivasan K, Vijayachari P, Sehgal S. Percutaneous exposure resulting in laboratory-acquired leptospirosis—a case report. *J Med Microbiol.* 2004; 53(12): 1259-62.

14. Wasinski B, Dutkiewicz J. Leptospirosis-current risk factors connected with human activity and the environment. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(2): 239-44.
15. Sugunan A, Vijayachari P, Sharma S, Roy S, Manickam P, Natarajaseenivasan K, et al. Risk factors associated with leptospirosis during an outbreak in Middle Andaman, India. *Indian J Med Res;* 130(1) :67-73.
16. Lupi O, Netto MAC, Avelar K, Romero C, Bruniera R, Brasil P. Cluster of leptospirosis cases among military personnel in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(2): e129-e31.
17. Jesus MSd, Silva LA, Lima KMdS, Fernandes OCC. Cases distribution of leptospirosis in City of Manaus, State of Amazonas, Brazil, 2000-2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45: 713-6.
18. Khalil H, Santana R, de Oliveira D, Palma F, Lustosa R, Eyre MT, et al. Poverty, sanitation, and *Leptospira* transmission pathways in residents from four Brazilian slums. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(3): e0009256.
19. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(12): 1593-1599.
20. Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(9): 1249-55.
21. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol.* 1962; 40(4): 393.
22. Souza Ld, Koury M. Isolation and biological activities of endotoxin from *Leptospira interrogans*. *Can J Microbiol.* 1992; 38(4): 284-9.
23. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol.* 2001; 2(4): 346-52.
24. Nahori M-A, Fournié-Amazouz E, Que-Gewirth NS, et al. Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. *J Immunol.* 2005; 175(9): 6022-31.
25. Que-Gewirth NL, Ribeiro AA, Kalb SR, et al. A methylated phosphate group and four amide-linked acyl chains in *Leptospira interrogans* lipid A: the membrane anchor of an unusual lipopolysaccharide that activates TLR2. *J Biol Chem.* 2004; 279(24): 25420-9.
26. Chassin C, Picardeau M, Goujon J-M, et al. TLR4- and TLR2-mediated B cell responses control the clearance of the bacterial pathogen, *Leptospira interrogans*. *J Immunol.* 2009; 183(4): 2669-77.
27. Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P, Dean D. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis.* 1998; 177(5): 1314-21.
28. Haake DA. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. *Microbiology (Reading).* 2000; 146(7): 1491-504.
29. Pavli A, Maltezou HC. Travel-acquired leptospirosis. *J Travel Med.* 2008; 15(6): 447-53.
30. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine (Baltimore).* 1960; 39: 117-156.
31. Feigin RD, Anderson DC, Heath CW. Human leptospirosis *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1975; 5(4): 413-67.
32. Turner LH. Leptospirosis. I. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1967; 61(6): 842-55.
33. Silva HR, Tanajura GM, Tavares-Neto J, Maria de Lourdes CG, et al. Aseptic meningitis syndrome due to enterovirus and *Leptospira* sp in children of Salvador, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(2) :159-165.
34. Stimson AM. Note on an organism found in yellow-fever tissue. *Public Health Rep.* 1907; 22: 541.
35. Vale TC, de Toledo Santos GC, Saturnino SF, Neto ASA, Amâncio FF, Oliveira MAA, et al. Weil syndrome: a rare cause of cerebral venous thrombosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(2): 238-9.
36. Koshy J, Koshy J, John M, Loomba V, Deodhar D. Leptospiral Uveitis. *J Assoc Physicians India.* 2014; 62(11): 65-7.

37. Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol.* 2010; 140(3-4): 287-96.
38. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard C, Callender J. Leptospirosis in Barbados. A clinical study. *West Indian Med J.* 1990; 39(1): 27-34.
39. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134(23-24): 347-52.
40. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3): 480-496.
41. Abdulkader RC, Seguro AC, Malheiro PS, Burdmann EA, Marcondes M. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 54(1): 1-6.
42. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35(2): 352-4.
43. Lai KN, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Renal lesions in leptospirosis. *Aust N Z J Med.* 1982; 12(4): 276-9.
44. Zaki SR, Shieh WJ. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995. The Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua. *Lancet.* 1996; 347(9000): 535-6.
45. Yersin C, Bovet P, Mérien F, et al. Pulmonary haemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000; 94(1): 71-6.
46. Im JG, Yeon KM, Han MC, et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 152(5): 955-9.
47. Carvalho CRR, Bethlehem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med.* 2002; 23(2): 469-78.
48. Parsons M. Electrocardiographic changes in leptospirosis. *Br Med J.* 1965; 2(5455): 201.
49. Sacramento E, Lopes AA, Costa E, Passos OL, Costa YA, Matos ED. Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78(3): -70.
50. Vijayachari P, Sugunan AP, Umapathi T, Sehgal SC. Evaluation of darkground microscopy as a rapid diagnostic procedure in leptospirosis. *Indian J Med Res.* 2001; 114:54-8.
51. Brown PD, Gravekamp C, Carrington DG, van de Kemp H, Hartskeerl RA, Edwards CN, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol.* 1995; 43(2): 110-4.
52. Merien F, Baranton G, Perolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *J Infect Dis.* 1995; 172(1): 281-5.
53. Slack A, Symonds M, Dohnt M, Harris C, Brookes D, Smythe L. Evaluation of a modified Taqman assay detecting pathogenic *Leptospira* spp. against culture and *Leptospira*-specific IgM enzyme-linked immunosorbent assay in a clinical environment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57(4): 361-6.
54. Ahmed A, Grobusch M, Klatser P, Hartskeerl R. Molecular approaches in the detection and characterization of *Leptospira*. *J Bacteriol Parasitol.* 2012; 3(2): 1-12.
55. Esteves LM, Bulhões SM, Branco CC, et al. Diagnosis of human leptospirosis in a clinical setting: real-time PCR high resolution melting analysis for detection of *Leptospira* at the onset of disease. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 9213.
56. Yang B, de Vries SG, Ahmed A, et al. Nucleic acid and antigen detection tests for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 8(8): Cd011871.
57. Woods K, Nic-Fhogartaigh C, Arnold C, et al. A comparison of two molecular methods for diagnosing leptospirosis from three different sample types in patients presenting with fever in Laos. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(9): 1017.e1-e7.
58. Pérez LJ, Lanka S, DeShambo VJ, Fredrickson RL, Maddox CW. A Validated Multiplex Real-Time PCR Assay for the Diagnosis of Infectious *Leptospira* spp.: A Novel Assay for the Detection and Differentiation of Strains From Both Pathogenic Groups I and II. *Front Microbiol.* 2020; 11: 457.

59. Limmathurotsakul D, Turner EL, Wuthiekanun V, Thaipadungpanit J, Suputtamongkol Y, Chierakul W, et al. Fool's gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(3): 322-31.
60. Alves VA, Vianna MR, Yasuda PH, De Brito T. Detection of leptospiral antigen in the human liver and kidney using an immunoperoxidase staining procedure. *J Pathol*. 1987; 151(2): 125-31.
61. Girault D, Soupé-Gilbert M-E, Geroult S, Colot J, Goarant C. Isolation of *Leptospira* from blood culture bottles. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 88(1): 17-9.
62. Katz AR, Ansdel VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(11): 1834-41.
63. Dikken H, Kmety E. Serological typing methods of leptospires. In: Bergan T, Norris JR, editors. *Methods in microbiology*. Academic Press; London: 1978. pp. 259-307.
64. Terpstra W. Typing leptospira from the perspective of a reference laboratory. *Acta Leiden* 1992; 60(2): 79-87.
65. Chappel R, Goris M, Palmer M, Hartskeerl R. Impact of proficiency testing on results of the microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(12): 5484-8.
66. Faine S. Guidelines for the Control of Leptospirosis. Offset Publication No. Geneva: World Health Organization; 1982:67.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1997; 46(RR-10): 1-55.
68. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW, Aye T, Spiegel RA, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(2): 803-9.
69. Levett PN, Whittington CU. Evaluation of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(1): 11-4.
70. Bandara K, Weerasekera MM, Gunasekara C, Ranasinghe N, Marasinghe C, Fernando N. Utility of modified Faine's criteria in diagnosis of leptospirosis. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1): 446.
71. David A. Haake, Paul N. Levett. *Leptospira Species (Leptospirosis)*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2019: 2901
72. Panaphut T, Domrongkitthaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(12): 1507-13.
73. Friedland JS, Warrell DA. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. *Rev Infect Dis*. 1991; 13(2): 207-10.
74. Andrade L, de Francesco Daher E, Seguro AC. Leptospiral nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008; 28(4): 383-94.
75. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 ;2(4): 739-44.
76. Guzmán Pérez M, Blanch Sancho JJ, Segura Luque JC, Mateos Rodriguez F, Martínez Alfaro E, Solís García Del Pozo J. Current Evidence on the Antimicrobial Treatment and Chemoprophylaxis of Human Leptospirosis: A Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021; 10(9): 1125.
77. Trivedi SV, Vasava AH, Bhatia LC, Patel TC, Patel NK, Patel NT. Plasma exchange with immunosuppression in pulmonary alveolar haemorrhage due to leptospirosis. *Indian J Med Res*. 2010; 131: 429-33.
78. Herath N, Uluwattage W, Welivitiya T, et al. Sequel and therapeutic modalities of leptospirosis associated severe pulmonary haemorrhagic syndrome (SPHS); a Sri Lankan experience. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 451.

79. Fonseka CL, Lekamwasam S. Role of Plasmapheresis and Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Leptospirosis Complicated with Pulmonary Hemorrhages. *J Trop Med.* 2018; 2018: 4520185.
80. Douglin C, Jordan C, Rock R, Hurley A, Levett PN. Risk factors for severe leptospirosis in the parish of St. Andrew, Barbados. *Emerg Infect Dis.* 1997; 3(1): 78.
81. Chusri S, McNeil EB, Hortiwakul T, et al. Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: a non-randomized controlled trial. *J Infect Chemother.* 2014; 20(11): 709-15.
82. André-Fontaine G, Branger C, Gray AW, Klaasen HL. Comparison of the efficacy of three commercial bacterins in preventing canine leptospirosis. *Vet Rec.* 2003; 153(6): 165-9.
83. Hancock GA, Wilks CR, Kotiw M, Allen JD. The long term efficacy of a hardjo-pomona vaccine in preventing leptospiruria in cattle exposed to natural challenge with *Leptospira interrogans* serovar hardjo. *Aust Vet J.* 1984; 61(2): 54-6.
84. Rinehart CL, Zimmerman AD, Buterbaugh RE, Jolie RA, Chase CC. Efficacy of vaccination of cattle with the *Leptospira interrogans* serovar hardjo type hardjoprajitno component of a pentavalent *Leptospira* bacterin against experimental challenge with *Leptospira borgpetersenii* serovar hardjo type hardjo-bovis. *Am J Vet Res.* 2012; 73(5): 735-40.
85. Sykes J, Hartmann K, Lunn K, Moore G, Stoddard R, Goldstein R. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med.* 2011; 25(1): 1-13.

