

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

**INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FRACISELLA TULARENCIS AND
TULAREMIA**

Proje No: TSS-2012-4242

Sempozyum Düzenleme Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Mehmet Doğanay
Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Temmuz 2013

KAYSERİ

1. TEMEL BİLGİLER: Tüm alanları eksiksiz doldurunuz

Tarihi	19-22 Haziran 2013
Yeri	Ürgüp, Nevşehir, Türkiye
Türü	() Ulusal (X) Uluslararası
Dili	Türkçe
Katılımcı sayısı	110
Düzenleyen Kurum/Birim	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Destekleyen Kurumlar	Sağlık Bakanlığı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) International Society of Chemotherapy (Zoonoses Working Group)

	Evet	Hayır
Sempozyumda Türkçe oturumlar yapıldı mı?		X
Sempozyumda Türkçe dışındaki dillerde oturumlar yapıldı mı?	X	
Sempozyum başkanları ve/veya organizasyon ekibi arasında Türkiye'deki diğer üniversitelerin mensupları yer aldı mı?	X	
Sempozyum başkanları ve/veya organizasyon ekibi arasında Türkiye dışındaki ülkelere üniversite mensupları yer aldı mı?	X	
Sempozyum sonunda bir bildiri kitabı yayınlandı mı?	X	
Sempozyumda sunulan bildirilerin bir kısmı ya da tamamı SCI tarafından taranan dergide/dergilerde yayınlandı/yayınlanacak mı?		X

Sorulara vereceğiniz cevapları (X) işareti ile belirtiniz.

2. SEMPOZYUM TANITIMI: Sempozyumun amacı, kaçınıcı kez düzenlendiği gibi tanıtım bilgileri özetlenmelidir.

Tularemia dünyanın pek çok farklı coğrafyasından rapor edilen *Franciella tularensis* adı verilen bakterinin etken önemli bir zoonotik hastalıktır. Yüzyirmi beşten fazla hayvan türünün *F. tularensis*'in konağı olduğu bilinmektedir. Tavşan, çeşitli vahşi kuşlar, sıçan ve fareler, sincap, kene, kedi, köpek, koyun ve ayı gibi pek çok hayvan bakteri için konak görevi yapar. İnsanlara hastalık genelde enfekte hayvanlarla veya bunların sekresyonlarıyla temas sonucunda bulaşır. Kene veya çeşitli böcek ısırıkları bulaşa neden olabilir. Biyolojik silah olarak kullanılabilme potansiyeli tulareminin önemini bir kat daha artırmaktadır.

Ülkemizden 1936 ile 1953 arasında farklı coğrafi bölgelerden üç tularemia salgını bildirilmiş, uzun yıllar devam eden sessizlik 1988'de Bursa'dan bildirilen salgın ile bozulmuştur. Özellikle orofarengeal tutulum ile seyreden tularemia olguları günümüzde İç Anadolu, Trakya, Karadeniz ve Marmara bölgeleri başta olmak üzere ülkemizin değişik bölgelerinde endemik bir sorun haline gelmiştir. Tularemia sadece ülkemizde değil eski Yugoslavya, Bulgaristan, Gürcistan gibi komşularımızın yanı sıra Kafkasya, İskandinav ülkeleri, Rusya, Kuzey Amerika ve Japonya'da önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünyanın farklı ülkelerinde pek çok araştırmacı tularemia üzerinde çalışmaktadır. Bu araştırmacıların ülkemizde yapılacak bir toplantıda bir araya getirilmesi sorunun çözümü için uluslararası düzeyde işbirliği sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalığın patogenezi, tanısı, klinik özellikleri, tedavisi ve salgınların kontrol edilmesi konusunda çalışan araştırmacıların bir araya gelerek tecrübelerini paylaşması gerek ülkemizde gerekse yurt dışında bu konu ile ilgilenen tüm branşlardaki uzmanlara yeni bir ufuk açacaktır.

Ürgüp'te birincisinin düzenlenmesi planlanan bu sempozyumda; enfeksiyon hastalıkları, tıbbi

mikrobiyoloji, halk sağlığı uzmanlarının yanı sıra veteriner hekimler bir araya getirilerek bu hastalığın hem insanlarda hem de hayvanlarda tanısı, tedavisi ve korunma yolları tartışılacaktır.

