

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



TULAREMİDE HİPOTALAMO-PİTÜİTER AKSIN PROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

**Proje No**  
TSA-11-3718

**Proje Türü**  
Normal Araştırma projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Mehmet Doğanay

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Araştırmacılar:**

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr Hayati Demiraslan

<sup>2</sup>Arş. Gör. Yasin Şimşek

<sup>2</sup>Doç.Dr. Fatih Tanrıverdi

<sup>3</sup>Doç.Dr. Halil Dönmez

<sup>3</sup>Prof. Dr. Ökkeş İbrahim Karahan

<sup>2</sup>Prof. Dr. Hasan Fahrettin Keleştemur

<sup>1</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, <sup>2</sup>Endokrinoloji ve  
<sup>3</sup>Radyodiagnostik

Kasım 2013

KAYSERİ

Proje desteğinin kullanımı;

“Tulare mide hipotalamo-pituiter aksın prospektif değerlendirilmesi” başlıklı araştırma projesinin ilk basamağına 19 hasta alındı. Kontrole 11 hasta geldi. Bazal hormonlar ve ACTH stimölasyon testi ile ilgili bilgiler rapor içerisinde mevcuttur. Toplamda proje kapsamında 12 adrenal BT ekildi. Adrenal hacim değerlendirilmesi sırasında verilerin eksikliği ve çekim özelliklerinin yetersizliğinden dolayı karşılaştırma yapılamadı. Bu nedenle adrenal BT ile ilgili sonuçlar rapor içerisinde mevcut değildir. Ayrıca proje kapsamında planlanan lenf nodu ultrasonu, kontrollerde lenf nodu büyümesi düzeldiğinden dolayı yapılmadı.

**Teşekkür**

Çalışmanın adrenal testler kısmının yapılmasında yardımını esirgemeyen Hemşire Nilgün Yıldırım'a, maddi olarak destek sağlayan Erciyes Üniversitesi 'Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje no: TSA-11-3718) ve personeline teşekkürü bir borç biliriz.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ, AMAÇ VE KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİLER	8
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	14
6. KAYNAKLAR	15

## ÖZET

Sepsis, akut tüberküloz ve brusellozda adrenal bezler etkilenmektedir. Akut tularemi hastalarında adrenal cevap daha önce literatürde çalışılmıştır. Halbuki enfeksiyon sonrası dönemde adrenal yetmezliğin devam etmesi durumu açık değildir. Bu çalışmanın amacı düşük doz ACTH stimülasyon testi ile hipotalamo-pituito-adrenal aksı değerlendirmektir.

**Hastalar ve metod:** Tularemi tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığı ile konuldu; ateş, boğaz ağrısı, konjonktivit, lenfadenopati, öksürük ve halsizlik gibi tularemi düşündürülen bulguların olması, tularemi mikroaglutinasyon testi  $\geq$ /128 veya 4 hafta sonra titrede dört kat artış olması. Testler Türkiye Halk Sağlığı Kurumu referans laboratuvarında yapıldı. ACTH (1 mikrogram i.v.) stimülasyon testi ve 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) akut dönemde antibiyotiğin ilk dozundan önce ve kronik dönemde uygulandı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 2011-2012 yıllarında başvuran tularemili 19 hasta (ort. yaş: 41.0±13.15 yıl ve %57.9'u kadın) dahil edildi. ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı tüm hastalarda yeterliydi. Akut fazda sadece bir hasta DST ile kortizölü baskılayamadı. Akut tularemi sonrası 11 hastanın ortanca kontrole gelme zamanı 13 (7-25) aydı. Kronik faz boyunca ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı ve DST normaldi. Kronik fazda izlenen 11 hastanın ortalama kortizol ve ACTH stimülasyona pik kortizol seviyeleri akut fazdakilerden daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, tularemi hastalarının HPA aksı akut ve kronik dönemlerde istatistiksel anlamlı etkilenmedi.

