

## ЭПИДЕМИЈА ТУЛАРЕМИЈЕ У НИШКОМ ОКРУГУ

Велимир КОСТИЋ, Бранислав ЈОВАНОВИЋ, Милијанка КРСТИЋ,  
 Маја ЈОВАНОВИЋ, Снежана ШКОРИЋ, Зоран ВЕЛИЧКОВИЋ, Бранислав ЛАКО  
 Клиника за инфективне болести Клиничког центра, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Туларемија је као ретко обољење представљало изненађење када је регистровано током 1999. и 2000. године на 31 болеснику. Прве године су откривене оболеле особе у селима сокобањске општине, а следеће године и у осталим општинама Ниша. Углавном су оболевали људи са села, а најчешће домаћице. Доминирао је гландуларни облик болести. Водећи клинички знаци болести су били: гушобоља, бол у пределу увећане лимфне жлезде и повишена температура тела. У биохуморалном синдрому евидентирана је убрзана седиментација еритроцита и повишене концентрације фибриногена у крви. Код више од половине оболелих особа титар антитела на узрочника *Francisella tularensis* је био изразито висок. Код свих болесника је санирана болест: код 27 болесника после прве терапијске куре, код четири болесника после рецидива болести, а код пет болесника примењен је хируршки третман.

Кључне речи: туларемија, *Francisella tularensis*, рецидив болести. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Туларемију је први пут запазио 1910. године у Калифорнији у месту Туларе, код оболелих пољских мишева, амерички бактериолог Ц. Ме Кој. Две године касније, исти бактериолог, заједно с Ц. Чапином, доказао је узрочника болести код човека и назвао га *Bacterium tularensis*. Детаљан опис болести код човека дао је Франсис Е. 1921. године и назвао је туларемија [4, 6].

Туларемија је зооноза која се среће широм света у виду анималних или хуманих епидемија. Одликује се токсичним манифестацијама и запаљењем лимфних чворова у околини улазног места узрочника *Francisella tularensis*. Болест се среће код дивљих животиња из природних жаришта (мишеви, зечеви, веверице, лисице), као и код домаћих животиња (овца, пас, мачка, краве и др.). Код оболелих животиња болест се манифестује повишеном температуром тела, анорексијом, летаргијом, лимфаденопатијом, улцерацијама слузнице у устима, хепатомегалијом, иктерусом. Од оболелих животиња на човека болест се преноси контактом, алиментарним, аерогеним и трансмисивним путем. Интерхумани пренос није могућ [6, 12, 15].

Клиничко испољавање туларемије код човека је разноврсно и углавном зависи од путева уношења инфекције (улцерогландуларни, гландуларни, окулогландуларни, тонзилогландуларни, плућни и септични). Пре-

ма трајању, инфекција може бити акутна и субакутна. Минимална инфективна доза узрочника *Francisella tularensis* за настанак инфекције зависи од пута уласка и креће се од 10 бактерија преко коже до 10 до 50

ТАБЕЛА 2. Клинички налаз код особа оболелих од туларемије (N = 31)

TABLE 2. Clinical findings in tularaemia patients (N = 31)

Клинички налаз Clinical finding	Број болесника Number of patients
Оток лимфних жлезди Swelling of lymphatic glands	31
Фебрилност Febrility	24
Промене на кожи Cutaneous changes	5
Промене на слузници Mucous alterations	1
Увећане тонзиле Enlarged tonsils	21
Хепатомегалија Hepatomegaly	1
Спленомегалија Spleno-megaly	0

ТАБЕЛА 1. Тегобе особа оболелих од туларемије (N = 31)

TABLE 1. Subjective disorders in tularaemia patients (N = 31)

Тегобе Subjective disorders	Број болесника Number of patients
Гушобоља Tonsillitis	21
Главобоља Headache	4
Малаксалост Exhaustion	9
Бол у пределу жлезде Pain in the region of the lymphatic glands	11
Сувоћа у устима Dry mouth	2
Језа-дрхтавица Shivering	9
Бол у грудима Chest pain	2
Бол у зглобовима Joint pain	3
Отежано жвакање Difficult chewing	1