Sempozyum 19-22 Haziran tarihleri arasında Ürgüp, Nevşehir'de Perissia Hotel ve Kongre merkezi'nde düzenlenecektir. Toplantıya yurtiçi ve dışından 200 bilim insanının katılımı beklenmektedir. Sempozyum boyunca 17'si yurtdışından 9'u ülkemizden 23 akademisyen tularemi ile ilgili farklı alanlarda sunum yapacaktır. Bilimsel komite tarafından seçilen sözlü bildirimler iki oturumda tartışılacak, diğer bildirimler ise poster olarak katılımcıların ilgisine sunulacaktır. Sözlü bildiri ve posterlerin özetlerini içeren bir sempozyum kitabı bastırılarak katılımcılara dağıtılacaktır.

Sempozyum yazılı broşürler ile destek sağlayan bilimsel derneklerin de destekleriyle pek çok akademik merkeze ulaştırılmıştır. Yanısıra tularemi konusunda çalışan 657 yerli ve yabancı araştırmacının elektronik posta adreslerine veri tabanları taranarak ulaşılmış ve bunlara sempozyumu duyuran elektronik postalar gönderilmiştir.

3. SEMPOZYUM KONULARI: Sempozyum duyurusunda ilan edilen konular listelenmelidir.

Taxonomy, Genetics, Ecology of *Francisella tularensis* and role of Climate Change on tularemia

Animal models in tularemia

Pathogenesis and immunresponse of *Francisella tularensis*

Epidemiology of tularemia

Clinical presentations of tularemia

Diagnostics of tularemia

Treatment of tularemia

Tularemia as a biological weapon

Outbreak management and Infection control

Vaccines and Immunotherapy

4. ÖZEL OTURUMLAR ve DAVETLİ KONUŞMACILAR: Sempozyumda özel oturumlar düzenlenip düzenlenmediği ve düzenlendi ise hangi konularda olduğu belirtilmelidir. Ayrıca sempozyumda davetli konuşmacıların konuşmalarına yer verilip verilmediği de belirtilmeli, var ise davetli konuşmacıların kimler olduğu ve hangi konularda konuştuğu belirtilmelidir.

State of Art (Conference)

- "*Francisella tularensis* and tularemia: past and present"

Anders Sjöstedt (Sweden)

Taxonomy, Genetics, Ecology and Climate Change

- Microbiological characters and genetic structure of *Francisella tularensis* Wolf D. Splettstoesser (Germany)
- Animal models and animal experimentations for *Francisella species* Wayne Conlan (Canada)
- Climate Change, Climate Variability and Tularemia, Anders Johansson, (Sweden)

Pathogenesis and immunresponse

- Pathogenesis, Marina Santic (Croatia)
- Immunresponse, Wayne Conlan (Canada)

- The Genetic Basis of Pathogenesis of Francisella tularensis, Karl E. Klose (USA)

Epidemiology

- The global situation of tularemia and the WHO role to prevent and control the disease, Dr Eric Bertherat, World Health Organization, Geneva
- Epidemiologic characters of Tularemia in Europe, Pr. Max Maurin, France
- Epidemiologic characters of tularemia in Turkey, Selçuk Kılıç (TR)
- Epidemiological characters of tularemia in Caucasia, Russia and other Central Asian Countries, Dr. Tinatin Kuchuloria, Georgia

Conference

- Molecular epidemiology of tularemia, Jeannine Petersen (USA)

Diagnostics

- Conventional diagnosis of tularemia (culture, antibiotic susceptibility and serology), Aynur Karadenizli (TR)
- PCR: A milestone in the laboratory diagnosis of tularemia, Wolf D. Splettstoesser (Germany)

Clinical Presentations

- Clinical manifestations of tularemia in human and Turkish experience Hakan Leblebicioğlu (TR)
- Tularemia in children Mustafa K. Hacımustafoğlu, (TR)
- Update of tularemia in animals Miklos Gyuranecz (Hungary)

Special Lecture

Bioterrorism/Bio-weapon

- Current perspective of bioterrorism: an overview Professor Dr. Krassimir Metodiev Bulgaria

Treatment

- Treatment and Turkish experience, Ayşe Willke Topçu (TR)
- Quinolones in the treatment of tularemia, Gökhan Metan (TR)
- Treatment in children. Hasan Tezer (TR)

Outbreak management and Infection control

- Surveillance and Outbreak management, Raquel Escudero (Spain)
- Environmental infection control, Mitat Şahin (TR)

- Infection control in public and in hospital, Emine Alp Meşe (TR)

Vaccines ana Immunotherapy

- The history of human Tularemia challenge studies for the current LVS vaccine, Arthur Friedlander, (USA)
- Current status of *Francisella tularensis* vaccines and Immunotherapy, Petra Oyston (UK)

5. SEMPOZYUMU DÜZENLEYEN EKİP: Sempozyumda genel başkan, başkan, eşbaşkan gibi sorumlu görevliler ve organizasyon komisyonu üyeleri, teknik program üyeleri gibi görevlilere ait bilgiler verilmelidir.