BÖLÜM 5

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Merve YILDIZ ERGİN ¹

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), *Hyalomma* cinsi keneler tarafından bulaşan, ateş ve kanamalar ile karakterize zoonotik bir hastalıktır (1). Etken Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsüdür (KKAV). Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateşlerin başında gelir (2). Hastalık ilk kez 1944 yılında, Kırım'daki Sovyet askerlerinde tanımlanmış ve Kırım ateşi olarak adlandırılmıştır. 1956 yılında virüs Kongo'da benzer semptomları olan bir çocuktan izole edilmiş ve Kongo virüsü olarak isimlendirilmiştir (3). Her iki hastalığın etkeninin aynı virüs olduğu gösterilmiş ve bu virüs daha sonra KKKA virüsü olarak adlandırılmıştır (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Her yıl Güneydoğu Avrupa ve Batı Asya'dan 1000'den fazla insan vakası bildirilmektedir. Başlıca bulaş yolu kene ısırıklarıdır. KKKA, Afrika, Orta Doğu, Asya ve Güneydoğu Avrupa'nın bazı kısımlarında endemiktir ve 30'dan fazla ülkede gözlemlenmiştir (2).

Kuzey Yarımküre'de, KKKA'nın bulaşı Mayıs ve Eylül ayları arasında yaygındır ve en yüksek insidans Haziran ve Temmuz aylarında görülür (7). Türkiye'de bulaşmanın en yüksek olduğu aylar yaz aylarıdır. 836,5 m'den daha yüksek rakımlarda yaşamakla güçlü bir ilişki vardır (8). Hastalık ülkemizde ilk olarak 2002 yılında dikkat çekmiş ve 2003 yılında kanıtlanmıştır. İlk kez Tokat ili ve civarında dikkatleri çeken Kırım Kongo Kanamalı Ateşi vakaları çoğunlukla İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde KKKA bahar aylarında görülmeye başlamakta olup yaklaşık %4-5 fatalite hızıyla seyretmektedir. Yıllar içerisinde en yüksek vaka sayısı 2009 yılında

¹ Uzm. Dr., İstanbul Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, merveyildizm@gmail.com, ORCID iD: ORCID ID: 0000-0001-5668-450X

etkileyebilir. Kanama durumunda trombosit sayısını ($>50.000/mm^3$) korumak için ve kanama olmadığında trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında olan hastalarda trombosit replasmanı önerilir. Kan transfüzyonu ihtiyacı, genel klinik durumun yanı sıra hemoglobin düzeyine göre de değerlendirilmelidir. Kanama riskini en aza indirmek için gereksiz girişimsel işlemlerden kaçınılmalıdır. Şiddetli olmayan vakalarda semptomlar genellikle 7 ila 10 gün içinde düzelir. Kanama olmadığında transaminazlar ve trombosit sayıları 5 ila 10 gün sonra normal seviyelere dönme eğilimindedir (40,45).

ENFEKSİYON KONTROLÜ

KKKA'nın nazokomiyal bulaşmasını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemleri (standart, temas ve damlacık önlemleri dahil) uygulanmalıdır (21) KKKA şüphesi olan veya doğrulanmış hastalar izolasyon odalarında tedavi edilmelidir, eğer bu mümkün değilse hastaların kohortlanması uygundur. Hasta odalarına giren sağlık personeli sayısı en aza indirilmelidir (46).

Sağlık çalışanlarının KKKA bulaşması, maruziyetin önlenmesi, el hijyeni ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı konusunda eğitimi önemlidir. Temas önlemleri, su geçirmez önlük, eldiven, maske ve göz/yüz koruması gibi uygun kişisel koruyucu ekipmanları içerir. Aerosol üreten prosedürler sırasında solunum koruması (N95 maskesi veya FFP3 maskesi) gereklidir. Önemli çevresel kirlilik olduğunda galoş kullanımı önerilir. Hasta odalarından ayrılırken kişisel koruyucu ekipmanların güvenli bir şekilde çıkarılması ve imha edilmesi önemlidir (47,48).

KAYNAKLAR

1. van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J*. 1985 Nov 9;68(10):711-7. PMID: 4060010.
2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. 2006 Apr;6(4):203-14. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70435-2. PMID: 16554245; PMCID: PMC7185836.
3. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol*. 1979 May 22;15(4):307-417. doi: 10.1093/jmedent/15.4.307. PMID: 113533.
4. Simpson DI, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbren MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations--clinical notes. *East Afr Med J*. 1967 Feb;44(2):86-92. PMID: 6040759.
5. Mertens M, Schmidt K, Ozkul A, Groschup MH. The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health. *Antiviral Res*. 2013 May;98(2):248-60. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.02.007. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23458713.
6. Leblebicioglu H, Ozaras R, Sunbul M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A neglected infectious disease with potential nosocomial infection threat. *Am J Infect Control*. 2017 Jul 1;45(7):815-816. doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.039. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28410826.
7. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, Torunoglu MA. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis*. 2009

- May;13(3):380-6. doi: 10.1016/j.ijid.2008.07.021. Epub 2008 Nov 4. PMID: 18986819.
8. Aker S, Akıncı H, Kılıçoğlu C, Leblebicioglu H. The geographic distribution of cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Kastamonu, Turkey. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015 Sep;6(6):730-6. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.06.008. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26139033.
 9. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara. 2004:1-23.
 10. Aker S, Akıncı H, Kılıçoğlu C, Leblebicioglu H. The geographic distribution of cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Kastamonu, Turkey. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015 Sep;6(6):730-6. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.06.008. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26139033.
 11. Anagnostou V, Papa A. Evolution of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus. *Infect Genet Evol.* 2009 Sep;9(5):948-54. doi: 10.1016/j.meegid.2009.06.018. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19560561.
 12. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004 Dec;64(3):145-60. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.08.001. PMID: 15550268.
 13. Gonzalez JP, Cornet JP, Wilson ML, Camicas JL. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus replication in adult *Hyalomma truncatum* and *Amblyomma variegatum* ticks. *Res Virol.* 1991 Nov-Dec;142(6):483-8. doi: 10.1016/0923-2516(91)90071-a. PMID: 1803413.
 14. Sekercioglu CH. Guineafowl, ticks and Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: the perfect storm? *Trends Parasitol.* 2013 Jan;29(1):1-2. doi: 10.1016/j.pt.2012.10.001. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23206535.
 15. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Nuhoglu I, Topbas M. Tick attachment sites. *Wilderness Environ Med.* 2008 Spring;19(1):4-6. doi: 10.1580/06-WEME-BR-067.1. PMID: 18333654.
 16. Kar S, Dervis E, Akın A, Ergonul O, Gargili A. Preferences of different tick species for human hosts in Turkey. *Exp Appl Acarol.* 2013 Nov;61(3):349-55. doi: 10.1007/s10493-013-9698-2. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23620419.
 17. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, Saracoglu F, Demirel N, Cakmak O, Dokuzoguz B. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jun;16(6):647-50. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02905.x. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19778302.
 18. Erbay A, Cevik MA, Onguru P, Gözel G, Akinci E, Kubar A, Bodur H. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):186-8. doi: 10.1080/00365540701649554. PMID: 17934982.
 19. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137-8. doi: 10.7883/yoken.67.137. PMID: 24647261.
 20. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2016 Apr;45:109-11. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.1008. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26972040.
 21. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov;36 Suppl 1:S43-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.020. PMID: 20810253.
 22. Volume 27, Number 6—June 2021 Dispatch Seroepidemiologic Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Logging Communities, Myanmar
 23. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 Jul;13(7):429-37. doi: 10.1089/vbz.2012.1061. Epub 2013 May 10. PMID: 23663164.
 24. Bodur H, Akıncı E, Ascioğlu S, Öngürü P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2012 Apr;18(4):640-2. doi: 10.3201/eid1804.111374. PMID: 22469474; PMCID: PMC3309668.
 25. Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezou HC. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2007 Oct;20(5):495-500. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282a56a0a. PMID: 17762783.
 26. Nabeth P, Thior M, Faye O, Simon F. Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sénégal. *Emerg Infect Dis.* 2004 Oct;10(10):1881-2. doi: 10.3201/eid1010.040586. PMID: 15565746; PMCID: PMC3323271.

27. Ialdi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N, Engin A, Sencan M, Aydin K, Dokmetas I, Cevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Bakir M, Uzun R. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect.* 2009 Mar;58(3):238-44. doi: 10.1016/j.jinf.2009.01.014. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246100.
28. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, McGillivray GM, Erasmus MJ, Searle LA, Gill DE. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1987 Jan;36(1):120-32. doi: 10.4269/ajtmh.1987.36.120. PMID: 3101525.
29. Dogan OT, Engin A, Salk I, Epozturk K, Eren SH, Elaldi N, Bakir M, Dokmetas I, Akkurt I. Evaluation of respiratory findings in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011 Sep;42(5):1100-5. PMID: 22299435.
30. Engin A, Erdogan H, Ozec AV, Elaldi N, Toker MI, Bakir M, Dokmetas I, Arici MK. Ocular findings in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):634-638.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.11.014. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19195635.
31. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, Guney C, Avci IY, Sener K, Setteh MH, Kubar A. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2005 Dec;58(6):358-62. PMID: 16377867.
32. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Dedushaj I, Avsic-Zupanc T. Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. *J Virol Methods.* 2006 May;133(2):175-9. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.11.006. Epub 2005 Dec 15. PMID: 16343650.
33. Atkinson B, Chamberlain J, Logue CH, Cook N, Bruce C, Dowall SD, Hewson R. Development of a real-time RT-PCR assay for the detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):786-93. doi: 10.1089/vbz.2011.0770. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22217175.
34. Uyar Y, Carhan A, Albayrak N, Altaş AB. 2008 yılı Kirim-Kongo kanamali ateşi olgularinin laboratuvar tanısında PCR ve ELISA-IgM sonuçlarının irdelenmesi [Evaluation of PCR and ELISA-IgM results in the laboratory diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in 2008 in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2010 Jan;44(1):57-64. Turkish. PMID: 20455399.
35. Koksali I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, Akcay K, Erensoy S, Caylan R, Aydin K. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 2010 Jan;47(1):65-8. doi: 10.1016/j.jcv.2009.11.007. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19962342.
36. Ceylan B, Calica A, Ak O, Akkoyunlu Y, Turhan V. Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: observations from the Turkish experience. *Int J Infect Dis.* 2013 Oct;17(10):e799-801. doi: 10.1016/j.ijid.2013.02.030. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23773242; PMCID: PMC7110843.
37. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 15;36(12):1613-8. doi: 10.1086/375058. Epub 2003 Jun 4. PMID: 12802764.
38. Ascioğlu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun;66(6):1215-22. doi: 10.1093/jac/dkr136. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482564.
39. Johnson S, Henschke N, Maayan N, Mills I, Buckley BS, Kakourou A, Marshall R. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6(6):CD012713. doi: 10.1002/14651858.CD012713.pub2. PMID: 29869797; PMCID: PMC5994605.
40. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali I, Kurt H, Senturk GC. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):805-11. doi: 10.1089/vbz.2011.0896. Epub

- 2012 May 18. PMID: 22607078.
41. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, Mohammadi M, Shakeri A, Amjadi A. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop Doct.* 2013 Apr;43(2):49-53. doi: 10.1177/0049475513486642. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23796671.
 42. Kurnaz F, Metan G, Coskun R, Kaynar L, Eser B, Doganay M. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange and ribavirin. *Trop Doct.* 2011 Jul;41(3):181-2. doi: 10.1258/td.2011.100470. Epub 2011 May 12. PMID: 21565949.
 43. Meço BC, Memikoğlu O, İlhan O, Ayyıldız E, Gunt C, Unal N, Oral M, Tulunay M. Double filtration plasmapheresis for a case of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Transfus Apher Sci.* 2013 Jun;48(3):331-4. doi: 10.1016/j.transci.2013.04.011. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23619328.
 44. Kubar A, Hacıomeroglu M, Ozkul A, Bagriacik U, Akinci E, Sener K, Bodur H. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(5):439-43. PMID: 21937830.
 45. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003 Jul;122(1):10-23. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x. PMID: 12823341.
 46. Fletcher TE, Brooks TJ, Beeching NJ. Ebola and other viral haemorrhagic fevers. *BMJ.* 2014 Aug 11;349:g5079. doi: 10.1136/bmj.g5079. PMID: 25113010.
 47. Gozel MG, Dokmetas I, Oztop AY, Engin A, Elaldi N, Bakir M. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Int J Infect Dis.* 2013 Nov;17(11):e1046-50. doi: 10.1016/j.ijid.2013.05.005. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23816412.
 48. Conger NG, Paolino KM, Osborn EC, Rusnak JM, Günther S, Pool J, Rollin PE, Allan PF, Schmidt-Chanasit J, Rieger T, Kortepeter MG. Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):23-31. doi: 10.3201/eid2101.141413. PMID: 25529825; PMCID: PMC4285246.

