

# TÜRKİYE'DE TULAREMİ HARİTASI DEĞİŞİYOR: ESKİŞEHİR'DE TULAREMİ OLGULARI

## Changing Map of Tularemia in Turkey: Tularemia Cases in Eskişehir.

Melek Kezban Gürbüz<sup>1</sup>, Mehmet Akif Abakay<sup>1</sup>, Ercan Kaya<sup>1</sup>, Erkan Özüdoğru<sup>1</sup>, Hamdi Çaklı<sup>1</sup>, Armağan İncesulu<sup>1</sup>

### ÖZET

Tularemia hastalığı bakteriyel bir zoonoz olup, küçük, gram negatif bir kokobasil olan Francisella tularensis tarafından oluşur. Hastalığın ülseroglandular, glandular, okuloglandular, tifoidal, pnömonik, orofaringeal olmak üzere 6 ayrı klinik tipi vardır. Orofaringeal tularemia genellikle baş ve boyunda lokalizedir. Bu klinik tipte ağızda ve farenks mukozasında kızarıklık ve püstüler değişiklikler oluşur ve genellikle tek taraflı olan bölgesel boyun lenf adeniti görülebilir. Bu bulgular streptokokal tonsillit, enfeksiyöz mononükleoz ve tüberküloz lenfadenit ile kolayca karıştırılabilir. Ülkemizde birçok bölge Tularemia yönünden endemik olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle endemik bölgede çalışan hekimlerin enfeksiyöz hastalıkların ayırıcı tanısında Tularemiyi düşünmeleri gerekmektedir. Aksi takdirde Tularemia tanısında yanılgılar ve gecikmeler olabilir.

Bu yazıda son 2 yıl içinde kliniğimizde Tularemia tanısı alan ve tedavi edilen hastalara ait klinik bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Tularemia, Endemik, Lenfadenit

### SUMMARY

Tularemia is a bacterial zoonosis caused by Francisella Tularensis which is a small gram-negative coccobacillus. The disease has 6 different clinic types; ulceroglandular, oculoglandular, typhoidal, pneumonic and oropharyngeal. Oropharyngeal tularemia is usually localized in the head and neck region. In this clinic type, redness and pustular changes are formed in the mouth and pharyngeal mucosa, and a localized one-sided neck lymphadenitis may be usually seen. These symptoms may be mistaken for streptococcal tonsillitis, infectious mononucleosis and tuberculous lymphadenitis. Tularemia is endemic in many regions in our country. Thus, doctors working in these regions should consider Tularemia in the differential diagnosis of infectious diseases. Otherwise, delays and errors can occur in the diagnosis of Tularemia. Patients who were diagnosed and treated as Tularemia in the last 2 years were presented.

**Key words:** Tularemia, Endemic, Lymphadenitis

<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı  
Eskişehir

M. Kezban Gürbüz, Yrd. Doç. Dr.  
Mehmet Akif Abakay, Araş. Gör.  
Ercan Kaya, Öğr. Gör.  
Erkan Özüdoğru, Prof. Dr.  
Hamdi Çaklı, Doç. Dr.  
Armağan İncesulu, Prof. Dr.

#### İletişim:

Yrd. Doç. Dr. M. Kezban Gürbüz  
Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz  
Anabilim Dalı  
26480 Meselik / Eskişehir

#### Telefon:

+90 222 239 29 79 / 3800

#### e-mail:

mkezban@yahoo.com.tr

## GİRİŞ

Tularemi, "Francisella tularensis" isimli bakterinin etken olduğu bir zoonotik hastalıktır. Francisella tularensis, gram negatif, fakültatif, intraselüler, kapsüllü, aerop, hareketsiz, soğuğa dirençli ve kolay yayılabilen bir bakteridir. Endemi ve epidemilere neden olmuştur. Bu nedenle Francisella tularensis 'in biyolojik silah olarak kullanabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (1-4).

