

Artropod ısırması sonrası ortaya çıkan bir Ülseroglandüler Tularemi Olgusu

A Case of Arthropod-Borne Ulceroglandular Tularemia

Esra Kazak, Hicran Akın, Safiye Helvacı

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Ülkemizde izlenen tularemi olgularının çoğu, kontamine su ve gıdaların alımı sırasında, bakterinin oral mukozadan girmesiyle bulaşan orofaringeal formda izlenmektedir. Ülseroglandüler formu ise artropod kaynaklı veya infekte hayvan veya hayvan ürünleriyle temas sonucu ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde artropod kaynaklı tularemi olguları nadirdir. Bu yazımızda, Bursa ilinde artropod teması sonucu gelişen bir ülseroglandüler tularemi olgusu sunulmaktadır. *Klimik Dergisi 2013; 26(3): 126-9.*

Anahtar Sözcükler: Tularemi, artropodlar.

Abstract

In Turkey, most of tularemia cases are in oropharyngeal form because the main routes of transmission are waterborne and contaminated food ingestion. On the other hand, ulceroglandular form is generally observed as a result of contact with infected animals and animal products. Arthropod-borne tularemia is very rare in Turkey. In this study, we present an arthropod-borne ulceroglandular tularemia case in Bursa province. *Klimik Dergisi 2013; 26(3): 126-9.*

Key Words: Tularemia, arthropods.

Giriş

Tularemi, Gram-negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu, kuzey yarıkürede görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın klinik formu bakterinin virülansına, giriş yoluna ve kişinin immün durumuna göre değişmektedir. Etken, infekte hayvanlarla doğrudan temas, kontamine su veya gıdaların alınması, artropodların (kene, sivrisinek gibi) ısırması veya infekte toz ya da aerosollerin solunması yoluyla insanlara bulaşır. Giriş yollarına göre hastalık altı farklı klinik formda görülebilir: ülseroglandüler, glandüler, pnömonik, tifoid, orofaringeal ve oküloglandüler form (1). Ülkemizde enfeksiyon daha çok orofaringeal formda seyrederken, son zamanlarda artropod ısırmasına bağlı ülseroglandüler formda iki olgu bildirilmiştir (2). Biz de yazımızda ülkemizde nadir görülen, artropod ısırması sonucu gelişen bir ülseroglandüler tularemi olgusu sunuyoruz.

Olgu

Bursa'da yaşayan 29 yaşında erkek hasta, 2011 Ekim ayı içinde, 3 haftadır devam eden yüksek ateş, halsizlik, sol koltuk altında şişlik ve karın ön yüzde yara şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Uludağ eteklerinde, eğitim

için bulunduğu bir tesiste, karın cildinden bir artropod tarafından ısırılma öyküsü olan hastanın, ısırılmadan bir gün sonra halsizlik, iki gün sonra yüksek ateş şikayeti başlamıştı. Beşinci gün, ısırılan bölgede hafif bir kızarıklık, sonrasında 3 cm'lik ortası krutlu lezyon oluşmuştu. Bu şikayetleri nedeniyle farklı hekimlerce önerilen sefiksime ve oral amoksisilin-klavulanat tedavilerine rağmen ateş yüksekliğinin devam etmiş ve sol koltuk altında şişlik gelişmişti. Polikliniğimizde ilk fizik muayenesinde genel durumu iyi, koopere, oryante ve halsiz görünümde olan hastanın vücut sıcaklığı 37.5°C, nabız 92/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg idi. Sol aksiller bölgenin alt kısmında, 6x6 cm boyutunda sert, flüktüasyon vermeyen, ağrısız lenfadenopati (LAP) (Resim 1); ısırılan bölge olan karın ön yüzde, umbilikusun 5 cm solunda, yaklaşık 3 cm'lik, ortası indürasyon gösteren lezyon vardı (Resim 2). Lökosit 9500/mm³ (%63.5 nötrofil, %22.5 lenfosit), hemoglobin 13.1 gr/dl, trombosit 301 000/mm³, üre 25 mg/dl, kreatinin 0.7 mg/dl, kreatin kinaz 461 İÜ/lt, laktat dehidrogenaz 201 İÜ/lt, aspartat aminotransferaz 14 İÜ/lt, alanin aminotransferaz 18 İÜ/lt, eritrosit sedimentasyon hızı 31 mm/saat, C-reaktif protein 3.94 mg/dl olarak saptandı.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Esra Kazak, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel./Phone: +90 224 295 41 23 Faks/Fax: +90 224 295 00 19 E-posta/E-mail: eskzk@yahoo.com.tr
(Geliş / Received: 2 Haziran / June 2012; Kabul / Accepted: 21 Şubat / February 2013)

