
Akdeniz Benekli Ateşi: 14 Olgunun Değerlendirilmesi

Ali MERT*, Reşat ÖZARAS*, Fehmi TABAK*, Muammer BİLİR**,
Recep ÖZTÜRK*, Yıldırım AKTUĞLU*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Kliniğimizde son 10 yıllık süreçte izlenen Akdeniz benekli ateşi (ABA) olgularının; yine bu dönemde ateş ve deri bulgusu ile başvuran tüm olgular içindeki oranını, klinik özelliklerini ve özellikle ateş + makülopapüler döküntü ile başvuran bir olguda, etyolojide ABA'yı kuvvetle düşündüren öngördürücüleri belirlemeyi amaçladık. Kliniğimizde 1993-2002 yılları arasında izlenen, ateş ve deri bulgusu olan olguların sayısı ve bu olgulardan ABA tanısı alanların klinik özellikleri, serolojik sonuçları, dosyalarından ayrıntılı olarak çıkarıldı. ABA tanısı; hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerine, doksisisiklin tedavisine iki gün içinde alınan klinik yanıtı göre koyulmuştu. Kliniğimizde son 10 yıllık süreçte ateş ve deri bulgusu olan 140 olgunun izlendiği ve bu olgulardan 14 (%10)'ünün (dört kadın, 10 erkek, ortalama yaş: 41, yaş aralığı: 17-70) ABA olduğu saptandı. Olgularımızın klinik özellikleri; ateş (%100), raş (%100), kas ve/veya eklem ağrısı (%93), baş ağrısı (%86), peteşiyal döküntü (%21), kara leke (%14), lökositoz (%71), trombositopeni (%19) ve sedimentasyon yüksekliği (%100) idi. Epidemiyolojik ve klinik olarak ABA düşünülen olgularımızın dokuzunda tanı serolojik olarak da doğrulanmıştı. Olguların birinde komplikasyon olarak fasiyal paralizi gözlenmişti ve 6 (%60)'sına kliniğimize başvuru öncesi değişik antibiyotiklerin verildiği öğrenilmişti. Sonuç olarak; ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında, ateş, makülopapüler döküntü, baş ağrısı ve/veya kas-eklem ağrısı üçlüsü ile başvuran her olguda mutlaka bu hastalık da akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz benekli ateşi, Ateş, Döküntü

SUMMARY

Mediterranean Spotted Fever: A Review of 14 Cases

We aimed to determine the followings: The patients with Mediterranean spotted fever (MSF) followed during last 10 years, the rate of these patients to the ones admitted with fever and rash, clinical features, and the factors predicting the diagnosis of MSF among the patients admitted with fever and rash. Between 1993 and 2002, all the patients admitted with fever and rash were determined. The clinical features and serological results of the patients diagnosed as MSF were further investigated through their files. The diagnosis of MSF was established by epidemiological and clinical features, and also by clinical response within 2 days after doxycycline treatment. During the last 10 years, 140 patients admitted with fever and rash, 14 (10%, 4 female, 10 male, mean age: 41 years, range: 17-70) were diagnosed as MSF. Clinical features were as follows: Fever (100%), rash (100%), myalgia and/or arthralgia (93%), headache (86%), petechiae (21%), tache noire (14%), leukocytosis (71%), thrombocytopenia (19%), and accelerated erythrocyte sedimentation rate (100%).

In nine patients, the diagnosis of MSF established by epidemiological and clinical features was confirmed by serological studies. As a complication, one patient developed facial paralysis. Six patients (60%) had been given several antibiotics. MSF should be considered in the differential diagnosis when a patient is admitted with fever, maculo-papular rash, headache and/or myalgia-arthralgia especially in spring, summer and autumn.