Francisella tularensis'in patojen 4 alt tipi vardır. Ancak Francisella tularensis subspecies tularensis (Jellison tip A) ve Francisella tularensis subspecies halorctica (Jellison tip B) isimli alt tipleri ile daha sık karşılaşmaktadır. Jellison tip A, kuzey Amerika'da, Jellison tip B ise sıklıkla kuzey yarım kürede görülmektedir. Jellison tip A daha virülandır (2).

Tularemi ülseroglandular, glandular, okuloglandular, tifoidal, pnömonik, orofaringeal form olmak üzere 6 ayrı klinik formda seyreder. En sık görülen klinik formu ülseroglandular formdur (3,5).

Bu yazımızda kliniğimizde Tularemi tanısı alan ve tedavi edilen hastalara ait klinik bilgiler sunulmuştur.

## MATERYAL - METOD

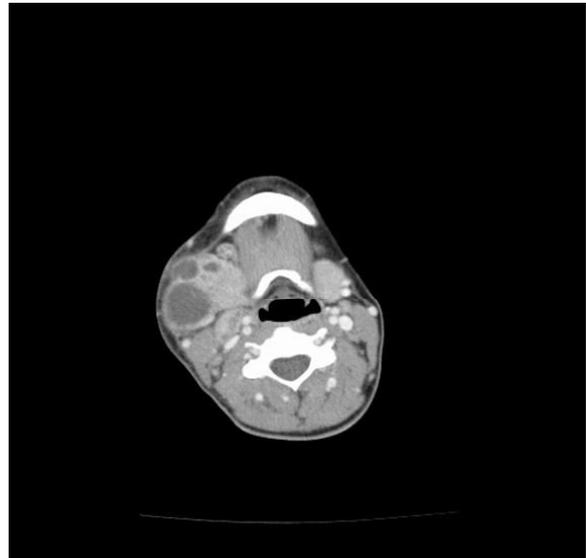
Kliniğimizde Aralık 2010 – Mart 2012 tarihleri arasında Tularemi tanısı alan ve tedavi edilen 19 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Başka bir klinikte Tularemi tanısı almış ve medikal tedaviden fayda görmemiş, kliniğimize sadece boyundaki kitlenin cerrahi eksizyonu için yönlendirilen 5 hasta çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 14 hasta araştırma grubuna dahil edildi. Bu 14 hastanın yaş ve cinsiyeti, başvuru şikayeti, mikroaglutinasyon test sonucu, tularemi klinik tipi, tedavi şekli ve süresi ile ilgili bilgiler incelendi.

## SONUÇLAR

On beş hastanın 6 'sı erkek, 8'i kadın, yaş ortalaması 40.7 (25- 77) idi. Altı hasta glandular, 8 hasta ise orofarengal tularemi tanısı almıştı. Orofarengal tularemi tanısı alan 8 hastanın hepsinin hastalığın başlangıcında gribal enfeksiyon benzeri (ateş boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik ) prodromal bir dönem tariflediği, ancak bu hastaların kliniğimize başvurma nedeninin tüm glandular tularemi hastalarında olduğu gibi boyunda şişlik olduğu tespit edildi.

Hastaların tümünde Tularemi tanısı il Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderilen hasta serumlarında mikroaglutinasyon testi ile doğrulanmış olup, antikor titresi 1/ 160'ın üzerinde olan hastalar tularemi pozitif olarak kabul edilmiştir.

Hastaların tümünün boyun ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik incelemelerinde nonspesifik ve inflamatuvar özellikleri olan ve bazılarında ise santral nekroz alanları bulunan lenf nodları saptanmıştır (Resim 1) .



**Resim 1.** Hastalarımızdan birine ait boyun BT görüntüsü: sağda submandibuler bölgede platisma kası ile submandibular gland arasında sınırları seçilemeyen çevresel kontrastlanan santrali kistik kitleler.