BÖLÜM 6

ŞİGELLOZ

Ezgi YILMAZ ¹

GİRİŞ

Hipokrat tarafından kullanılmış olan *dizanteri* terimi, ateş, karın ağrısı, sık ve az miktarda, ağrılı, kanlı ve mukuslu dışkılamanın eşlik ettiği klinik tablodur. 1892 yılında, William Osler, dizanteriyi tropik bölgelerde koleradan daha ölümcül ve dünyanın en büyük dört epidemisinden biri olarak tanımladıktan sonra, dizanterinin etkeni olan *Shigella*'nın keşfi, ilk kez 1897 yılında Japon mikrobiyolog Kiyoshi Shiga tarafından, bir dizanteri epidemisi sırasında hastaların dışkılarından Shiga basilinin izole edilmesine uzanmaktadır (1). Kaynakları sınırlı bölgelerdeki çocuklarda görülen invazif ishalin en sık etkeni olan *Shigella*, her yıl dünya çapında 188 milyon olguya, yaklaşık olarak 164.000 ölüme neden olmaktadır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Shigella'nın asıl rezervuarı insan gastrointestinal sistemidir. Hastalığın akut evresinde, hastalık etkeni asıl olarak fekal-oral yolla bulaşırken, kontamine yiyecekler ve su kaynaklı yayılım da görülebilir. Mide asiditesine diğer enterik bakterilere göre daha dayanıklı olması nedeniyle infeksiyöz dozu oldukça düşüktür, atak hızı ise yüksektir. Hastalığın gelişmesi için 10-100 koloni oluşturan ünite kadar basilin inokülümü yeterli olmaktadır (2). Kreşlerde görülen salgınlarda atak hızının %33-73 arasında, infekte çocuklarının ailelerindeki sekonder atak hızının ise oldukça yüksek olabildiği (%26-33) bilinmektedir (3).

Şigeloz, kişisel ve genel hijyen koşullarının standartların altında olduğu kaynakları sınırlı ülkelerde endemik bir hastalıktır. Olguların neredeyse %99'u gelişmekte olan ülkelere görülmektedir. *Shigella* epidemileri de yine, kalabalık halde yaşamın sürdüğü askeri kamplar ve sığınmacı kampları gibi hijyen koşullarının yetersiz olduğu ortamlarda görülmektedir. Gelişmiş ülkelere ise, yine pediatrik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ezgi.yilmaz@medipol.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4181-5674

KAYNAKLAR

1. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet*. 2018;391(10122):801-812. doi:10.1016/S0140-6736(17)33296-8
2. Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 4:S319-S324. doi:10.1093/clinids/13.supplement_4.s319
3. Boveé, L., Whelan, J., Sonder, et al. Risk factors for secondary transmission of *Shigella* infection within households: implications for current prevention policy. *BMC infectious diseases*; 2012; 12, 347. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-347>
4. Kosek, M., Yori, P. P., & Olortegui, M. P. Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas. *Current opinion in infectious diseases*; 2010;23(5), 475–480. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833da204>
5. Sack DA, Hoque AT, Huq A, et al. Is protection against shigellosis induced by natural infection with *Plesiomonas shigelloides*? *Lancet*;1994;343(8910):1413-1415. doi:10.1016/s0140-6736(94)92531-3
6. Ashkenazi S, Dinari G, Zevulunov A, et al. Convulsions in childhood shigellosis. Clinical and laboratory features in 153 children. *Am J Dis Child*. 1987;141(2):208-210. doi:10.1001/archpedi.1987.04460020098036
7. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw-Hill. 2018. S1180-82.
8. Escobar-Paramo P, Giudicelli C., Parsot C., et al. The evolutionary history of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* revised. *J Mol Evol*. 2003;57:140-148
9. Devanga Ragupathi, N. K., Muthuirulandi Sethuvel, D. P., Inbanathan, F. Y., & Veeraraghavan, B. (2017). Accurate differentiation of *Escherichia coli* and *Shigella* serogroups: challenges and strategies. *New microbes and new infections*, 21, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2017.09.003>
10. Baker S, Scott TA. Antimicrobial-resistant *Shigella*: where do we go next? *Nature reviews. Microbiology*. 2023;21(7):409-410. doi 10.1038/s41579-023-00906-1. PMID: 37188805; PMCID: PMC10184058.
11. Lamba, K., Nelson, J. A., Kimura, A. C., et al. Shiga Toxin 1-Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014-2015. *Emerging infectious diseases*; 2016; 22(4), 679–686. <https://doi.org/10.3201/eid2204.151825>
12. Koziel M, Kiely R, Blake L, et al. Improved detection of bacterial pathogens in patients presenting with gastroenteritis by use of the EntericBio real-time Gastro Panel I assay. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2679-2685. doi:10.1128/JCM.00809-13
13. Stieglitz H, Lipsky P. Association between reactive arthritis and antecedent infection with *Shigella flexneri* carrying a 2-Md plasmid and encoding an HLA-B27 mimetic epitope. *Arthritis Rheum*. 1993;36(10):1387-1391. doi:10.1002/art.1780361010
14. Picard, C., Casanova, J. L., & Puel, A, et al. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBα deficiency. *Clinical microbiology reviews*, 2011; 24(3), 490–497. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-11>
15. Azad MA, Islam M, Butler T. Colonic perforation in *Shigella dysenteriae* 1 infection. *Pediatr Infect Dis*; 1986;5(1):103-104. doi:10.1097/00006454-198601000-00019
16. Davies NE, Karstaedt AS. *Shigella* bacteraemia over a decade in Soweto, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 2008;102(12):1269-1273. doi:10.1016/j.trstmh.2008.04.037
17. Stoll BJ, Glass RI, Huq MI, et al. Epidemiologic and clinical features of patients infected with *Shigella* who attended a diarrheal disease hospital in Bangladesh. *J Infect Dis*. 1982;146(2):177-183. doi:10.1093/infdis/146.2.17
18. Libby TE, Delawalla MLM, Al-Shimari F, et al. Consequences of *Shigella* infection in young children: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2023;129:78-95. doi:10.1016/j.ijid.2023.01.034
19. Colmegna, I., Cuchacovich, R., & Espinoza, L. R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clinical microbiology reviews*; 2004; 17(2), 348–369. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.348-369.2004>

20. Bennish ML, Khan WA, Begum M, et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):356-362. doi:10.1086/499236
21. UK Standards for Microbiology Investigations Identification of *Shigella* species http://www.apsi.it/public/ufiles/smi/id20_2_2_rev_en_140312.pdf kaynak x
22. Salmonella-Shigella Agar (SS Agar) - Selective solid media for microbiology Kaynak y. <https://www.clinisciences.com/en/buy/cat-salmonella-shigella-agar-ss-agar-5522.html#:~:text=Salmonella%2DShigella%20Agar%20or%20SS,citrate%20agar%20described%20by%20Leifson.>
23. Hannah Charles et al. Outbreak of sexually transmitted, extensively drug-resistant *Shigella sonnei* in the UK, 2021–22: a descriptive epidemiological study *Lancet Infect Dis*; 2022; 22: 1503–10
24. Pizzato, J., Tang, W., Bernabeu, S., et al. Discrimination of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, and *Shigella sonnei* using lipid profiling by MALDI-TOF mass spectrometry paired with machine learning. *MicrobiologyOpen*. 2022; 11, e1313.
25. Baker, K. S., Dallman, T. J., Behar, A., et al. Travel- and Community-Based Transmission of Multidrug-Resistant *Shigella sonnei* Lineage among International Orthodox Jewish Communities. *Emerging infectious diseases*; 2016; 22(9), 1545–1553. <https://doi.org/10.3201/eid2209.151953>
26. CDC. *Shigella-Shigellosis*. Information for healthcare professionals. (24.02.24 tarihinde <https://www.cdc.gov/shigella/audience-medical-professionals.html> adresinden ulaşılmıştır.)
27. Holt KE, Thieu Nga TV, Thanh DP, et al. Tracking the establishment of local endemic populations of an emergent enteric pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(43):17522-17527. doi:10.1073/pnas.1308632110
28. UptoDate, *Shigella* infection: Treatment and prevention in adults (24.02.24 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-treatment-and-prevention-in-adults?search=shigella%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır.)
29. Increase in Extensively Drug-Resistant Shigellosis in the United States. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). February 24, 2023. (24.02.24 tarihinde <https://emergency.cdc.gov/han/2023/han00486.asp> adresinden ulaşılmıştır.)
30. Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS). NARMS Now: Human data, *Shigella*, 2022. (24.02.24 tarihinde <https://wwwn.cdc.gov/narmsnow> adresinden ulaşılmıştır.)
31. Christopher PR, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(8). doi:10.1002/14651858.CD006784.pub4
32. CDC Health Alert Network. CDC Recommendations for Diagnosing and Managing *Shigella* Strains with Possible Reduced Susceptibility to Ciprofloxacin. April 18, 2017. (24.02.24 tarihinde <https://emergency.cdc.gov/han/han00401.asp> adresinden ulaşılmıştır.)
33. DuPont HL, Hornick RB. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. *JAMA*. 1973;226(13):1525-1528.
34. Drug resistant *Shigella*. (27.02.24 tarihinde <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/shigella-508.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
35. CDC. *Shigella*. (24.02.24 tarihinde <https://www.cdc.gov/shigella/prevention-control.html> adresinden ulaşılmıştır.)
36. Khalil IA, Troeger C, Blacker BF, et al. Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *The Lancet Infectious Diseases* 2018; 18: 1229–40

BÖLÜM 7

İNTEGRONLAR

Ahmet ÇALIŞKAN ¹
Gözde Gülcan ÜNAL ²

GİRİŞ

Antibiyotiklere dirençli bakteri türleri, özellikle çoklu dirençlilik, dünya çapında giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorun, hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakterilerin antimikrobiyal kemoterapiyle mücadelenin evrimsel mücadelesini karşılamak için sıklıkla bakteriyel gen havuzundan önceden var olan direnç belirleyicilerini elde ederek gelişim göstermesiyle ilgilidir. Bu direnç belirleyicileri, mobil genetik elementler aracılığıyla transfer edilebilir ve farklı bakteri türleri arasında yayılabilir.

Mobil genetik elementler, ekleme dizilerini, transpozonları ve gen kasetlerini/integronları içeren DNA molekülleridir. Ve bakteri hücreleri arasında veya içinde hareket edebilir. Bu elementler arasında plazmidler ve konjugatif elementler gibi yapılar bulunur. Bu elementler, yatay genetik değişimi kolaylaştırarak direnç genlerinin kazanılmasını ve yayılmasına neden olurlar.

