

## Kene teması ile gelişen rikettsiyoz: bir olgu sunumu

### Tick-borne rickettsiosis: a case report

Güliz UYAR GÜLEÇ<sup>1</sup> (ID), Aysima BİLTEKİN<sup>1</sup> (ID), Serhan SAKARYA<sup>1</sup> (ID)

#### ÖZET

Kene türleri ve kene kaynaklı hastalıklar açısından ülkemiz riskli bir konumdadır. Keneler bakteri, virüs, parazit gibi pek çok enfeksiyon ajanının vektörü olabilirler. Rikettsiyoz; kene, bit, pire gibi vektörler ile taşınan ateş, döküntü, ısırık yerinde eskar (tache noire) ile karakterize zoonotik bir hastalıktır. Klinik tablo ve laboratuvar bulguları özgül olmadığından diğer kene kaynaklı hastalıklar ile karışabilmektedir. Kenelerin aktif olduğu bahar ve yaz aylarında ateş, döküntü bulguları ile gelen olgularda epidemiyolojik öykü iyi sorgulanmalıdır. Bu yazıda kene tutunması sonrası yakınmaları başlayan, öncelikle Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ön tanısı ile yatırılan kırk altı yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Ateş yüksekliği, baş ve yaygın eklem ağrısı yakınmaları olan olguda kenenin tutunduğu yerde 'tache noire' ile uyumlu lezyon saptanmış, geç dönemde vücudunda makülopapuler döküntüler gelişmiştir. Ayrıntılı epidemiyolojik öyküsü ile kene tutunması olduğu sırada endemik bir bölgede olduğu öğrenilen olguda *Rickettsia conorii* seropozitifliği saptanmıştır. Olgu doksisisiklin tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akdeniz benekli ateşi, *Rickettsia conorii*, kene kaynaklı hastalıklar

#### ABSTRACT

Turkey is in a risky position in terms of tick types and tick-borne diseases. Ticks can be vectors of many infectious agents such as bacteria, viruses, and parasites. Rickettsiosis is a zoonotic disease transmitted by ticks, lice, fleas, and mites. It is characterized by fever, rash, eschar at the bite site (tache noire). Since the clinical picture and laboratory findings are nonspecific, they can be confused with other tick-borne diseases. Epidemiological history should be questioned well in cases with fever and rash in spring and summer months when ticks are active. In this article, a forty-six-year-old male patient whose complaints started after tick bite and who was hospitalized with the pre-diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) was presented. His complaints were high fever, headache, and arthralgia. A lesion compatible with "tache noire" was detected in the tick bite place, and maculopapular rash developed on the body in the late period. With his detailed epidemiological history, it was learned that he was in an endemic area during tick exposure. *Rickettsia conorii* seropositivity was detected in the case. He has been successfully treated with doxycycline therapy.

**Key Words:** Mediterranean spotted fever, *Rickettsia conorii*, tick-borne diseases

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın



İletişim / Corresponding Author : Güliz UYAR GÜLEÇ

Adnan Menderes Üni. Tıp Fak. Hast. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. AD. Aydın - Türkiye

E-posta / E-mail : gulizuyar@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 22.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.87360

Uyar Güleç G, Biltekin A, Sakarya S. Kene teması ile gelişen rikettsiyoz: bir olgu sunumu.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 101 - 106

## GİRİŞ

Keneler, vektör kaynaklı hastalıkların en önemli taşıyıcıları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteri, virüs ve parazitleri içeren önemli sayıda enfeksiyon ajanının bulaşından keneler sorumludur. Ülkemiz coğrafik yerleşimi ve iklim özellikleri nedeniyle kene ve kene kaynaklı hastalıklar açısından riskli durumdadır. Ülkemizde görülen kene ile geçişi gösterilmiş zoonozlar arasında borreliyoz, riketsiyoz, tularemi, KKKA, kene kaynaklı ensefalit, babesiyoz sayılabilir (1,2).

Riketsiyoz, *Rickettsia* ve *Orientia* türlerinin etken olduğu, dünya çapında görülen en eski vektör kaynaklı zoonotik hastalıklardan biridir. Bit, pire, kene, akar gibi eklembacaklılar tarafından taşınan *Rickettsia* türlerinin Avrupa'da görülen riketsiyoz vakalarında etiyolojik ajan olduğu bilinmektedir. *Rickettsia* türleri benekli ateş grubu ve tifüs grubu olmak üzere iki bölümde incelenir (3). Akdeniz benekli ateşinde (ABA), kahverengi köpek kenesi (*Rhipicephalus sanguineus*) tarafından taşınan *Rickettsia conorii* etkindir. Olguların çoğu kenelerin aktif olduğu yaz aylarında görülür (4). Hastalık özellikle ülkemizin de içinde olduğu Akdeniz kıyısı ülkeleri, Afrika ve Hindistan'da endemik olarak görülmektedir (2).

