

Nekrotizan Lenfadenit Tanısı Alan Bir Ülseroglandüler Tularemi Olgusu

Şener Barut¹, Necla Eren-Tülek², Doğan Köseoğlu³, İdris Şahin⁴

Özet: Tularemi, ülkemizde özellikle son yıllarda giderek artan sıklıkta görülen zoonotik bir hastalıktır. 31 yaşında, kırsal kesimde oturan kadın hastanın ateş, titreme ve koltukaltında şişlik yakınması olmuş ve tanısız aksiller lenfadenektomi yapılmıştı. Patolojik incelemede nekrotizan lenfadenit görülmesi üzerine tularemi düşünülerek refere edilmişti. Hastada klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda ülseroglandüler tularemi tanısı konuldu. Burada sunduğumuz olgu, Tokat bölgesinden bildirilen ilk olgudur. Ateş ve lenfadenopati ile başvuran hastalarda tularemi ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve gerekli özgül tanı testleri yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Ülseroglandüler tularemi, nekrotizan lenfadenit.

Summary: A case of ulceroglandular tularemia with a pathologic diagnosis of necrotizing lymphadenitis. Tularemia, a zoonotic disease, has been increasingly diagnosed in Turkey during recent years. A 31 years old woman, living in rural area, who had undergone a diagnostic axillary lymphadenectomy due to fever, chills and swelling in axillar region was evaluated with a pathologic diagnosis of necrotizing lymphadenitis. Clinical and laboratory investigation revealed ulceroglandular tularemia. The present case was the first case reported from Tokat region. The possibility of tularemia should be considered in patients presented with lymphadenopathy and specific diagnostic tests should be done.

Key Words: Ulceroglandular tularemia, necrotizing lymphadenitis.

Giriş

Tularemi, Gram-negatif aerop bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu ateş ve lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1912'de Amerika'nın Tulare kentinde sincaplardan izole edilmiştir (1,2). Hastalık fare, sincap, tavşan, kunduz gibi kemiricilerden insanlara bulaşan bir zoonozdur. Kene ve sinekler hastalık etkeninin insanlara taşınmasına neden olabilir (3,4). Bu yüzden yaz aylarında kenelerin ısırmasına bağlı salgınlar görülürken, kış aylarında genellikle hayvanlarla direkt temasa veya kontamine suların kullanımına bağlı salgınlar oluşmaktadır. *F. tularensis*'in dört alt türü vardır; ancak bunlardan ikisi klinik ve epidemiyolojik olarak önemlidir. Genellikle Kuzey Amerika'da görülen, daha çok kene ile ilişkili hastalığa yol açan ve daha ağır hastalık tablosu oluşturan tip *F. tularensis* subsp. *tularensis*'tir. Avrupa ve Asya'da daha çok av hayvanlarına temas ile veya kontamine su kaynaklı epidemilere yol açan ve diğer tipe göre daha hafif hastalık tablosuna neden olan tip ise *F. tularensis* subsp. *holarctica*'dir (3-5).

Altı farklı klinik tablosu olan hastalığın en sık ülseroglandüler, glandüler ve orofaringeal formları görülür. Ülkemizde daha çok orofaringeal tutulumla karakterize salgınlar görülmüştür; ancak 1936 yılında Trakya ve 1953 yılında Antalya

salgınlarında orofaringeal tutulumun yanında ülseroglandüler tutulumun da görüldüğüne dair bilgi vardır (1,2,5,6).

Bu yazıda Tokat bölgesinden, önce tanı konamadığı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılmış bir hastada saptadığımız bir ülseroglandüler tularemi olgusunu sunuyoruz. Olgumuz Tokat'tan bildirilen ilk tularemi olgusudur.