DOI: 10.5152/kd.2013.36





Resim 1. Sol aksiller bölgenin alt kısmında sert, flüktüasyon vermeyen, ağrısız lenfadenopati.



Resim 2. Karın ön yüzünde ortası indürasyon gösteren lezyon.

Kırsal kesimde göremediği bir artropod tarafından ısırılma öyküsü, fizik muayenede eskar ve LAP bulgularının olması nedeniyle, artropod kaynaklı riketsiyoz ve tularemi gibi hastalıklar düşünülerek, hastaya ampirik olarak 2x100 mg oral doksisisiklin başlandı. İstlenen tularemi aglütinasyonu ilk başvuruda 1/20'de pozitif, 6 gün sonra tekrarlandığında 1/160'da pozitif olarak sonuçlandı. Tularemi bakteriyostatik bir ajan olan doksisisiklin tedavisiyle relaps oranlarının yüksek olması ve kinolonların streptomisine göre kullanım kolaylığı da dikkate alınarak, tedaviye 2x500 mg oral siprofloksasin eklendi. Doksisisiklin tedavisinin dördüncü, siprofloksasin tedavisinin birinci gününde ateşi gerilemeye başlayan hastanın, bu tedavisinin 10.; siprofloksasin tedavisinin altıncı günündeki poliklinik kontrolünde sol aksiller lenf gangliyonunda belirgin küçülme ve karın ön yüzdeki lezyonda gerileme mevcut olmakla birlikte, bulguların devam etmesi nedeniyle doksisisiklin tedavisi 20 güne, siprofloksasin tedavisi 16 güne uzatılarak kesildi. Tedavinin kesilmesinden bir ay sonraki kontrolde LAP kaybolmuş, lezyonsa tamamen gerilemişti. Altı ay sonraki kontroldeyse herhangi bir rekürans saptanmadı.

İrdeleme

Tularemi, esas olarak kemiricilerde izlenen, ancak zaman zaman insanlara da bulaşarak, farklı klinik tablolara yol açan zoonotik bir hastalıktır (1). Kuzey yarıküredeki çeşitli ülkelerde görülen tularemi, ülkemizde suyla ilişkilendirilen salgınlara yol açması, dünya genelindeyse biyolojik silah olma özelliğiyle gündemdedir (3,4).

F. tularensis subsp. *holarctica* biovar II, ülkemizin de içinde bulunduğu Avrasya olarak nitelendirilen bölgede en sık tespit edilmiş izolatıdır (5). Ülkemizdeki olgularda tespit edilen izolatlar da *F. tularensis* subsp. *holarctica* biovar II olup, Gürçan ve arkadaşları (6)'nın çalışmasında Bulgaristan'daki epidemide tespit edilen izolatlarla Türkiye'de 2005 ve 2006 yıllarında görülen epidemilerdeki izolatların benzer olduğu gösterilmiştir.