ТАБЕЛА 3. Лабораторијски налази код особа оболелих од туларемије (N = 31)

TABLE 3. Laboratory findings in tularaemia patients (N = 31)

Лабораторијска анализа Laboratory finding	Резултат (опсер) Values	Број болесника Number of patients
Седиментација еритроцита Erythrocytes sedimentation	1 - 30	9
	31 - 60	9
	61 - 90	7
	91 -	6
Фибриноген Fibrinogen	2 - 4	21
	4 -	10
Леукоцити Leukocytes	4 - 8	23
	8.1 -	8

преко ваздуха. Клиничка слика болести је разноврсна. Повишена температура тела је најчешће ремитентног типа, али може бити интермитентна и типа континуе. При постављању дијагнозе узимају се у обзир епидемиолошки, анамнестички и клинички параметри, али се дефинитивна дијагноза поставља серолошким испитивањем. Најчешће се користе тестови аглутинације, мада се може применити и кожни туларинтест [4-9, 11]. Последњих година у дијагностици туларемије се примењује и метод *Polymerase Chain Reaction* [2, 8, 11, 13, 15]. Туларемија се лечи аминогликозидним и тетрациклинским лековима, хлорамфениколом и хинолонима [1, 3, 7, 9]. Осим конзервативне терапије, код размекшалих бубона могу се применити радикални захвати [2, 7-9].

МЕТОД РАДА

Нашом студијом је обухваћен 31 болесник с туларемијом током 1999. и 2000. године. Болесници су потицали из околних општина, као и из саме нишке општине. Сви болесници су испитивани и лечени у Клиници за инфективне болести у Нишу. Међу испитиваним болесницима доминирале су особе женског пола (23). Узраст болесника је био од 14 до 76 година. Највећи број болесника је потицао из сеоске средине (27), а само четири болесника из градске средине. Истовремено, анализујући професионалност оболелих особа јасно запажамо да су најчешће оболевале домаћице. Већи број болесника, нарочито током 1999. године, у почетку је лечен као акутни тонзилитис пеницилинском терапијом. Захваљујући искуству из претходне године болесници током 2000. године од почетка су лечени адекватном терапијом. Дијагноза је постављена у Војномедицинској академији и Заводу за заштиту здравља у Нишу, методом микроаглутинације.

ТАБЕЛА 4. Титар антитела на узрочник *Francisella tularensis* (N = 31)

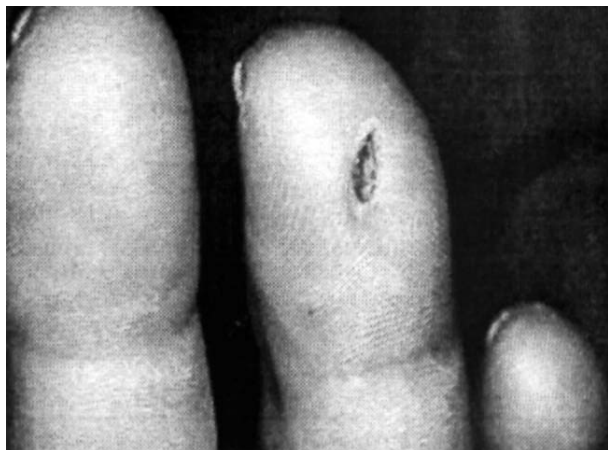
TABLE 4. Antibody titer in *Francisella tularensis* (N = 31)

Титар антитела Antibody titer	Број болесника Number of patients
1:80	1
1:160	4
1:320	7
1:640	5
1:1280	12
1:1280-	2

ТАБЕЛА 5. Етиолошко лечење особа оболелих од туларемије (N = 31)

TABLE 5. Aetiologic treatment of tularaemia patients (N = 31)

Антибиотски лекови Antibiotics	Број болесника Number of patients
Аминогликозидни Aminoglycosides	22
Хинолони Chinolynes	1
Тетрациклини Tetracyclines	8
Удружено	31



СЛИКА 1. Примарни афект.  
FIGURE 1. Primary affection.