**Anahtar kelimeler:** tularemi, adrenal yetmezlik, Kayseri

## **ABSTRACT**

Adrenal glands are affected in sepsis, acute brucellosis and tuberculosis. Adrenal response of acute tularemia patients has been examined in the literature previously. However, presence of permanent adrenal insufficiency is unclear in the post-infectious period. The aim of the study was to investigate the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis by ACTH stimulation test prospectively.

**Material and methods:** Tularemia was diagnosed according to following criteria; the patient had findings and symptoms compatible with tularemia such as fever, sore throat, conjunctivitis, lymphadenopathy, cough and malaise. Tularemia micro agglutination titer is  $\geq 128$  or four-fold increase in titer after 4 weeks. The tests were performed in laboratory of Public Health Agency of Turkey, Ankara, which is reference laboratory in Turkey. ACTH (1 microgram i.v.) stimulation test and 1 mg dexametasone suppression test (DST) were performed to patients in acute phase of tularemia before antibiotic treatment and in chronic phase.

**Results:** Nineteen patients (mean age,  $41.0 \pm 13.15$  years; 57.9% female) with tularemia were enrolled in this study during period 2011 and 2012 years. Cortisol response to ACTH stimulation test was sufficient in all patients. In DST, only one patient the cortisol was not suppressed during acute phase. Median control time of 11 patients after acute tularemia was 13 months (range; 7 to 25). During chronic phase, cortisol response to ACTH stimulating was all normal; DST was normal (Table 1). Results of eleven patients followed up at control were compared with acute and chronic phase. Mean cortisol and low dose ACTH peak levels in acute phase was higher than that in chronic phase, but it is not statistically significant.

In conclusion, HPA axis of tularemia patients was not significantly affected in acute and follow up period.

**Keywords:** tularemia, adrenal insufficiency, Kayseri

## GİRİŞ, AMAÇ VE KAPSAM

Tularemi, *Francisella tularensis* tarafından sebep olunan bakteriyel, zoonotik bir hastalıktır. *F. subspecies tularensis* (tip A) ve *holarctica* (tip B) gibi bakteri alt tiplerine, kontamine su ve gıda alınması, artropod tutunması ve inhalasyon gibi bulaşın yoluna bağlı olarak farklı klinik tablolar göstermektedir. Tip B tularemi, tipA tularemiden daha az şiddetli seyreder ve ölüm nadirdir (1). Türkiye’de en sık tularemi formu orofaringealdır (2, 3).

Sepsis, bruselloz ve tüberkülozda adrenal bezler etkilenir. Tularemiye adrenal cevaptaki sapmalar tipik akut hastalıklı sağlıklılarda çok belirgindir ve hafif hastalıklılarda adrenal cevap minimal veya yoktur (4, 5). Sepsis ilişkili anormal pituiter cevap anatomik hasar, akut inflamasyon ve ilaç ilişkili hücre disfonksiyonunu içeren bazı faktörler ile açıklanabilir (5). Tularemik ratlarda anlamlı adrenal tutulum ve adrenal bezlerde büyüme gösterilmiştir (4, 6). Daha önce deneysel tularemi sırasında gönüllülerin seri olarak adrenal steroidleri ölçülmüştür. Kortikosteroidlerin idrardan atılımı artmış olarak bulunmuş. Streptomisin başlanmasından bir gün sonra 17-hidroksi kortikosteroid atılımının normale döndüğü gösterilmiş. Sadece hafif semptomlu hastalarda adrenal yanıtta değişikliğin minimal veya olmadığı sonucu çıkarılmıştır (7). Temas sonrası metabolik ve davranış ile ilgili değişiklikleri değerlendirmek için birçok insan çalışması yapılmıştır. Solunum yoluyla 25000 organizma verilerek tiroksin, insülin, adrenal steroid ve aminoasit seviyeleri ölçülmüş. Klinik hastalık boyunca aminoasit ve serbest tiroksinde azalma, insülin ve 17 ketosteroid seviyelerinde artış saptanmıştır (8). Buna rağmen lokal ve sistemik belirtili hastalarda hipofizo adrenal aksin değerlendirilmesi yapılmamıştır.