Tedavide ilk seçenek olarak streptomisin tercih edilmiş ve tedavi en az 14 gün süreyle uygulanmıştır. Boyunda kitlesi olan hastalarda kimi zaman antibiyotik tedavisine ek olarak tedaviye yanıtı hızlandırmak için, kimi zaman ise medikal tedaviye yeterli yanıt alınmadığı için, cerrahi drenaj ya da eksizyon uygulanmıştır. Bu cerrahi girişimlerle elde edilen örnekler kültür için Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na, histopatolojik inceleme için ise Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin hiçbirinde bakteri üretilmemiştir.

Cerrahi eksizyon yapılan hastaların hepsinde histopatolojik inceleme sonucunda granülomatöz enfeksiyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir.

Hastalarımıza ait ayrıntılı klinik bilgiler Tablo1'de görülmektedir.

**Tablo 1:** Kliniğimizde Tularemi tanısı alan ve tedavi edilen 14 hastaya ait klinik bilgiler

Yaş	Cinsiyet	Başvuru nedeni	Klinik Form	Serum Antikor Titresi	Medikal Tedavi	Tedavi Süresi	Cerrahi Tedavi
25	K	Boyunda şişlik	G	1/320	S	14 GÜN	C
77	K	Boyunda şişlik	G	1/640	S	14 GÜN	D
32	K	Boyunda şişlik	O	1/320	S	14 GÜN	-
43	K	Boyunda şişlik	O	1/1280	S	14 GÜN	-
56	E	Boyunda şişlik	G	1/1280	S	14 GÜN	D
25	K	Boyunda şişlik	O	1/2560	S	14 GÜN	-
54	E	Boyunda şişlik	O	1/640	S	14 GÜN	-
42	K	Boyunda şişlik	O	1/1280	S	14 GÜN	-
33	E	Boyunda şişlik	G	1/2560	S	14 GÜN	-
25	K	Boyunda şişlik	O	1/640	S	14 GÜN	D
31	K	Boyunda şişlik	O	1/640	S	14 GÜN	-
44	E	Boyunda şişlik	O	1/160	S	14 GÜN	-
46	E	Boyunda şişlik	G	1/2560	S	14 GÜN	-
37	E	Boyunda şişlik	G	1/1280	S	14 GÜN	C

*K:* Kadın, *E:* Erkek, *G:* Glandular, *O:* Orofarengeal, *S:* Streptomisin, *C:* cerrahi eksizyon; *D:* drenaj

## TARTIŞMA

Tularemi hastalığı ilk olarak 1911 yılında McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde, sincaplarda görülen veba benzeri bir salgın hastalık olarak tanımlanmış ve etken bakteri *Bacterium tularensis* olarak isimlendirilmiştir. Hastalığı insanlarda ilk tanımlayan ise Edward Francis olup, 1912 ve 1925 yılları arasında mikroorganizma ve hastalık üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda etken bakterinin ismi "*Francisella tularensis*" olarak değiştirilmiştir (3).

Tularemide konak çoğunlukla tarla faresi, kır sıçanı, su sıçanı ve tavşan gibi kemirgen hayvanlardır. Hastalık, hayvanlara tatarcık, kene, sivrisinek gibi vektörlerin ısırması ile bulaşır. İnsanlara ise vektör olarak görev yapan böceklerin ısırması, infekte hayvanlarla direkt temas, infekte partiküllerin inhalasyonu veya kontamine olmuş gıda ve suyun tüketilmesi sonucu bulaşabilmektedir. Bu nedenle Tularemi kırsal alanda ve avcılıkla uğraşanlarda daha sık görülmektedir (2,6).

Bizim çalışmamızda da hasta grubunu kırsal alanda yaşayan hastalar oluşturmaktaydı. Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 3-5 gündür. Ancak bu süre 1-21 gün arasında değişebilir. Bakterinin virülansı, konakçının immün sistemi ve hastalığın bulaş yolu klinik seyri etkiler. Hastalarda başlangıçta gribal enfeksiyon benzeri ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi non-spesifik semptomların olduğu prodromal bir dönem olabilir. Daha sonra hastalığın klinik formuna göre ek semptomlar gelişir (3,5).