СЛИКА 2. Егзантем  
FIGURE 2. Exanthema.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати су груписани у субјективне, клиничке, лабораторијске и серолошке показатеље болести.

Доминантна тегоба међу особама оболелим од туларемије била је гушобоља, а затим следи бол у пределу увећане лимфне жлезде и осећај жезе и грознице (Табела 1).

Водећи клинички знак је лимфаденопатија и дијагностикована је код свих болесника, затим фебрилност. Остале клиничке манифестације болести су биле ређе испољене (Табела 2).

Анализом табеле 3 запажа се да је седиментација крви била убрзана. Концентрације фибриногена су биле повишене код 10 болесника, док је код 21 болесника број леукоцита био нормалан.

Титар реакције аглутинације на узрочник *Francisella tularensis* је регистрован код свих болесника обухваћених овом студијом, при чему код више од половине је титар износио од 1:640 и више (Табела 4).

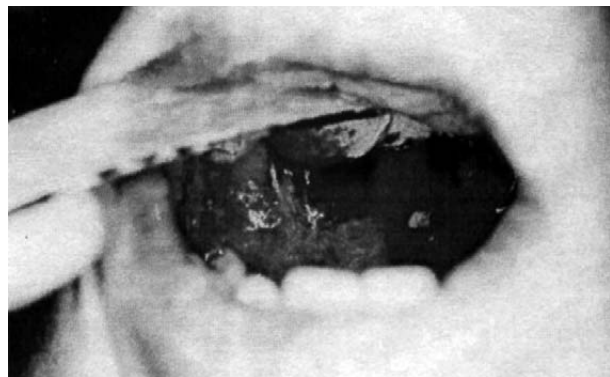
Највећи број оболелих особа је лечен удруженим препаратима из групе лекова аминогликозида, хинолона и тетрациклина.

Ток болести

Рецидив болести је регистрован код четири болесника, а оздрављење код 27 болесника.

ДИСКУСИЈА

Испитиван је 31 болесник, узраста од 14 до 76 година, при чему су чешће боловале особе женског пола



СЛИКА 3. Ексудативне промене на тонзилама  
FIGURE 3. Exudative tonsillar changes.



СЛИКА 4. Линфаденопатија врата  
FIGURE 4. Neck lymphadenopathy.



СЛИКА 5. Апсцесирајућа проомена на лимфним жлездама врата

FIGURE 5. Abscess in lymphatic glands.

(23). Међу оболелим особама према професијској орјентацији највише су биле заступљене домаћице из сеоских средина. Епидемија која је регистрована 1999. године разликовала се од епидемије почетком 2000. године не само по бројношћу и дисперзији оболелих особа, већ и по препознатљивости епидемије [7].

Наиме, током 1999. године први случајеви оболевања најчешће су схватани као акутни тонзилитиси и специфични лимфаденитиси, па су тако и лечени. Значи, било је дијагностичког и терапијског лутања.

Гледано с епидемиолошког аспекта, предходна епидемија је била локализована у селима око Сокобање, док је овогодишња по читавом нишком региону. Клиничка слика је била углавном у складу са стандардним описима у литератури [4, 5, 7, 8, 10].

Најчешћи клинички облик је тонзило-глангуларни, ређе глангуларни, а код једног болесника је регистрован улцеро-глангуларни облик.

Типичан примарни афект је регистрован само код једног болесника, уз истовремен налаз лимфангитиса и лимфаденгитиса (Слика 1).

Промене по кожи запажене су код пет болесница и то на шакама и подлактицама, а својим изгледом су подсећале на медикаментни егзантем (Слика 2).

Међу симптомима болести водећи знак је била гушобоља, која је код 16 болесника била праћена с више или мање ексудата (Слика 3).

Увећане лимфне жлезде су регистроване код свих болесника, али болну осетљивост је у анамнези навело само 11 болесника (Слика 4).