Adı Soyadı	Unvanı	Kurumu	Organizasyondaki Görevi
Teresita Mazzei	Prof. Dr.	President of International Society of Chemotherapy Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Italy.	Onur Kurulu Üyesi
Fahrettin Keleştimur	Prof. Dr.	Erciyes Üniversitesi Rektörü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Onur Kurulu Üyesi
Hakan Leblebicioğlu	Prof. Dr.	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Başkanı, On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	Onur Kurulu ve Uluslararası Organizasyon Komitesi Üyesi
Turan Buzgan	Doç. Dr.	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanı	Onur Kurulu Üyesi
Mehmet Doğanay	Prof. Dr.	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Sempozyum Başkanı
Georgias Pappas	Prof. Dr.	Institute of Continuing Medical Education of Ioannina; Ioannina, Greece	Uluslararası Organizasyon Komitesi Üyesi
Anders Sjostedt	Prof. Dr.	Umea University, Department of Cincial Microbiology, Sweden	Uluslararası Organizasyon Komitesi Üyesi
Canan Ağalar	Prof. Dr.	Kırkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	Uluslararası Organizasyon Komitesi Üyesi
Mehmet Ali Torunoğlu	Dr.	Sağlık Bakanlığı Zoonotik Hastalıklar Bölümü	Uluslararası Organizasyon Komitesi Üyesi
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Emine Alp Meşe	Prof. Dr.	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Esragül Akıncı	Doç. Dr.	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Cemal Karabulut	Doç. Dr.	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Özlem Kandemir	Prof. Dr.	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Oğuz Karabay	Prof. Dr.	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi
Hayati Demiraslan	Yrd. Doç. Dr.	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yerel Organizasyon Komitesi Üyesi

Amangul Duisenova	Prof. Dr.	Scientific Center of Hygiene and Epidemiology, Almaty State Institute of Prolonged Education, Republic of Kazakhstan	Bilimsel Kurul
Aynur Karadenizli	Prof. Dr.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	Bilimsel Kurul
Ayşe Wilke Topçu	Prof. Dr.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	Bilimsel Kurul
Marina Santic	Prof. Dr.	Medical Faculty, University of Rijeka, Croatia.	Bilimsel Kurul
Max Maurin	Prof. Dr.	Department of Clinical Microbiology, Universitaire de Grenoble, Université Joseph Fourier., France	Bilimsel Kurul
Petra Oyston	Prof. Dr.	Biomedical Sciences, Dstl Porton Down, Salisbury, UK	Bilimsel Kurul
Nino Trapaidze	Prof. Dr.	National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia	Bilimsel Kurul
Gökhan Metan	Doç. Dr	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Bilimsel Sekreter
Ayşegül Ulu Kılıç	Uz. Dr.	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Bilimsel Sekreter

Satırlar gerektiği kadar artırılabilir.

6. ÖNEMLİ TARİHLER: Sempozyumda gerçekleşen önemli tarihleri belirtiniz.

Başlık (*)	Tarih
Sempozyum İlan Tarihi	01 Haziran 2012
Bildiri Gönderimi İçin Son Tarih	12 Nisan 2013
Değerlendirme Sonuçlarının Duyurulması	01 Mayıs 2013- 30 Mayıs 2013
Basıma Hazır Bildiri Gönderimi	01 Ocak 2013- 26 Mayıs 2013
Kayıt Başvurusu İçin Son Tarih	22 Mart 2013 (erken kayıt son tarih)

(*) Başlık alanında verilen ifadeler değiştirilebilir, satırlar gerektiği kadar artırılabilir.

7. SEMPOZYUM BÜTÇE ÖZETİ: Sempozyumun bütçe özetini gelirler ve giderleri göz önüne alarak genel hatları ile belirtiniz. Gerçekleşen gelirler belirlenirken destekleyen kuruluşların sağladığı katkılar ve katılımcılardan sağlanan gelirler v.b. tüm hususları dikkate alınız.