Key Words: Mediterranean spotted fever, Fever, Rash

Akdeniz benekli ateşi (ABA), riketsiyozların benekli ateş grubunda yer alan ve *Rickettsia conorii* türü ile oluşan akut ateşli zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır^[1]. Bu hastalığa özellikle Afrika, Akdeniz kıyısı ülkeleri ve Hindistan'da endemik olarak rastlanılmaktadır. Coğrafya olarak Asya ile Avrupa arasında yer alan ve güney bölgesi Akdeniz kıyısında uzanan ülkemizde de, ABA endemik bir hastalıktır^[2].

Yaptığımız literatür taramasında (Medline 1966-2002 ve ulusal literatür), Türkiye'den bildirilmiş ABA klinik serisine rastlayamadık. Çalışmamızda, kliniğimizde son 10 yıllık süreçte izlenen ABA olgularının;

1. Yine bu dönemde ateş ve deri bulgusu ile başvuran tüm olgular içindeki oranını,

2. Klinik özelliklerini,

3. Özellikle ateş + makülopapüler döküntü ile başvuran bir olgunun etyolojisinde ABA'yı kuvvetle düşündüren öngördürücüleri belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde 1993-2002 yılları arasında izlenen, ateş ve deri bulgusu olan olguların sayısı arşiv dosyalarına ulaşarak çıkarıldı. Bu olgulardan ABA tanısı alanların dosyaları ayrıldı. Olguların klinik özellikleri ve serolojik çalışma ["Weil-Felix" reaksiyonu ve indirekt floresan antikor (IFA) testi] sonuçları dosyalarından ayrıntılı olarak çıkarıldı. ABA tanısı; hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerine, doksisisiklin tedavisine iki gün içinde alınan klinik yanıtı göre konulmuştu.

BULGULAR

Kliniğimizde son 10 yıllık süreçte ateş ve deri bulgusu olan 140 olgunun izlendiği ve bu olgulardan 14 (%10)'ünün (dört kadın, 10 erkek, ortalama yaş: 41, yaş aralığı: 17-70) ABA olduğu saptandı. Olguların tümünün önceden sağlıklı olduğu ve dördünün öykülerinde kene ısırması tanımlandığı belirlendi. Hastaların ayrıntılı klinik ve serolojik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Olgulardan 10'unda "Weil-Felix" ve beşinde IFA testleri çalışılmıştı. Epidemiyolojik ve klinik olarak ABA düşünülen olgularımızın dokuzunda tanı, serolojik olarak da doğrulanmıştı.

Tablo 1. Akdeniz benekli ateşi tanısı alan 14 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri

| Özellik | n | % |
|----------------------------------------------------|-----|-----|
| • Ateş | 14 | 100 |
| • Makülopapüler döküntü | 14 | 100 |
| • Kas ve/veya eklem ağrısı | 13 | 93 |
| • Baş ağrısı | 12 | 86 |
| • Peteşiyal döküntü | 3 | 21 |
| • Kara leke | 2 | 14 |
| • Konjunktivit | 2 | 14 |
| • Tonsilla ve/veya farenks hiperemisi | 3 | 21 |
| • Hepatomegali | 2 | 14 |
| • Boğaz ağrısı | 2 | 14 |
| • Splenomegali | 2 | 14 |
| • Lökosit (/mm ³) | | |
| Normal | 2 | 14 |
| 3600-4500 | 2 | 14 |
| 11.000-18.000 | 10 | 71 |
| • Trombositopeni (30.000-120.000/mm ³) | 4 | 29 |
| • ESH (mm/saat) | | |
| 20-50 | 6 | 43 |
| 50-100 | 6 | 43 |
| > 100 (105 ve 120) | 2 | 14 |
| • CRP (12-40 kat artış) | 6/6 | 100 |
| • AST ve/veya ALT yükselmesi (< 4 kat artış) | 9 | 64 |

Döküntü öncesi ateş süresinin, sıfır ile altı gün arasında (ortalama iki gün) değiştiği ve tümünde üşüme/titremenin ilk gün, ateşe öncülük ettiği öğrenilmişti. Olguların birinde komplikasyon olarak fasiyal paralizi belirlenmişti. Hastaların döküntü öncesi ve sonrası olmak üzere ateşlerinin toplam süresinin ortalama 10 gün (aralık: 7-14 gün) olduğu ve ateş paterninin 10'unda devamlı, dördünde ise remittan olduğu gözlenmişti. En yüksek aksiller ateş değerleri ortalama 39.9°C (aralık: 39.5-40) olarak bulunmuştu. Olguların ikisinde kara lekeye rastlanılmıştı.