Bu mobil genetik elementlerin önemli bir özelliği, ESKAPEE grubu olarak adlandırılan bakterilerin (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Ve *Escherichia coli*) dirençliğinin yayılmasına katkıda bulunmalarıdır. Bu bakteri türleri, hastane ortamlarında sıkça bulunurlar. Ve antibiyotik direnci ile ilişkilendirilen ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler.

Bu nedenle, mobil genetik elementlerin özellikleri ve işlevleri, antibiyotik direncinin anlaşılması ve kontrol edilmesi açısından önemlidir. Araştırmalar, bu elementlerin nasıl çalıştığını ve direncin nasıl yayıldığını anlamak için sürekli olarak yürütülmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları, yeni antibi-

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., acaliskan@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1156-3787

² Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, gzde.gulcan@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-1004-7994

Sınıf 4 İntegron

Bu özgün integron sınıfı, *Vibrio* izolatlarında ilk kez tespit edilmiştir. Sınıf 4 integron, en az 216 tanımlanmamış genin 179 kasetten oluşan bir dizi içerisinde tespit edildiği VCR ile ilişkili ORF kümesinden (%3'ü genomu oluşturur) çeşitli kasetler içermektedir ve bu kasetlerin attC bölgeleri arasında yüksek homoloji bulunmaktadır. Sınıf 4 integronunun tanımlanması *Vibrionaceae*, *Shewanella*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas* ve diğer proteobakteriler gibi mikroorganizmalarla sınırlı kalmıştır. Şu ana kadar, sınıf 4 integronlarının kloramfenikol ve fosfomisin gibi antibiyotiklere direnç sağlayan gen kasetlerini taşıdığı bulunmuştur (12-16).

Türkiye'de Yapılan Çalışmalar

Çalışkan ve ark. *K. pneumoniae* izolatları ile yaptıkları çalışmada sınıf 1 integron pozitifliğini %33, sınıf 2 integron pozitifliğini %1 bulmuşlardır. Ayrıca bir izolatta sınıf 1 ve 2 pozitifliğini beraber bulmuşlardır (17).

Çopur ve ark. Çalışılan suşlarda, integras-I geni (intI1) pozitiflik oranı %25,8 belirlemişlerdir. Sınıf 1 integron (Int-1) gen kaseti oranı ise %16,6 olarak belirlemişlerdir. Diğer yandan, integras-II geni pozitiflik oranı %5, olarak tespit etmişler. Sınıf 2 (Int-2) gen kaseti oranı ise %3 olarak bulmuşlardır (18).

SONUÇ

Bu makalede, antibiyotik direncinin yayılmasında önemli bir rol oynayan mobil genetik elementlerden olan integronlar incelenmiştir. Sınıf 1, sınıf 2, sınıf 3 ve sınıf 4 olmak üzere dört farklı integron sınıfı tanımlanmıştır. Bu sınıfların her biri farklı organizmalarla ilişkilendirilmiş ve çeşitli antibiyotik direnç genlerini taşımaktadır. Sınıf 4 integronun yayılımının sınırlı olduğu belirtilmiştir. Antibiyotik direncinin anlaşılması ve yönetilmesi için bu mobil genetik elementlerin önemi üzerinde durulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Partridge, Sally R., et al. "Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance." *Clinical microbiology reviews* 31.4 (2018): 10-1128.
2. Deng, Yang, et al. "Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons." *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 14 (2015): 1-11.
3. Recchia GD, Hall RM. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology (Reading)*. 1995 Dec;141 (Pt 12):3015-27. doi: 10.1099/13500872-141-12-3015. PMID: 8574395.
4. Sabbagh P, Rajabnia M, Maali AH, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci* 2021; 24:136-142. doi: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208
5. Stokes Ht, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989; 3:1669-1683

6. Xu Z, Li L, Shirliff M, Alam M, Yamasaki S, Shi L (2009) Occurrence and characteristics of class 1 and 2 integrons in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in southern China. *J Clin Microbiol* 47:230–234
7. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, Shimokata K, Kato N, Ohta M (1996) PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams. *J Clin Microbiol* 34:2909–2913
8. Barlow RS, Gobius KS (2006) Diverse class 2 integrons in bacteria from beef cattle sources. *J Antimicrob Chemother* 58:1133–1138
9. Ramírez MS, Vargas LJ, Cagnoni V, Tokumoto M (2005) Class 2 integron with a novel cassette array in a *Burkholderia cenocepacia* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 49:4418–4420
10. Crowley D, Cryan B, Lucey B (2008) First detection of a class 2 integron among clinical isolates of *Serratia marcescens*. *Br J Biomed Sci* 65:86–99
11. Rowe-Magnus DA, Guerout AM, Ploncard P, Dychinco B, Davies J, Mazel D (2001) The evolutionary history of chromosomal super-integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:652–657
12. Fluit AC, Schmitz FJ (2004) Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microbiol Infect* 10:272–288
13. Rowe-Magnus DA, Mazel D (2001) Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. *Curr Opin Microbiol* 4:565–569
14. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, Kai K, Arakawa Y (2003) PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol* 41:5407–5413
15. Poirel L, Carattoli A, Bernabeu S, Bruderer T, Frei R, Nordmann P (2010) A novel IncQ plasmid harbouring a class 3 integron from *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 65:1594–1598
16. Clark CA, Purins L, Kaewrakon P, Focareta T, Manning PA (2000) The *Vibrio cholerae* O1 chromosomal integron. *Microbiol* 146:2605–2612
17. ÇALIŞKAN, Ahmet, Et Al. «Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Sınıf 1, 2 ve 3 İntegronların Araştırılması.» *Ankem Dergisi* 37.3 (2023): 89-95.
18. ÇİÇEK, Ayşegül ÇOPUR, et al. «İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Sınıf 1 ve Sınıf 2 İntegron Gen Kasetlerinin Karakterizasyonu: Çok Merkezli Bir Çalışma.» *Mikrobiyol Bul* 50.2 (2016): 175-185.

BÖLÜM 8

BRUCELLA VE TANI TESTLERİ

Kamuran ŞANLI ¹

GİRİŞ

Brucella, Türkiye'de olduğu gibi Avrupa ülkelerin'de (Akdenize komşu olan) Hindistan'da, Arap Yarımada'sında, meksika'da ve Orta ve Güney Amerika'da sık görülür.(1) Bu hastalık, Malta'da çalışan Sir David Bruce, Hughes ve Zammit tarafından tanımlanmıştır.(2) Bang, sığırlarda düşüğe ve insanlarda bruselloza (dalgalı ateş) neden olan ajan olan B. abortus'u keşfetti.(3) Hastalık, yılda yarım milyondan fazla yeni vakayla dünyanın en yaygın bakteriyel zoonozudur ve bazı ülkelerde yaygınlık oranı 100.000 nüfus başına on vakayı aşmaktadır. Hatta bunun 26 kat fazla olduğu düşünülmektedir.(1,4) Organize çiftliklerde çalışan kişilerde daha yüksektir.(1,5) Gelişmekte olan birçok ülkede endemik olmasına rağmen, bruselloz yeterince teşhis edilmemekte ve yeterince rapor edilmemektedir.(6)

İnsanlarda bruselloz nadiren ölümcüldür ancak ciddi derecede zayıflığa ve sakatlığa yol açabilir. Ancak tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %2'sinin brusellozdan öldüğü bildirilmektedir.(7) Hastalık kronikleşme ve kalıcılık eğilimi göstererek birçok organ sistemini etkileyebilen granülomatöz bir hastalık haline gelir.(8) İnsan brusellozunun zamanında ve doğru tanısı, spesifik olmayan klinik özellikleri, kan kültüründeki yavaş büyüme hızı ve serodiyagnozunun karmaşıklığı nedeniyle klinisyenleri zorlamaya devam etmektedir.(9,10)

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Filogenetik olarak Brucella, Agrobacterium, Rickettsia, Rhodobacterium ve Rhizobium'u içeren Proteobacterium'un α 2 alt bölümü içinde sınıflandırılır.(11) Her türü birbirinden ayıran genetik polimorfizmlerin nispeten az olması nedeniyle cins içinde ilişki kurmak zor olmuştur (12). Brucella cinsi içinde altı tür tanınmaktadır: B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. ovis, B. canis ve B. neotomae. Bu sı-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, kamuran67@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0814-5637

kıda bulunmuştur. Brusellozun birkaç saat içinde yüksek duyarlılık ve özgüllükle teşhis edilmesine yardımcı olabilecek hızlı testlerdir. Bununla birlikte, moleküler yöntem sonuçlarının yorumlanması dikkat gerektirir çünkü pozitif bir test mutlaka aktif bir enfeksiyona işaret etmeyebilir, bunun yerine düşük bakteriyel aşı, tedavi ile iyileşmiş hastaların ölü organizmalarının DNA sına işaret edebilir. Bruselloz tanısı için mevcut olan ticari moleküler testler hala sınırlıdır ve ticari moleküler testlerin farklı performanslarını değerlendiren yayınlanmış karşılaştırmalı çalışmalar hala azdır.

KAYNAKLAR

1. Atay E , Metintaş S: Bruselloz Ve Ekonomik Yüzü Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2018; 3(3):71-84.
2. Cultuer SJ, Whatmore AM, Commander NJ. Brucellosis- new aspects of an old disease. *J Appl Microbiol.* 2005;98:1270–81.
3. Bang B. The etiology of epizootic abortion. *J Comp Pathol Therap.* 1897;10:125.)
4. Umopathy BL, Nagamani M, Bhat P, Keshavamurthy BS. Seroepidemiological studies on human brucellosis in and around Bangalore. *Indian J Comp Microbiol Immunol Infect Dis.* 1984;5:83–7.
5. Kandemir Ö. Bruselloz Derleme. Türkiye Klinikleri. 2015;Inf Dis-Special Topics 2015;8(2)
6. Godfroid J, Cloekaert A, Liautard JP. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been re-emerging zoonosis. *Vet Res.* 2005;36:313–
7. Madkour MM, Madkoure, *Brucellosis.* New York: Springer Verlag; 2001
8. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91–9. Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera FP. Serology, clinical manifestations and treatment of brucellosis. *Infection.* 1990;18:152–56.
9. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteremia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect Dis.* 2000;40:59–63.
10. Moreno EE, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer II. *Brucella*. abortus 16Sr RNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the α 2 subdivision of the class proteobacteria. *J Bacteriol.* 1990;172:3569–76.
11. Corbel MJ, Brinley Morgan WJ. In: *Bergey's Manual of systematic Bacteriology.* Kreig Nr, Holt JG., editors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. pp. 377–88.
12. Cloeckart A, Grayon M, Grepinet O, Boumedine KS. Classification of *Brucella* stains isolated from marine mammals by infrequent restriction site –PCR and development of specific PCR identification tests. *Microbes Infect.* 2003;5:593–602.
13. T. Ficht, “*Brucella* taxonomy and evolution,” *Future Microbiology*, vol. 5, no. 6, pp. 859–866, 2010.
14. Michaux C, Bang SG, Jumas BE, Guigue T, Allardet A, O' Callaghan D, et al. Genome structure & phylogeny in the genes *Brucella*. *J Bacteriol.* 1997;179:3244–49.
15. Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP: *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Current Opinion in Microbiology.* 2005, 8: 60-66. 10.1016/j.mib.2004.12.003.
16. McGiven JA, Stack JA, Perrett LL, Tucker JD, Brew SD, Stubberfield E, MacMillan AP (2006) Harmonisation of European tests for serological diagnosis of *Brucella* infection in bovines. *Rev Sci Tech* 25:1039–1053
17. Nielsen K, Yu WL Serological diagnosis of brucellosis. *Prilozi* (2010) 31:65–89
18. Cardoso, P.G., Macedo, G.C., Azevedo, V. et al. *Brucella* spp noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *Microb Cell Fact* 5, 13 (2006). <https://doi.org/10.1186/1475-2859-5-13>

