

Orofarengeal tularemi: Olgu sunumu

Oropharyngeal tularemia: a case report

Dr. Fikret Şahin, Dr. Rıza Önder Günaydın

Balıkesir Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye

Tularemi, gram negatif, aerobik kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Enfekte kemirgenlerin vücut sıvıları ve bunlarla enfekte olmuş besinlerin alımı ve enfekte böceklerin ısırıkları ile bulaşır. Bakterinin vücuda giriş yolu ve yerleşimine bağlı olarak ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, tifoidal ve pnömonik tipleri görülebilir. Klinik tablo değişkenlik göstermekle birlikte, ülkemizde en sık görülen klinik form orofarengeal tularemidir. Kulak burun boğaz hekimleri tularemi ile sıklıkla membranöz tonsillofarenjit ve servikal lenfadenit şeklinde karşılaşır. Orofarengeal tularemi penisilin tedavisine dirençli tonsillofarenjitli hastaların ayırıcı tanısında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazıda tonsillofarenjit ve servikal lenfadenit nedeniyle penisilin tedavisi uygulanan, ancak tedaviye yanıt alınamayan 42 yaşında bir kadın orofarengeal tularemi olgusu sunuldu. Olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve literatürdeki benzer olgular ile tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Orofarenks; tonsillofarenjit; tularemi.

Tularemia is a zoonotic disease caused by the gram-negative, aerobic coccobacillus *Francisella tularensis*. It transmits with the body secretions of the infected rodents, ingestion of the food contaminated with these fluids and bites of infected insects. Ulceroglandular, glandular, oculoglandular, oropharyngeal, typhoidal and pneumonic types may be observed based on the entrance route to the body and location of the bacteria. Although the clinical presentation may vary, oropharyngeal tularemia is the most commonly seen clinical form in Turkey. Otolaryngologists generally experience tularemia with membranous tonsillopharyngitis and cervical lymphadenopathy. Oropharyngeal tularemia should be considered in the differential diagnosis of patients with tonsillopharyngitis who are refractory to penicillin therapy. In this article, we present a 42-years-old female case of oropharyngeal tularemia who was initiated with penicillin therapy due to tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis and remained unresponsive to the treatment. Clinical, laboratory and radiological findings of the patient were evaluated and discussed in the light of similar cases in the literature.

Key Words: Oropharynx; tonsillopharyngitis; tularemia.

Tularemi, gram negatif, aerob kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Doğal konakçıları çoğunlukla tavşan, fare, sincap gibi kemirgen hayvanlardır. İnsanlara bulaşması sıklıkla enfekte hayvanların idrar, dışkı, kan ve dokularının cilt veya mukozal yüzeylerle

direkt teması ya da kontamine olmuş gıdaların yenmesi ve suların içilmesiyle olur. Enfekte olmuş kene, tatarcık ve sivrisinek tarafından ısırılmayla ya da inhalasyon yoluyla da hastalık gelişir.^[1]

Tulareminin inkübasyon süresi ortalama üç ile beş gündür. Ancak bazı olgularda bu süre

üç haftaya kadar uzayabilir. Bakterinin vücuda giriş yolu ve yerleşimine bağlı olarak klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Buna göre tularemi ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, tifoidal ve pnömonik olmak üzere altı farklı klinik formda görülebilmektedir.