GELİRLER	
Tanımı/Adı	Tutar
1-Sempozyum kayıt ücreti	40,360 TL
2- Sempozyum kayıt ve konaklama	4,016 TL
3- Sempozyum oteli konaklama	5,271
3- Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu Katkısı	7,000 TL
4- Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	15,000 TL
2- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) katkısı	14,845TL
GELİRLER TOPLAMI	86,492 TL
GİDERLER	
Tanımı/Adı	Tutar

1-Konuşmacıların Konaklaması	10,542 TL
2- Konuşmacıların seyahat giderleri	32,881 TL
3- Sempozyum salonunun hazırlanması ve AV sistemlerinin kurulumu	6,902 TL
4- Öğlen yemeği ve toplantı aralarında kahve- çay ikramı (Hizmet alımı)	18,056 TL
5- Açılış kokteyli	1,606 TL
7- Sempozyum web sayfasının hazırlanması ve güncellenmesi	3,765 TL
8- Sempozyum süresince host/hostess hizmetleri	1,882 TL
9- İnternet üzerinden bildiri özeti sisteminin kurulması	1,255 TL
10- Organizasyon firması hizmet bedeli	9,603 TL
GİDERLER TOPLAMI	
	86,492 TL

8. TARTIŞMA VE SONUÇLAR: Projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığı açıkça ortaya konulmalı, ulaşılamayan hedefler var ise bunların gerekçeleri de tartışılmalıdır. Sempozyuma gönderilen bildiri sayısı, kabul edilen bildiri sayısı, bilimsel değerlendirme yapan hakem sayısı ve listesi gibi bilgilere de yer verilmelidir.

“International Symposium on Francisella tularensis and Tularemia” ülkemizden ve dünyadan 110 araştırmacının katılımıyla 19-22 Haziran 2013 tarihleri arasında Ürgüp Nevşehir’de gerçekleştirildi. Sempozyum süresince üç konferans, dokuz panel ve iki yuvarlak masa toplantısı yapılırken; sözlü sunum oturumlarında dokuz bildiri yerli ve yabancı araştırmacılar tarafından sunuldu. Uluslararası arenada tularemi konusundaki çalışmalarıyla tanınmış 15 yabancı konuşmacı toplantıya katılırken, ülkemizden dokuz akademisyen tularemi tanı, tedavi ve kontrolü konusundaki tecrübelerini paylaştı. Sempozyumda toplam 65 bildiri sunuldu. Ülkemizin yanı sıra Azerbaycan, Çek Cumhuriyeti, Gürcistan, İran, Japonya, Kazakistan, Kosova, Portekiz, Güney Kore, İsveç, Ukrayna ve Amerika Birleşik Devletleri’nden sempozyuma katılan araştırmacılar bildirimlerini sundular. Bildiriler için hakemlik görevini aşağıdaki listede isimleri sıralanan akademisyenler yapmıştır:

Prof. Dr. Mehmet Doğanay, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Emine Alp Meşe, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Panel ve konferanslarda yapılan konuşmalardan ve sunulan bildirilerden dikkat çekici noktalar aşağıda özetlenmiştir.

- Tularemi, geçmişte tavşan ateşi, savaş ilişkili hastalık olarak ortaya çıkarken günümüzde iklim ve ısı değişiklikleri, arthropod varlığı ile ilişkili olarak görülmektedir. Orta Avrupa’da avcılıkla ilişkili bulunmuştur. En sık memelilerde klinik tablo oluşturur. Sivrisinek ve kene ısırıkları Avrupa’da en sık bulaş yolunu oluştururken, ülkemizdeki en önemli bulaş yolu kontamine suların kullanılmasıdır.
- Tularemi zoonotik hastalıklar içinde ilk sırada olmasa da küresel düzeyde öneme sahip, aynı zamanda diğer Kategori A’daki ajanlar kadar sık görülmesi de biyoterörizmin potansiyel bir ajanıdır. Tularemiye yönelik Dünya Sağlık Örgütü stratejisi; erken tespit etmek ve doğrulamak, risk değerlendirmesi ve müdahale edilmesi şeklindedir.
- Zoonozların yeniden etken olarak ortaya çıkmasının arkasında iki farklı sebep vardır; birisi yeni enfeksiyon alanlarının ortaya çıkması, diğeri ise bölgesel vektör popülasyonunda ve vahşi hayatta değişikliklerdir. Bu değişimler sonucunda insanların vektörlerle karşılaşma sıklığı artar. Avrupada tularemi olgularının görülme alanlarında belirgin bir hareket yoktur veya güneye doğru hafif bir hareket olabilir. Çevresel fiziksel değişkenler bir risk göstergesi olarak kullanılabilir.
- Avrupa’da tulareminin etkeni Francisella tularensis subsp. holarctica’dır. Biyolojik tehdit ve epidemiyolojik amaçlara yönelik tür tayini faydalıdır. Ülkeler arasında tulareminin bulaş yolu ile ilişkili olarak klinik sunum büyük değişiklikler göstermektedir. Tulareminin su kaynaklı bulaşının olduğu

bölgelerde uygun hijyenik önlemlerin alınması gerekmektedir.