Tablo 2. Akdeniz benekli ateşi tanısı alan 10 olgunun serolojik sonuçları

| Olgu no | Birinci "Weil-Felix" reaksiyonu (hastalığın ilk yedi günü içinde) | | İkinci "Weil-Felix" reaksiyonu (hastalığın 7-21 günlerinde) | | IFA |
|---------|----------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|--------|-------------------|
| | OX-2 | OX-19 | OX-2 | OX-19 | |
| 1 | 1/400 | 1/400 | | | 1/20 (N= Negatif) |
| 2 | 1/400 | 1/100 | | 1/400 | 1/40 (N= Negatif) |
| 3 | 1/100 | 1/50 | 1/400 | 1/200 | 1/80 (N < 1/20) |
| 4 | (-) | (-) | | | 1/160 (N < 1/20) |
| 5 | 1/100 | (-) | 1/200 | 1/200 | |
| 6 | 1/1280 | 1/400 | 1/2560 | 1/1200 | |
| 7 | (-) | (-) | 1/400 | 1/400 | |
| 8 | (-) | (-) | | | |
| 9 | 1/100 | (-) | 1/400 | (-) | < 1/10 (N < 1/10) |
| 10 | (-) | (-) | 1/40 | 1/320 | |

Olguların 6 (%43)'sına yatış öncesi diğer klinik ve hastanelerde amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, eritromisin, klaritromisin, linkomisin, seftriakson ve seftazidim gibi değişik antibiyotiklerin verildiği belirlenmişti. Hastalarımızın tümünde kan kültürlerinin çalışıldığı ve hiçbirinde üremenin olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Raoult ve arkadaşlarının yaptığı 199 olguluk bir seride, ABA'nın klinik özellikleri; ateş (%100), makülopapüler döküntü (%96), avuç/tabanlarda raş (%79), kara leke (%72), baş ağrısı (%56), kas ağrısı (%36), dispne (%21), hepatomegali (%13), meningismus (%11), miyokardit (%11), peteşi (%10), stupor (%10), öksürük (%10), konjunktivit (%9), splenomegali (%6), sarılık (%2), AST yükselmesi (%39), trombositopeni (%35), lökositoz (%28), lökopeni (%20), hiponatremi (%25) ve üremi (%6) olarak bildirilmiştir^[3].

ABA'ya meslek, kene teması ve cinsine özgün duyarlılık gibi nedenlerle erkeklerde daha sık rastlanmasına karşın, seroepidemiolojik çalışmalarda cinsiyet farkı gözlenmemiştir^[2,3]. Olgularımızın da çoğunluğu (%71) erkeklerden oluşuyordu. *R. conorii*'nin ana vektörü *Rhipicephalus sanguineus* olarak bilinen köpek keneleridir ve insanlara kenelerin ısırmasıyla bulaşmaktadır^[3]. Bu bakteri, köpeklerde hastalık yapmaz. ABA, kenelerin en aktif olduğu bahar ve özellikle yaz aylarında görülür. Bulaşma, larva ve nimflerle olduğundan hasta çoğu zaman kene ısırığını fark etmez. Olgularımızdan beşi riketsiyöz

için riskli grupta bulunuyordu ve biri köpeğinde kenelerin olduğunu, diğer biri ise kene ısırması öyküsü tanımlıyordu. Hastalarımızdan biri dışında, tümü ilkbahar ve yaz mevsiminde başvurmuştu.