Benekli ateş grubu riketsiyozlar genellikle ateş, makulopapuler döküntü ve bazı olgularda ısırık yerinde 'tache noire' olarak adlandırılan eskar ile karakterizedir. Hastaların çoğunda baş ağrısı, kas ve/veya eklem ağrısı yakınmaları saptanır. Semptom şiddeti hafif ile hayatı tehdit eden arasında değişebilir (4,5).

Bu olgu sunumunda; kene teması ile gelişen *R. conorii* seropozitifliği saptanan bir riketsiyoz olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulması amaçlanmıştır. Kene teması öyküsü ve ateş saptanan bu olguda öncelikle KKKA düşünülmüştür. Hastanın ayrıntılı anamnezi ve bulgularına göre kene kaynaklı diğer enfeksiyonların da ayırıcı tanıda yer alması gerekliliği vurgulanmıştır.

## OLGU

Kırk altı yaşında erkek hasta, 19 Haziran 2019 tarihinde sol kulağında kene fark etmiş ancak aynı gün bir müdahalede bulunmayıp bir gün sonra keneyi kendi çıkartmıştır. Üç gün sonra yaygın eklem ağrısı ve üşüme titreme ile gelen ateş yakınması başlamış. Yakınmalarının üçüncü gününde dış merkeze başvuran hasta tarafımıza KKKA ön tanısı ile sevk edilmiştir. Bilinen bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hasta başvurduğunda genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante görülmüştür. Belirgin baş ağrısı yakınması mevcuttu. Vücut sıcaklığı 38,5°C ölçülmüştür. Fizik muayenesinde sol kulakta kenenin tutunduğu yerde nekrotik yara (Şekil 1) dışında özellik saptanmıştır. Başvurusundaki ve takibindeki laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastadan KKKA ön tanısı ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne gönderilmek üzere serum örneği alınmıştır. Oral ribavirin tedavisi 30mg/kg yükleme dozunu takiben, 4 gün 6 saatte bir 15



Şekil 1. Kulakta kene tutunan yerde eskar

Tablo 1. Hastanın başvuru ve takibinde laboratuvar değerleri

Tetkik (birim)(normal aralık)	Başvuru esnasında	6. gün (tedavi öncesi)	1. ay (tedavi sonrası kontrol)
Hemoglobin (gr/dL)	14,6	14,1	14,6
Hematokrit (%)	42,4	42,4	42,4
Lökosit (/ $\mu$ L)	5060	7140	4570
Trombosit (/ $\mu$ L)	170000	192000	218000
AST (U/L)(5-34)	38	77	22
ALT (U/L) (0-55)	36	79	24
LDH (U/L) (125-243)	337	425	181
CK (U/L)(30-200)	591	1022	16
CRP (mg/L) (0-5)	54,8	86,5	<2
Sedimentasyon (mm) (0-20)	-	48	8

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktik dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, CRP: C- reaktif protein.

mg/kg ve sonraki 6 gün 8 saatte bir 7,5 mg/kg olacak şekilde düzenlenmiştir. Ateşli dönemde iki gün ara ile alınan iki set kan kültüründe üreme olmamıştır. Takibinde trombosit değerlerinde düşme olmayan ancak tedavisinin 7. gününde ateş yüksekliği devam eden hastada ayırıcı tanıda bruselloz, borrelioz, leptospiroz ve riketsiyoz düşünülerek serolojik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri için örnekler alınmıştır. Normalde Ege Bölgesi'nde ikamet eden hastanın öyküsü derinleştirildiğinde arıcılık nedeni ile Tekirdağ'da bulunduğu sırada kene tutunması olduğu öğrenilmiştir. Ribavirin tedavisi sonlandırılarak riketsiyoz ön tanısı ile doksisiklin 2x100 mg tablet tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 2. gününden itibaren ateş yanıtı alınan hastanın gövde, kol ve bacaklarında basmakla solan yaygın olmayan makulopapuler döküntüler gelişmiştir. Doksisiklin tedavisi 7 güne tamamlanan hasta taburcu edilmiştir. Kontrolde geldiğinde ateş, baş ağrısı yakınmaları ve döküntüleri kaybolan hastanın laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda saptanmıştır. KKKA virüs PCR ve immunglobulin M (IgM), *Brusella* aglütinasyonu,

