

Geç Tanı Konulan Ülseroglandüler Tularemi: Bir Olgu Sunumu

Delayed Diagnosis of Ulceroglandular Tularemia: A Case Report

Ebru Aktepe, Meliha Çağla Sönmezer, Saliha Yarımoğlu, Fatma Şebnem Erdiç, Günay Ertem, Necla Tülek
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Özet

Altmış altı yaşında kadın hasta, boynunda şişlik ve ateş yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Hastaya farklı bir merkezde üst solunum yolu infeksiyonu tanısıyla ampirik antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Ampirik sefuroksim aksetil tedavisine rağmen semptomlarında gerileme olmaması üzerine hastanemize başvuran hastanın başvurusundan bir hafta önce boynunda bir kene fark ettiği ve semptomlarının ondan sonra başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde posterior servikal bölgede ülseratif nodüler lezyonu ve bölgesel lenfadenopatisi mevcuttu. *Francisella tularensis* mikroaglutinasyon testi 1/160 titrede pozitif. Ülseroglandüler tularemi tanısı konulan hastaya oral doksisisiklin 2×100 mg başlandı. Tedavisi 2 haftaya tamamlanan hasta şifayla taburcu edildi. Bu olgunun gösterdiği gibi daha çok orofaringeal tularemi olgularının görüldüğü ülkemizde diğer formlarla da karşılaşılabilir.

Klinik Dergisi 2017; 30(2): 83-6.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, *Francisella tularensis*.

Abstract

A 66-year-old woman was admitted to our clinic with fever and swelling in her neck. She was unresponsive to empiric antibiotic treatment with cefuroxime axetil given for upper respiratory tract infection in a different center. She reported a tick bite on her neck one week before development of symptoms. On physical examination, there was an ulcerative nodular lesion on posterior cervical region together with regional lymphadenopathy. A positive titer of 1/160 was detected by *Francisella tularensis* microagglutination test. Ulceroglandular form of tularemia was diagnosed and oral doxycycline 2×100 mg was started. She was discharged with cure after a treatment of two weeks. As this case exemplified, tularemia forms other than oropharyngeal form which is most prevalent in Turkey can be encountered among patients with fever and lymphadenopathy in endemic areas.

Klinik Dergisi 2017; 30(2): 83-6.

Key Words: Tularemia, *Francisella tularensis*.

Giriş

Tularemi, *F. tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. İnsanlara bulaşma, infekte hayvanlarla doğrudan temas, vektörler aracılığıyla (kene ve sivrisinek), kontamine sularla ve infekte aerosollerin solunmasıyla olmaktadır (1,3). Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, faringeal, tifoid ve pnömonik olmak üzere altı klinik formu olan hastalığın dünyada en sık ülseroglandüler formu görülmekle birlikte (1,2); ülkemizde daha çok orofaringeal formu görülmektedir (4). Bu yazıda ülkemizde az da olsa tespit edilen ve tanı sorununu yaşamış ülseroglandüler tularemi olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Altmış altı yaşında kadın hasta polikliniğimize boynunda şişlik ve ateş yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde bir hafta önce başlayan ateş, üşüme ve titreme, halsizlik, baş ağrısı ve bulantısı vardı. Hastaya şikayetlerinin üçüncü gününde dış merkezde üst solunum yolu infeksiyonu ön tanısıyla sefuroksim aksetil 2×500 mg/gün başlanmıştı. Tedaviye rağmen şikayetleri gerilemeyince tarafımıza yönlendirilmişti. Çorum'un Sivrice köyünde yaşayan hasta ayrıntılı olarak sorgulandığında bir hafta önce boynuna yapıştığını fark ettiği bir keneyi eliyle çıkardığı öğrenildi. Şikayetleri keneyi fark ettiği gün başlamıştı, fakat hasta kene tu-

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at XVIIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 March 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ebru Aktepe, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: ebrut1987@hotmail.com

(Geliş / Received: 16 Mayıs / May 2017; Kabul / Accepted: 6 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.20





Resim 1. Ülser lezyon ve posterior servikal lenfadenopati.

