

TULAREMIA. NAŠA PRVA ISKUSTVA

Velimir KOSTIĆ, Branislav JOVANOVIĆ, Milijanka KRSTIĆ,
Goran MITROVIĆ, Miroslav SPASIĆ, Zoran VELIČKOVIĆ,
Branko LAKO i Aleksandar KOSTIĆ

Klinika za zarazne bolesti Kliničkog centra i Institut za zaštitu zdravlja u Nišu

Bolnički se leče 23 bolesnika od tularemije. Potiču iz okoline Sokobanje. Kliničke forme su bile: anginozna (19) i glandularna (4). Shvaćeni su kao lakši bolesnici sa relativno tipičnom kliničkom slikom. Dijagnoza se potvrđuje reakcijom aglutinacije na *Francisella tularensis*, pri čemu je praćen porast titra. Bolesnici se leče uglavnom konzervativnom terapijom, a neki i hirurškom intervencijom na izmenjenoj limfoglanduli vrata.

Ključne reči: tularemia, *Francisella tularensis*, klinička slika, terapija

Uvod

Tularemija spada u zoonoze, koja se sreće širom sveta u vidu animalnih ili humanih formi. Bolest se odlikuje toksičnim manifestacijama i pojavom zapaljenja imfnih čvorova u okolini ulaznog mesta infekcije. Od ove bolesti prvenstveno oboljevaju divlje životinje u sklopu žarišta, mada može da se registruje i kod domaćih životinja (mačke) (*Pul Woods et al., 1998*). Tularemija prenosi se sa obolelih životinja na čoveka kontaktnim putem, transmisijom, alimentarnim, respiratornim putem (*Ilijev et al., 1994; Hubalek et al., 1997*). Kod čoveka, tularemija se najčešće javlja u vidu sporadičnih slučajeva ali mogu da se registruju i manje ili veće epidemije. Tnače, ona se sreće kod lovaca, poljoprivrednih radnika, vojnika (*Ilijev, 1994*). Bolest se kod životinja odlikuje povišenom temperaturom (40°C), gubitkom apetita, letargijom, limfadenopatijom, oralnim ulceracijama, hepatomegalijom, ikterusom i dr. Klinička slika kod obolelih ljudi i životinja kreće se od blagih do fulminantnih (češće kod životinja) (*Pul. Woods et al., 1989*).

Izazivač tularemije je *Francisella tularensis*, mala pleoformna gram negativna štapičasta bakterija. Prema epidemiološkim i biohemijskim karakteristikama razlikuju se dva sero tipa: A i B (*Barton et al., 1998*).

Serotip A je jako virulentan i povezan sa krpeljnim prenošenjem tularemije na zečeve, a gotovo benignan za čoveka. *Francisella tularensis* može da opstane 3-4 meseca u mulju, vodi ili raspadajućim leševima. Serotip A

Francisellae tularensis više se sreće u Severnoj Americi a sojevi B se češće sreću u Australiji. Obavljena su ispitivanja prevalence *Francisellae tularensis* kod krpelja na teritoriji Srednje Evrope (u Češkoj i Austriji je procenat prevalencije od 2 do 2,8) (*Hubalek et al., 1997*).

Kliničke forme javljanja su raznovrsne; mogu da se manifestuju kao ulceroglandularni, okuloglandularni, glandularni, anginozni, crevni, plućni i generalizovani. Prema težini, na lake, teške i srednje teške, a prema trajanju, na akutne u subakutne. Bolest počinje naglo osećajem hladnoće, groznicom, povišenom temperaturom (39-40°C), gušoboljom, glavoboljom, čestom pojavom epistakse, povraćanja, kao i poremećajem svesti. Često se po koži obolelih zapaža ospa, kod nekih je prisutan suv kašalj, adenopatija, tahikardija, labilan puls i pad krvnog pritiska. Jetra i slezina su uvećane. Povišena temperatura se održava 3-10, pa čak i do 30 dana. Temperatura može biti remittirajuća, intermitirajuća i tipa kontinue.

Promene u krvnoj slici su leukocitoza, neutrofilija i eozinofilija sa povišenom sedimentacijom (*Ilijev et al., 1994*).