19. Cengiz AT, Dolapçı Gİ, Brucella'ların Özellikleri Ve Brüsellozda Tanı Yöntemleri Ankara Üniversitesi İ Tı P Fakültesi Mecmuası 1997;50,P:41-46
20. Corbel MJ, WJ Bringley- Morgan 1984. Genus Brucella p.377-378. In Krieg NR and Holt NR (ed.), Bergers manuel of Systematic Bacteriology , vol.1. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, Md.
21. Ozturk R, Mert A, Kocak F. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44: 133-5.
22. Harze WD. *Brucella virulence*. Genome biology; 2002. p. 3.
23. Ko J, Splitter GA. Molecular host interaction in brucellosis: Current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:65-78.
24. Vidya C, Remi F, Stephane D, Nora C, Jorge N, Gabriel W. Structure of the outer membrane complex of a type IV secretion system. *Nature*. 2009;462:1011-6. (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar)
25. DelVecchio VG, Kapatral V, Redkar RJ, Patra G, Mujer C, Los T, et al. The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:443-8.)
26. İrvem A, Yücel FM, Aksaray S, Bor E, Brusellozun Serolojik Tanısında Yeni ve Hızlı Bir Yöntem Olan Brucella Coombs Jel Testi ile Diğer Yöntemlerin Karşılaştırılması, Mikrobiyol Bul 2015; 49(2): 181-187
27. A-- Ferreira L, Vega Castaño S, Sánchez-Juanes F, González-Cabrero S, Menegotto F, Orduña-Domingo A, González-Buitrago JM, Muñoz-Bellido JL. Identification of Brucella by MALDI-TOF mass spectrometry. Fast and reliable identification from agar plates and blood cultures. *PLoS One*. 2010 Dec 6;5(12):e14235. doi: 10.1371/journal.pone.0014235. PMID: 21151913; PMCID: PMC2997794.
28. Hamidi H, Bagheri Nejad R, Es-Haghi A, Ghassempour A. A Combination of MALDI-TOF MS Proteomics and Species-Unique Biomarkers' Discovery for Rapid Screening of Brucellosis. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2022 Aug 3;33(8):1530-1540. doi: 10.1021/jasms.2c00110. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35816556.
29. Şimşek-Yavuz S. Ve ark. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Kanıtı Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Rehberi, 2023 Klimik Dergisi 2023; 36(2): 86-123

BÖLÜM 9

LEGIONELLA TÜRLERİ VE LEJYONER HASTALIĞI

Eda ALP GÖKER ¹

GİRİŞ

Legionella türleri hafif seyirli bir klinik tablodan ağır seyirli, çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen, geniş bir klinik spektruma sahip, toplum kökenli ve sağlık bakımı ilişkili pnömoniye neden olan Gram-negatif, zorunlu aerobik, hücre içi bakterilerdir.

Legionella infeksiyonları hem sporadik hem de endemik olarak ortaya çıkabilir. Genellikle kontamine olmuş su veya topraktan yayılan aerosollerin inhale edilmesiyle bulaşır.

Legionellozis terimi, *Legionella* türlerinin neden olduğu her türlü klinik durum için kullanılır. Lejyoner hastalığı, *Legionella* türlerinin neden olduğu pnömoniye verilen isimdir ve ilk olarak 1976 yılında Philadelphia'da ortaya çıkan bir salgınla tanınmıştır. Pontiac ateşi, *Legionella* türlerinin neden olduğu, tipik olarak salgınlar sırasında görülen, akut başlangıçlı, kendiliğinden iyileşebilen bir klinik durumdur (1). Selülit, endokardit, peritonit gibi *Legionella* türlerinin neden olduğu nadir de olsa bildirilmiş klinik durumlar için ekstrapulmoner legionelloz terimi kullanılır (2).

MİKROBİYOLOJİ

Legionella türleri nonfermenter, aerobik, zorunlu hücre içi, küçük ve kapsülsüz Gram-negatif kokobasillerdir (3). Legionellaceae familyası 60'tan fazla tür ve 70'ten fazla serogruptan oluşur (1). Olguların çoğunda *Legionella pneumophila* serogrup 1 etkindir fakat tüm serogrupların insanda hastalık etkeni olabileceği bildirilmiştir (4, 5). İnsandaki infeksiyonlardan sorumlu en az 26 *Legionella* türü bulunmaktadır. *L. longbeachae*, insan infeksiyonlarında ikinci en sık saptanan türdür. *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. feeleii*, *L. anisa* ve *L. Dumoffii* ise diğer en sık insan infeksiyonu nedeni olan *Legionella* türleridir (1).

¹ Uzm. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi, edalp0135@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9026-4741

rı arttırmadığı ve yan etkileri artırdığı görülmektedir (48, 49). Tigesiklinin bazı dirençli *L. pneumophila* infeksiyonlarında kurtarma tedavisi olarak kullanıldığı bildirilmiştir (50).

Ağır Lejyoner hastalığında glukokortikoidlerle destek tedavisi, Legionella türleri yoğun bir inflamatuvar yanıtı neden olduğundan kullanımı yararlı olabilir fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) tedavisi, reversibl olduğu düşünülen akut solunum yetmezliği olan hastalarda bir seçenek olabilir. Gözlemsel veriler, Lejyoner hastalığı olan hastalarda ECMO kullanımıyla sağkalım oranlarının %85'e kadar çıkabileceğini göstermektedir (51-53).

Tedavi için optimal süre belirlenmemiştir. Hastalığın şiddetine ve hastanın tedaviye yanıtına göre değişmektedir. Genel olarak en az 5 gün, hastanın kliniği stabil olana ve en az 48 saat boyunca ateşsiz olduğu izlenmeyene kadar tedavi kesilmesi önerilmemektedir. Ağır pnömonide, eşlik eden kronik hastalıkları olanlarda tedavi yanıtı gecikebilir ve 7-10 gün süre tedavi gerekebilir. Akciğer apsesi, epanşman, ekstrapulmoner hastalık tablosu olanlarda ve immunosupreselerde tedavi süresi uzatılmalıdır (54).

KAYNAKLAR

1. Jomehzadeh, N., et al., *Legionella and legionnaires' disease: An overview*. Journal of Acute Disease, 2019. **8**(6): p. 221-232.
2. Franco-Garcia, A., et al. *Diagnosis of extrapulmonary Legionellosis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients by direct 16s ribosomal ribonucleic acid sequencing and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*. in *Open Forum Infectious Diseases*. 2017. Oxford University Press US.
3. Edelstein, P.H. and C.R. Roy, *Legionnaires' disease and Pontiac fever*. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 2015: p. 2633-2644. e6.
4. Yu, V.L., et al., *Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey*. The Journal of infectious diseases, 2002. **186**(1): p. 127-128.
5. Zhang, Q., et al., *Legionnaires' disease caused by Legionella pneumophila serogroups 5 and 10, China*. Emerging infectious diseases, 2014. **20**(7): p. 1242.
6. Eisenreich, W. and K. Heuner, *The life stage-specific pathometabolism of Legionella pneumophila*. FEBS letters, 2016. **590**(21): p. 3868-3886.
7. Berendt, R.F., et al., *Dose-response of guinea pigs experimentally infected with aerosols of Legionella pneumophila*. Journal of Infectious Diseases, 1980. **141**(2): p. 186-192.
8. Byrne, B. and M.S. Swanson, *Expression of Legionella pneumophila virulence traits in response to growth conditions*. Infection and immunity, 1998. **66**(7): p. 3029-3034.
9. Correia, A.M., et al., *Probable person-to-person transmission of Legionnaires' disease*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(5): p. 497-498.
10. Dooling, K.L., et al., *Active bacterial core surveillance for legionellosis—United States, 2011–2013*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2015. **64**(42): p. 1190-1193.
11. Isenman, H.L., et al., *Legionnaires' disease caused by Legionella longbeachae: Clinical features and outcomes of 107 cases from an endemic area*. Respiriology, 2016. **21**(7): p. 1292-1299.

12. Viasus, D., et al., *Community-acquired Legionella pneumophila pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years*. *Medicine*, 2013. **92**(1).
13. Akıncı, E., et al., *Lejyoner hastalığı: Bir olgu nedeniyle*. *T Klin J Microbiol-Infec*, 2003. **2**: p. 28-31.
14. Kashif, M., et al., *Legionella pneumonia associated with severe acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar hemorrhage-A rare association*. *Respiratory medicine case reports*, 2017. **21**: p. 7-11.
15. Saltoğlu, N., et al., *Toplumda edinilmiş pnömoni: Etiyoloji, prognoz ve tedavi*. *Flora*, 1999. **4**(4): p. 245-52.
16. Stout, J., et al., *Ubiquitousness of Legionella pneumophila in the water supply of a hospital with endemic Legionnaires' disease*. *New England Journal of Medicine*, 1982. **306**(8): p. 466-468.
17. Kanamori, H., D.J. Weber, and W.A. Rutala, *Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies*. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. **62**(11): p. 1423-1435.
18. Ambrose, J., et al., *Large outbreak of Legionnaires' disease and Pontiac fever at a military base*. *Epidemiology & Infection*, 2014. **142**(11): p. 2336-2346.
19. Burnsed, L.J., et al., *A large, travel-associated outbreak of legionellosis among hotel guests: utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever*. *Clinical Infectious Diseases*, 2007. **44**(2): p. 222-228.
20. Chambers, S.T., et al., *Legionellosis caused by non-Legionella pneumophila species, with a focus on Legionella longbeachae*. *Microorganisms*, 2021. **9**(2): p. 291.
21. Priest, P.C., et al., *The burden of Legionnaires' disease in New Zealand (LegiNZ): a national surveillance study*. *The Lancet infectious diseases*, 2019. **19**(7): p. 770-777.
22. Amodeo, M., D. Murdoch, and A. Pithie, *Legionnaires' disease caused by Legionella longbeachae and Legionella pneumophila: comparison of clinical features, host-related risk factors, and outcomes*. *Clinical microbiology and infection*, 2010. **16**(9): p. 1405-1407.
23. Marston, B.J., H.B. Lipman, and R.F. Breiman, *Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality*. *Archives of Internal Medicine*, 1994. **154**(21): p. 2417-2422.
24. Den Boer, J., J. Nijhof, and I. Friesema, *Risk factors for sporadic community-acquired Legionnaires' disease. A 3-year national case-control study*. *Public Health*, 2006. **120**(6): p. 566-571.
25. Greenberg, D., et al., *Problem pathogens: paediatric legionellosis—implications for improved diagnosis*. *The Lancet infectious diseases*, 2006. **6**(8): p. 529-535.
26. Kenagy, E., et al., *Risk factors for Legionella longbeachae legionnaires' disease, New Zealand*. *Emerging infectious diseases*, 2017. **23**(7): p. 1148.
27. Fernández-Sabé, N., et al., *Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system*. *Clinical infectious diseases*, 2003. **37**(4): p. 483-489.
28. ADDISS, D.G., et al., *COMMUNITY-ACQUIRED LEGIONNAIRES'DISEASE ASSOCIATED WITH A COOLING TOWER: EVIDENCE FOR LONGER-DISTANCE TRANSPORT OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA*. *American Journal of Epidemiology*, 1989. **130**(3): p. 557-568.
29. Fraser, D.W., *Legionellosis: evidence of airborne transmission*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1980. **353**(1): p. 61-66.
30. Payne, N.R. and M.A. Horwitz, *Phagocytosis of Legionella pneumophila is mediated by human monocyte complement receptors*. *The Journal of experimental medicine*, 1987. **166**(5): p. 1377-1389.
31. Hammer, B.K., E.S. Tateda, and M.S. Swanson, *A two-component regulator induces the transmission phenotype of stationary-phase Legionella pneumophila*. *Molecular microbiology*, 2002. **44**(1): p. 107-118.
32. Garduño, R.A., E. Garduño, and P.S. Hoffman, *Surface-associated hsp60 chaperonin of Legionella pneumophila mediates invasion in a HeLa cell model*. *Infection and immunity*, 1998. **66**(10): p. 4602-4610.
33. Robey, M., W. O'Connell, and N.P. Cianciotto, *Identification of Legionella pneumophila rcp, a pagP-like gene that confers resistance to cationic antimicrobial peptides and promotes intracellular infection*. *Infection and immunity*, 2001. **69**(7): p. 4276-4286.