**Amaç:** Daha önce hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda adrenal bezde büyüme gösterilmiştir. Tularemiye neden olan organizmaların virülansları farklı olabileceğinden ve ayrıca, mikroorganizmanın giriş yerine göre klinik tablolar farklı olabileceğinden, ülkemizde

sık görülen orofaringeal, oküloglandüler veya glandüler formlar gibi lokal enfeksiyonlarda adrenal tutulum olup olmadığını araştırmak gerektiğini düşünüyöruz. Akut tularemide ve kontrol dönemindeki hastalarda ACTH stimölasyon testi ile hipotalamo-pituito-adrenal (HPA) aksı prospektif olarak değerlendirmekti. Tularemili erişkin hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

Tularemide, Francisella tularensis tarafından oluşturulan multisistemik bir hastalıktır. Francisella türleri, konak makrofajlarına yerleşebilen ve çoğalabilen zorunlu hücre içi patojenlerdir. İnokölasyon sonrası geçici bir bakteriyemi periyodu sıklıkla gelişir. Konağın kompleman kaskadının aktivasyonu ile organizma yok edilebilir. Bakteriyemi sırasında etkilenen retikölö endotelyal sistem organlarından çeşitli sitokinler salınır (9).

### **Etiyoloji**

F tularensis'in normal florada bulunan herhangi bir patojenle filogenetik ilişkisi yoktur. Proteobacteria'nın gama alt sınıfının bir üyesi olan Francisellaceae ailesinin iki üyesinden biridir ve iki türü vardır. 16S rRNA sekans benzerliği %98.3'ten daha fazla olan F. tularensis ve F. philomiragia'dır (10, 11).

### **Patogenezi**

Francisella suşlarının çoğu aktif kompleman içeren normal serumla direk öldürölmeye duyarlı değildir. En önemli virölans faktörü olan kapsölünün soyutlanması durumunda bile fagositoz sonrası nötrofil içinde öldürölmeye dirençlidir. Bir çok hücre içi patojende olduğu gibi enfeksiyonun kontrolünde interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) başta olmak üzere T helper 1 (Th1) tip sitokinler kritik bir öneme sahiptir. Özellikle IFN- $\gamma$ 'nın eksikliğinde enfeksiyona duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (12, 13). Ayrıca subletal canlı aşı türü (LVS: live vaccine strain, virölün F. tularensis tip B'nin farede seri pasajları yapılarak



attenüe edilmesiyle edilmiştir) enfeksiyonundan önce TNF- $\alpha$  depleasyonu ölümcül enfeksiyona yol açmıştır (12). Francisella enfeksiyonunu kontrolünde rolü olan diğer bir sitokin IL-12'dir ve etkisini IFN- $\gamma$  sentezini artırarak gösterir (12, 14).

### **Epidemiyoloji ve bulaş**

Son dönemde ülkemizde tularemi olgularının artması, özellikle Marmara, Karadeniz bölgesi dışında da görülmesi dikkati çekmektedir (15). Yozgat ve civarından da olgular bildirilmiştir (16). Hastaların bulaş yolları ile enfeksiyon tabloları arasında ilişki vardır. Su kaynaklı bulaşta en sık görülen tablo faringeal formdur. Ağızdan alınan düşük miktardaki bakteri mukozadan geçerek en yakın lenf nodu olan tonsile yerleşir ve tonsillofarenjit tablosu oluşturur. Ayrıca servikal, submandibuler ve preaurikuler bölgesel lenf bezlerine yayılarak şişliklere neden olur (17). Ülkemizden bildirilen olgular daha çok sonbahar ve kış aylarında ve genellikle orofarenksi tutan klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır ve kontamine olmuş (büyük olasılıkla enfekte farelerle) su kaynaklarından temin edilen klorlanmamış içme sularının tüketimi ile ortaya çıktığı görülmektedir (18). Salgınlar sırasında şüpheli su kaynaklarından bakteri izole edilememiş, bununla birlikte polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile bakterinin varlığı kanıtlanmıştır (19).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılına kadar ülkemizde 1000'den fazla tularemi olgusu bildirimine karşın, 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar için yapılan değişikliklerden sonra 2005-2009 yılları arasında bildirilen olgu sayısı 1091 iken 2010 yılı ilk altı ayında 1065 olgu bildirilmiştir (20).