Olgu

Tokat merkeze bağlı bir köyde oturan 31 yaşındaki ev hanımı hastanın üç hafta önce üşüme, titreme ve ateş şikayetleri başladıktan sonra dört-beş gün içinde sağ koltuk altında üzerinde kızarıklık olmayan ağrılı bir şişlik ortaya çıktığı; boğaz ağrısı, öksürük ve yutma güçlüğü olmadığı; birkaç gün sonra sağ kol iç yan yüzünde, dirsek eklemi ile aksilla arasında daha küçük yeni bir şişlik oluştuğu ve ateşinin beş gün sürdüğü öğrenildi. Koltuk altındaki şişme nedeniyle ikinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastaya, şikayetlerinin başlangıcından 10 gün sonra tanısız aksiller lenfadenektomi yapılmış ve operasyon sonrası yedi gün süreyle siprofloksasin tablet 2x750 mg verilmişti. Hasta kliniğimize patoloji raporuyla birlikte başvurduğunda beş gündür antibiyotik almıyordu. Antibiyotik tedavisiyle sağ kolundaki lezyonun büyüklüğünde herhangi bir değişim olmadığını söylüyordu. Ayrıntılı çevre ve aile sorgulaması yapıldığında, eşi ve diğer bazı aile bireylerinin aynı dönemlerde ateşli bir hastalık geçirdikleri, bunların çoğunda boyunda şişlik geliştiği öğrenildi. Hasta ve ailesi, tarımla ve büyükbaş hayvan yetiştiriciliği ile uğraşıyordu. Hem köyün şebeke suyunu hem de oturdukları eve yakın bir kaynak suyunu kullanıyorlardı. Kene ısırığı öyküsü yoktu.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın ateşi yoktu. Hastanın boğazı hiperemik, sağ koltuk altında insizyon yeri kapalı ve temizdi. Sağ kol iç yan yüzünde aksilladan 5-6

- (1) Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat
- (2) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun
- (3) Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tokat
- (4) Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat



Resim 1. Üls eroglandular tularemi olgusunun aksiller lenfadenektomi insizyon yeri ve sağ kolda oluşan epitrokle ar lenfadenopati görülüyor.



Resim 2. Sağ el ikinci parmakta iyileşmekte olan ülsere lezyon.

cm aşağıda deriden kabarık ve lenfadenopatiji (LAP) düşündüren, hassas, üzerinde kızarıklık veya ısı artışı olmayan 2x2 cm boyutlarında nodül vardı, nodülde flüktüasyon yoktu (Resim 1). Laboratuvar incelemesinde kan lökosit sayısı 8400/mm³ (%62'si parçalı çekirdekli lökosit), hemoglobin 13.3 mg/dl, trombosit 433 000 (140 000-400 000/mm³), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 37 mm/saat, C-reaktif protein

(CRP) 10.2 mg/lt (0-5 mg/lt) idi. Kan şekeri, böbrek fonksiyonları, bilirübin, kreatin kinaz ve laktik dehidrogenaz seviyeleri normal; ancak alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesi 72 IU/ml saptandı.

Patolojik inceleme için çıkarılan doku örneğinde makroskopik olarak çok sayıda lenf nodu bulunduğu bildiriliyordu. Mikroskopik incelemede normal lenf düğümü alanları sınırlı olarak izleniyor ve bu alanlarda belirgin germinal merkez formasyonu gösteren çok sayıda lenfoid folikül formasyonu ile karakterli lenfoid hiperplazi dikkati çekiyordu. Diğer alanlarda nekrotizan lenfadenit ile uyumlu şekilde içinde yoğun polimorf nüveli lökosit (PNL) infiltrasyonu gösteren yaygın nekroz odakları vardı. Nekrozların çevresinde PNL yanında yoğun plazma hücreleri, histiyositler ve eozinofil lökositler gözlemlendi. Kazeifikasyon nekrozu veya granülom oluşumuna ait bulgu yoktu. Perikapsüller adipöz doku alanlarına da mikst karakterde inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu dikkati çekmekteydi.

Hastaya tularemi ön tanısıyla 1x1 gr/gün streptomisin başlandı ve serum örneği tularemi yönünden serolojik araştırması yapılmak üzere ülkeye için referans laboratuvarı olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na gönderildi. Mikroaglutinasyon test sonucu 1/640 dilüsyonda pozitif olarak geldi.