Dijagnoza obolelih postavlja se na osnovu kliničke slike, epidemioloških podataka i laboratorijske potvrde. Laboratorijska identifikacija se obavlja izolacijom preko hranljivih podloga, ili biološkim testom (beli miševi i morsko prase). Identifikacija izolovanih sojeva se obavlja reakcijom predmetne aglutinacije sa specifičnim hiperimunim antitularemičnim serumom, reakcijom koaglutinacije, kao i imunofluorescentnim testom. Pozitivnost seroloških testova je ispoljena tek posle 2-4 nedelje i može da dostigne maksimalni titar 1:1280. Pored toga, u dijagnostici se koriste postupci ELISA tehnike kao kožno alergijski testovi. Alergična reakcija je pozitivna pre pojave aglutinina i održava se duže od aglutinacije (tularin ili tularogen) (*Ilijev, 1994*). Visok rizik tokom kultivacije *Francisellae tularensis* izbegava se korišćenjem PCR. Ekstrakcija i preparacija *Francisellae tularensis* DNK je obavljena iz izlučevina rana obolelih od ulceroglandularnog oblika. Stepenu pouzdanosti ove tehnike je 73%. Značaj PCR metode se ogleda u visokom stepenu reproduktivnosti, lakoci, brzini i bezbednosti postupka (*Fulop et al., 1996; Sjostedt et al. 1997*).

Za lečenje dokazanih formi koristi se streptomycin, gentamicin, tetraciklini, hloramfenikol, hinoloni, dok cefalosporini i penicilin nemaju efekat (*Barton et al., 1998; Milošević et al., 1999*). Stanja nastalih intoksikacija leče se unosom rastvora glikoze, elektrolita, vitamina i kortikosteroida. Kod razmekšalih bubona sprovodi se hirurška intervencija (*Radev et al., 1998*).

Naši bolesnici i diskusija

Tokom meseca februara i marta 1999. godine hospitalno je lečeno 23 bolesnika pod dijagnozom Tularemia. Oboleli potiču iz okolnih mesta Sokobanja kao što su Vrmdža, Nikolinac, Mužine, Beli Potok i Trgoviste.

Uzrast obolelih se kretao od 13 do 75 godina, bilo je (13) obolelih ženskog pola i (10) obolelih muškog pola. Istovremeno obojeli su bili različito profesionalno orijentisani, ali najčešće su bile u pitanju osobe koje se bave zemljoradnjom. Učinjena epidemiološka studija ukazuje da su obojeli od ove bolesti imali slabe međusobne kontakte. Bolesnici su pre hospitalizacije uglavnom lečeni ambulantno, prvenstveno unosom penicilina, pa kad nije došlo do poboljšanja onda su slati Klinici za zarazne bolesti.

Za vreme hospitalizacije bolesnici su bili podvrgnuti epidemiološkoj, kliničkoj i laboratorijskoj obradi a dijagnoza Tularemia je potvrđena reakcijom aglutinacije (RA) na *Francisella tularensis*, zbog čega je materijal slat na dijagnostičku obradu u VMA.

Prijemom obolelih cilj je bio da potvrdimo sumnju na prisustvo *Francisella tularensis*, kao izazivača oboljenja, određivanje kliničkog oblika registrovanih bolesnika, kao i da se hospitalizovani bolesnici leče adekvatnom terapijom, uz kasnije pracenje eventualnih recidiva bolesti.

Tularemija kao zoonoza češće se javlja kod određenih populacija prvenstveno kod onih koji svojom prirodom posla borave u prirodi. Naši bolesnici (23) u najvećem broju slučajeva su bile osobe čije je osnovno zanimanje poljoprivreda, ili su bili stanovnici sela.