### **Klinik tablo**

Hastaların özelliklerine, bakterinin alt türüne ve bulaş yoluna bağlı çeşitli klinik tablolar gözlenir. Kuluçka süresi 3-6 gün olmakla birlikte 3 haftaya kadar da uzayabilir (9). Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, faringeal, tifoidal ve pnömonik olarak altı klasik formu vardır. Ülseroglandüler tularemi kene tutması veya hayvan teması sonrası en sık

karşılaşılan klinik form olmasına rağmen faringeal tularemi sıklığı son zamanlarda artmaktadır (17).

Helvacı ve arkadaşlarının (15) 1988–1998 yılları arasında Bursa çevresinden izledikleri 205 tularemi olgusundaki en sık belirti boyunda şişlik, ateş, boğaz ağrısı, titreme, baş ağrısı ve kas ağrısı olarak saptamışlardır. Çalışmadaki olguların dağılımını ise %83 orofaringeal, %8 okuloglandüler, %1 ülseroglandüler, %1 glandüler ve 9 subklinik form olarak bildirmişlerdir. İki bin yılından sonraki çalışmalarda orofaringeal form en sık bildirilmektedir (18). Ayrıca orofaringeal tularemi olgularının tanısında sıklıkla gecikmeler olmaktadır (11). Sporadik ülseroglandüler olgular da bildirilmiştir (21). Büyümüş lenf bezleri fluktuasyon verebilir, kendiliğinden boşalabilir veya uzun süre kaybolmayabilir (üç yıla kadar sürebilir) (9).

### **Tanı**

En sık kullanılan tanı testi serolojidir. Mikroaglutinasyon ile 1/128 veya tüp aglutinasyon ile 1/160 ve üzeri değerler yeni veya geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir. İki hafta ara ile alınan iki örnekte 4 kat titre artışı tanı koydurucudur. Saptanabilir düzeyde antikor titreleri yıllarca devam edebilir (9).

Doku örneklerinde direk flüoresan antikor, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), hızlı lam (slide) testi kullanılabilir. PZR daha duyarlıdır fakat alt tür ayırımı yapamama gibi bir dezavantajı vardır.

Kültür ortamında üretilerek tanı konulabilirse de hem zor hem de bulaş açısından tehlikeli bir uygulamadır. Standart kültür ortamında zayıf ürer. Sisteinle zenginleştirilmiş besiyerlerinde üretilir. Üredikten sonra direk tanı yöntemleriyle tanı kesinleştirilir (9).

### **Tedavi**

Başarılı tedavinin en önemli anahtarı erken tanı ve uygun tedavinin başlanmasıdır. Orofaringeal tularemide, öncelikle bakteriyel tonsillofarenjit düşünüldüğünden gecikmeler kaçınılmaz olmaktadır Tanıda gecikme ve lenf bezi süpürasyonu %40 olguda bildirilmiştir

(9). Eğer hastalar tedavisiz kalırsa veya tedavi 2 haftadan fazla gecikirse olguların %20'sinden fazlasında sũpũrasyon olmaktadır. Fluktuasyon varlığında, iğne ile ya da cerrahi olarak lenf bezleri drene edilmelidir (18). Aminoglikozitler ilk tercihtir ve 7-10 gũn tedavi yeterlidir fakat ağır olgularda sũre uzatılabilir. Doksisiklin, imipenem, siprofloksasin, kloramfenikol F. tularensis'e karşı etkilidir. Siprofloksasin kullanımı ile en dũřũk tedavi yetmezliği oranı bildirilmiştir (21). Relapslar doksisiklin ve kloramfenikol ile daha sık gũrũlmektedir. Bakteriyostatik etkili olmalarına bağlı olabilir.