tunmasının kaç gün önce olduğunu hatırlamıyordu. Hasta kliniğimize lenfadenopatinin etyolojisi araştırılmak üzere yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38.4°C, kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 85/dakika idi. Ayrıca posterior servikal bölgede kenenin tutunduğu yerde ülseratif nodüler lezyonla birlikte 3x1 cm ve 1x1 cm boyutlarında bölgesel lenfadenopati mevcuttu (Resim 1). Fizik muayenede hepatomegalisi de olan hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı. Lökosit 7100/mm³, trombosit 156 000/mm³, hemoglobin 13.7 gr/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 21 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 2.5 mg/lit olarak saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kreatin kinaz ve kanama profili normal sınırlarda bulundu. Çorum bölgesinde Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'nin endemik olması ve kene tutunması öyküsünün olması nedeniyle, hastanın diğer klinik ve laboratuvar özellikleri desteklememekle birlikte, ayırıcı tanıda KKKA da göz önünde bulunduruldu. Kan sayımı ve biyokimyasal testlerle günlük takibi yapılan olgudan alınan serum örnekleri KKKA ve tularemi açısından değerlendirilmek üzere Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na gönderildi. KKKA ELISA IgM testinin negatif bulunduğu bildirildi. *F. tularensis* LVC (NCTC 10857) suşundan hazırlanmış safranin-O ile boyalı antijen kullanılarak yapılan ve *F. tularensis* lipopolisakaridine karşı gelişen özgül aglütinlerin araştırıldığı mikroaglütinasyon testi (MAT)'yle 1/20 titrede pozitiflik saptandı (temasın birinci haftası). Yatışının yedinci gününde (temasın ikinci haftasında) MAT titresi 1/160'a yükseldi.

Anteroposterior servikal bölgenin ultrasonografisinde, solda en büyüğü 24x100 mm boyutlarında olmak üzere difüz kortikal kalınlaşma gösteren birkaç reaktif lenf gangliyonu saptandı.

Öykü ve fizik muayene bulguları da göz önünde bulundurularak hastada ülseroglandüler tularemi düşünüldü ve kültür örnekleri alındıktan sonra oral doksisisiklin 2'100 mg başlandı. Hastanın ateşi tedavinin ikinci gününde düştü ve tekrar yükselmedi. Yatışının 3. gününde yaygın halsizlik ve boyun ağrısı yakınmaları da geriledi. Doksisisiklin tedavisiyle CRP ve ESH değerleri normale dönen ve kontrol MAT testi sonucu 1/40 titrede pozitif bulunan (başlangıca göre titrede 4 kat azalma) hasta, tedavisinin 14. gününde poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

İrdeleme

Tularemi, *F. tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *F. tularensis* küçük, Gram-negatif kokobasil, pleomorfik, aerop, hareketsiz, zenginleştirilmiş besiyerlerinde üreyen ve hücre içi çoğalabilme özelliği olan bir bakteridir (1-6). Francis hastalığı, geyik sineği ateşi, tavşan ateşi, su-fare avcısı hastalığı, yabani tavşan hastalığı ve Ohara hastalığı olarak da bilinmektedir (4-6). İnsanlara bulaşma, infekte hayvanlarla doğrudan temas, vektörler aracılığıyla (kene ve sivrisinek), kontamine sularla ve infekte aerosollerin solunmasıyla olmaktadır. Bulaşma yolları nedeniyle laboratuvar çalışanları, avcılar, veteriner hekimler, endemik bölgedeki çiftçiler ve hayvan yetiştiricileri risk grubundadır (1-3). Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, faringeal, tifoid ve pnömonik olmak üzere altı klinik formu olan hastalığın dünyada en sık ülseroglandüler formu görülmeyle birlikte (1,2), ülkemizde daha çok orofaringeal formu görülmektedir (4-6).

F. tularensis'in, virülans farklılıkları ve coğrafi dağılımlarına göre *F. tularensis* subsp. *tularensis* (tip A), *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tip B), *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* ve *F. tularensis* subsp. *novicidia* olmak üzere dört alt türü tanımlanmıştır. İnsanlarda ve hayvanlarda enfeksiyonların çoğu *F. tularensis* subsp. *tularensis* (daha virülan tip) ve *F. tularensis* subsp. *holarctica* alttipleriyle olmaktadır. İnsanlarda *F. tularensis* subsp. *novicida* ve *F. philomiragia* alt türleri nadir patojenlerdir. *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tip B) ise tüm kuzey yarıkürede ve Türkiye'de salgınlara neden olan alttürdür; daha az virülandır (5-7).