- Türkiye’de hemen hemen tüm salgınlar su kaynaklıdır. Çoğunlukla görülen form orofarengeldir ve genellikle hafif veya orta düzeyde şiddette seyretmektedir. Hastalık Türkiye’de Kuzey batıdan daha doğu ve güney bölgelere doğru yayılarak ilerlemektedir. Tularemi olgularının tekrar görülmeye başlaması iklim, çevre değişikliğine daha az olarak da insan aktivitelerindeki değişikliklere, yerel ve bölgesel yaban hayatı ve vektör popülasyonunda değişikliklere bağlı olabilir.

- Kuzey komşularımızda tulareminin epidemiyolojik özellikleri değerlendirildiğinde; Tularemi Rusya’da ilk olarak 1926 yılında Suvorov ve ark. Tarafından Astrahan’da tanımlanmıştır. 2. Dünya Savaşı öncesi yılda ~6000 olgu görülürken, 2. Dünya Savaşı sırasında yılda 65.000 olgu görülmüştür. Sovyet Kızıl Ordu’nun Francisella tularensis ‘I biyolojik silah olarak kullandığına yönelik iddialar vardır. Kitle ölçekli aşılama 1946’da başlamış ve 1956’da olgu sayısı yılda 2000’e düşmüştür. 20 yüzyılın sonlarına doğru ise 50-400 olgu görülmektedir. Dağıstan’da 1999 yılında 64 olgu kaydedilmiştir. Sporadik olgular görülmektedir. Azerbaycan’da kırsal kesimde köylüler arasında %15.5 serpozitivite tespit edilmiştir. Ermenistan’da 2004 yılında 300 olguda görülen su kaynaklı bir salgın yaşanmıştır. Gürcistan’da ise sporadik olgular yanında birçok su kaynaklı, daha çok orofarengal ve glandüler formda salgınlar şeklinde görülmektedir. En büyük salgın 1984 yılında 265 olguda görülmüştür. En son 2006-2007 yılında su kaynaklı bir salgın görülmüştür. Beş ay takip edilen olgularda halsizlik, baş ağrısı, uyku bozuklukları gibi persistan semptomlar gözlenmiştir. Persistan lenfadenopati ise tanının geç konulması ile ilişkili bulunmuştur. Kazakistan’da 1977’de 5 milyon kişi aşılanmış fakat 1991-2006’da aşının kapsamı büyük ölçüde azalmıştır. 2001-2007 yılları arasında olguların %13,3’ünde önceki 5 yıllık süre içinde aşılanma öyküsü mevcuttur.

- Francisella tularensis makrofajlar içinde yaşamını sürdürebilen ve replike olabilen virulansı yüksek bir bakteridir. Bakterinin bu özelliği Francisella Pathogenicity Island (FPI) adı verilen bir gen adasının Tip 4 sekresyon sistemini kullanarak fagozomdan kaçışına bağlanmaktadır. Bu adadan , VgrG ve IglI adlı iki proteinin enfekte makrofajların sitozölü içine salındığı gösterilmiştir. Bu proteinler fagozomal kaçış, makrofaj içinde replikasyon ve farede virulans ile ilişkili bulunmuştur. Bir FPI geni olan IglE ise bu sekresyon sisteminde yer alan bir lipoprotein kodlamaktadır. Bu lipoprotein makrofaj içinde replikasyon ve farede virulans için gereklidir. IglD’nin ise fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Fakat F. novicida IglD mutantları makrofaj içinde çoğalma ve virulans için yüksek düzeyde atenüe edilmiştir. Bu mutantlar virulans için atenüe edilerek güvenli canlı aşı için bir temel oluşturulmaya çalışılmıştır. F. novicida sağlıklı insanlarda virulan değildir ve canlı aşı için kullanılabilir. Fn IglD suşu fare modelinde Ftt pulmoner tutulumunda korunmasında başarısız bulunmuştur. Ftt IglD suşu da aynı şekilde fare modelinde pulmoner tutulumu önlemede başarısız bulunmuştur. Dolayısıyla, bu başarısızlık aşı gelişimi için yanlış hayvan modelinin kullanılmış olması ile ilişkili olabilir. Fn IglD suşu birçok türde (insan, fare) makrofajlar içinde çoğalma için oldukça atenue edilmiştir ve Fischer 344 rat ve sinomolgus makaklar ile yapılan deneylerde Ftt ile pulmoner tutulumu karşı yüksek düzey koruyucu bağışıklığı tetikleyebilmektedir. Bu sonuçlar, Fn IglD suşunun pulmoner Ftt temasına karşı korunmada etkili olabilecek canlı tularemi aşısı için aday olduğunu göstermektedir.