## **HASTALAR VE YÖNTEM**

Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran Tularemi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Tularemi tanısı;

1. Ateş, boğaz ağrısı, konjonktivit, lenfadenopati, ksũrũk, genel durum bozukluğu gibi tularemi ile uyumlu klinik tablolara ait bulguları olan hastalar
2. Tularemi tũp aglũtinasyon testinin 1/160 ve üzerinde veya tularemi mikroaglũtinasyon titresinin 1/128 ve üzerinde olması veya dört hafta sonra titrede dört kat artışın olması veya polimeraz zincir reaksiyonu ile pozitifliğin olması ile konudu. Gebeler, 18 yaşından kũũkler, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında anormallik olanlar, daha önceden bilinen hipofiz ve adrenal hastalığı olanlar, kortikosteroid içeren ve steroid metabolizmasını etkileyen antiepileptikler, oral kontraseptifler gibi ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Rutin kan sayımı, böbrek, karaciğer fonksiyonları değerlendirmek için biyokimyasal testler yapıldı. Klinik tabloya göre ayırıcı tanıda dũřũnũlebilecek toksoplazmoz, Epstein-Barr virũsũ enfeksiyonu, sitomegalovirũs enfeksiyonu, HIV/AIDS, hepatit B virũs enfeksiyonu, bruselloz, tũberkũloz, lenfoma ile ilgili değerlendirme yapıldı. Hastalara streptomisin 2x1g intramuskuler (İM), gentamisin 5mg/kg/gũn İM/İV, siprofloksasin 2x200mg İV, 2x500mg peroral (PO) veya doksisiklin 2x100mg PO verildi. Tularemi aglũtinasyon veya

mikroaglutinasyon testi Sağlık müdürlüğü aracılığıyla Türkiye Halk Sağlığı Merkezi laboratuvarında çalışıldı.

### **Hormonal değerlendirme**

Hastalara çalışmanın birinci günü tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, folikül uyarıcı hormon (FSH), lütein yapıcı hormon (LH), prolaktin (normal; 2,7-18,3ng/ml), İGF-1, erkeklerde total testesteron veya kadınlarda östrdiol (E2), kortizol, ACTH) için 5 ml kan alındıktan sonra sabah 08:00- 09:00 saatleri arasında 1 µg ACTH (Synacthen, Novartis, Switzerland) intravenöz verilip 0, 30, 60. dakika kortizol değerleri için 2.5 ml her seferinde kan alındı. ACTH stimülasyon testi Endokrin Kliniği test odasında yapıldı.

Çalışmanın birinci günü gecesinde saat 23:00'da 1mg deksametazon PO sonrası ertesi sabah 08:00'da kortizol için 2.5 cc kan alındı. Gönüllülerde testler 6 ay sonra tekrar yapıldı.

### **Radyolojik değerlendirme**

Adrenal bezin maksimum genişliği ve adrenal uçların genişliği ölçülmesi için Adrenal bilgisayarlı tomografi (BT) radyoloji ünitesinde çalışma başlangıcında ve 6 ay sonra çalışıldı. Lenfadenopatisi olan hastalarda çalışma başlangıcında ultrasonografi ile değerlendirildi.

Değişkenlerin dağılımını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Önceki ve sonraki değerlerin karşılaştırılması için paired samples t-test kullanıldı. Bağımsız örneklerde independent *t-test* kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **BULGULAR**

Tularemi tanısı konan 2011-2012 yılları arasında başvuran 19 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş  $41,0 \pm 13,2$  (aralık; 17-63) yıl ve 11 (%57,9) hasta kadındı. Semptomların başlamasından hastanın yatmasında kadar geçen ortalama süre  $35,4 \pm 27,4$  (aralık; 3-120) gündü. On iki hasta ateş (%63,2), 18'i (%94,7) boyunda şişlik ve biri boğaz ağrısı ile başvurdu. Klinik tablolar orofaringeal (14 hasta, %73,7), glandüler (3 hasta, %15,8) ve oküloglandüler (2 hasta, %10,5) olarak sıralandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP

yüksekliği 14 (%73,6) hastada görüldü. Akut dönemde ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı tüm hastalarda yeterliydi. Fakat oküloglandüler tularemili bir hastada deksametazon ile kortizol baskılanmadı (kortizol: 2,1pg/ml). Ateşi olan ve olmayan hastalar arasında ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla; 22,9 and 22,5 pg/ml; p=0.879). Ayrıca yüksek CRP değerine sahip ve normal CRP'li hastalar arasında ACTH testine kortizol cevabı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla; 22,9 and 22,4 pg/ml; p=0.841). Halbuki normal CRP'li hastalarda bazal prolaktin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ve normal değerlerin üzerindeydi (sırasıyla; 6,8±2,5 ve 19,5±7,5 ng/ml; p=0,001).