F. tularensis vektörlerin ısırması, infekte hayvan veya çikartılarıyla temas sonucu, infekte su ve gıdaların sindirim sistemi yoluyla alınması veya infekte aerosollerin solunmasıyla insana bulaşır. Vektörler arasında özellikle keneler ve sinekler, bakterinin vahşi hayvanlar arasında taşınmasıyla, bunlardan da evcil hayvanlara ve insana geçerek, ülseroglandüler formda hastalığın ortaya çıkmasından sorumludur. Rezervuar ve vektörler, bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. Orta Avrupa'da keneler, Amerika'da bazı bölgelerde sinekler, bazı alanlarda keneler ana vektörlerdir. Kuzey Avrupa'da ve Rusya'da hem kene, hem sivrisinekler vektör işlevi görür (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da *Dermacentor* (köpek keneleri)'nin aracı olduğu, bunun yanı sıra *Ixodes* cinsi kenelerin tulareminin yayılmasında rol oynadığı gösterilmiştir (4). Avrupa'da İspanya, İsveç, Finlandiya gibi ülkelerde daha çok sivrisineklerin vektör olduğu ülseroglandüler formda tularemi epidemileri izlenmektedir (1,7). Bütün bunların yanı sıra farklı yayınlarda farklı artropodlarla, örneğin örümcek ısırığı sonucu ortaya çıkan bir tularemi olgusu bildirilmiştir (8).

Türkiye'de önceleri daha çok Marmara ve Karadeniz Bölgesi'ndeki yerleşim yerlerinde tularemi olguları görülmekteyken, son yıllarda farklı illerden de epidemik ve sporadik olgular bildirilmiştir (9-11). Ülkemizde Kosova ve Bulgaristan'da olduğu gibi orofaringeal formda olgular daha sık izlenmektedir. Hastalık daha ziyade infekte hayvan doku ve çikartıları, kontamine gıda ve suların alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nitekim Leblebicioğlu ve arkadaşları (11)'nin çalışmasında, salgın sırasında ortak kullanılan su kaynağında polimeraz zincir reaksiyonuyla *F. tularensis* varlığı gösterilmiştir. Akalın ve arkadaşları (3)'na göre, hastalık infekte kemirgen ve yabani tavşanlarla kontamine sular aracılığıyla yayılmaktadır. Kosova epidemisinde *F. tularensis* antijen pozitifliği saptanan kemirgen cinslerinin ülkemizde de bulunması, Bursa epidemisinde epidemi öncesi tarla farelerindeki artış, bu hipotezi desteklemektedir. Uludağ Üniversitesi'nde 10 yıl içinde takip edilen 205 olgunun irdelendiği bir çalışmada, vakaların %85'inin orofaringeal formla başvurduğu, iki hastada ülseroglandüler form izlendiği belirtilmiştir (12). Ülseroglandüler formla başvuran hastaların ellerinde dermatit saptanmış olup, kontamine su teması öyküsü mevcuttu (3,10,12). İspanya'da bir nehir boyunca, sahil kesiminde kerevit avlayanlarda temas sonucu ortaya çıkan, daha çok el parmaklarında lezyonların görüldüğü ülseroglandüler tularemi olguları bildirilmiştir (13).

Türkiye’de ilk defa 2011 yılında Yeşilyurt ve arkadaşları (2) tarafından doğrulanmış kene kaynaklı iki ülseroglandüler tularemi olgusu yayımlanmıştır. Bu olgulardan birindeki kene saptanarak, *Derma-centor* spp. olarak tanımlanmıştır. *F. tularensis*’in yayılmasında rol oynayan kenelerden *Derma-centor marginatus*, *I. ricinus*, *Hyalomma punctata* türlerinin ülkemizde yaygın bir şekilde izlenmesi, ülseroglandüler formun da ülkemizde görülebileceğini ve iklim değişiklikleriyle birlikte tularemi olgu sayılarında artışa neden olabileceği görüşünü desteklemektedir (3).

