


Endemik Olmayan Bir Bölgede Tanısı Gecikmiş Tularemi: Üç Olgu Bildirisi

Delayed Diagnosis of Tularemia in a Nonendemic Area: A Report of Three Cases

Güliz Uyar-Güleç 

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Tularemi salgınlar ya da sporadik olgular şeklinde ortaya çıkan ve halk sağlığı için önemini yitirmeyen zoonotik hastalıklardan biridir. Klinik çeşitlilik göstermesi nedeniyle infeksiyöz ve infeksiyon dışı birçok hastalıkla karışabilmektedir. Özellikle endemik olmayan bölgelerde, ayırıcı tanıda akla gelmezse, invazif tetkikler ve gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir. Servikal lenfadenopati etyolojisi araştırılmak üzere infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğine sevk edilen ilk olguda, diğer testlerin negatif olmasına, izlemde gelişen erythema nodosum lezyonlarına ve epidemiyolojik öyküye dayanılarak tularemi düşünülmüş; tanı, serolojik olarak mikroaglutinasyon testiyle doğrulanmıştır. İkinci ve üçüncü olgularda ise serum örneği, tularemiyi düşündüren epidemiyolojik öykülerine dayanılarak, hastaların ilk başvurularında gönderilmiştir. Yine de hastaların yakınmalarının başlangıcıyla tularemi tanısı konması arasında yaklaşık üç ay geçmesi dikkat çekici bulunmuştur. *Klimik Dergisi 2019; 32(2): 206-9.*

Anahtar Sözcükler: Lenfadenopati, tularemi, *Francisella tularensis*.

Abstract

Tularemia is a zoonotic disease which emerges as epidemics or sporadic cases and maintains its importance for public health. It can be confused with infectious and non-infectious diseases because of its clinical diversity, and invasive tests and unnecessary treatments can be applied to patients, especially in nonendemic areas, if it was not considered in differential diagnosis. The first case was referred to the outpatient clinic of infectious diseases and clinical microbiology to investigate the etiology of cervical lymphadenopathy; tularemia was considered based on the negative results of other tests, development of erythema nodosum lesions on follow-up and epidemiological history, and her diagnosis was confirmed serologically by microagglutination test. Serum samples of the second and third cases were sent for tularemia testing on their first admissions based on their epidemiological history. It is remarkable that tularemia was diagnosed about three months after the onset of the symptoms. *Klimik Dergisi 2019; 32(2): 206-9.*

Key Words: Lymphadenopathy, tularemia, *Francisella tularensis*.

Giriş

Tularemi, fakültatif intraselüler Gram-negatif bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. *F. tularensis* 250 farklı hayvan türünü infekte edebilen bir patojendir. Kemirgenler ve yabani tavşan türleri tularemi için en önemli rezervuardır (1). Enfeksiyon, infekte hayvanlarla temas (sıklıkla tavşanlar), artropodlar (kene), kontamine su ve yiyecekler veya infekte aerosollerin inhalasyonu yoluyla oluşur (2). Tulareminin altı klinik formu tanımlanmıştır: glandüler, ülseroglandüler, oküloglandüler, orofaringeal, tifoidal ve

pnömonik (3). Ülkemizdeki olguların çoğu orofaringeal formda ortaya çıkmıştır. Bu formda en sık görülen komplikasyon lenf gangliyonu süpürasyonudur. Geç tanı konulan olguların yaklaşık %30-40'ında lenf gangliyonu süpürasyonu geliştiği gözlenmiştir. Tanı için, *F. tularensis*'e karşı oluşan antikorları saptamaya yönelik tüp aglutinasyon ve indirekt hemaglutinasyon testi gibi serolojik testler rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ELISA testi de tanıda kullanılabilir (4,5).

Klinik olarak başka hastalıklarla karışabilen bu hastalık sık görülmeyen bölgelerde akla gelmemekte, bu

ORCID iD of the author: G.U.G. 0000-0002-8565-1042

Cite this article as: Uyar-Güleç G. [Delayed diagnosis of tularemia in a nonendemic area: a report of three cases]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 206-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Güliz Uyar-Güleç, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

E-posta/E-mail: dr.gulizuyar@yahoo.com

(Geliş / Received: 3 Kasım / November 2018; Kabul / Accepted: 5 Mart / March 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.45

durum tanı ve tedavide gecikmeye yol açabilmektedir. Aydın ilinden daha önce bildirilen tularemi vakası yoktur. Bu yazıda İzmir ili Ödemiş ilçesi Hamamköy'de yaşayan ancak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve yakınmalarının başlamasından yaklaşık üç ay sonra tanı konulan üç olgunun literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlanmıştır.