ABA'da; ortalama yedi günlük kuluçka süresinden sonra, devamlı ateş (40°C) paterni ve ateşle birlikte veya ateşin ilk beş günü içinde oluşan makülopapüler döküntü olguların tümünde rastlanılan ana klinik özelliktir. Raş; ekstremitelerden başlayıp gövdeye ve yüze yayılmaktadır (sentripedal). Avuç ve tabanları da tutabilmektedir. Makülopapüler başlayan döküntü peteşiyal forma dönüşebilmekte; ateşin ilk günlerinde kenelerin ısırma yerinde, karakteristik kara leke görülebilmektedir. "Tache noire" olarak da adlandırılan kara leke, ısırık yerinde oluşan, deriden kabarık ve kırmızı renkli, ortası siyah bir kabuk ile kaplı 5 mm boyutlarında bir eskardır. Kara leke, *R. conorii* endoteliti sonucu oluşan epidermo-dermal nekroz ve perivasküler ödemden ileri gelir. Bu hastalığın erken döneminde tanı koydurucu güvenilir bir serolojik test olmadığı için klinik tanı son derece önemlidir^[4]. Hastalığın endemik olduğu bir bölgede, ilkbahar/yaz mevsiminde, ateş ve makülopapüler döküntü ile başvuran olgularda bu hastalık da ayırıcı tanıya sokulmalıdır. Hastalarımızda da çoğunlukla devamlı ateş paterni ve ateşin ortalama ikinci günü kollardan başlayıp tüm vücuda yayılan döküntü görülmüştü. Olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde avuç/tabanların da tutulduğu ve makülopapüler raşın peteşiyeye dönüştüğü saptanmıştı. Kara lekeye ise sadece iki olguda rastlanılmıştı. Ayrıca, hastalarımızı

zın çoğunda baş ağrısı, kas ve/veya eklem ağrısı yakınmaları da vardı. Yaptığımız literatür taramasında, ülkemizde olgu bildirisi olarak sunulmuş 16 ABA olgusuna rastlayabildik^[5-10]. Bu olgulardan dördü daha önce tarafımızdan yayınlanmıştır^[5,8]. Literatür taramasında yer alan bu 16 olgunun da tümünde ateş ve makülopapüler döküntüye, beşinde ise kara lekeye rastlanılmıştır.

ABA'da nörolojik komplikasyonlar enderdir^[4,11-13]. Yaptığımız literatür taramasında (Medline 1966-2002), *R. conorii* infeksiyonunun komplikasyonu olarak fasiyal paralişi gelişen iki olgulu bir bildiriye rastlayabildik^[12]. Bizim de sadece bir olgumuzda nörolojik komplikasyon olarak fasiyal paralişi gelişmişti.

ABA olgularının yaklaşık olarak 1/3'ünde trombositopeni bildirilmiştir^[3]. Olgularımızda da benzer oranda trombositopeniye rastlanmıştır.

ABA'da deri biyopsisinde rastlanan ana histopatolojik bulgu, lenfositik vaskülitir. Bu histopatolojik bulgu özgül olmamakla birlikte, riketsiyoz tanısını akla getirmektedir. Olgularımızdan dördünde peteşiyal döküntüden yapılan "punch" biyopsisinin histopatolojik incelemesinde de mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştü.

ABA tanısı, deri biyopsi örneklerinde *R. conorii*'nin immünohistolojik demonstrasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile riketsiyal DNA amplifikasyonunun yapılması gibi direkt metodların yanı sıra; serolojik yöntemlerle (lateks aglütinasyon, kompleman fiksasyon, IFA, ELISA ve Western blot gibi) de konabilmektedir^[1,4]. Proteus OX-2 ve OX-19 antijenlerini kullanan "Weil-Felix" testinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür^[1,3]. Ayrıca, *R. conorii* "shell vial" hücre kültür sistemiyle de izole edilebilir^[1]. Epidemiyolojik ve klinik olarak ABA düşünülen olgularımızda tanı, dokuzunda serolojik olarak ("Weil-Felix" deneyi ve/veya IFA ile) doğrulanmıştır. Ülkemizde bildirilen olgularda da tanı; klinik ve çoğunlukla "Weil-Felix" OX-2 ve OX-19 testinin anlamlı pozitif bulunmasıyla konulmuştur^[6,7]. Yalnız iki olguda etken özgü antikorlar IFA testi ile doğrulanmıştır^[9,10].