*Borrelia* IgM ve IgG, *Leptospira* PCR analizleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Kan örneklerinde; *Rickettsia* PCR negatif iken serum indirekt immunfloresan antikor testi (IFA) ile *R. conorii* IgM 1/192, IgG 1/640 titrede pozitif saptanmıştır. IFA için sınır değerler olarak tek serum örneğinde IgM için 1/192 ve IgG için 1/40 altındaki titrelerin negatif kabul edilmesi önerilmektedir. Hastanın takibinde IgG titre kontrolü yapılmamıştır.

Bu olgu sunumu için hastadan "Aydınlatılmış Onam Formu" alınmıştır.

## TARTIŞMA

Zorunlu hücre içi bakteriler olan riketsiyalar endotelyal tropizm gösterirler. İnokulasyonu takiben konak hücreye fagositoz yolu ile girerler. *OmpA*, *OmpB*, *Sca1* ve *Sca2* gibi riketsiyal yüzey proteinleri endotelyal hücrelere adezyonu ve girişi kolaylaştırır. Ayrıca *OmpB*'nin kompleman aracılı temizlenmeden kaçışı kolaylaştırdığı da bilinmektedir (6).

Benekli ateş grubundaki riketsiyalar hücrenin

nükleusunda, tifüs grubundakiler sitoplazmada, *Coxiella*'lar ise yalnız sitoplazmik vakuollerde üreyebilirler. Endotel sitoplazmasında veya nükleuslarında bazen de kapiller, arteriyol ve küçük arterlerin düz kas hücrelerinde çoğalan bakteriler endotel hücre hasarı ile endotel lezyonlarının oluşmasına yol açarlar (7). Endotel hasarı ile gelişen vasküler geçirgenlik artışı ödem, hipovolemi, hipotansiyon ile seyreden şiddetli klinik bulgulardan sorumlu patofizyolojik mekanizmadır (6).

İnkübasyon periyodunu takiben hastalarda titreme ile gelen ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı ve miyalji yakınmaları gelişir. Ateşi takiben genellikle ekstremitelerde başlayan, avuç içi ve ayak tabanını da tutan makulopapuler karakterde bir döküntü görülür (3). Olguların daha çok Mayıs-Ekim ayları arasında başvurması, endemik bölgede bulunma, kene teması, hayvancılık, çiftçilik gibi ortak özellikleri göze çarpmaktadır (8-10). Olgumuz kene tutunmasından 3-4 gün sonra başlayan 39°C'yi geçen ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı yakınmaları ile başvurmuştur. ESCAR, ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)*Coxiella*, *Anaplasma*, *Rickettsia* ve *Bartonella* Çalışma grubu (ABA tanısı için epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren "Avrupa'da Kene ile Bulaşan Bakteriyel Hastalıklar Tanı Kılavuzu"nda belirtilen tanı kriterleri göre skorun 25'in üzerinde olmasının kene ile ilişkili bakteriyel hastalıklar için risk oluşturduğunu belirtmiştir (9). Olgumuzda; ESCAR skoru 37 olarak hesaplanmıştır.

Trakya bölgesinden bildirilen 128 vakalık bir olgu serisinde makulopapuler döküntülerin ateş başlangıcından sonra 12 saat-10 gün içinde başladığı bildirilmiştir. Olguların %84,4'ünde avuç içi ve ayak tabanında döküntü, %70,3'ünde eskar saptanmıştır (9). Olgumuzda döküntüler ateş başlangıcından sonra geç dönemde, yaklaşık 12 gün sonra ortaya çıkmıştır. Palmoplantar bölgelerde döküntü saptanmamıştır. Karakteristik eskar varlığı çeşitli serilerde değişen oranlarda bildirilmiştir. Özgüneş ve ark. (7) 20 olguyu

değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların tümünde eskar saptadıklarını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (11)'nin 16 olguluk serilerinde ise bu oran %50 olarak saptanmıştır.

Standart laboratuvar tetkiklerinde; trombositopeni, lökosit sayısında anormallikler ve artmış karaciğer fonksiyon testleri gibi özgül olmayan değişiklikler saptanabilir (4). Olgumuzda; hemogram değerlerinde bozulma olmamasına karşın AST, ALT, CK ve LDH düzeylerinde artma saptanmıştır. Şengöz ve ark. (8)'nin 56 olguluk serilerinde trombositopeni %25 olguda görülürken, karaciğer fonksiyon testinde anormalliklerin daha yüksek oranlarda saptandığını bildirmişlerdir (8).