34. Poirier, R., et al., *Early radiographic and tomographic manifestations of Legionnaires' disease*. Canadian Association of Radiologists' Journal, 2017. **68**(3): p. 328-333.
35. Tan, M.J., et al., *The radiologic manifestations of Legionnaire's disease*. Chest, 2000. **117**(2): p. 398-403.
36. Lieberman, D., et al., *Legionella species community-acquired pneumonia: a review of 56 hospitalized adult patients*. Chest, 1996. **109**(5): p. 1243-1249.
37. Peci, A., A.-L. Winter, and J.B. Gubbay, *Evaluation and comparison of multiple test methods, including real-time PCR, for Legionella detection in clinical specimens*. Frontiers in public health, 2016. **4**: p. 175.
38. Sopena, N., et al., *Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias*. Chest, 1998. **113**(5): p. 1195-200.
39. Woodhead, M.A. and J.T. Macfarlane, *Legionnaires' disease: a review of 79 community acquired cases in Nottingham*. Thorax, 1986. **41**(8): p. 635-40.
40. Forsberg, K.J., et al., *The Tetracycline Destructases: A Novel Family of Tetracycline-Inactivating Enzymes*. Chem Biol, 2015. **22**(7): p. 888-97.
41. Park, J., et al., *Plasticity, dynamics, and inhibition of emerging tetracycline resistance enzymes*. Nat Chem Biol, 2017. **13**(7): p. 730-736.
42. Portal, E., et al., *Legionella antimicrobial sensitivity testing: comparison of microbroth dilution with BCYE and LASARUS solid media*. J Antimicrob Chemother, 2021. **76**(5): p. 1197-1204.
43. David, S., et al., *Seeding and Establishment of Legionella pneumophila in Hospitals: Implications for Genomic Investigations of Nosocomial Legionnaires' Disease*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(9): p. 1251-1259.
44. Demirjian, A., et al., *The importance of clinical surveillance in detecting legionnaires' disease outbreaks: a large outbreak in a hospital with a Legionella disinfection system-Pennsylvania, 2011-2012*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(11): p. 1596-602.
45. Murdoch, D.R., et al., *Impact of routine systematic polymerase chain reaction testing on case finding for Legionnaires' disease: a pre-post comparison study*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(9): p. 1275-81.
46. Cecchini, J., et al., *Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(5): p. 1502-1509.
47. Garcia-Vidal, C., et al., *Levofloxacin versus azithromycin for treating legionella pneumonia: a propensity score analysis*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(9): p. 653-658.
48. Blázquez Garrido, R.M., et al., *Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(6): p. 800-6.
49. Grau, S., et al., *Impact of rifampicin addition to clarithromycin in Legionella pneumophila pneumonia*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **28**(3): p. 249-52.
50. Bopp, L.H., et al., *Activities of tigecycline and comparators against Legionella pneumophila and Legionella micdadei extracellularly and in human monocyte-derived macrophages*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **69**(1): p. 86-93.
51. Bryner, B., et al., *Extracorporeal life support for acute respiratory distress syndrome due to severe Legionella pneumonia*. Perfusion, 2014. **29**(1): p. 39-43.
52. Noah, M.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation and severe acute respiratory distress secondary to Legionella: 10 year experience*. Asaio j, 2013. **59**(3): p. 328-30.
53. Roncon-Albuquerque, R., Jr., et al., *Outcome and Management of Refractory Respiratory Failure With Timely Extracorporeal Membrane Oxygenation: Single-Center Experience With Legionella Pneumonia*. J Intensive Care Med, 2019. **34**(4): p. 344-350.
54. Poudroux, C., et al., *Slowly or Nonresolving Legionnaires' Disease: Case Series and Literature Review*. Clin Infect Dis, 2020. **70**(9): p. 1933-1940.

BÖLÜM 10

HANTAVİRÜS ENFEKSİYONLARI

Pınar GÜRKAYNAK¹

GİRİŞ

Hantavirüsler; Bunyavirales takımı içindeki Hantaviridae ailesinin Orthohantavirus cinsi içinde yer alan zoonotik virüslerdir. Tıbbi açıdan önemli olan tüm hantavirüsler, Muridae ve Cricetidae familyalarına ait kemirgenler tarafından taşınır. Renal sendromlu hemarajik ateş (HFRS) ve hantavirüs pulmoner sendrom (HCPS) olmak üzere iki ciddi akut ateşli hastalığa neden olur. “Eski dünya” olarak adlandırılan Asya ve Avrupa’daki virüsler hantavirüs renal sendroma, Amerika kıtasında yaygın olan “Yeni dünya” virüsleri ise pulmoner sendroma yol açmaktadır (1).

ETYOLOJİ

Doğada en az 30 farklı viral tür mevcut olup en az bir düzinesi insan hastalıklarıyla ilişkilidir (**Tablo 1**). İlk olarak kemirgenlerde saptanıp sonra insanlarda patojen olduğu keşfedilen nadir virüslerdendir (2). Hantavirüsler; üç bölüme ayrılmış tek sarmallı, negatif polariteli RNA genomuna sahiptir. L veya büyük segment replikatif enzimleri, RNA’ya bağımlı RNA polimerazı ve endonükleazı, M veya orta segment Gn ve Gc zarf glikoproteinlerini, S segmenti nükleokapsid proteini N’yi kodlar (3). Zarf glikoproteinleri, vücutta endotel hücreleri ve trombositlerde bulunan beta-3-integrin hücre yüzey molekülüne bağlanır. Hantavirüslerin; kalp, böbrek, akciğer ve lenfoid organların vasküler endoteline tropizm gösterdiği tespit edilmiştir (4,5).

¹ Uzm. Dr., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıkları ve Erken Uyarı Daire Başkanlığı, yalcinn88@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8863-8268

dirençli şok ve ARDS hastalarında sonuçları iyileştirmektedir (63). Böbrek yetmezliği, elektrolit bozuklukları için gereğinde renal replasman tedavileri uygulanmalıdır. Çoğu hastanın, yaşamı tehdit eden komplikasyonlar için yeterli destekleyici bakım aldığı tamamen iyileştiği görülmüştür (64).

Mortalite oranları pulmoner sendromda renal sendroma göre çok daha yüksek olup %25-50 arasında değişmektedir (17).

ÖNLEME

Vektör kemirgen olduğundan, kemirgenlerin çok sayıda yaşadığı alanlardan kaçınılması ve ev ve iş alanlarının yakınında kemirgen yerleşiminin önlenmesiyle enfeksiyon riski en aza indirilebilir. Kemirgenlerin soğuktan korunmak için yiyecek veya barınak aradığı kapalı mekanlarda (evler, kulübeler, ahırlar) bulaşma riski daha yüksektir. Sigara içmek Puumala virüsü enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Sigara içenlerin, sigara içmeyenlere göre daha şiddetli akut böbrek hasarına maruz kaldığı tespit edilmiştir (65,66).

Ne yazık ki, dünya çapında çok az sayıda aşı lisanslıdır. Çin ve Kore'de, Hantaan virüsü ve/veya Seul virüsü için ölü virüs aşılıları mevcuttur ancak bunların maliyeti, Çin'in en ağır etkilenen bölgelerinde yaygın kullanımlarını engellemektedir. Sin Nombre virüsüne veya diğer HCPS ajanlarına karşı herhangi bir aşı mevcut değildir (67,68).

SONUÇ

Hantavirüs ile ilişkili hastalıklar, Avrupa'da görülme sıklığı giderek artan, ülkemizde de salgınlara neden olan zoonotik enfeksiyonlardır. Hantavirüslerin dağılımı iklim değişikliğinden ve bozulan kemirgen habitatlarından etkilenmektedir ve bu rezervuarlarda patojenitesi bilinmeyen yeni hantavirüs türleriyle karşılaşılmaktadır. Bu nedenle hantavirüs patogenezi, antiviral tanı ve aşı geliştirme dahil önleyici tedbirler konusunda daha fazla araştırma yapılması zorunlu olmaya devam ediyor.

KAYNAKLAR

1. Bente DA. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015. p. 2025-2030.e1.
2. Bellomo C, Alonso DO, Ricardo T et al. Emerging hantaviruses in Central Argentina: First case of Hantavirus Pulmonary Syndrome caused by Alto Paraguay virus, and a novel orthohantavirus in *Scapteromys aquaticus* rodent. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Nov;15(11):e0009842.
3. Heinemann P, Schmidt-Chanasit J, Günther S. The N terminus of Andes virus L protein suppresses mRNA and protein expression in mammalian cells. J Virol. 2013 Jun;87(12):6975-85.

4. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelder LM et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res.* 2019;104:185–224.
5. Gavrillovskaia IN, Gorbunova EE, Mackow NA et al. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. *J Virol.* 2008 Jun;82(12):5797–806.
6. Up to date. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. (24/02/2024 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-diagnosis-of-hantavirus-infections?search=HANTAVİRUS%20EPİDEMİYOLOJİ&source=search_result&selectedTitle=1%7E37&usage_type=default&display_rank=1. Adresinde ulaşılmıştır).
7. Holmes EC, Zhang YZ. The evolution and emergence of hantaviruses. *Curr Opin Virol.* 2015 Feb;10:27–33.
8. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L et al. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 2013 Jan;23(1):35–49.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Hantavirüs Enfeksiyonu. Ankara; 2020.
10. Lednicky JA. Hantaviruses. A short review. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jan;127(1):30–5.
11. Pizarro E, Navarrete M, Mendez C et al. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence Supporting That Andes Hantavirus (ANDV) Is Transmitted Person-to-Person Through the Respiratory and/or Salivary Pathways. *Front Microbiol.* 2019;10:2992.
12. Up to date. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. (24/02/2024 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-diagnosis-of-hantavirus-infections?source=history_widget#H6. adresinden ulaşılmıştır).
13. Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW et al. Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol.* 2015 Mar;64:128–36.
14. Jalal S, Kim CM, Kim DM et al. Geographical clustering of Hantavirus isolates from *Apodemus agrarius* identified in the Republic of Korea indicate the emergence of a new Hantavirus genotype. *J Clin Virol.* 2022 Jan;146:105030.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome in the United States. (25/02/2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/index.html>. adresinden ulaşılmıştır).
16. Public Health Agency of Canada. Canada Communicable Disease Report. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: An overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention. (25/02/2024 tarihinde <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2015-41/ccdr-volume-41-06-june-4-2015/ccdr-volume-41-06-june-4-2015-1.html>. adresinden ulaşılmıştır).
17. Centers for Disease Control and Surveillance. International Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). (25/02/2024 tarihinde <http://www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/international.html> adresinde ulaşılmıştır).
18. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis.* 2006 Jul;42(3):672–6.
19. Ertek M, Buzgan T et al. Refik Saydam National Public Health Agency, Ministry of Health AT. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveill.* 2009 May 21;14(20).
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Dökümanlar. İstatistik. Hantavirus Enfeksiyonu (26/02/2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Istatistikler/Hantavirs_istatistik.jpg. adresinden ulaşılmıştır).
21. Kalaycıoğlu H. Hantavirus epidemiology and epidemiological research: studies on hantavirus seroprevalence in Giresun province. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2011;68:39–41.
22. Akar N. Seroprevalence of hantavirus and Borreliaburgdorferi in Düzce (Turkey) forest villages and the relationship with sociodemographic features. *Turk J Med Sci.* 2019 Apr 18;49(2):483–9.