ABA her zaman selim seyirli değildir; diyabetiklerde, alkoliklerde, kronik karaciğer hastalığı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda ve yaşlılarda ciddi seyirli olabilmektedir^[1,4]. Günümüzde bu hastalığa karşı etkin antibiyotiklerin olması nedeniyle mortalite oranı %5'in altındadır^[3,4]. Olgularımızdan biri yaşlı (70 yaş) ve diyabetikti; buna karşın hiçbirinde ciddi seyir ve ölüm görülmedi. ABA tedavisinde başarı ile kullanılan ilaçlar; doksisisiklin

(200 mg/gün), tetrasiklin (25 mg/kg/gün), kloramfenikol (2 g/gün, 7-10 gün) veya siprofloksasindir (1.5 g/gün, 5-7 gün)^[1,4]. Olgularımızdan birine tetrasiklin, diğerlerine ise doksisisiklin verilmişti ve çoğunda 24 saat içinde yanıt alınmıştı. Ülkemizde bildirilen olgulara da tedavi olarak genellikle doksisisiklin veya tetrasiklin verilmiş ve ilk üç gün içinde yanıt alınmıştır.

Sonuç olarak, ülkemizde endemik bir hastalık olan ABA'nın tanısı, erken dönemde serolojik testlerin genellikle negatif olması nedeniyle epidemiyolojik, klinik özellikler ve doksisisikline ilk birkaç günde alınan yanıtla konmaktadır. Bu nedenle ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde; ateş, makülopapüler döküntü, baş ağrısı ve/veya kas-eklem ağrısı üçlüsü ile başvuran her olguda mutlaka bu hastalık da akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group Rickettsiae (rocky mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000:2035-42.
2. Vural T, Ergin C, Sayin F. Investigation of *Rickettsia conorii* antibodies in the Antalya area. Infection 1998;26: 170-2.
3. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: Clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. Am J Trop Med Hyg 1986;35:845-50.
4. Mumcuoglu KY, Keysary A, Gilead L. Mediterranean spotted fever in Israel: A tick-borne disease. Isr Med Assoc J 2002; 4:44-9.
5. Tabak F, Dumankar A, Mert A, Ince A, Aktuğlu Y. Marsilya humması. Klin Gelişim 1993;6:2762-4.
6. Seber E, Yaşar AY, Çetin BD, Sucu R. Riketsiyöz: Beş vaka bildirisi (Özet). 6. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-17 Eylül 1992, Trabzon) Özet Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1992:44.
7. Özgünes N, Ağaç E, Hallaç E, Dinç E, Aktüre S. Dört riketsiyöz olgusu (Özet). XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994:24.
8. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Eroğlu C, Öztürk R, Aktuğlu Y. Dört Marsilya humması olgusu. Klimik Derg 1997;10:146-8.
9. Bağdatlı Y, Başaran G, Usalan N, Engin A. Akdeniz benekli ateşi: İki olgu bildirisi. Flora 1998;3:204-6.
10. Coşkun D, Özyürek S, Göktaş P. Bir "Akdeniz benekli ateş olgusu" (Editör'e mektup). Flora 1999;4:72.
11. De Klippel N, De Keyser J, Merckx H, Ebinger G. Meningoencephalitis caused by *Rickettsia conorii*. Clin Neurol Neurosurg 1991;93:345-7.

12. Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE, Sbyrakis S. Facial nerve palsy associated with *Rickettsia conorii* infection. Arch Dis Child 2001;85:54-5.
13. De Galan BE, van Kasteren BJ, van den Wall Bake AWL, Vreugdenhil G. A case of Guillain-Barre syndrome due to infection with *Rickettsia conorii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:79-80.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ali MERT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

34303, Cerrahpaşa, İSTANBUL

e-mail: doktoralimert@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 01.06.2002

Kabul Tarihi: 17.03.2003