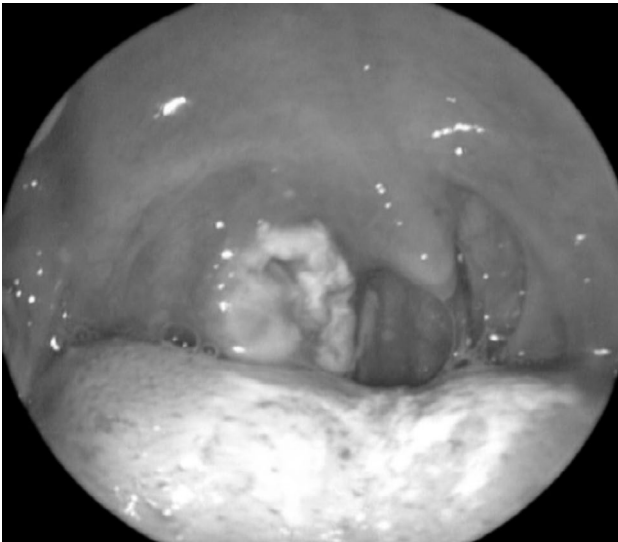
Ülkemizde en sık görülen klinik form orofarengeal tularemidir. Bu klinik tabloda bakterinin orofarenkse doğrudan teması gerekir. Kontamine su ve gıdaların tüketilmesiyle bakteri orofarenkse yerleşir.^[1,2] Son yıllarda ülkemizde görülen orofarengeal tularemi olgularının pek çoğunda hastalığın kemirici hayvan atıklarıyla bulaşmış suların tüketilmesiyle geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle tulareminin görüldüğü dönemlerde, tespit edilen olgunun yakınlarında veya bulunduğu yerleşim yerinde benzer olgular görülmesi sıklıkla muhtemeldir.^[3-5] Hastaların en önemli yakınması boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve ateştir. Bununla birlikte halsizlik, iştahsızlık, üşüme, titreme, baş ve boyun ağrısı gibi genel enfeksiyon belirtileride hastalığın bağlangıç döneminden itibaren hastalarda bulunabilir. Bu yakınmalar nedeniyle orofarengeal tularemi olgularının ilk başvurduğu hekimler çoğunlukla KBB uzmanlarıdır. Fizik muayenede eksüdatif membranöz tonsillofarenjit ve genellikle tonsillofarenjitin yoğun olduğu tarafta servikal lenfadenopati ile oral mukozada ülseratif lezyonlar tespit edilir. Benzer yakınmalar ve bulgular nedeniyle orofarengeal tularemi, streptokoksik tonsillofarenjit ile klinik olarak sıklıkla karışmaktadır. Bu nedenle orofarengeal tularemi hastalarının pek çoğu öncelikle streptokoksik tonsillofarenjit düşü-

nülerek penisilin tedavisi görmüş ancak iyileşmemiş olgulardır.^[6] Burada da tonsillofarenjit tanısıyla penisilin tedavisi uygulanan fakat tedaviye yanıt alınamayan bir orofarengeal tularemi olgusunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk iki yaşında kadın hasta 15 gün önce başlayıp zamanla artış gösteren boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, ateş, halsizlik ve boynunda ağrılı şişlik yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde, sağ tonsilde eksüdatif membranöz tonsilit, orofarenkste hiperemi (Şekil 1) ve sağ servikal bölgede 4x5 cm civarında fluktuasyon vermeyen ağrılı lenfadenopati tespit edildi (Şekil 2). Hastanın ateşi 38.6 °C olarak ölçüldü. Diğer sistemik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar testlerinde lökosit sayısı 9.000/ml (%77.2 nötrofil, %15.6 lenfosit), sedimentasyon 48 mm/saat olarak tespit edildi. Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal testleri normal sınırlardaydı. C-reaktif protein yüksek (7.8 mg/dl) olmasına rağmen, antistreptolizin O (ASO) ve romatoid faktör değerleri normal düzeydeydi. Boğaz kültürü normal boğaz florası olarak bildirildi. Akciğer grafisi normal, saflaştırılmış protein türevi (pürifi ed protein derivative; PPD) testi ise negatif olarak tespit edildi. Boyun manyetik rezonans görüntülemesinde sağ servikal bölgede 45 mm çapa ulaşan lenfadenopati izlendi (Şekil 3).