Резултати лабораторијских анализа не показују подударност убрзане седиментације еритроцита, с једне стране, и броја леукоцита и нивоа фибриногена, с друге стране. Наиме, убрзана седиментација еритроцита је запажена код 22 болесника, нормалан број леукоцита код 23, а нормалне концентрације фибриногена код 21 испитиваног болесника. Анализом позитивних налаза титра антитела на узрочник *Francisella tularensis* запажено је да су били и преко 1280 (код два болесника 5120). Код мањег броја бо-

лесника прегледом првог узорка серума није нађен дијагностички значајан титар, него тек поновљеним прегледом серума, после седам дана.

После постављања дијагнозе болесници су током болничког лечења најчешће лечени комбионацијом препарата из групе аминогликозида и хинолона или тетрациклина, што је довело до оздрављења 27 болесника, док је рецидив болести запажен код четири болесника. Конзервативни начин лечења је био довољан код 26 болесника, док је код пет болесника примењен и радикални захват, јер је због апсцесирања жлезде учињена инцизија (Слика 5).

Током дијагностике је била идеја о примени кожног туларин-теста као специфичног метода, према наводима других аутора о високој осетљивости и раној позитивности [4, 6, 13, 10], али нажалост није могла бити реализована из техничких разлога.

### ЗАКЉУЧАК

Особе оболеле од туларемије потицали су из сеоске средине (87 посто), при чему су доминирале особе женског пола (74 посто).

Доминантне клиничке манифестације су биле гушобоља, праћена отоком лимфних жлезда, фебрилношћу и увећаним тонзилима. Код највећег броја оболелих особа титар антитела је био 1:1280. Болесници су лечени аминогликозидним, хинолинимским и тетрациклинским лековима. Рецидив болести је регистрован код четири болесника (13 посто). Код пет болесника (16 посто) је осим медикаментног третмана урађена инцизија и дренажа оболеле жлезде.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barton WR. Tularemia. JAMA 1994;193(4):428-32.
2. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. Clin Infect Dis 1994;19:42-7.
3. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: Treatment failures with outpatient use of Ceftioxone. Clin Infect Dis 1993;17:976-80.
4. Hubalek Z, Sixi W, Halouska J, Mikuliškova M. Prevalence of Francisella Tularensis in Dermacentor Retikulatis Tick Collected in Adjacent Areas of the Czech and Austrian Republics. Eur J Publ Hith 5 1997;4:199-201.
5. Hill B, Sandstron G, Schroder S, Feanzen C, Tamvik A. A case of tularemia meningitis in Sweden. Scand J Infect Dis 1990;22:95-99.
6. Ilijev B, Mitev G. Epidemiology a na infectioznite bolesti. Medicina i fizkultura, Sofia 1989;220-3.
7. Kostić V, Jovanović B, Krstić M, Mitrović G, Spasić M, Veličković Z. Tularemia, Naša prva iskustva. Acta Med Medianae, 2000;1:73-9.
8. Markowitz LE, Hynes NA, Dex la Crus P et al. Tick borne tularemia: An outbreak of lymphadenopathy in children. JAMA 1985;254:2922-52.
9. Milosevic N, Trwak Z, Dimitrijević Z, Lako B, Tatić V. Tularemia. Nedoumica povodom jednog slučaja. Acta Infect Jugoslav 1999;57-63.
10. Nordahal SH, Hoel T, Schell O, Olofsson J. Tularemia differential diagnosis in otorhino laryngology. J Laringol Otol 1993;107:127-9.
11. Radev M, Radakov M, Jačev ST. Infeciozne bolesti. Med Fizkult, Sofia 1994;389-94.
12. Packer RM, Harrison LR, Matthews CF et al. Tularemia associated with domestic cats - Gorgia, Nev Mexico. MMWR 1982;31:39-41.
13. Sato T, Fujita H, Ohara Y, Hommnax M. Microagglutination test for earle and specific serodiagnosis of tularemia. J Clin Microbiol 1990;28:2372-4.
14. Trnjak Z, Nožić D, Marinković V, Bojić I, Lako B, Begović B i sar. Tonzilofaringealni oblik tularemije. Vojnosan Pregled 1997;54(3):217-21.
15. Woods JP et al. Tularemia in two cats. JAMA 1998;282(1).