Olgular

Olgu 1: Kırk yedi yaşında kadın hasta yaklaşık üç haftadır olan, boyunun sol yanında şişlik, sol kulakta ağrı, yutma güçlüğü, halsizlik, iştahsızlık, yüksek ateş yakınmalarıyla Ocak 2014'te ikinci basamak sağlık kuruluşunda bir Kulak Burun ve Boğaz (KBB) Hastalıkları Uzmanına başvurmuştu. Kan ve görüntüleme tetkikleri yapılan hastada ileri araştırma için yönlendirildiği Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ndeki fizik muayenesinde sol servikal bölgede 2x2 cm boyutlarında hassas kitle saptanmış; spiramisin, sefuroksim aksetil ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç verilmiş; bir hafta sonra ağız içinde yara oluşması ve boyundaki şişliğin devam etmesi üzerine tedavi oral amoksisilin-klavulanat 3x1 gr olarak değiştirilmişti. Boyun ultrasonografisi (US)'nde en büyüğü sol segment 2'de 30x17 mm boyutta ölçülen, düzgün sınırlı, santral milimetrik ekosu seçilen ve hiler kanlanma izlenen; diğerleri her iki tarafta segment 2-3-4 ve 5'te görülen, benzer özellikte hipoeoik, bazılarının kısa aksı 1 cm'nin altında olan çok sayıda lenfadenopati (LAP) saptanmıştı. Hasta ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldıktan sonra LAP etyolojisi araştırılmak üzere polikliniğimize sevk edilmişti.

Hastanın ilk değerlendirilmesinde halsizlik, sol servikal LAP ve ağızda aftöz lezyonu devam etmekteydi. Tonsilleri ve konjunktivaları olağan görünümdeydi; ateşi yoktu. Laboratuvar incelemeleri Tablo 1'de görülmektedir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda tespit edildi. Epstein-Barr virusu, sitomegalovirus ve HIV enfeksiyonu sifilis, toksoplazmoz ve bruselloza ilgili testleri negatif bulundu. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu benign sitoloji olarak bildirildi. Kontrol muayenesinde hastanın her iki bacak ön yüzünde ve avuç içlerinde ağrılı, eritemli nodüller geliştiği saptandı (Resim 1). Hasta ayrıntılı olarak sorgulandığında İzmir ili Ödemiş ilçesine bağlı Hamamköy'de yaşadığı, köyde benzer yakınmaları olan kişilerin olduğu öğrenildi. Hayvancılıkla uğraşan hastanın kuyu suyu kullandığı ve suyun klorlanmadığı öğrenildi. Serum örneği mikroaglutinasyon testi (MAT) için Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarı'na gönderildi. MAT sonucu 1/640 titrede pozitif olarak bildirilen hastaya Mart 2014'te streptomisin 1 gr/gün İM ve doksisisiklin 2x100 mg PO başlandı. Tedavisi 14 güne tamamlanan hastanın kontrolünde eritemli nodülleri ve ağız içindeki aftöz lezyonu kaybolmuştu. Kontrol boyun US'de halen sol submandibular lojda en büyüğü 26x12 mm boyutlarında birkaç adet nekrotik LAP mevcuttu. Hastanın sonraki takibinde ilçe devlet hastanesinde aynı tedaviyi bir kür daha aldığı öğrenildi.

Olgu 2: Olgu 1 ile aynı köyde yaşayan, 63 yaşında kadın hasta yaklaşık 3 aydır olan halsizlik, iştahsızlık, boyun sol tarafında ağrılı şişlikle Nisan 2014'te polikliniğimize başvur-



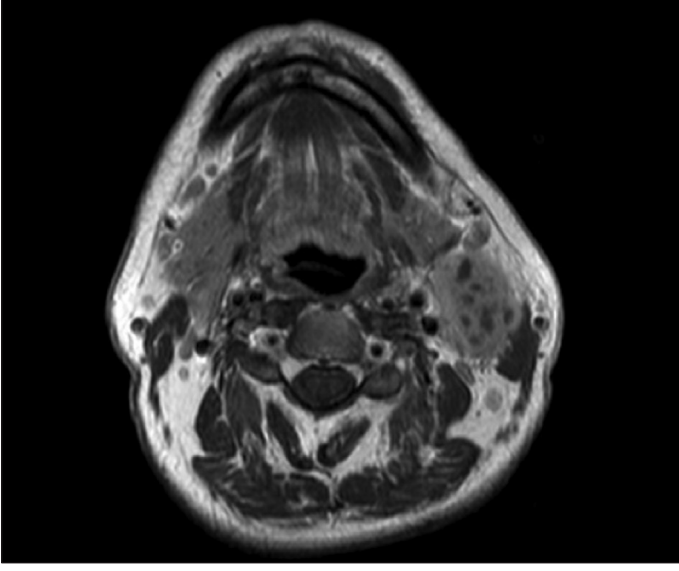
Resim 1. Olgu 1'in bacaklarındaki erythema nodosum lezyonları.