- F. tularensis ‘in intrasellüler yaşam şekli tüm fagositik olan ve olmayan hücrelerde benzerdir. Enfeksiyonun birçok rezervuarı (tavşanlar, kemiriciler, kuşlar, balıklar, keneler) vardır. Bunlardan biri de protozoldur. Bakterinin hücre içi yaşantısının araştırılmasında (sitotoksikite, invazyon, üreme ve regulasyon) amip modelleri kullanılmıştır. Dictyostelium discoideum bir toprak amibidir. D. discoideum varlığında Francisella novicida üremesinin daha fazla olduğu görülmüştür. F. novicida D. discoideum vakuölü içinde üremesi IglC geni varlığına bağlıdır. F. novicida wild tip suşu D. discoideum için sitotoksikken, ΔIglC mutant suşunun D. discoideum vakuölü içinde çoğaldığı gösterilmiştir.

- Amerika Birleşik Devletleri’nde hem F. tularensis tip A hem de tip B enfeksiyonu görülmektedir. Virülans A1b tipinde A1a ve A2 tiplerinden daha yüksek bulunurken, A1a ve A2 tiplerinde benzer, fakat tip B’den daha yüksek şekilde saptanmıştır. Tip A lagomorfaları enfekte ederken tip B kemiricileri enfekte eder.

- LVS, alt tür tularensis ile intradermal bulaşa karşı etkili, aerosol bulaşa karşı daha az etkili bir atenüe aşı suşudur. SCHU S4 ise aerosol maruziyete karşı koruyucu immun yanıt geliştirmek üzere virulan alt tür tularensis suşlarında gen delesyon mutantları oluşturularak hazırlanmıştır. SCHU S4’nun LVS ile karşılaştırmalı yapılan deneylerde BALB/c farelerde daha fazla hayatta kalma ile ilişkili bulunmuştur.