Tularemide klinik tablo etkenin giriş yolunun yanı sıra bakterinin virülansına, giriş yoluna, sistemik yayılım olup olmadığının ve konağın immün durumuna göre değişmektedir. Asemptomatik şekilden akut sepsis ve ölüme kadar giden geniş bir klinik spektrum gösterebilir (1). Ülseroglandüler formda primer lezyon bakterinin girdiği bölgede ortaya çıkar. Lezyon etkenin girişinden ortalama 3-5 gün sonra (1-10 gün arasında) küçük papül şeklinde başlar, birkaç gün içinde çevresinde inflamasyon alanıyla püstüle, daha sonra nekroza uğrayarak, kenarları ciltten kabarık, siyah kabuklu bir ülser (eskar) dönüşür. Bu lezyon sıklıkla ağrısız olup, fizik muayenede tesadüfen saptanır. Bu nedenle hastalarda başlangıç yakınması, lezyonun drene olduğu lenf gangliyonunda ortaya çıkan ağrı ve şişliktir. Lenf gangliyonu tutulumu cilt lezyonundan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Ülser lezyon yaklaşık 1 cm’lik kırmızı, parlak skarla iyileşir (3,4). Ülserin lokalizasyonu, etkenin hangi yolla edinildiği konusunda fikir verebilir. Infekte hayvanla veya çıkartılarına temasla ortaya çıkan ülseroglandüler tularemide ülser daha çok el ve ön kolda izlenirken, kene gibi artropod temasıyla edinilen tularemide lezyon daha çok gövde, perine, alt ekstremitte, baş ve boyunda görülür (1,4). Olgumuzda lezyon karın ön yüzde, umbilikusun solunda, ısırılma yerinde ortaya çıkmış, bu bölgede 5 gün içinde ağrısız, kabuklu eskar oluşmuş ve takiben lezyonun drene olduğu sol aksiller bölgedeki lenf gangliyonunda sert, flüktüasyon vermeyen LAP gelişmiştir (14). Ancak ısırma anında hastanın hafif bir acı hissettiğini belirtmesi ve vücudunda, ısırma bölgesinde herhangi bir kene tutunduğunu görmemesi, kene dışında sivrisinek, örümcek gibi bir artropod tarafından ısırılmış olma olasılığını da düşündürmektedir.

Tularemi tanısı genellikle serolojik testlerle konulur (1). Antikorlar, temastan 2-3 hafta sonra oluşmaya başlar ve 5. haftada en yüksek seviyeye ulaşır. Dolayısıyla ilk 3 haftada seroloji hastaların %30’unda negatif olabilir (15). Kesin tanı etkenin lenf gangliyonundan, yara, kan, balgam, plevral sıvıdan izole edilmesiyle konulsa da, mikroorganizmanın virülansının yüksek olması nedeniyle gerekli güvenlik önlemlerinin alınmadığı koşullarda kültür önerilmemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı’nca 2011’de yayımlanan *Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi*’nde belirtildiği üzere, tularemiyle uyumlu şüpheli olguda klinik örneklerden *F. tularensis* izolasyonu ve/veya en az 10 gün arayla tekrarlanan serolojik incelemede antikor titresinde dört kat ve üzerinde artışla klinik tanı doğrulanmaktadır (16). Olgumuzda da serolojik pozitiflikle tularemi tanısı konulmuştur. Akut ve konvalesan serum örnekleri arasında serokonversiyon (sırasıyla 1/20 ve 1/160), antikor varlığı saptanmıştır.