Olgumuz; kene tutunması olduğu sırada Tekirdağ ilinin kırsal bölgesinde olduğunu bildirmiştir. Literatür incelemesi sonucunda ülkemiz açısından Marmara Bölgesinde ve özellikle Trakya'da hastalığın yoğunlaştığını söylemek mümkündür (9). Ancak hastalığın bu bölgelerle sınırlı kaldığı söylenemez. Ülkemizin Kuzey Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada; seropozitivite oranı IFA ile %11,7 olarak bildirilmiştir (10). Antalya ve Mersin ilinde yapılan çalışmalarda ise sırasıyla %13,7 ve %9,8 seropozitivite saptanmıştır (12,13). Çorum ilinde insanlara tutunan kene türlerinde riketsiya varlığı araştırılmış ve *R. aeschlimannii*, *R. sibirica mongolitimonae*, *R. raoultii*, *R. slovacca* tespit edilmiştir (14).

Yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılım açısından riketsiyozlar ve KKKA arasında fark görülmemektedir (8). KKKA virüsünün insana ana bulaş yolu kene tutunmasıdır. Enfekte vücut sıvıları ve dokuları ile temas sonucu da enfeksiyon gelişebilmektedir. KKKA ana bulgusu ateş olan, bazı olgularda ölümcül hemorajik sendroma yol açan bir klinik ile karşımıza gelir. Hastalık bahar ve yaz aylarında alevlenmelerle seyredir (1). Trombositopeni (<150000/μL) ana laboratuvar bulgularından biridir. Lökopeni, AST, ALT, LDH, CK yüksekliği KKKA olgularında sıklıkla saptanan bulgulardandır (15). Kene tutunması öyküsü olan, ateş ve baş ağrısı yakınmaları olan olgumuz KKKA ön tanısı

ile yatırılmıştır. Olgumuzda saptadığımız AST, ALT, LDH ve CK yüksekliği hem KKKA, hem de riketsiyoz tablosunda görülebilecek özgül olmayan laboratuvar parametreleridir. ABA'ya kıyasla KKKA'da hemorajik bozukluklar, trombositopeni ve lökopeni saptanma oranları daha yüksektir. Her iki hastalık da ateş yüksekliği ile seyretmesine rağmen KKKA'da bulantı, kusma ve halsizlik belirgindir. KKKA'da mortalite oranları ABA'dan daha yüksektir (8).

Her ne kadar öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konulabilse de riketsiyozların laboratuvar tanısında serolojik, moleküler testler ve kültür yöntemlerinden faydalanılabilmektedir.

Serolojik yöntemlerden IFA, enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA) ve Weil-Felix aglütinasyon testi en çok kullanılan yöntemlerdir. Ancak riketsiyozların serolojik tanısında, IFA altın standart olarak kabul edilmektedir (5,10). IgM M tipi antikorlar enfeksiyonun erken fazlarında ortaya çıkıp birkaç hafta sonra kaybolurlar. Buna karşın IgG hastalığın ikinci haftasından itibaren artar ve bazı olgularda düşük düzeyde yıllarca kalabilir (5,16). Olgumuzda, IFA ile *R. conorii* seropozitivite saptanmıştır.

Sitrat sentez (gltA), *OmpA* ve *OmpB* gibi dış membran proteinlerini kodlayan gen bölgeleri kullanılarak PCR ve DNA dizi analizi ile *Rickettsia* türlerinin tanımlanması ve tür ayırımı yapılabilmektedir (5,16). Moleküler tanı yöntemleri tam kan ve "buffy coat" örneklerinde çalışılabilir. Geçici bakteriyemi nedeniyle kan örneklerinde duyarlılık düşük olmasından dolayı doku biyopsi örneklerinde PCR çalışılabilir. Eskardan alınan punch biyopsi veya eskar eksudasından alınan sürüntü örnekleri tanı açısından değerli örneklerdir (6,16).

Zorunlu hücre içi bakteri olan riketsiyaların kültür yöntemleri ile izolasyonları için biyogüvenlik düzeyi üç olan laboratuvarlara gereksinim vardır. Bu amaçla hücre kültürleri, embriyolu tavuk yumurtaları ve deney hayvanları kullanılabilir (16).