Akut tularemi sonrası kontrole gelen 11 hastanın ortanca başvuru zamanı 13 (aralık; 7-25) aydı. Yaş ortalaması 40,1 (17-63) yıl ve 5'i (%45,5) kadındı. Şikayetler başladıktan sonra ortalama hastaneye başvurma zamanı 27,5 (3-60) gündü. Hastaların ortalama bazal ve ACTH stimülasyonla pik kortizol seviyeleri akut dönemde kronik döneme göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1). Kronik dönemde ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı tüm hastalarda normaldi ve DST normaldi.

<b>Değişkenler</b>	<b>Akut faz (ort±SS)</b>	<b>Kronik faz (ort±SS)</b>	<b>P</b>
<b>Bazal kortizol (µg/dl)</b>	12.95±3.70	9.83±3.06	0.253
<b>TSH, mIU/L</b>	1.43±0.98	1.99±1.08	0.168
<b>Serbest T<sub>3</sub>, (pg/ml)</b>	2.84±0.49	3.10±0.43	0.153
<b>Serbest T<sub>4</sub>, (ng/dl)</b>	1.33±0.19	1.15±0.25	0.098
<b>Pik kortizol* (µg/dl)</b>	22.57±5.47	19.29±3.36	0.069

TSH: tiroid stimülan hormon, T<sub>3</sub>: triiodotironin, T<sub>4</sub>: tiroksin \*Düşük doz ACTH ile stimülasyon testi

## TARTIŞMA VE SONUÇ

HPA aksı bruselloz, menenjit ve sepsisi gibi enfeksiyon ve tablolar tarafından etkilenebilir. Sepsis ilişkili anormal pituiter cevap akut inflamasyon ve anatomik hasar ile açıklanabilir. Sitokinler sepsiste salınır ve ACTH sentezini direk olarak stimüle edebilir (5). Akut fazda hastaların bazal ve ACTH sonrası pik kortizol seviyeleri kronik fazdakilerden daha yüksekti. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum tulareminin akut dönemindeki inflamasyonunun akut bruselloz gibi enfeksiyonların daha şiddetli olmamasına bağlanabilir (4, 22, 23). Diğer taraftan akut dönemde yüksek CRP ve ateş varlığı ile ACTH sonrası pik kortizol seviyeleri arasında ilişki yoktu. Bilindiği gibi CRP ve ateş akut inflamasyonun iyi markerleridir. Fakat bu çalışmada 14 hasta artmış CRP ve ESR seviyelerine sahipti. Tulareminin akut döneminden en az 7 ay sonra hastalar kontrole geldiğinden dolayı CRP ve ESR seviyeleri kronik fazda normaldi ve akut faz ile karşılaştırılmadı. Daha önce yapılan bir bruselloz çalışmasında hastalar tedavinin altıncı haftasında kontrol edilmiştir (4).

Yapılan bir çalışmada akut menenjitten 12 ay sonra hastaların %42,8'inde growth hormon eksikliği saptanmış ve bir hastada ACTH stimülasyonuna kortizol cevabı yetersiz olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların %50'sinde anti-pituiter antikor saptanmıştır (23). Yapılan çalışmada ise ACTH sonrası kortizol cevabı hem akut hem de kronik fazda tüm hastalarda yeterliydi.