Tablo 1. Olguların Laboratuvar Bulguları

Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Lökosit (/mm ³)	9290 (%61.9 nötrofil)	10 670 (%78.5 nötrofil)	6640 (%61.8 nötrofil)
Hemoglobin (gr/dl)	10.5	11.2	17.8
Hematokrit (%)	32.8	34.7	53
Trombosit (/mm ³)	305 000	366 000	202 000
Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/saat)	56	98	2
C-reaktif protein (mg/Lt)	23.08	7.34	1.81

du. İzmir ilinde birçok kez sağlık kuruluşuna başvuran hasta tetkik edilmiş ve β-laktam grubu antibiyotikler kullanmıştı. Hayvancılıkla uğraşan hasta, su kaynağı olarak köyün kuyu suyunu kullanmakta olduğunu belirtti. Fizik muayenede sol servikalde 3x2 cm boyutlarında, ağrılı LAP saptandı. Tonsiller ve konjunktivalar olağan görünümdeydi. Boyun manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sol jugulodigastrik mesafede sternokleidomastoid kas iç yüzünde, submandibular alanda 20x32 mm boyutlarında solid tümöral lezyon saptanmıştı. Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarı'na MAT için serum örneği gönderildi ve hastaya streptomisin ve doksisisiklin başlandı. Laboratuvar incelemeleri Tablo 1'de görülmektedir. Kontrolde geldiğinde lenf ganglionunun kendiliğinden drene olduğu görüldü. MAT sonucu 1/640 titrede pozitif olarak bildirildi. Tedavisi 14 güne tamamlanan hasta kontrollerini ilçe devlet hastanesinde devam ettirmek istedi.

Olgu 3: Altmış altı yaşında erkek hasta, 5 ay önce başlayan ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, sol servikal bölgede şişlik yakınmalarıyla ikinci basamak sağlık kuruluşuna başvurmuş; adını bilmediği antibiyotikler kullanmış ve bunlardan fayda görmemişti. Yakınmalarının başlangıcından 3 ay sonra hastanemizin KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hasta görüntüleme yöntemleriyle araştırılmıştı. Vasküler zincir boyunca solda düzey 2A'da içerisinde kistik dejenerasyon alanları barındıran en geniş yerinde 3x2.5 cm boyutlara ula-



Resim 2. Olgu 3'e ait postkontrast aksiyal manyetik rezonans görüntülemesi kesiti.

şan heterojen görünümde, heterojen opaklaşan bir lezyon, düzey 3'te 1 cm kısa aksa sahip birkaç adet büyümüş lenf gangliyonu izlenmiş; bunun dışında vasküler zincir boyunca bilateral düzey 2'de irili ufaklı birkaç adet lenf gangliyonu görülmüştü (Resim 2). Nörojenik tümör veya LAP ayırıcı tanısı için yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi, tanısal olmayan sitoloji olarak sonuçlanmıştı. Bu süre boyunca amoksisilinklavulanat ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastaya yaklaşık 2 ay sonra eksizyonel biyopsi yapılmış ve patolojik incelemede nekrotizan granülomatöz lenfadenit saptanmıştı. Hasta Temmuz 2014'te bu sonuçla polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde Olgu 1 ve 2 ile aynı köyde yaşadığını, aynı su kaynağını kullandığını, hayvancılıkla uğraştığını belirtti. Fizik muayenede sol servikal insizyon skarı dışında özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemeleri Tablo 1'de görülmektedir. Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarı'na MAT için serum örneği gönderilerek hastaya streptomisin ve doksisisiklin başlandı. MAT sonucu 1/320 titrede pozitif olarak bildirildi. Kontrol muayenesinde yakınması olmadığını belirtti.