F. tularensis, 100'den fazla yabani ve evcil hayvan türünü ve 100'den fazla vektörü infekte edebilmektedir. Avrupa ülkelerinde en sık yabani tavşan, hamster ve tarla faresi infekte olmaktadır. *F. tularensis*, infekte hayvan rezervuarına ihtiyaç duymadan transovaryal olarak kenelere geçebilmektedir (1-4). Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın bulaşma şekli kene ve sineklerle olurken bazı Avrupa ülkelerinde sivrisinek kaynaklı bulaşma baskındır. Tulareminin endemik olduğu ülkeler arasında Tunus, Türkiye, İsrail, İran, Çin ve Japonya, çoğu Avrupa ülkesi ve eski Sovyetler Birliği ülkeleri bulunmaktadır. Afrika ülkeleri, Avustralya, İngiltere ve Güney Amerika ülkelerinde tularemiye nispeten daha az rastlanmaktadır. Türkiye'de en sık görülen bulaşma yolu kontamine olmuş kaynak sularının içilmesidir (3-5).

Tularemi vakaları her mevsimde görülebilmekle birlikte, kırsal alan aktivitelerinin arttığı yaz aylarında daha çok kene teması sonrası artmakta; kış aylarında ise kemiricilere bağlı vakalar gözlenmektedir. Hastalık ülkemiz gibi bulaşmanın suyla ilişkilendirildiği yerlerde en sık ilkbahar ve kış aylarında görülmektedir (2-5).

Klinik tablo, bakterinin giriş yeri, inokülasyon dozu, virülansı ve konağın immün durumuna göre değişmekle birlikte asemptomatik enfeksiyon tablosundan ağır sepsise kadar değişen geniş bir yelpazede görülebilmektedir. İnkübasyon periyodu 2-10 gündür. Başlangıçta sıklıkla baş ağrısı, halsizlik, artralji ve ateş gibi nonspesifik semptomların eşlik ettiği

bir prodrom dönemi izlenmektedir. Hastalığın lokalizasyonuna göre de klinik tablo değişmektedir. Dünyada en sık görülen ülsiroglandüler formda mikroorganizmanın giriş yerinin etrafında ilk olarak kırmızı renkli papüler bir lezyon oluşur ve takiben bölgesel lenfadenopati gelişir. Daha sonra papülde ülsirasyon gelişir ve birkaç hafta içinde genellikle iz bırakarak iyileşir (5-9). Bizim olgumuzda da benzer şekilde görülen lezyon Resim 1'de gösterilmiştir. Ülkemizde bizim olgumuz gibi nadir ülsiroglandüler tularemi olguları da bildirilmiştir (10-15).

Tularemi hastalığının klinik tablosunda, etkenin giriş yeriyle ilişkili deri lezyonlarıyla birlikte tüm klinik formlarında özellikle difüz makülopapüler veya vezikülopapüler olmak üzere püstül, erythema nodosum, erythema multiforme ve ürtiker gibi deri lezyonları gelişebilir. Bu deri lezyonları genellikle hastalığın ilk iki haftası içinde ortaya çıkmakta ve 2-6 hafta kadar devam ederek tedaviyle tamamen gerilemektedir. Hassas bölgesel lenfadenopati, lezyonla eşzamanlı olarak oluşabileceği gibi öncesi ve sonrasında da görülebilmektedir. Hayvan temasıyla lezyon daha çok el ve kollarda olurken, vektör kene temasıyla baş, boyun, gövde ve bacaklarda olmaktadır (8,9).

Tularemi tanısında altın standard, bakterinin kültürde üretilmesidir. Ancak bakterinin yüksek bulaşıcılığı nedeniyle kültürün biyogüvenlik düzeyi 2 veya 3 olan laboratuvar koşullarında yapılması gerekmektedir (8,9). Tanıda en sık kullanılan yöntem, klinik örneklerden *F. tularensis* izolasyonu ve/veya MAT'da tek serum örneğinde yüksek titrede antikor varlığı ($\geq 1/160$) veya en az 10 gün arayla tekrarlanan serolojik incelemede antikor titresinde dört kat ve üzerinde artış olmasıdır. Antikor titreleri enfeksiyon sonrası iki haftaya kadar güvenilir bir şekilde pozitif sonuç vermeyebilir; bu nedenle akut enfeksiyonda tanı değeri düşüktür (9,16). Bizim olgumuzda tularemi tanısı MAT pozitifliğiyle konulmuştur.