Bir hafta sonra kontrole gelen hastanın sağ el ikinci parmak proksimal kısmında daha önce fark edilmeyen 0.7 cm çapında, sınırları düzenli olmayan ve mikroorganizma

giriş yeri olabilecek, eritemli makülopapüler bir lezyon saptandı (Resim 2). Aynı ekstremitede daha önce saptanan epitrokle ar lenfadenopatide bir değişme yoktu. Kan lökosit sayısı, hemoglobin yine normal sınırlar içindeydi. Trombosit sayısı, CRP ve ALT normal seviyeye inmiş; ESH 28 mm/saate gerilemişti. Hastanın 14. günde yapılan kontrolünde lenfadenopati 1.5 cm'ye gerilemişti ve sağ el ikinci parmakta lezyon de-

vam ediyordu. Hastaya üç gün daha, toplam 17 gün streptomisin tedavisi verildi. Hasta, tedavi bittikten dört hafta sonra kontrole geldi. Sağ eldeki papüler lezyon oldukça silikleşmiş, epitroklear LAP büyüklüğü 0.5 cm'ye inmişti. CRP, RF ve ESH düzeyi normaldi. Hastalık belirtilerinin başlangıcından yaklaşık üç ay sonra (tedavi bitiminden yedi hafta sonra) eldeki lezyon ve epitroklear LAP tamamen düzeldi.

İrdeleme

Tularemi sadece Kuzey Yarımküre'de ve en sık İskandinav, Kuzey Amerika, Japonya ve Rusya'da görülen bir hastalıktır. Ancak son yıllarda Yugoslavya, İspanya, Kosova, İsviçre ve ülkemizden de tularemiye bağlı salgınlar bildirilmiş ve bu hastalığın önceden bilinenden daha geniş bir coğrafyaya yayıldığı görülmüştür (4). Yine son dönemlere kadar tularemi olgularının büyük bir kısmı ülseroglandüler tipteyken, 1988'den itibaren ülkemiz de dahil olmak üzere Asya ve Avrupa'da bildirilen su ve kontamine gıda kaynaklı salgınlarda olguların büyük kısmını orofaringeal form oluşturmaktadır (7,8). Kosova'da savaş sonrası birkaç yıl devam eden orofaringeal tularemi salgını yaşanmıştır. Bunun nedeni savaş döneminde terk edilen yerleşim birimlerinde artan kemirgenlerin su kaynakları ve gıdaları kontamine etmeleri ve savaş sonrası altyapı ve sanitasyonu bozulmuş bu yerleşim birimlerine dönenlerin kontamine su ve gıdalar yoluyla mikroorganizmayı almalarıdır (9).

F. tularensis hayvan karkaslarında ve suda haftalarca canlılığını sürdürebilen bir bakteridir. Bu yüzden infekte hayvanları kesme, yüzmeye veya bu hayvanlara uygulanan herhangi bir işlem sırasındaki temaslar, kontamine su ve gıdaları tüketmek önemli bulaş yollarıdır (2). Bunun yanında hayvanlarla direkt temas olmadan çiftçilere toz yoluyla bakterinin bulaştığı pnömonik tularemi olguları bildirilmiştir (10).

Türkiye'de şimdiye kadar yedi tularemi salgını görülmüştür. Bunlardan özellikle 1988'de Bursa'da görülen salgın ve sonrasında oluşan bütün salgınlarda (1998, 2001 ve 2004 yıllarında) olgular hemen hemen tamamen orofaringeal formdadır (5,7). Ülseroglandüler ve glandüler form hiç izlenmemiştir. Yaklaşık olarak 150 kişiyi etkileyen 1936 Trakya salgınında ülseroglandüler form hastaların %9'unda görülmüş, 200 kişiyi etkileyen 1953 Antalya salgınında (sonbaharda olmuştur) %45 ile orofaringeal forma eşit oranda ülseroglandüler tularemi olgusu saptanmıştır (6). Yine son yıllarda ülkemizde tularemi olgularının arttığı ve birçok ilden bildirim yapıldığı gözlenmektedir. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre 2005 yılı ilk altı aylık döneminde ülkemizde 296 tularemi olgusu görülmüştür (11).

Bize başvuran bu ilk olgudan sonra hastanın ailesinde yedi kişinin orofaringeal tularemi ile uyumlu semptomları olduğu öğrenildi. Geç başvuran bu olguda ilk muayene esnasında eldeki eritemli papüler lezyon fark edilmedi. Lezyon ancak tularemi tanısı konduktan sonra yapılan ayrıntılı incelemede fark edildi. Hastadan tekrar anamnez alındığında, bu lezyonun daha önce ülserasyon gösterdiği ve iyileşme döneminde olduğu öğrenildi. Olgumuzun, hastalanan diğer aile bireylerinden farklı bir klinik form göstermesi dikkati çekiyordu.