Tačan mehanizam prenošenja infekcije i pored intenzivnog rada epidemiološke službe nije do kraja razjašnjen, pa ostaje pretpostavka o mogućim putevima prenošenja infekcije. Naime, kao mehanizam prenošenja infekcije nije isključen ni jedan mogući put. Klinička forma javljanja bolesti je bila jednostavna, jer je najveći broj obolelih imao anginozni oblik (19), dok je manji deo obolelih imao kliničku formu označenu kao glandularni oblik. Među simptomima, pored znakova opšte intoksikacije (povišena temperatura i drugi), veoma često su bili zastupljeni znaci vezani za lokalni nalaz kliničke forme bolesti (uvećane tonzile, hiperemija ždrela, limfadenopatija i dr.), ipak mora se istaći da je kliničkom slikom kod pojedinih bolesnika bila simptomatologija (ospa), koja je u početnom stadijumu ispitivanja bolesnika stvarala neke početne nejasnoće. Put dijagnostikovanja oboljenja je u izvesnoj meri bio težak, jer su novoregistrovane slučajeve bolesti lekari sa terena pokušavali da uklope u svoja postojeća znanja o mogućim kliničkim entitetima sa promenama na ždrelu. U prvi mah se shvatalo kao mononukleozni sindrom koji je bio u početku prihvatljiv za mlađe uzraste, ali pojava kod starih kao i nereagovanje na do tada isprobanu terapiju pobudilo je sumnju da se ipak radi o nekom drugom oboljenju. Sumnja na tularemiju potvrđena je između ostalog i reakcijom aglutinacije na *Francisella tularensis*. Zapaženo je da titar na *Francisella tularensis* raste kod većeg broja bolesnika proporcionalno sa vremenom od početka bolesti, što je potvrđeno naknadnim uzimanjem seruma. Relativna sporost u porastu titra na *Francisella tularensis* kod obolelih mogla se nadomestiti korišćenjem kožno alergijskog testa (tularin ili tulargen), kao što ističu neki drugi autori (*Iljiev et al.*, 1994; *Milosević et al.*, 1999). Korišćenjem kožno-alergijskog testa zapažamo raniju pozitivnost, koja se duže održava nego pri korišćenju testa reakcije aglutinacije. Druge

dijagnostičke mogućnosti (izolacije uzročnika, biološki ogledi, PCR) nisu korišćene, mada njihovim korišćenjem bismo u izvesnoj meri mogli da proverimo efikasnost ovih metoda (PCR) u svetlu postojećih znanja drugih istraživača (*Fulop et al., 1967; Sjostedt 1997*). Takođe, pokušaji identifikacije ove bolesti u sklopu životinjskog carstva nisu dali očekivane rezultate. Tokom epidemiološke obrade nisu činjeni pokušaji da se eventualno odredi stepen inficiranosti krpeljne populacije ovim uzročnikom, kao što imamo saopštenja od nekih evropskih istraživača (*Hubalek et al., 1997*). Hospitalizovani bolesnici su lečeni unosom gentamicina, tetraciklina (dovicin) i ciprofloxacinom kod jednog bolesnika. Efikasnost ovakvog vida lečenja omogućava da ne dođe do pojave recidiva bolesti tokom opserviranog perioda. Kod malog broja bolesnika, pored antibiotske terapije, bila je primenjena i hirurška intervencija, u vidu incizije nastale promene limfoglandule. Poznati terapijski stav o neefikasnosti penicilina u lečenju tularemije jasno i ubedljivo je potvrđen tokom ove epidemije, što je u skladu sa iznetim činjenicama u standardnoj literaturi posvećenoj ovom oboljenju.

Tabela 1. Odnos uzrasta i pola obolelih od tularemije

Pol/uzrast	13-33	34-54	54->	N
M	7	2	1	10
Ž	6	3	4	13

Analizirajući rezultate tabele 1 zapažamo da je veći broj obolelih bio ženskog pola uzrasta od 13 do 33 godina, tj. mlađe osobe.

Tabela 2. Kliničke manifestacije obolelih od tularemije

Oblik bolesti	Anginozni	Glandularni
Manifestacije	19	4
Temperatura	19	2
Hiperemija ždrela	18	-
Uvećane tonzile	18	-
Ospa	4	-
Ulceracija ždrela	-	-
Konjuktivitis (Hiperemija)	4	-
Gušobolja	19	-
Naslage na tonzilima	16	-
Adenopatija	19	4

Među kliničkim manifestacijama obolelih od tularemije dominiraju povišena telesna temperatura, gušobolja i uvećane tonzile (tabela 2).

Tabela 3. Visina titra reakcije aglutinacije kod obolelih od tularemije

Titar antitela	0	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
I	5	8	1	1	2	4	1	1
II	4	3	0	0	1	2	2	1
III	0	1	0	0	0	0	2	1

Praćenjem titra reakcije aglutinacije na *Francisella tularensis* zapažamo da dijagnostički titar raste sa ponavljanjem seroloških testova, tako da posle trećeg pregleda uzorka seruma dijagnostički titar se pojavljuje u 19 od 23 bolesnika (tabela 3).