## EPIDEMIC OF TULARAEMIA IN NISH DISTRICT

V. KOSTITSH, B. JOVANOVIŠH, M. KRŠTITSH, M. JOVANOVIŠH, S. ŠHKORITSH,  
Z. VELICHKOVITSH, B. LAKO

Department of Infectious Diseases, Clinical Centre, Nish

Tularaemia, as a rare disease, suprised medical workers in 1999 and 2000 when it was detected and diagnosed in 31 patients. In 1999 patients were registered in villages of the Sokobanja community, and in 2000 also in other communities in the district of Nish. Patients were peasants, mostly housewives. Glandular form of the disease was dominant. The main clinical symptoms were: tonsillitis, pain in the region of enlarged lymphatic glands and temperature, Bio-humoral syndrome presented accelerated sedimentation of erythrocytes and elevated fibrinogen values. Antibody titer of Francisella tularensis was extremely high in the majority

of patients. The disease was cured in all patients: in 27 patients after the first therapy, in 4 subjects after recidivation and 5 patients were surgically treated.

Key words: Tularaemia, Francisella tularensis, recidivation.

VELIMIR KOSTIĆ  
Klinika za infektivne bolesti  
Klinički centar  
18000 Niš

## ПРИКАЗИ КЊИГА

(Наставак са 86. стране)

Манографија пружа исцрпан преглед систематски изложених и обрађених релевантних етичких проблема у науци, посебно у биомедицини, почев од општег разматрања питања етике и научноистраживачког рада (Павле Миленковић), препорука Међународне комисије за професионо саморегулисање у науци и искуства паневропског приступа у обезбеђивању квалитета у науци (Душанка Милошевић и Љиљана Вучковић-Декић). Разматрање интелектуалног непоштења и његовим облицима и узроцима грешака и злоупотреба у науци нашло је место у трећем поглављу (Јован Савић), а у следећем (Милица Маринковић и Љиљана Вучковић-Декић), наводећи примере превара у медицини, разматрају проблем лошег деловања и узрока фабриковања, фалсификовања резултата и плагијаторства. Три следећа поглавља односе се на етику публикавања (Гордана Богдановић, Љиљана Вучковић-Декић), ауторство и коауторство (Љ. Вучковић-Декић) и вредновање научника (Љ. Вучковић-Декић), којима се обухвата процес публикавања, одговорност уредника, уредништва, разним облицима ауторства и потреби успостављања мерила за признавање ауторства, а властитим истраживањима сциентометријски анализују мерила вредновања научног рада.

Као о важном поступку у достизању степена професионализма несумњиво је едукација, те је једно поглавље посвећено

улози и етичком аспекту менторства (Невенка Станојевић-Бакић). Улога омбудсмена у науци је изнесена у деветом поглављу (Невенка Стојановић). Следећа поглавија посвећена су Кодексу научноистраживачког рада (Ненад Боројевић, Љиљана Декић-Вучковић), доброј клиничкој пракси и етичким и научним срандардима клиничких испитивања (Синиша Радуловић и Светислав Јелић), обавезама главног истраживача у клиничкој пракси (Снежана Сушњар), и заштити испитаника у клиничком испитивању - улога етичког комитета (Снежана Бошњак). Свако поглавље цитира савремену страну и домаћу литературу.

Други део монографије садржи пет докумената. Као први, горе споменути Етички кодекс научноистраживачког рада, коме следе документи међународних организација на енглеском језику: *European Science Foundation Statement*, *The Danish Committee on Scientific Dishonesty Statuities*, *The Declaration of Helsinki*. Последњи додатак су дефиниције појмова који се често користе у клиничким испитивањима.

На крају је дат резиме на енглеском језику.

Укратко речено, књига која је недостајала, која треба да постане штиво свакаг научног и клиничког истраживача, посебно младих који свој рад почињу у условима и захтевима савремене медицине и биомедицинских истраживања.

Љ. Божиновић