Ülseroglandüler tularemi genellikle kene ısırması ve hayvan teması sonrası oluşur. Etkilenen lenf nodlarının drene olduğu vücut bölgelerinde bakterinin deriye giriş noktasında ön-

ce papüler bir lezyon oluşur ve bu lezyon daha sonra kenarları deriden kabarık bir ülsera dönüşür. Bu lezyonun iyileşmesi özellikle tedavi edilmeyen olgularda uzun sürebilir (3,8). Bizim olgumuzda etkilenen epitroklear ve aksiller lenf nodlarının bulunduğu kolda, bu lenf nodlarına drene olan distal bir bölgede (sağ el ikinci parmak üzerinde) papüler lezyonun varlığı, giriş yerinin burası olabileceğini düşündürmüştür. İyileşme döneminde olduğu için lezyon ülser formunda değildi; ancak hastanın ayrıntılı anamnezinde lezyonun daha önce ülserasyon gösterdiği belirlendi. Lezyon, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından üç ay sonra tamamen düzeldi. Hastalık kış mevsiminde oluştuğu için kene ısırma olasılığı yoktu. Hasta ayrıca kemirgenle temas tanımlamamakla birlikte, evinde ve çevresinde çok sayıda fare olduğunu bildiriyordu. Bu nedenle mikroorganizma geçişinin su, kirlenmiş gıda, toprak veya çamura temas ile olabileceği düşünüldü. Diğer olasılık da fare ısırığının fark edilmemiş olması olabilir.

Diğer önemli bir nokta ülseroglandüler veya glandüler tulareminin eğer bakteri giriş yerinde oluşan lezyon fark edilmezse kolayca tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı, tümör veya *Mycobacterium marinum* infeksiyonu ile karıştırılabileceğidir. Eğer bu olgular yanlışlıkla tularemi serolojisi çalışılmadan ekzizyonel lenf nodu biyopsisine gitmişse, patoloğun ve klinisyenin bu konuda dikkatli olması gerekir. Tularemi, nekrotizan lenfadenit veya granülatöz infeksiyon histolojisi gösterebilir. Granülom oluşumu varsa tüberküloz ile karışabilir (3). Nekrotizan lenfadenit histolojisi gözlendiğinde diğer tanılar yanında tularemi de akla gelmeli ve etkene yönelik tanı için gerekli mikrobiyolojik tetkikler mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç olarak, olgumuz Tokat bölgesinden bildirilen ilk tularemi olgusudur. Tularemi, beraberinde deri ülseri olan veya nonspesifik tedavi ile gerilemeyen lenfadenopatili olgularda ayrıca tanıda unutulmamalıdır. Ayrıca tularemi olgularında ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılması gerekliliği, eğer tanıda tularemi düşünülmezse tanı ve tedavinin gecikebileceği akılda tutulmalıdır.

Teşekkür

Tularemi mikroaglutinasyon testi ile olgumuzun kesin laboratuvar tanısının konmasını sağlayan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Çelebi G. Tularemi. <http://www.klimik.org.tr/home/tularemi.asp?cont=makale>
2. Gedikoğlu S. Pasteurella, Francisella, Bordetella. In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1658-67
3. Penn RL, Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2674-85
4. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 631-46
5. Helvaci S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 271-6
6. Karadenizli A, Gürcan Ş, Kolaylı F, Vahaboğlu H. Outbreak of tularemia in Gölcük, Turkey in 2005: report of 5 cases and over-

- view of the literature from Turkey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 712-6
7. Gürcan Ş, Otkun MT, Otkun M, Arıkan OK, Özer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004; 45: 17-22
 8. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 897-928
 9. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, *et al.* Tularemia outbreak investigation in Kosova: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 69-73
 10. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, *et al.* An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001; 345: 1601-6
 11. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Özel İstatistikler, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2005 Yılı Geri Bildirimi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2005 ([http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/2005 geribildirim/Tablo%2019%20%20Devam%202.htm](http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/2005%20geribildirim/Tablo%2019%20%20Devam%202.htm))