Tedaviye başlamak için tanıdan şüphelenmek yeterlidir. Doksisisiklin, tetrasiklin, kloramfenikol ve florokinolonlar tedavide kullanılabilir ajanlardır. Ülkemizden bildirilmiş, kloramfenikol veya doksisisiklin ile başarı ile tedavi edilmiş olgular ve olgu serileri mevcuttur. Ateş yanıtı tedavinin 2-4. günlerinde alınmaktadır (11). Nörolojik tutulumlar ve multi organ etkilenimi ile giden ağır formlar gelişebilir. Yaşlılık, siroz, kronik alkolizm ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bu ağır formlar için risk faktörleri olarak kabul edilir (4). Olgumuzda da doksisisiklin tedavisi ile birlikte ateşte dramatik bir düşüş olduğu gözlenmiş ve kontrolünde yakınmaları tamamen kaybolmuştur.

Olgumuzun kene temasından sonra geç bir dönemde hastaneye başvurması, toplumda kene ile bulaşan kimi zaman ölümcül seyreden hastalıkların öneminin bilinmediğini düşündürmektedir. Özellikle endemik bölgelerde bulunan, kene teması açısından riskli kişilerin korunma ve hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Hekimler açısından ise epidemiyolojik öykünün iyi sorgulanması ayırıcı tanı ve doğru tedavinin uygulanması açısından önem arz etmektedir. KKKA ile riketsiyozlar arasında mevsim ve vektör açısından benzerlik olması nedeniyle endemik bölgedeki hastalarda karakteristik eskar ve döküntü saptanmasının riketsiyoz lehine değerlendirilmesi tanı ve tedavide gecikmeleri önleyecektir. Hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi için seroepidemiolojik çalışmaların artırılması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Med Mal Infect*, 2019; 49(2): 87-97.
2. İnci A, Yildirim A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S. Tick-borne diseases in Turkey: a review based on one health perspective. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10(12): e0005021.
3. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*, 2015; 17(11-12): 834-8.
4. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in Southern and Eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007; 49: 2-12.
5. Robinson MT, Satjanadumrong J, Hughes T, Stenos J, Blacksell SD. Diagnosis of spotted fever group rickettsia infections: the Asian perspective. *Epidemiol Infect*, 2019; 147: e286, 1-9.
6. Blanton LS. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. *Curr Opin Infect Dis*, 2013; 26: 435-40.
7. Özgüneş N, Ergen P, Yazıcı S, Aksoy Y, Bekler G, Sargın F. Yirmi riketsiyoz vakası. *Klimik Derg* 2001; 14(2): 91-2.
8. Şengöz G, Yıldırım F, Kart Yaşar K, Tozalğan Ü, Altuntaş Aydın Ö. Elli altı akdeniz benekli ateşi olgusu: Ülkemizde keneye bulaşan döküntülü hastalıkların irdelenmesi. *Türkderm*, 2009; 43: 139-43.
9. Kuloglu F, Rolain JM, Akata F, Eroglu C, Celik AD, Parola P. Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2012; 3(5-6): 298-304.
10. Tekin A, Gözalan A, Çöplü N, Yılmaz G, Köksal İ, Esen B, ve ark. Türkiye'nin Karadeniz bölgesinden seçilmiş merkezlerde riketsiya seropozitivitesi ve risk faktörleri. *Dicle Tıp Derg*, 2010; 37(3): 204-10.
11. Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Heper Y, Engin A, Kılıçaslan E, et al. Mediterranean spotted fever: retrospective evaluation of 16 cases. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, 2010; 27(2): 167-71
12. Vural T, Ergin Ç, Kurşun AE. Antalya yöresinde rickettsia conorii antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 1995; 29: 370-4.
13. Alakuş İ, Şahin Horasan E, Kurt A, Evik G, Ersöz G, Aslan G, et al. Seroprevalance of rickettsioses among healthy individuals in Mersin province, Turkey. *TürkJPH*, 2016; 14(3): 128-34.
14. Bursalı A, Keskin A, Keskin A, Kul-Köprülü T, Telin Ş. Çorum yöresinde insanlar üzerinde parazitlenen kenelerde riketsiya varlığının araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(4): 293-8.
15. Uyar Y, Christova I, Papa A. Current situation of crimean congo hemorrhagic fever (CCHF) in Anatolia and Balkan Peninsula. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(3): 139-51.
16. Çelebi B, Yeşilyurt M, Kılıç S. Rickettsia conorii'nin neden olduğu riketsiyal enfeksiyon olgusu. *Mikrobiyol Bul*, 2018; 52(4): 431-8.