İrdeleme

Avrupa'da çoğu tularemi olgusu İsveç, Finlandiya ve Türkiye'den bildirilmiştir. Ülkemizde ise Marmara, Trakya, Orta Anadolu ve Batı Karadeniz Bölgesi'nden lokal salgınlar bildirilmiştir. Salgınlarda küresel ısınma ve iklim değişimleriyle tulareminin ortaya çıkışı arasındaki ilişki irdelenmiştir (6-8).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık orofaringeal formun görüldüğü ve su kaynaklı bulaşmanın en sık olduğu saptanmıştır. Bizim olgularımız da aynı köyde yaşamakta ve aynı su kaynağını kullanmaktaydı. Yine aynı çalışmada en sık başvuru yakınması büyümüş lenf gangliyonu, ateş ve boğaz ağrısı olarak belirlenmiştir. Bizim olgularımızda da başlangıçta ateş, boğaz ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları olduğu saptanmıştır (9).

KBB Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Aile Hekimliği Uzmanları pratikte servikal LAP ile sık karşılaşmaktadır. LAP etyolo-

jisinde lenfoma gibi maligniteler ve tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar yer aldığı için hastalar biyopsi gibi birtakım invazif işlemlere maruz kalabilmektedir. Ekstrapulmoner tüberkülozun en sık formu servikal lenfadenittir. Tularemiye bağlı lenfadenopatinin histopatolojik incelemesinde nekrotizan granülomatöz inflamasyon saptanması yanlış olarak tüberküloz tanısı konmasına ve tedavi verilmesine yol açabilmektedir (10). Üçüncü olgumuz da patolojik inceleme sonucuna dayanarak tüberküloz lenfadenit ön tanısıyla polikliniğimize yönlendirilmişti.

Tularemiye çeşitli deri lezyonları eşlik edebilir. Bunlar arasında erythema multiforme, erythema nodosum, Sweet sendromu ve ürtiker sayılabilir (11). Olgu 1'in ellerinde ve bacaklarında erythema nodosum lezyonları saptanmıştı. Bu döküntülerden sonra hasta geriye yönelik daha ayrıntılı irdelendiğinde ayırıcı tanıda tularemi düşünülmüştür.

Tularemiye lenf gangliyonlarının sıklıkla hipoekoik, yuvarlak şekilli, düzey 2 ve 3 kistik nekrozlu, kalsifikasyon içermeyen US bulguları gösterdiği saptanmıştır (12). Bu bulgular bizim hastalarımızın bulgularıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Üç olgumuzda da tanı için MAT kullanılmıştır. 1/320 ve üzerinde pozitiflikler saptanmıştır. Tanı için MAT'ın yanı sıra kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) da kullanılabilir. Ancak kültür için biyogüvenlik düzey 3 laboratuvarlara ihtiyaç vardır. MAT için maksimum antikor titreleri semptomların başlamasından 6 hafta sonra oluşur ve tedaviden 2-3 ay sonra düşer. Enfeksiyonun ilk 2 haftasında MAT titreleri düşük olabileceğinden erken evrelerde PZR kullanımı değerlendirilmelidir (13).

Tularemi tedavisi için florokinolonlar, tetrasiklinler ve aminoglikozidler gibi az sayıda antibiyotik kullanılabilir (5,14,15). Hastaneye yatış gerektiren şiddetli olgular için parenteral streptomisin veya gentamisin önerilmektedir. Bunlar bakterisid aktiviteye sahiptir ve düşük relaps oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (15). Hafif ve orta şiddetteki olgular için florokinolonlar ilk seçenektir. Çoğu veri siprofloksasinle ilişkili olmakla birlikte levofloksasin ve moksifloksasinin de tedavide başarılı kullanımına ait veriler mevcuttur (14). Tetrasiklinler, özellikle doksisisiklin güçlü bir alternatif olarak değerlendirilmelidir. Bakteriyostatik etkili olmasından dolayı tedavi en az iki hafta devam ettirilmelidir (5). Yayımlanmış olgularda veya olgu serilerinde tekli ya da kombine tedaviler kullanıldığı görülmektedir. Genellikle bir aminoglikozidin tetrasiklin ya da florokinolonla kombine edildiği bildirilmiştir (16,17). Ancak gecikmiş tanı, komplike olmuş ve klasik tedaviye yanıtız olgular için standard bir yaklaşım yoktur. Tedavi tipi ve süresi olgulara göre değişiklik gösterebilir (18). Bizim üç olgumuzda da semptomların başlamasıyla tanı konması arasındaki sürenin uzun olması nedeniyle streptomisin ve doksisisiklin kombinasyonu tercih edilmiştir. Tedaviler 14 gün süresince devam ettirilmiştir. Olgu 2'de lenf gangliyonu kendiliğinden drene olmuş, Olgu 3'te cerrahi olarak çıkarılmıştır. Olgu 1'de ise tedavi sonrası lenfadenopatiler tamamen kaybolmamış, klinik olarak ve görüntülemeyle takip edilmiştir. Hastaların yaşadığı köy ilimize bağlı olmadığı için salgın açısından inceleme ve önleme çalışmaları bağlı oldukları sağlık müdürlüğü tarafından yönetilmiştir.