Zaključak

- Oboleli od tularemije su poticali iz seoskog područja;
- Nije došlo do jasnog definisanja epidemiološkog mehanizma nastanka infekcije;
 - Dominantan klinički oblik je bio anginozni;
 - Klinička slika obolelih je bila dosta tipična za ovu formu infekcije, naročito ukoliko se misli na ovo oboljenje;
 - Dijagnoza je potvrđena korišćenjem testa aglutinacije na *Francisella tularensis* na VMA;
 - Hospitalizovani bolesnici su lečeni adekvatno, jer nije registrovan recidiv bolesti u dosadašnjem periodu opservacije bolesnika (izuzev kod jedne bolesnice).

Literatura

- Woods, P. J.* et al. (1998). Tularemia in two cats. *JAMA*, 212, 1-8.
- Milošević, N.* i sar. (1999). Tularemia. Nedoumice povodom jednog slučaja. *Acta Infectologica Yugoslavica*, 4, 57-63.
- Hubalek, Z.* et al. (1997). Prevalence of *Francisella tularensis* in Dermacentor reticulatus tick collected in adjacent areas of the Czech and Austrian republics. *Center Eur. J. publ. Hith.*, 5, 199-201.
- Ilijev, B.* i *Mitev, G.* (1994). Epidemiologija na infektivne bolesti. *Medicina i fizikultura*, 4, 389-394.
- Radev M.* i sar. (1989). Infektivne bolesti. *Medicina i fizikultura*, 4, 220-223.

TULAREMIE - NOS PREMIERES EXPERIENCES

Velimir KOSTIĆ, Branislav JOVANOVIĆ, Milijanka KRSTIĆ, Goran MITROVIĆ, Miroslav SPASIĆ, Zoran VELIČKOVIĆ, Branko LAKO et Aleksandar KOSTIĆ

Clinique pour les maladies contagieuses du Centre clinique et Institut pour la protection de la sante de Niš

Dans le cadre de l'épidémie provoquée par *Francisella tularensis* on a hospitalisé et traité 23 malades qui provenaient d'un village aux environs de Sokobanja, dont les personnes du sexe féminin et de l'âge plus jeune (13-33) étaient plus nombreuses. Les formes cliniques de la tularemie sont désignées comme la forme angineuse (19) c'est-à-dire glandulaire (4). D'après le degré de la manifestation des symptômes cliniques chez les malades traités on a conclu qu'elles sont les formes plus légères avec l'image clinique typique. Le diagnostic, après les premiers non-débrouillages, est confirmé par la réaction de l'agglutination sur *Francisella tularensis* de la part des experts de VMA et à cette occasion, on a suivi l'augmentation du titre dans les sérums répétés chez les malades atteints par la tularemie. Les cas diagnostiqués sont efficacement traités et par la thérapie adéquate, en général par la manière conservatrice et seulement chez les cas particuliers on a appliqué l'intervention chirurgicale radicale sur le ganglion lymphatique du cou.

Les mots clés: Tularemie, *Francisella tularensis*, image clinique, thérapie

TULAREMIA - OUR FIRST EXPERIENCES

Velimir KOSTIĆ, Branislav JOVANOVIĆ, Milijanka KRSTIĆ, Goran MITROVIĆ, Miroslav SPASIĆ, Zoran VELIČKOVIĆ, Branko LAKO and Aleksandar KOSTIĆ

Clinic for Contagious Disease of the Clinic Center and Institute for Health Protection, Niš

Within the epidemics caused by the *Francisella tularensis* 23 patients were treated in the hospital; they all come from the village around Sokobanja; the majority are persons of female sex and of younger age (13-33 years old). The clinic forms of tularemia are denoted as an anginous (19), that is, glandular form (4). Regarding the degree of exhaustion of the clinic symptoms in the treated patients they are recognized as an easy form with a relatively typical clinic image. The diagnosis after the initial speculations was confirmed by the agglutination reaction to the *Francisella tularensis* on the part of the MMA experts that followed the titer increase in the repeated serums in those suffering from tularemia. The diagnosed cases were ef-

ficiently treated and by an adequate therapy, mainly in the conservative way, while only some individual cases were solved by the radical surgical intervention upon the changed lymphoglandula of the neck.

Key words: Tularemia, Francisella tularensis, clinic image, therapy

Autor: Prof. dr sci Velimir Kostić, infektolog, Klinika za zarazne bolesti Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Branka Krsmanovića 15/16.

(Rad je Uredništvo primilo 22. novembra 1999. godine)

Bioprim[®]
kombinovani sulfonamid
 ZDRAVLJE
LESKOVAC