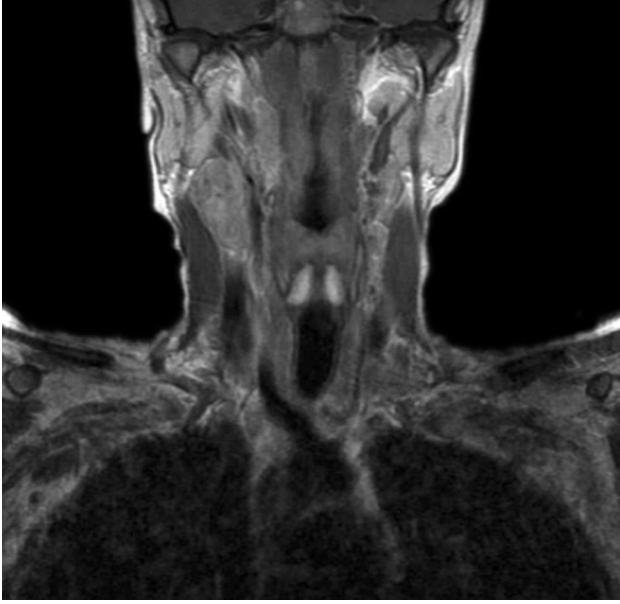
Hastanın öyküsünden; 15 gün içinde birer hafta süre ile önce oral sonra intramusküler olarak



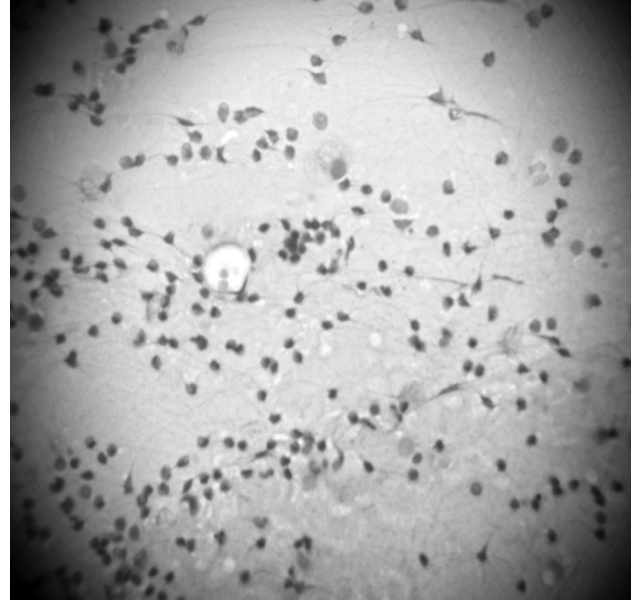
Şekil 1. Membranöz tonsillofarenjit.



Şekil 2. Servikal lenfadenopati.



Şekil 3. Boyun manyetik rezonans görüntüleme boyunda apse.



Şekil 4. Histopatolojik görünüm (H-E x 100).

penisilin kullandığı, fakat yakınmalarının buna rağmen giderek arttığı öğrenildi. Genel durumu ve beslenmesi kötü olan hasta yatarak tedaviye alındı. Hastanın hijyenik kontrolü olmayan doğal bir kaynaktan su tüketim öyküsünün bulunması ve tonsilit yakınmalarının penisilin tedavisine yanıt vermemiş olması göz önünde bulundurulurken tularemi olabileceği düşünüldü ve ampirik olarak tularemi tedavisine başlandı. Tanıyı kesinleştirmek amacıyla yapılan tularemi mikroaglutinasyon testinin sonucu pozitif olarak alındı (1/640). Tedavide streptomisin 1 gr im. 1x1 ve oral olarak doksisisiklin 100 mg 2x1 uygulandı. Tedavinin başlanmasından sonraki ilk üç gün içinde hastanın boğaz ağrısı, ateşi ve beslenme sorunlarında hızla iyileşme gözlemlendi. Tedavinin 10. gününde hastanın tonsillofarenjit yakınmaları kayboldu. Servikal lenfadenopati bu sürede küçülmesine rağmen tamamen kaybolmadı ve hasta zaman zaman servikal bölgede lokalize ağrılardan yakınmıyordu. Bu nedenle servikal bölgedeki lenfadenopati üzerinden ponksiyon yapılarak yaklaşık 2 cc civarında pürülan mayi aspire edildi. Spesimenin histopatolojik incelemesinde nekrotik zeminde yer alan lenfosit, histiyosit, polimorf nüveli lökosit ve eritrositlerin yer aldığı nonspesifik kronik iltihabi reaksiyon gözlemlendi (Şekil 4). Servikal lenfadenitinin devam etmesinden dolayı tedaviye bir hafta süre ile oral doksisisiklin 100 mg 2x1 ile devam edildi. Lenfadenopati tedavi sonrasında 2 cm çapa kadar küçüldü. Hastanın yapılan iki aylık takibi sonrasında lenfadenopatinin giderek küçülerek