Tularemi tedavisinde genellikle streptomisin veya gentamisin olmak üzere aminoglikozidler, tetrasiklin, kloramfenikol tedavilerinin yanı sıra, kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır (1,9,17). Son yıllarda kinolonların, özellikle siprofloksasinin başarılı bir şekilde kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır (1,18-20). Kinolonlar bakterisiddir, aminoglikozidlere göre daha az toksiktir ve kullanımı daha kolaydır. Ancak literatürde yayımlanan, kinolon kullanılan olguların çoğunda etken *F. tularensis* subsp. *holarctica*’dır ve bu olgularda genellikle siprofloksasin tercih edilmiştir (19). Ülkemizde Meriç ve arkadaşları (20)’nın 145 orofaringeal tularemi olgusunu içeren çalışmalarında, tetrasiklin alan grupta tedavi başarısızlığı daha yüksek saptanmışken, kinolon tedavisinin aminoglikozid tedavisi kadar başarılı bulunduğu bildirilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı *Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi*’nde siprofloksasin alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Ağır seyreden olgularda kombinasyon tedavisi önerilmiştir. Aynı rehberde tedavi süresi bakteriyostatik ilaçlarla 14-21 gün, bakterisid ilaçlarla 10-14 gün olarak belirtilmiştir (16). Hepburn ve Simpson (18) çalışmalarında tularemi tedavisiyle ilişkili yayınların daha ziyade gözlemsel çalışmalara ve kişisel deneyimlere dayalı bildiriler olduğunu belirterek, optimal tedavi seçeneklerini belirlemenin zor olduğunu, bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır. Bizim olgumuzda ilk başvuruda artropod aracılı enfeksiyonlar açısından doksisisiklin başlanmış, daha sonra tularemiyle uyumlu laboratuvar verisi sonucunda, bu tedavinin yanına oral siprofloksasin eklenmiştir. Hastada doksisisiklinle yüksek relaps oranı olması, aminoglikozidlere göre kullanım kolaylığı ve yan etki açısından avantajı nedeniyle kinolon kullanılmıştır (1). Bunların yanı sıra bakterinin hücre içi yerleşim göstermesi nedeniyle kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Tedavinin 10. gününde ateş gerilemiş, LAP küçülmeye başlamış, tedavinin kesilmesinden bir ay sonraki kontroldeyse LAP’ın tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.

2005 yılında C grubu bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınan tularemiye bağlı küçük çaplı epidemiler ülkemizde görülmektedir (16). Olgumuz, Bursa ilinde artropod temasına bağlı olarak gelişen ilk olgu olması nedeniyle önemlidir. Genellikle ülkemizde kontamine, klorlanmamış içme suyu veya kaynak suyu tüketimiyle ilişkili olan tularemi olguları görülmektedir (12). Ancak küresel ısınmayla değişen artropod davranışları ve *F. tularensis*’in yayılımında aracılık eden kene türlerinin ülkemizde de bulunduğu göz önüne alınırsa artropod teması sonucu da tularemi olgularının görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Penn RL, Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2927-37. [CrossRef]
2. Yeşilyurt M, Kılıç S, Çağışar Ö, Çelebi B, Gül S. Yozgat ilinde kene kaynaklı iki tularemi olgusu. *Mikrobiyol Bü.* 2011; 45(4): 746-54.
3. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547-51. [CrossRef]

4. Hepburn MJ, Friedlander AM, Dembek ZF. Tularemia. In: Dembek ZF, ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Biological Warfare*. Rev. ed. Washington, DC: Borden Institute, 2007:167-84.
5. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(4): 631-46. [\[CrossRef\]](#)
6. Gürcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagöl C, Kantardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of Francisella tularensis. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61(3): 223-5.
7. Christenson B. An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1984; 16(3): 285-90. [\[CrossRef\]](#)
8. Rowland MD, Griffiths DW. The spider as a possible source of tularemia [Letter]. *JAMA*. 1988; 260(1): 33. [\[CrossRef\]](#)
9. Helvacı S. Tularemi. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 990-5.
10. Barut S, Çetin İ. 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. [\[CrossRef\]](#)
11. Leblebicioğlu H, Esen Ş, 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(3): 271-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Anda P, Segura del Pozo J, Díaz García JM, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(Suppl. 3): 575-82. [\[CrossRef\]](#)
14. Arı Z. Abdomen. In: Akkın SM, Marur T, çev. ed. (Schumcher GH, Aumüller G, eds.) *Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi*. İstanbul: Deomed, 2010: 220-72.
15. Jacobs RF, Schutze GE. Tularemia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill, 2008: 976-80.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No. 799, 2011.
17. Çelebi G, Baruönü F, Ayoğlu 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.
18. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6(2): 231-40. [\[CrossRef\]](#)
19. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1105: 378-404. [\[CrossRef\]](#)
20. Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008; 116(1): 66-73. [\[CrossRef\]](#)