23. Okay G. Hantavirus Infection in Turkey. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2014 Jun 1;4(5).
24. Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Mikrobiyol Bul*. 2014 Jan;48(1):179–87.
25. Avšič-Županc T, Saksida A et al. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Apr;21S:e6–16.
26. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J et al. Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2000 Oct;58(4):1711–8.
27. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):2043–8.
28. Muranyi W, Bahr U, Zeier M et al. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3669–79.
29. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Apr;23(2):412–41.
30. Turčinov D, Puljiz I, Markotić A et al. Clinical and laboratory findings in patients with oliguric and non-oliguric hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome: an analysis of 128 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jul;19(7):674–9.
31. Outinen TK, Mantula P, Laine OK et al. Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(11–12):840–6.
32. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021 Aug 6;13(8).
33. Pal E, Korva M, Resman Rus K et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197661.
34. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res*. 2013 Dec;100(3):589–604.
35. Mustonen J, Outinen T, Laine O et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017 May;49(5):321–32.
36. Mantula PS, Outinen TK, Clement JPG et al. Glomerular Proteinuria Predicts the Severity of Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Nephron*. 2017;136(3):193–201.
37. Turčinov D, Puljiz I, Markotić A et al. Clinical and laboratory findings in patients with oliguric and non-oliguric hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome: an analysis of 128 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jul;19(7):674–9.
38. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation*. 2014 Mar 25;129(12):1295–302.
39. Kim GH, Han JS, Earm J, Jeon US et al. Evaluation of renal tubular functions in convalescent phase of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Am J Nephrol*. 1998;18(2):123–30.
40. Mustonen J, Huttunen NP, Brummer-Korvenkontio M et al. Clinical picture of nephropathia epidemica in children. *Acta Paediatr*. 1994 May;83(5):526–9.
41. Thorp L, Fullerton L, Whitesell A et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: 1993-2018. *Pediatrics*. 2023 Apr 1;151(4).
42. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(2):95–104.
43. Enria DA, Briggiler AM, Pini N et al. Clinical manifestations of New World hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001;256:117–34.
44. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med*. 1996 Feb;24(2):252–8.
45. Tsai TF, Bauer SP, Sasso DR et al. Serological and virological evidence of a Hantaan virus-related enzootic in the United States. *J Infect Dis*. 1985 Jul;152(1):126–36.
46. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res*. 2008 Apr;78(1):162–9.

47. Clement J, Maes P, Lagrou K et al. A unifying hypothesis and a single name for a complex globally emerging infection: hantavirus disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan;31(1):1–5.
48. Vollmar P, Lubnow M, Simon M et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol*. 2016 Nov;84:42–7.
49. Clement J, Maes P, Van Ranst M. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Old World: paradi(se)gm lost or regained? *Virus Res*. 2014 Jul 17;187:55–8.
50. Dzagurova TK, Witkowski PT, Tkachenko EA et al. Isolation of sochi virus from a fatal case of hantavirus disease with fulminant clinical course. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):e1–4.
51. Gizzi M, Delaere B, Weynand B et al. Another case of “European hantavirus pulmonary syndrome” with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Oct;32(10):1341–5.
52. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003 Oct;3(10):653–61.
53. Schönrich G, Krüger DH, Raftery MJ. Hantavirus-induced disruption of the endothelial barrier: neutrophils are on the payroll. *Front Microbiol*. 2015;6:222.
54. Koster F, Foucar K, Hjelle B et al. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review. *Am J Clin Pathol*. 2001 Nov;116(5):665–72.
55. Huttunen NP, Mäkelä S, Pokka T et al. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jul;43(6–7):405–10.
56. Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Aug;13(8):939–46.
57. Reusken C, Heyman P. Factors driving hantavirus emergence in Europe. *Curr Opin Virol*. 2013 Feb;3(1):92–9.
58. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991 Dec;164(6):1119–27.
59. Yi J, Xu Z, Zhuang R, Wang J et al. Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity. *J Infect Dis*. 2013 May 1;207(9):1457–61.
60. Vial PA, Valdovinos F, Ferrer M et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):943–51.
61. Wagner R, Leicht-Biener U, Mucsi I et al. Ibuprofen or diclofenac is associated with more severe acute kidney injury in nephropathia epidemica. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Feb;46(1):65–9.
62. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res*. 2008 Apr;78(1):162–9.
63. Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Dec;40(6):1334–40.
64. Koehler FC, Di Cristanziano V, Späth MR et al. The kidney in hantavirus infection-epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Clin Kidney J*. 2022 Jul;15(7):1231–52.
65. Kitterer D, Segerer S, Dippon J et al. Smoking Is a Risk Factor for Severe Acute Kidney Injury in Hantavirus-Induced Nephropathia Epidemica. *Nephron*. 2016;134(2):89–94.
66. Bergstedt Oscarsson K, Brorstad A, Baudin M et al. Human Puumala hantavirus infection in northern Sweden; increased seroprevalence and association to risk and health factors. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct 13;16(1):566.
67. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E et al. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg Infect Dis*. 2006 May;12(5):838–40.
68. Khan A, Khan M, Ullah S et al. Hantavirus: The Next Pandemic We Are Waiting For? *Interdiscip Sci*. 2021 Mar;13(1):147–52.

BÖLÜM 11

TULAREMİ

Elif AGÜLOĞLU BALI¹

GİRİŞ

Tularemi, aerobik ve hızlı çoğalan gram-negatif bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *F.tularensis*'in doğadaki başlıca rezervuarları tavşan, fareler (rodentler) ve kenelerdir. İnsanlara bulaş genellikle bu hayvanlarla temas ve bu hayvanların her türlü atıkları ile kirlendiği sular aracılığıyla olmaktadır. Eş anlamlıları arasında Francis hastalığı, geyik sineği ateşi, tavşan ateşi, pazar adamları hastalığı, su sıçanı tuzakçuları hastalığı, yabancı tavşan hastalığı (yato-byo) ve Ohara hastalığı bulunmaktadır(1).

Japonya'da 19 yüzyılın başlarında tularemi benzeri vaka bildirimleri olsa da ilk kez 1911 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Tulare ilçesinde sincaplardan izole edilmiştir. Daha sonrasında bakterinin hastalık yapma özellikleri ve morfolojisi Dr. Edward Francis tarafından 1920 yılında ortaya konmuştur. Bakterinin isminin son haliyse 1974 yılında *F.tularensis* olarak belirlenmiştir(2).

F.tularensis 100'den fazla vahşi ve evcil omurgalı türünü ve 100'den fazla omurgasız türünü enfekte edebilmektedir. Memeli, kuş, balık, artropod ve protozoaların da arasında olduğu 250'den fazla canlıyla birlikte bulunabilir. *F. tularensis* enfeksiyonu ile ilişkilendirilen en önemli omurgalılar, lagomorflar (örneğin, tavşanlar ve yabancı tavşanlar) ve kemirgenlerdir. Hayvanların enfeksiyona karşı duyarlılıkları ve enfeksiyona verdiği tepkiler türler arasında değişkenlik gösterir. Bazı lagomorflar, örneğin tavşanlar, ve kemirgen türleri enfekte olduklarında genellikle ölümcül bir hastalığa yakalanma eğilimindedir, buna karşın birçok diğer tür enfeksiyon geliştirmelerine rağmen hastalığa yenik düşmezler. (3)

Francisella türü, doğal ortamda oldukça dayanıklıdır (ancak laboratuvar ortamında izole edilmesi zor olabilir). Bu organizma, hayvan leşleri, çamur veya su gibi ortamlarda birçok hafta boyunca canlılığını koruyabilir. *F. tularensis*, dış

¹ Uzm. Dr., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Saha Epidemiyolojisi Programı, elifaguloglubali@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-2088-8978

Yine tulareminin endemik olduğu yerlerde doğa aktiviteleri yapılırken açık su kaynaklarından içilmemeli, gıdaların bu suyla yıkanmaması temas ettirilmemesi gerekmektedir. Yüksek sıcaklık ve klorlamaya karşı duyarlı olan bakteriye yönelik içme suyu klorlamalarının aksatılmaması ve sanitasyon koşullarının kontrolü önerilir.

TEMAS SONRASI KORUNMA

Vektörlerle temas sonrasında profilaksi gerekmemektedir. Bununla birlikte etkene laboratuvarında maruz kalınırsa streptomisin ya da kinolonlarla kemoprofilaksi önerilir. Profilaksi teması takiben en fazla 24 saat içinde başlanmalıdır öbür türlü etkinlik sağlanamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020: 2759.
2. Wherry WB, Lamb BH. Infection of man with "Bacterium tularensis". *J Infect Dis* 1914; 15:331-40.
3. Golovliov I, Bäckman S, Granberg M, et al. Long-Term Survival of Virulent Tularemia Pathogens outside a Host in Conditions That Mimic Natural Aquatic Environments. *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(6):e02713-20.
4. Kilic S, Yesilyurt M. Tularemia: A General Overview on Current Treatment Options. *Klimik Derg*. 2011;24(1):2-10.
5. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, Foster L, Baroi G, Sharp P, vd. Summary of Notifiable Infectious Diseases and Conditions — United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;64(53):1-143.
6. Nakazawa Y, Williams R, Peterson AT, Mead P, Staples E, Gage KL. Climate Change Effects on Plague and Tularemia in the United States. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2007;7(4):529-40.
7. Ramos JM, Pérez-Tanoira R, Martín-Martín I, Prieto-Pérez L, Tefasmariam A, Tiziano G, vd. Arthropod-Borne Bacteria Cause Nonmalarial Fever in Rural Ethiopia: A Cross-Sectional Study in 394 Patients. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2019;19(11):815-20.
8. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi [İnternet] Bozdağ H, Özekinci T. Tularemia in Diyarbakır Province and its Surroundings: A Rarely Known Disease. [erişim 4 Şubat 2024] http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_47857/%C4%B0KSSTD-12-52-En.pdf
9. Gurcan S. Epidemiology of Tularemia. *Balk Med J*. 2014;33(1):3-10
10. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Tularemi İstatistik Verileri [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [erişim 14 Şubat 2024]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-tularemi/istatistik>.
11. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Gedikoğlu S ve ark. Bursa'da tularemi epidemisi. *İnfeksiyon Derg* 1989; 3: 149-56.
12. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da Tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Türk Hij Tec Biol Der* 1938;1:115—23.
13. Gurcan S, Eskioçak M, Varol G, Uzun C, Tatman-Otkun M, Sakru N, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:391—3.
14. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009;13(5):547-51.
15. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, Karadenizli A, Guclu E, Sert E, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:51-2.

16. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, Tanyeri Y, Karadenizli A, Ziyagil F, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis* 2008; 12:265-9.
17. Yukarı BA, Umur S, .. Burdur yöresindeki sığır, koyun ve keçilerde kene (Ixodidea) türlerinin yayılışları. *Turkish J Vet Anim Sci* 2002;26:1263—70.
18. Çalışır B, Polat E, Yücel A. Silivri ilçesinin bazı bölgelerindeki bir kısım evcil hayvanlardan toplanan kenelerin tür ayrımının yapılması ve *Ixodes ricinus*'larda *Borrelia burgdorferi*'nin araştırılması. *Turkish J Parasitol* 1997;21:379—82.
19. Kugeler KJ, Mead PS, McGowan KL, Burnham JM, Hogarty MD, Ruchelli E, vd. Isolation and Characterization of a Novel *Francisella* sp. from Human Cerebrospinal Fluid and Blood. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2428-31.
20. Dietrich EA, Kingry LC, Kugeler KJ, Levy C, Yaglom H, Young JW, vd. *Francisella opportunistica* sp. nov., isolated from human blood and cerebrospinal fluid. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70(2):1145-51.
21. Hennebique A, Caspar Y, Maurin M, Boisset S, Pelloux I, Gallego-Hernanz MP, vd. Ulceroglandular Infection and Bacteremia Caused by *Francisella salimarin*a in Immunocompromised Patient, France. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(2):465-7.
22. Qu PH, Li Y, Salam N, Chen SY, Liu L, Gu Q, Fang BZ, Xiao M, Li M, Chen C, Li WJ. *Allofrancisella inopinata* gen. nov., sp. nov. and *Allofrancisella frigidiquae* sp. nov., isolated from water-cooling systems, and transfer of *Francisella guangzhouensis* Qu et al. 2013 to the new genus as *Allofrancisella guangzhouensis* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(11):4832-4838. doi: 10.1099/ijsem.0.001437. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27543089.
23. Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, vd. Molecular Epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.*2009;48(7):863-70.
24. Johansson A, Lärkeryd A, Widerström M, Mörtberg S, Myrtännäs K, Ohrman C, vd. An outbreak of respiratory tularemia caused by diverse clones of *Francisella tularensis*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.*2014;59(11):1546-53.
25. Dietrich EA, Peterson JM. *Francisella*. In: Manual of Clinical Microbiology, 12th ed, Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al , American Society for Microbiology Press, Washington DC 2019.
26. Sjöstedt AB. *Francisella*. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd ed, Brenner DJ, Krieg NR, Stanley JT (Eds), Springer-Verlag, New York 2005. Vol 2, p.200.
27. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th ed: Section IV—Laboratory Biosafety Level Criteria. [erişim 10 Şubat 2024] https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF_19_308133-A_BMBL6_00-BOOK-WEB-final-3.pdf.
28. American Society for Microbiology [internet]. Sentinel level clinical laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism and emerging infectious diseases: *Francisella tularensis*. Revised March 2016. [erişim 12 Şubat 2024] <https://asm.org/ASM/media/Policy-and-Advocacy/LRN/Sentinel%20Files/tularemia.pdf>.
29. Carter KK, Peterson EM, Voermans RL, Anderson KS, Cox T, Kassem AM, vd. *Notes from the Field: Veillonella* Misidentified as *Francisella tularensis* -Idaho, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(21):564-5.
30. Zhang E, Lu H, Liu Q, Tang Z, Li D, Jiang L, vd. *Paenibacillus assamensis* in Joint Fluid of Man with Suspected Tularemia, China. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1589-91.
31. Nelson CA, Brown J, Riley L, Dennis A, Oyer R, Brown C. Lack of Tularemia Among Health Care Providers with Close Contact With Infected Patients—A Case Series. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofz499.
32. Tularemia following injury while performing post-mortem examination of a human case Weilbacher JO, Moss ES *J Lab Clin Med.* 1938;24:34.
33. Nelson CA, Murua C, Jones JM, Mohler K, Zhang Y, Wiggins L, vd. *Francisella tularensis* Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(4):767-75.

34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia - Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Jul 17;58(27):744-8. PMID: 19609248.
35. Acha PN, Szyfres B. Tularemia. In: Zoonosis and Communicable Disease Common to Man and Animals, Pan American Health Organization. Volume 1. Washington DC, 2001:275.
36. Genchi M, Prati P, Vicari N, Manfredini A, Sacchi L, Clementi E, vd. Francisella tularensis: No Evidence for Transovarial Transmission in the Tularemia Tick Vectors Dermacentor reticulatus and Ixodes ricinus. *PLOS ONE.* 2015;10(8):e0133593.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of tularemia among commercially distributed prairie dogs, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(31):688, 699. PMID: 12233912.
38. Padeshki PI, Ivanov IN, Popov B, Kantardjiev TV. The role of birds in dissemination of Francisella tularensis: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission. *Epidemiol Infect.* 2010;138(3):376-9.
39. Chomel BB, Morton JA, Kasten RW, Chang CC. First Pediatric Case of Tularemia after a Coyote Bite. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:8095138.doi: 10.1155/2016/8095138.
40. Yaglom H, Rodriguez E, Gaitner M, Schumacher M, Kwit N, Nelson C, vd. Notes from the Field: Fatal Pneumonic Tularemia Associated with Dog Exposure - Arizona, June 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(33):891.
41. Karadenizli A, Forsman M, Şimşek H, Taner M, Öhrman C, Myrtenäs K. Genomic analyses of Francisella tularensis strains confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey, 2008, 2009 and 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2015;20(21):21136.
42. Whitten T, Bjork J, Neitzel D, Smith K, Sullivan M, Scheffel J. Notes from the Field: Francisella tularensis Type B Infection from a Fish Hook Injury - Minnesota, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(7):194.
43. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, Matyas BT, McGuill M, Schriefer ME. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med.* 2001;345(22):1601-6.
44. Geyer SJ, Burkey A, Chandler FW. Tularemia. In: Connor DH, editor. Pathology of Infectious Diseases. Stamford (Conn): Appleton & Lange; 1997. p. 869.
45. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(10):880-9.
46. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(4):251-69.
47. Calin R, Caumes E, Reibel F, Ali Mohamed A, Brossier F, Foltz V, vd. Severe glandular tularemia in a patient treated with anti-tumour necrosis factor for psoriatic arthritis. *Int J Infect Dis.* 2017;60:1-3.
48. Eren Gok S, Kocagul Celikbas A, Baykam N, Atay Buyukdemirci A, Eroglu MN, Evren Kemer O, vd. Evaluation of tularemia cases focusing on the oculoglandular form. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(10):1277-84.
49. Raja H, Starr MR, Bakri SJ. Ocular manifestations of tick-borne diseases. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(6):726-44.
50. Terrada C, Azza S, Bodaghi B, Le Hoang P, Drancourt M. Rabbit hunter uveitis: case report of tularemia uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):157.
51. KLİMİK dergisi [internet]. Tularemi Bilgi Notu [erişim 12 Şubat 2024] <https://www.klimik.org.tr/bilgi-merkezi/tularemi/tularemi-yrd-doc-dr-guven-celebi-zonguldak-karaelmas-universitesi-tip-fakultesi-infeksiyon-hastaliklari-ve-klinik-mikrobiyoloji-anabilim-dali/>.
52. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, vd. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2008;116(1):66-73.
53. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(1):43-55.
54. Su TY, Shie SS, Chia JH, Huang CT. Case Report of Low Virulence Francisella tularensis Presented as Severe Bacteremic Pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3390.

55. Matyas BT, Nieder HS, Telford SR. Pneumonic Tularemia on Martha's Vineyard: Clinical, Epidemiologic, and Ecological Characteristics. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1105(1):351-77.
56. Williams MS, Baker MR, Guina T, Hewitt JA, Lanning L, Hill H, vd. Retrospective Analysis of Pneumonic Tularemia in Operation Whitecoat Human Subjects: Disease Progression and Tetracycline Efficacy. *Front Med.* 2019;6:229.
57. Scofield RH, Lopez EJ, McNabb SJ. Tularemia pneumonia in Oklahoma, 1982-1987. *J Okla State Med Assoc.* 1992;85(4):165-70.
58. Pettersson T, Nyberg P, Nordström D, Riska H. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia and tuberculous pleurisy. *Chest.* 1996;109(2):572-5.
59. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, Griffith KS, Kugeler KJ, Mead PS. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(10):1283-90.
60. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1105:378-404.
61. American Academy of Pediatrics. Tularemia. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.822.
62. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, vd. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285(21):2763-73.
63. Urich SK, Petersen JM. In vitro susceptibility of isolates of Francisella tularensis types A and B from North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2276-8.
64. Georgi E, Schacht E, Scholz HC, Spletstoesser WD. Standardized broth microdilution antimicrobial susceptibility testing of Francisella tularensis subsp. holarctica strains from Europe and rare Francisella species. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2429-33.
65. Heine HS, Miller L, Halasohoris S, Purcell BK. In Vitro Antibiotic Susceptibilities of Francisella tularensis Determined by Broth Microdilution following CLSI Methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00612-17.
66. Conlan JW, Sjöstedt A, Gelhaus HC, Fleming P, McRae K, Cobb RR, vd. Modern Development and Production of a New Live Attenuated Bacterial Vaccine, SCHU S4 Δ clpB, to Prevent Tularemia. *Pathog Basel Switz.* 2021;10(7):795.
67. Foshay L. A comparative study of the treatment of tularemia with immune serum, hyperimmune serum and streptomycin. *Am J Med.* 1946;1(2):180-8.
68. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(2):231-40.
69. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and Alternative Agents for the Treatment of Tularemia: Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 1994;19(1):42-7.
70. Mason WL, Eigelsbach HT, Little SF, Bates JH. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 121(1): 39-45.
71. Snowden J, Stovall S. Tularemia: retrospective review of 10 years' experience in Arkansas. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(1):64-8.
72. Hassoun A, Spera R, Dunkel J. Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):824.
73. Dietrich T, Garcia K, Strain J, Ashurst J. Extended-Interval Gentamicin Dosing for Pulmonic Tularemia. *Case Rep Infect Dis.* 2019;2019:9870510.
74. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(2):289-311, ix.
75. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999;29(4):922-4.
76. Chocarro A, Gonzalez A, Garcia I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000;31(2):623.
77. Rojas-Moreno C, Bhartee H, Vasudevan A, Adiga R, Salzer W. Tetracyclines for Treatment of Tularemia: A Case Series. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(9):ofy176.

78. Johansson A, Berglund L, Gothefors L, Sjöstedt A, Tärnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(5):449-53.
79. Jounio U, Renko M, Uhari M. An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):160-2.
80. Dienst FT. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc Off Organ La State Med Soc*. 1963;115:114-27.
81. Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. Tularemia during pregnancy: report of four cases. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(4):324-8.
82. Dentan C, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion JP, Stahl JP, vd. Treatment of tularemia in pregnant woman, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):996-8.
83. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kilic S, Gulen TA, Eser FC, vd. Tularemia during pregnancy: three cases. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. 2014;14(2):171-3.
84. Ata N, Kiliç S, Övet G, Alataş N, Çelebi B. Tularemia during pregnancy. *Infection*. 2013;41(4):753-6.
85. Johnsrud JJ, Smith CR, Bradsher RW. Serendipitous Treatment of Tularemia in Pregnancy. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz413.
86. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2017;189(17):E625-33.