tamamen kaybolduğu ve hastanın herhangi bir yakınmasının kalmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Francisella tularensis, bilinen en enfeksiyöz bakterilerden birisidir. Hastalığın oluşması için 10 canlı mikroorganizmanın inokülasyonu veya inhalasyonu yeterli olmaktadır. Hastalığa kolay neden olması ve dağılılabilmesi ayrıca ciddi klinik tablolara neden olması, tulareminin biyolojik silah olarak da kullanılmasını gündeme getirmiştir.^[2] Ülkemizde sıklıkla Marmara bölgesinde Bursa, Kocaeli, Balıkesir, Çanakkale, Yalova illeri civarlarında kış aylarında epidemik olarak görülmesine karşın Karadeniz ve İç Anadolu bölgelerinde de tularemi olgularına rastlanmaktadır. Son yıllarda görülen tularemi salgınlarının tamamına yakını orofarengeal formdadır.^[3,4,7,8] Bu nedenle tularemi olgularının ilk başvuracağı hekimler sıklıkla KBB uzmanlarıdır. Orofarengeal tularemi olgularında enfeksiyon kaynağı sıklıkla hijyenik kontrolü yapılmayan kemirgen hayvanlarla bulaşmış su ya da gıda tüketimidir. Kontamine sulara bağlı orofarengeal tularemi olgularına genellikle kış ve bahar aylarında rastlanır.^[4] Olgumuzun da hijyenik kontrolü yapılmayan bir kaynaktan su tüketim öyküsü vardı ve benzer başka olguların da aynı kaynaktan su tüketimi söz konusuydu.

Orofarengeal tularemi klinik olarak tonsillofarenjit ve sıklıkla beraberinde servikal lenfadenopati ile karşımıza çıkar. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü

ve ateş streptokoksik tonsillofarenjit olgularına göre daha şiddetlidir. Hastalar öykülerinde sıklıkla penisilin tedavisi aldıklarını fakat yakınmalarının artarak devam ettiğini belirtirler.^[6,9]

Francisella tularensis'in izole edilmesi için özel besiyeri gerekir. Standart besiyerlerinde üremediği için alınan boğaz kültürlerinde olgumuzdaki gibi genellikle normal boğaz florası ile karşılaşılır. Bu nedenle tanı, sıklıkla hasta serumunda tularemi antikorları aranmaya yönelik serolojik testlerle konulur. Bu testler; mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyon, lateks aglutinasyon, ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ve son yıllarda daha kısa sürede tanı için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu testleridir.^[10] Pratikte sıklıkla tanı için mikroaglutinasyon testi kullanılır. Mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonuna göre 100 kat daha duyarlı bir testtir. Tularemi antikorları genellikle hastalığın ikinci haftasından sonra pozitifleşir, dört ile beşinci haftalarda en yüksek düzeye ulaşır. Bu nedenle akut enfeksiyonun tanısı için, yedi ile on gün aralığında alınan ikinci serumda, antikor titresinde dört kat artışın gösterilmesi ya da tek bir serum örneğinde antikor titresinin mikroaglutinasyonda 1/128, tüp aglutinasyonunda 1/160 ve üzerinde tespit edilmesi gerekir. Aglutinasyonda yer alan antikorlar immünoglobulin (Ig)G ve IgM tipidir ve her ikisi de on yıla kadar pozitif kalabilir.^[2,6,11,12]