Sonuç olarak, ülkemizde tularemi gerek sporadik vakalar şeklinde gerekse bazı bölgelerde endemik olarak görülen bir hastalıktır. Klinik bulguları çeşitli olabilen bu hastalığın radyolojik ve histopatolojik bulguları diğer infeksiyon hastalıklarıyla karışabilmektedir. Bu durum özellikle hastalığın nadir görüldüğü bölgelerde ayırıcı tanıda tulareminin ilk etapta akla gelmemesine yol açmaktadır. Bu açıdan hastanın epidemiyolojik öyküsünün iyi sorgulanması ve ülkemiz koşullarında tulareminin akılda tutulması gerekmektedir. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlarının yanı sıra özellikle KBB Hastalıkları, Aile Hekimliği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Radyoloji ve Tıbbi Patoloji Uzmanları, tanı, tedavi ve önleme sürecinin bir parçası olabilirler. Ayırıcı tanıda bu hastalığa yer verilmesini sağlamak ve böylelikle tanının gecikmesini önlemek için özellikle endemik bölgede çalışan hekimlere tularemiyle ilgili periyodik eğitimler verilmesi faydalı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Luque-Larena JJ, Mougeot F, Arroyo B, et al. Irruptive mammal host populations shape tularemia epidemiology. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006622. [CrossRef]
2. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany-a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 40. [CrossRef]
3. Nakamura K, Fujita H, Miura T, et al. A case of typhoidal tularemia in a male Japanese farmer. *Int J Infect Dis.* 2018; 71: 56-8. [CrossRef]
4. Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi.* Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011.
5. Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemi: Güncel tedavi seçeneklerine genel bir bakış. *Klimik Derg.* 2011; 24(1): 2-10. [CrossRef]
6. Gürcan Ş. Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J.* 2014; 31(1): 3-10. [CrossRef]
7. Balci E, Borlu A, Kilic AU, Demiraslan H, Oksuzkaya A, Doganay M. Tularemia outbreaks in Kayseri, Turkey: an evaluation of the effect of climate change and climate variability on tularemia outbreaks. *J Infect Public Health.* 2014; 7(2): 125-32. [CrossRef]
8. Janse I, Maas M, Rijks JM, et al. Environmental surveillance during an outbreak of tularaemia in hares, the Netherlands, 2015. *Euro Surveill.* 2017; 22(35). pii: 30607. [CrossRef]
9. Erdem H, Ozturk-Engin D, Yesilyurt M, et al. Evaluation of tularaemia courses: a multicentre study from Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(12): O1042-51.
10. Yıldırım S, Turhan V, Karadenizli A, et al. Tuberculosis or tularemia? A molecular study in cervical lymphadenitis. *Int J Infect Dis.* 2014; 18: 47-51. [CrossRef]
11. Coates SJ, Briggs B, Cordoro KM. Tularemia-induced erythema multiforme minor in an 11-year-old girl. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(4): 478-81. [CrossRef]
12. Doğan S, Ekinci A, Demiraslan H, et al. Ultrasonography and contrast-enhanced CT findings of tularemia in the neck. *Diagn Interv Radiol.* 2016; 22(5): 430-5. [CrossRef]
13. Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014; 37(2): 85-96. [CrossRef]
14. Caspar Y, Maurin M. Francisella tularensis susceptibility to antibiotics: A comprehensive review of the data obtained in vitro and in animal models. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 122. [CrossRef]
15. Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 40. [CrossRef]
16. Engin A, Altuntaş EE, Cankorkmaz L, et al. Sivas ilinde saptanan ilk tularemi salgını: 29 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2011; 24(1): 17-23. [CrossRef]
17. Rojas-Moreno C, Bhartee H, Vasudevan A, Adiga R, Salzer W. Tetracyclines for treatment of tularemia: a case series. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5 (9): ofy176. [CrossRef]
18. Alpay Y. Should the chronic form of tularemia be defined? Should the treatment of the chronic form be managed differently? *Medical Science and Discovery.* 2018; 5(3): 147-52. [CrossRef]