- F. tularensis laboratuvar hayvanlarından fareleri, ratları ve primatları enfekte edebilir. İnsan enfeksiyonlarından farklı olarak farelerde FT tip B öldürücü olmasına rağmen insanlarda değildir. Fare modelinde novicida, canlı aşı suşu (LVS), tip A ve B düşük dozda (<10) intranasal, aerosol, intraperitoneal, subkutan uygulamalarda enfeksiyon oluşturur. İhtiyaca göre hayvan modeli seçilmelidir. İntraperitoneal yol uygulaması en kolay yoldur, fakat fizyolojik değildir. Fare çalışmalarında intranasal uygulama ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.
- Hayvanlardan Mus musculus, Apodemus türleri F. tularensis'e karşı oldukça hassastır. Kedi ve köpek türlerinin enfeksiyona katkısı yoktur. Hava yolu, birbirini yeme, vektörlerle ve suların kontamine edilmesi ile bulaş gerçekleşir. Merkezi nekroze granülomlar, akciğer, perikard ve böbrekte subakut lezyonlar görülebilir. Hayvan taşınmasında iki hafta karantina uygulanmalıdır.
- F. tularensis'i morfolojik olarak tanımlamak zordur. Ticari tanı kitleri mevcuttur. İntrinsik olarak betalaktamlara dirençlidir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa'da sık görülen biovar II makrolidlere dirençlidir. Tam genom dizilimi analizinin yapılması birçok virülan faktörlerinin anlaşılması, tedavi ve aşı çalışmaları için yeni hedeflere ulaştırmıştır. Ayrıca, çevresel kaynakların surveyansına devam edilmesi ve F. tularensis ekolojisi çalışmaları başka F. tularensis alt türlerinin keşfine neden olabilir.
- Tanısal testler için seçilecek yöntem klinik formlara bağlıdır; boğaz sürüntüsü, ince iğne lenf nodu biyopsisi, ülser kazıntısı, balgam, kan veya konjonktival sürüntü örnekleri kültür için kullanılabilir.
- Kültür epidemiyolojik çalışmaların yapılması, suşların ve biyotiplerin analizi açısından önemlidir. Bakterinin üremesi için sistein veya sistin içeren besiyerlerinin (Fransis besiyeri gibi) kullanılması gerekir.
- Antibiyotik duyarlılık testleri için CLSI tarafından aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve kinolonların kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla E-test yöntemi kullanılır.
- Tedavide kullanılan streptomisin, gentamisin doksisisiklin, siprofloksasin ve kloramfenikol gibi ilaçlara direnç bildirilmemiştir. Eritromisin tedavide kullanılmaz. Eritromisin direnci epidemiyolojik marker olarak kullanılabilir.
- Etkenin kültürde izole edemesindeki zorluk nedeniyle çoğu olguda tanıda seroloji kullanılır. Hastalığın başlangıcından 2 hafta sonra serumda antikorlar tespit edilir. En sık agglutinasyon ve ELISA yöntemi kullanılır. Tek pozitif ELISA titresi olası enfeksiyonu gösterir. IgM uzun süre kalacağı için yeni enfeksiyonu göstermez. Klinik örneklerde bakterinin tespiti için de ELISA bazlı yöntemler kullanılabilir.
- PZR ve özellikle gerçek zamanlı PZR tularemi tanısını anlamlı gelişmelere yol açmıştır. Gerçek zamanlı PZR kitleri de ticari olarak mevcuttur. Primer ve probların dikkatli ve doğru bir şekilde seçilmesi gerekmektedir. Klinik kullanımlar için "in-house" protokollerin validasyonu gerekmektedir. Subtipleme gerekiyorsa SNP& InDel tiplendirme yöntemi en uygun yöntemdir. PZR protokolleri yeni veya bilinmeyen örneklerde (su, kene, çevre örnekleri) dikkatli kullanılmalıdır. Klinik örneklerin NGS& biyoinformatik analizleri mümkündür fakat PZR daha hızlı ve daha maliyet etkindir.
- Tulareminin ; orofaringeal, glandüler, oküloglandüler, ülseroglandüler, tifoidal ve pnömonik olarak tanımlanan altı klinik formu vardır. Dünyada en sık karşılaşılan form ülseroglandüler form iken ülkemizde orofaringealdır. Tedavide gecikme tedavi başarısızlığı ve iyileşme süresinde uzama ile ilişkilidir.
- Endemik bölgede beta-laktam tedavisine cevap vermeyen lenfadenit akla tularemiyi getirmelidir. En sık komplikasyonu lenf nodu süpürasyonudur ve tedaviye başlamada gecikme ile ilişkilidir.
- Tularemi, çocuklarda erişkinlerden daha az görülür. On yaş üzeri çocuklardan daha siktir. Klinik tablo ve epidemiyolojik özellikleri erişkinlerinkine benzerdir.
- Antimikrobiyal tedavi mortaliteyi azaltır. Streptomisin geleneksel ilk tercih edilen ilaçtırken son dönemde kinolonlar aminoglikozitlerin yerini almaya başlamıştır. Doksisisiklin tedavide kabul edilebilir alternatiflerden biridir. Tedavinin erken başlanması önemlidir. Çocuklarda ise streptomisin ve gentamisin öncelikli tercih edilen ilaçlardır, doksisisiklin, kinolonlar ise alternatif tedavilerdir. Siprofloksasinin güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