Tularemi tedavisinde aminoglikozidler, tetrasiklinler ve kinolonlar gibi antimikrobiyaller monoterapi veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi β -laktamlar tedavide etkisizdir. Tedaviyle lenfadenopatilerin yavaş düzeldiği, tam iyileşmenin 4 aya kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Erken tedaviyle başarı şansının daha yüksek olduğu; 2.-3. haftadan sonra başlanan tedavilerde ise uygun tedavi verilse bile başarı şansının azaldığı ve lenf gangliyonunda süpürasyon görülebildiği bilinmektedir (2,3,11,15,17). Bizim olgumuzda da erken doksisisiklin tedavisiyle herhangi bir komplikasyon görülmedi ve iki haftaya tamamlanan tedavi sonrası lezyonlarında skarla iyileşme görüldü. Ancak posterior servikal lenfadenopatinin boyutlarının küçülmesi yaklaşık olarak 6 haftayı buldu.

Sonuç olarak ülkemizde daha çok orofaringeal formda tularemi vakaları saptanmakla birlikte diğer formlar da özellikle riskli hasta grubunda akılda tutulmalıdır. Tularemi vakaları özellikle kırsal alan aktivitelerinin artışıyla birlikte yaz aylarındaki kene teması sonrası beklenirken, olgumuz polikliniğimize Kasım ayında başvurmuştu. Tanısal tetkiklerinde tularemi serolojisi ilk gün (şikayetlerinin yedinci günündeki

titre 1/20 idi) anlamlı olarak pozitif olmasa da titre 1 hafta içinde 8 kat (1/160) artmıştı. Epidemiyolojik öykü ve klinik bulgularıyla hastaya ampirik olarak tedavi başlanmış ve erken klinik düzelmeye saptanmıştı.

Bu olgunun gösterdiği gibi daha çok orofaringeal tularemi olgularının görüldüğü ülkemizde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerinde hasta öyküsü hayvan teması açısından ayrıntılı olarak alınmalı, özellikle lenfadenopati varlığında ayırıcı tanıda glandüler veya ülsiroglandüler tularemi tanıları unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Lindquist D, Chu C M, Probert SW. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press, 2007: 815-34.
2. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 2590-602.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia - Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(27): 744-8.
4. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547-51. [CrossRef]
5. Kılıç S. Francisella tularensis ve Türkiye'de tularemi epidemiyolojisine genel bir bakış. *Flora*. 2010; 15(1): 37-58.
6. Sahin M, Atabay HI, Bicakci Z, Unver A, Otlı S. Outbreaks of tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci*. 2007; 53(1-2): 37-42.
7. Sjostedt A. Francisella. In: Brenner DJ, Kreig NR, Staley JT, Garrity GM, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Volume 2. 2nd ed. New York: Springer, 2004: 200-10.
8. Hayes EB. Tularemia. In: Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE, eds. *Tickborne Infectious Diseases of Humans*. Washington, DC: ASM Press, 2005: 207-17. [CrossRef]
9. Ulu-Kilic A, Gulen G, Sezen F, Kilic S, Sencan I. Tularemia in central Anatolia. *Infection*. 2013; 41(2): 391-9. [CrossRef]
10. Kader Ç, Balci M, Okur A, Yılmaz N, Erbay A. Ülsiroglandüler tularemi: olgu sunumu. *Klimik Derg*. 2012; 25(1): 31-4. [CrossRef]
11. Meriç M, Sayan M, Willke A, Gedikoğlu S. Su kaynaklı küçük bir tularemi salgını. *Mikrobiyol Bül*. 2008; 42(1): 49-59.
12. Barut S, Cetin I. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): 745-8. [CrossRef]
13. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. *Yonsei Med J*. 2009; 50(1): 50-4. [CrossRef]
14. 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(3): 265-9. [CrossRef]
15. Yeşilyurt M, Kılıç S, Çağaşar Ö, Çelebi B, Gül S. Yozgat ilinde kene kaynaklı iki tularemi olgusu. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(4): 746-54.

16. Versage JL, Severin DD, Chu MC, Petersen JM. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(12): 5492-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Çelebi G, Baruönü F, Ayođlu F, *et al.* Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis.* 2006; 59(4): 229-34.