Sepsiste inflamatuvar sitokinler GH salınımını inhibe ederken prolaktin salınımını uyarır (5). Akut menenjitli 14 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların hiçbirinde akut dönemde hiperprolaktineminin olmadığı bildirilmiştir (23). Bu çalışmada artmış CRP'li hastalar CRP'si normal hastalardan daha düşük prolaktin seviyesine sahiptiler. Hatta normal CRP'li hastaların prolaktin ortalaması normalin üzerindedir (19,5±7,5ng/ml).

Çalışmanın eksikliği adrenal boyutların radyolojik olarak gösterilememesidir. ACTH stimülasyon testi sonuçlarında adrenal aksın tutulumunun olmaması radyolojik

değerlendirmenin katkısını azaltsa bile sonuçların görülememiş olması bilinmezliğini korumaktadır.

**Sonuç olarak** akut fazda ACTH tarafından uyarılmış pik kortizol seviyeleri kronik dönemdekinden daha yüksekti. Halbuki tularemi hastalarının HPA aksı akut ve kronik dönemde anlamlı olarak etkilenmedi. Bu durum inflamasyonun hafif olmasına bağlanabilir. Ayrıca inflamasyonun varlığı daha düşük prolaktin seviyesi ile ilişkiliydi.

### **KAYNAKLAR**

1. Tarnvik A, ed. WHO Guidelines on Tularemia. Geneva: WHO press, 2007.
2. Ulu-Kilic A, Gulen G, Sezen F, Kilic S, Sencan I. Tularemia in central anatolia. Infection. 2013;41:391-399.
3. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand J Infect Dis 2005;37:712-716.
4. Yildiz O, Gokce C, Alp E, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and changes in the size of adrenal glands in acute brucellosis. Endocr J. 2005;52:183-188.
5. Maxime V, Siami S, Annane D. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. Crit Care Med. 2007;35:S596-601.
6. Pinchot GB, Close VP, Long CN. Adrenal changes produced in rats by infection with B. tularensis and B. coli. Endocrinology. 1949;45:135-142.
7. Beisel WR, Bruton J, Anderson KD, Sawyer WD. Adrenocortical responses during tularemia in human subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1967;27:61-69.

8. Rick Lyons C, Wu TH. Animal models of Francisella tularensis infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1105:238-265.
9. Nigrovic LE, Wingerter SL. Tularemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:489-504.
10. Broman T, Forsman M, Petersen J, Sjöstedt A. The infectious agent. In: Tärnvik A, ed. WHO guidelines on tularaemia. Geneva, World Health Organisation press; 2007. p. 3-4.
11. Anda P, Pearson A, Tärnvik A. Clinical expression in human. In: Tärnvik A, ed. WHO guidelines on tularaemia. Geneva: World Health Organisation press, 2007. p. 11-19.
12. Oral HB. Tularemi immünopatogenezi ve patolojisi. In: Gürcan Ş, ed. Francisella tularensis ve tularemi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, p. 193-200.
13. Elkins KL, Rhinehart-Jones TR, Culkin SJ, Yee D, Winegar RK. Minimal requirements for murine resistance to infection with Francisella tularensis LVS. *Infect Immun.* 1996;64:3288-3293.
14. Elkins KL, Cooper A, Colombini SM, Cowley SC, Kieffer TL. In vivo clearance of an intracellular bacterium, Francisella tularensis LVS, is dependent on the p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) but not on IL-12 p70. *Infect Immun.* 2002;70:1936-1948.
15. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:271-276.
16. Çelebi G. Tularemi bildirimleri (sağlık bakanlığı verileri). In: Gürcan Ş, ed. Francisella tularensis ve tularemi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, p. 129-131.
17. Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009, p. 2927-2937.



18. Akalin H, Helvaci S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2009;13:547-551.
19. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2008;12:265-269.
20. Kılıç S. Francisella tularensis ve Türkiye’de Tularemi Epidemiyolojisine Genel Bir Bakış. *FLORA dergisi* 2010;15:37-58.
21. Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis.* 2001;33:573-576.
22. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary.* 2011;14:134-140.
23. Tanriverdi F, De Bellis A, Teksahin H, et al. Prospective investigation of pituitary functions in patients with acute infectious meningitis: is acute meningitis induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Pituitary.* 2012;15:579-588.