Çalışmamızda hastalarımızın 8'inin (%57.1) öyküsünde hastalığın başlangıcında benzer bir prodromal dönem mevcuttu.

Tularemi, ülseroglandular, glandular, okuloglandular, tifoidal, pnömonik, orofaringeal olmak üzere 6 ayrı klinik tipte seyredir. En sık görülen tip ülseroglandular tipdir (5-7). Çalışmamızda 6 (% 42.8 ) hastanın glandular 8 (%57.1) hastanın ise orofaringeal tularemi tanısı aldığı tespit edildi. Bu iki klinik tip dışında tanı almış hasta tespit edilmedi. Hastalarımızın orofaringeal veya glandular tip tularemi tanısı almış olması kliniğimizin Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniği olmasından da kaynaklanmış olabilir. Çünkü orofaringeal tularemidde ateş, halsizlik gibi semptomlar ve tonsil hipertrofisi, boyunda lenfadenomegali, membranöz tonsillofarenjit gibi bulgular, glandular tularemidde ise ağırlı lenfadenopati bulgusu hakimdir. Bu tip semptom veya bulgulara sahip hastaların da öncelikle KBB kliniklerine başvurusu olağandır.

Tularemidde kesin tanı *F. tularensis*'in özel besi yerinde üretilmesi ile konur. Ancak bakterinin üretilmesi genellikle zordur. Bu nedenle pratik uygulamada daha çok mikroaglutinasyon ve tüp aglutinasyon testleri kullanılır. Mikroaglutinasyon testi tüp aglutinasyon testine göre daha duyarlı bir yöntemdir.

Serolojik testlerde hasta serumunda bakteriye karşı gelişen antikor titresi ölçülür.

Antikorlar, hastalığın başlangıcından ortalama 2 hafta sonra pozitifleşir, tüp aglutinasyon testi için serumda titrenin 1/160'ın, mikroaglutinasyon testi için ise 1/128'in üzerinde olması yeterlidir. Ayrıca akut enfeksiyon döneminde 7 - 10 gün arayla alınan serumda titrede 4 kat artışın izlenmesi de tanıyı destekleyen bir bulgudur (5,6,8).

Ancak tulareminin tanısında hikaye de çok önemlidir. Zoonotik bir hastalık olması nedeniyle özellikle endemik bölgede çalışan hekimlerin ayırıcı tanıda Tularemiyi düşünmeleri gerekmektedir. Aksi takdirde tanıda yanılma ve gecikme olabilir. Endemik bölgelerde özellikle salgın dönemlerinde hekimlerin tularemi hastalığı konusunda sağlık kuruluşlarınca bilgilendirilmesi elbette tanı sürecini hızlandırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde endemik bir bölgede ortalama 11 gün, endemik bir bölge olmayan İspanya'da ise ortalama 47.5 gün tularemi tanısında gecikme olduğu ve yine İspanya 'da ancak 145. günde tanısı konabilen bir tularemi olgusunun tespit edildiği bildirilmiştir (10).

Tanı gecikmesinin başlıca nedeni, tulareminin tüm klinik tiplerinin sıklıkla bazı enfeksiyöz hastalıklarla karıştırılabilmesidir. Özellikle orofaringeal tip streptokokal tonsillofarenjit ile, ülseroglanduler ve glanduler tip ise sıklıkla enfeksiyöz mononükleozis veya tüberküloz lenfadeniti ile karıştırılabilmektedir. Tüberküloz ile karıştırılan olgularda tanının atlanmış olma ihtimali yüksektir. Çünkü Tularemidde 1. tercih tedavi seçeneği olan streptomisin, tüberküloz tedavi protokolünde de yer almaktadır. Bu nedenle birçok tularemi olgusu tüberküloz sanılarak tedavi edilmiş olabilir.

Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarından elde edilen bilgiye göre 2010 yılından önce Eskişehir'den bildirilen Tularemi olgusu yoktur. 2011 yılında ise 72 vaka bildirilmiştir. Bu sonuç, bu zamana kadar Eskişehir 'de Tularemi olgularının yanlış tanı ile tedavi edilerek atlanabilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Tulareminin tanısında radyolojik görüntüleme tetkikleri ile (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) hastalığa spesifik bulgu elde edilememektedir.

Ancak hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla bu tetkiklerden faydalanılabilir. Ayrıca lenfadenopati veya cilt lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde tularemi için spesifik bir bulgu elde edilememekte, çoğunlukla granülatöz enfeksiyon ile uyumlu bulgular saptanmaktadır (11).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın da hiçbirinde süpüre lenfadenopatilerinden gönderilen örneklerde bakteri üretilmemiş, cerrahi eksizyon yapılan hastaların hepsinde yapılan histopatolojik inceleme sonucunda granülatöz enfeksiyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Ayrıca boyun ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik incelemelerinde nonspesifik ve inflamatuvar özellikleri olan ve bazılarında ise sentral nekroz alanları bulunan lenf nodları saptanmıştır. Tularemi tedavide streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, doksisisiklin, kloramfenikol gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak çoğunlukla streptomisin tercih edilmekte ve tedavi süresinin en az 14 gün olması gerektiği belirtilmektedir (11,12). Medikal tedaviye ek olarak antibiyotik tedavisine alınacak yanıtı hızlandırmak ve/veya kozmetik amaçlı, lenf nodlarının drenajı veya cerrahi eksizyonu uygulanabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde 14 gün süre ile streptomisin kullanılmış, 3 hastada ek olarak cerrahi drenaj, 2 hastada ise cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Cerrahi drenaj uyguladığımız hastalarda drenaj sonrasında flegmon tarzında, kozmetik olarak hoş olmayan kitlelerin (Resim 2) oluştuğu, bu kitlelerin de cerrahi eksizyonunun çoğunlukla güç olduğu görülmüştür. Benzer yorum Kızıl ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada da dile getirilmiştir. Bu nedenle hastalarda öncelikle cerrahi drenaj yerine cerrahi eksizyonun tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak Tularemi, son yıllarda ülkemizde yeniden önem kazanan ve bildiri artan hastalıklardan biridir. Ateş, boğaz ağrısı ve servikal lenfadenit ile başvuran ve beta-laktam grubu antibiyotiklere yanıt alınamayan olgularda ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.



**Resim 2.** Cerrahi drenaj uyguladığımız bir hastamızın drenaj sonrası görüntüsü

## KAYNAKLAR

1. Karabay O, Karadenizli A, Durmaz Y, Ozturk G. Tularemia: a rare cause of cervical lymphadenopathy. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(3):642-3.
2. Celebi S, Hacimustafaoğlu M, Gedikoğlu S. Tularemia in children. *Indian J Pediatr* 2008;75(11):1129-32.
3. Sjostedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105(1):1-29.
4. Wenzel RP. Recognizing the real threat of biological terror. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113(1):42-53.
5. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 361–73.
6. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(7):631–46.
7. Kızıl Y, Aydil U, Cebeci S, et al. Characteristics and management of intractable neck involvement in tularemia: report of 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;269(4):1285-90.
8. Akalin H, Helvaci S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13(6): 547 –51.
9. Gürcan S, Eskiocak M, Varol G, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006;59(6):391-3.
10. Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, et al. Tularemia epidemic in Northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):573-6.
11. Koç S, Duygu F, Söğüt E, et al. Clinical and laboratory findings of tularemia: a retrospective analysis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2012;22(1):1-6.
12. Peker E, Ayaydın A, Duran N. Familial tularemia. *Indian J Med microbiol* 2009; 27(3): 272-5.