- Antimikrobiyal tedaviye yanıtız olgularıda cerrahi drenaj etkin bir tedavi yöntemidir.
- Gebelerde tulareminin kinolonlarla başarılı şekilde tedavi edildiğine dair rapor dikkat çekmekle beraber, bu hastalarda antibakteriyel tedavinin bireyselleştirmesi büyük önem taşımaktadır.
- F. tularensis kategori A biyoterörizm ajanları içinde yer alır. Aerosolle hızla yayılır, eğer tedavi edilmezse inhalasyon tularemisi şiddetli hastalığa ve ölüme yol açabilir.
- Özellikle aynı binada ortak bir havalandırma sistemi ile çalışanlarda beklenmedik pnömoni olgularında (atipik hasta profili, örn; genç ve sağlıklı kişilerin etkilenmesi, ağır hastalık; standart antibiyotik tedavilerine yanıtızlık) kümeleşme görülüyorsa F. tularensis'in kullanıldığı biyolojik saldırıdan biyoterörist yayılımından şüphe edilmelidir.
- Biyolojik saldırı olduğunda antibiyotik profilaksisi olarak siprofloksasin veya doksisisiklin temas sonrası 14 gün önerilebilir.
- Tularemi sistemik ateşli hastalık şeklinde seyreder ve kurbanlar hızlı tedavi edilebilirse antibiyotiklerle iyileşebilir, fakat tedavi edilemezse mortalitesi %30'un üzerindedir. İzolasyon önerilmez, çünkü kişiden kişiye bulaşı yoktur.
- F. tularensis'in insandan insana bulaşı bildirilmemiştir. Tedavi için hastaneye yatırılan hastalarda standart enfeksiyon kontrol önlemler yeterlidir.
- Laboratuvar çalışmalarında solunum yolu korunması gereklidir. Sınıf 3 biyogüvenlik şartlarına sahip laboratuvarıda çalışılmalıdır. Standart dezenfeksiyon yöntemlerine duyarlıdır, maruziyet sonrası antibiyotik profilaksisi önerilir.
- Tularemi aşısının tam virülan suşlarla aerosol enfeksiyona karşı koruma sağlaması beklenmektedir. Korunma için hem hücresel hem de humoral yanıt gereklidir. Fare ise bunları tanımlamak için kabul edilebilir bir modeldir.
- Ölü tam hücre aşılı düşük düzeyde koruyuculuk göstermiş, hastalığın şiddetini azaltmıştır. Farelerde düşük hücresel yanıt görülmüştür.
- Canlı atenüe aşılı daha güvenli ve immunojeniktir. Virülan suşlardaki genlerin mutasyonu veya hücre içi üreme için gerekli olan genlerin inaktivasyonu ile atenüe edilirler. Güvenlilikleri için birden fazla mutasyon gerekir. Bu mutasyonların kümülatif etkisini tahmin etmekte güçlükler mevcuttur.
- Subunit aşılı: Korunma için hücresel yanıt gerekmektedir. Proteinlerin karbonhidratlarla konjugasyonu ile hazırlanmış aşılıarda immün yanıt artmaktadır.
- Temas sonrası immunoterapi etkili bulunmamıştır.
- İspanya'da yaşanan iki salgının saha kontrolü tecrübesi: 1000 olgu üzerinde iki büyük salgın 1997 ve 2007'de yaşanmıştır. 2007 yılında yaşanan salgında baskın klinik şekil tifoidal form olarak saptanmıştır. İspanya'da 1970'lerden sonra tarımda modernizasyon dönemi başlamıştır. Geleneksel kuru tarım yerine, yüzeysel sulama alanları genişletilmiş, bunun sonucu olarak tarla fareleri yeni alanlara yayılmış ve insanlarla temas riski artmıştır. Olguların önemli bir kısmının çoğu tarım işçisi olduğu ve kemirgenlerle temas öyküsü saptanmıştır. Bu salgınlar sonrasında toplumda epidemiyolojik surveyans yapılmış, birinci basamakta çalışan hekimler bilgilendirilmiş, veterinerlik, tarım ve çevre ile ilgili kurumlarla koordinasyon sağlanmıştır, ve yine avcı, kasap ve çiftçiler bilgilendirilerek avlanırken yabancı tavşanların elle tutulması ile ilgili önlemler alınmıştır.
- Çevre kontrolü hastalığı sınırlamada önemlidir. Kontamine yüzeylerde %1 lik klor solüsyonu kullanılmalıdır. Doğal hayattaki hasta hayvanlar gözlenmelidir, sel sonrası vektörlerde artış olması beklenmelidir, yeryüzü suları kontrol edilmeli, sivrisinek popülasyonu izlenmeli, insanların hijyenik sulara ulaşması sağlanmalıdır. Hastalığın kontrolünde konuyla ilgili birimlerin beraber çalışması büyük önem taşımaktadır.

Bu sempozyum ile önemli bir halk sağlığı sorunu olan tularemi konusunda çalışan ulusal ve uluslararası

uzmanlar bir araya gelmiş, geleceğe yönelik ortak çalışmalarla ilgili önemli işbirliklerinin temeli atılmıştır. Farklı disiplinlerde çalışan hekim, veteriner hekim ve biyologların bir araya gelmesi ile hastalığın değişik boyutlarının tartışılma imkanı olmuştur. Katılımcılar tularemi epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı, tedavisi, aşı çalışmaları ve hastalığın kontrolü gibi pek çok alanda bilgilerini tazelemiş literatürdeki bu konularda yer alan yeni çalışmaların önemli bir bölümünü bizzat araştırmaları yapan bilim adamlarından dinleme ve tartışma imkanı bulmuşlardır. Sempozyumun düzenlenmesi sırasında planlanan tüm hedeflere ulaşılmıştır.