Tularemi tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotik streptomisinidir. Diğer seçenekler; gentamisin, doksisisiklin, siprofloksasin, levofloksasin ve kloromfenikoldür. Streptomisin doksisisiklin ile kombine kullanılabilir. Tedavide tek antibiyotik kullanılacaksa streptomisin günde iki kez 7.5-10 mg/kg dozda intramusküler yolla veya doksisisiklin günde iki defa 100 mg oral olarak kullanılır. Sunduğumuz olgunun tedavisinde streptomisin ve doksisisiklini kombine olarak uyguladık. Kombine tedavide streptomisinin ototoksik etkilerinden korunmak amacıyla olgumuzda olduğu gibi doz, günde bir defa uygulanabilir. Alternatif olarak oral kullanım kolaylığı ve etkinlikleri nedeniyle tedavide kinolonlar da kullanılabilir (siprofloksasin 2x500-750 mg veya levofloksasin 1x500 mg). Tedavi süresi genelde 10-14 gündür, lenfadenit olgularında üç haftaya kadar tedaviye devam edilebilir.^[2,3,5,6]

Tularemi lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur ve antibiyotik tedavisine rağmen görülebilmektedir. Tedaviye geç başlanması süpürasyon olasılığını artıran bir faktördür. Fluktuasyon veren lenf nodları cerrahi olarak

edilir. Estetik sorun yaratan, ciltte skar oluşturan tedaviye rağmen kaybolmayan ve ağırlı olan lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonu gerekebilir.

Tularemi kırsal alanda yaşayanlarda sık görülmele birlikte, şehirlerde yaşayanlarda da tespit edilebilmektedir. Ayrıca mesleki risk taşıyan bir hastalıktır; çiftçiler, veterinerler, çobanlar, avcılar ve laboratuvarında çalışanları daha fazla risk altındadır. İnsandan insana bulaş bildirilmediği için hastaların izolasyonuna gerek yoktur.^[2,6,13]

Orofarengeal tulareminin ayırıcı tanısında; streptokoksik tonsilit, enfeksiyöz mononükleoz, tüberküloz, difteri, Lyme hastalığı, kedi tırmığı hastalığı, riketsiyal ve fungal enfeksiyonlar ile lösemi ve lenfoma gibi malign hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.^[6,14,15]

Sonuç olarak; KBB hekimleri özellikle penisilin tedavisine yanıt alınamayan tonsillofarenjit ve servikal lenfadenit olgularında orofarengeal tularemi olasılığını ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Penn RL. *Francisella tularensis* [tularemia]. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2674-85.
2. Willke A. Tularemi. *ANKEM Derg* 2006;20:222-6.
3. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemi in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000;16:271-6.
4. Willke A, Meric M, Grunow R, Sayan M, Finke EJ, Splettstößer W, et al. An outbreak of oropharyngeal tularemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol* 2009;58:112-6.
5. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116:66-73.
6. Arıkan OK, Koç C, Bozdoğan O. Tularemia presenting as tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:298-300.
7. 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;13:745-8.
8. Gürcan S. Francisella tularensis and tularemia in Turkey. [Article in Turkish] *Mikrobiyol Bul* 2007;41:621-36.
 9. Escapa-Garrachón J, Martín-Serradilla JI, Alonso Castañeira I, Freijanes Otero J, de Las Heras Flórez P, Alonso Treceño JL. Treatment of cervical adenopathies secondary to oropharyngeal tularaemia. Our experience in 8 patients. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60:54-8. [Abstract]
 10. Atmaca S, Bayraktar C, Cengel S, Koyuncu M. Tularemia is becoming increasingly important as a differential diagnosis in suspicious neck masses: experience in Turkey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1595-8.
 11. Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for Francisella tularensis in patients with suspected ulceroglandular tularaemia. *Scand J Infect Dis* 2005;37:833-7.
 12. Gedikoğlu S. Francisella tularensis isolation from various clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:233-235.
 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;50:50-4.
 14. Wills PI, Gedosh EA, Nichols DR. Head and neck manifestations of tularemia. *Laryngoscope* 1982;92:770-3.
 15. Everett ED, Templer JW. Oropharyngeal tularemia. *Arch Otolaryngol* 1980;106:237-8.