

## Beta laktama dirençli boyun lenfadenitlerinde orofarengeal tularemi

### Oropharyngeal tularemia in beta lactam-resistant cervical lymphadenitis

Dr. Mehmet Fatih Garça,<sup>1</sup> Dr. Hakan Çankaya,<sup>1</sup> Dr. Ahmet Faruk Kiroğlu,<sup>1</sup> Dr. Bakır Tuna,<sup>1</sup>  
Dr. Mahmut Sünnetçioğlu,<sup>2</sup> Dr. Ahmet Özka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüziüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye;

<sup>2</sup>Yüziüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada boyun bölgesinde enfekte lenfadenopatinin ayırıcı tanısında orofarengeal tularemi vurgulandı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Ekim 2008 - Ekim 2010 tarihleri arası boyunda lenfadenopati yakınması ile kliniğimize başvuran ve tedavisi yapılan hastalardan tularemi tanısı konulan 20 hasta (13 erkek, 7 kadın; ort. yaş 23 yıl; dağılım 9-43 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastaların radyolojik, mikrobiyolojik, histopatolojik ve laboratuvar kayıtları değerlendirildi.

**Bulgular:** Tularemi tanısı konulan boyunda lenfadenitli hastaların tümü kırsal kesimden gelmişti. Hastalardan 12'sinde lenfadenit ile birlikte veya lenfadenit başlangıcından önce tonsillofarenjit öyküsü vardı. Boyundaki lenfadenopatide yön üstünlüğü olmamakla beraber tümü II bölgede lokalize idi. Hastaların tümünde tanı serolojik test ile konuldu. Apse gelişen hastalardan 12'sinde medikal tedaviye ilave olarak apsenin mükerrer ponksiyonu yapıldı. Hiçbir hastaya cerrahi drenaj işlemi uygulanmadı.

**Sonuç:** Boyunda lenfadenopati olan hastaların ayırıcı tanısında mutlaka tularemi hastalığı da düşünülmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Beta-laktama dirençli; Francisella tularensis; lenfadenit; tularemi.

**Objectives:** This study aims emphasize oropharyngeal tularemia in the differential diagnosis of infected lymphadenopathy in the neck region.

**Patients and Methods:** Twenty patients (13 males, 7 females; mean age 23 years; range 9 to 43 years) diagnosed with tularemia among those who admitted to our clinic between October 2008 - October 2010 with the complaint of lymphadenopathy in the neck, and underwent treatment were included in this study. The radiological, microbiological, histopathological, and laboratory records of the patients were evaluated.

**Results:** All patients with lymphadenitis in neck who were diagnosed with tularemia came from rural areas. Twelve patients had a history of tonsillopharyngitis that pre-existed before the beginning of lymphadenitis or coexisted with lymphadenitis. All lymphadenopathies of the neck was localized in region II, without side predominance. All patients were diagnosed by serological testing. In 12 of the patients who developed abscesses, repeated puncture of the abscess was performed in addition to the medical treatment. Surgical drainage procedure was not applied any patient.

**Conclusion:** The tularemia disease should always be considered in the differential diagnosis of patients with neck lymphadenopathy.

**Key Words:** Beta-lactam resistance; Francisella tularensis; lymphadenitis; tularemia.

Tularemi *Francisella Tularensis*'in neden olduğu, dünyada özellikle 30-71° kuzey enlemleri arasında yer alan ülkelerde görülen zoonotik bir hastalıktır.<sup>[1-9]</sup> İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yılda yaklaşık 100-200 olgu bildirilmektedir.<sup>[3]</sup> Klinikte ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofarengeal, tifoidal ve pnömonik tularemi formları görülür.<sup>[1,3,8-10]</sup> Dünya genelinde sıklıkla ülseroglandüler formu ile karşılaşılırken, Türkiye de %95 oranında tonsillofarenjit ve boyunda lenfadenit oluşturan orofarengeal form görülür.<sup>[2,5,7,8,11,12]</sup>

Boyunda lenfadenit oluşumunda genellikle etken patojen streptokoklar olduğundan tedavide birinci seçenek beta-laktam grubu antibiyotiklerdir.<sup>[13]</sup> Beta-laktam antibiyotik tedavisine dirençli olan bu hastalıkta lenfadenopati histopatolojik olarak kronik granülomatöz özelliktedir.<sup>[1,10,11]</sup> Boyunda meydana gelen lenfadenopati genellikle servikal 2. bölgede görülür.<sup>[6,14]</sup> En sık gözlenen komplikasyon tedavide gecikmeye bağlı olarak lenfadenopatide apseleşme ve cilde spontan fistülizasyondur.<sup>[5,6,11,15,16]</sup>

Türkiye'de orofarengeal tularemi 2005 yılı öncesinde Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinde görülürken, günümüzde ülke genelinde tularemi olgularında artış gözlenmektedir.<sup>[4,8,9,12,16]</sup> Bu nedenle beta-laktam grubu antibiyotik tedavisinden fayda görmeyen lenfadenopatinin ayırıcı tanısında tulareminin önemi her geçen gün artmaktadır. Tonsillofarenjit ile beraber veya tek başına boyunda lenfadenopati kulak burun boğaz (KBB) hekimlerinin primer hasta grubunu oluşturduğundan orofarengeal tulareminin tanısında dikkatli olmalıdırlar.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma etik kurul (24.03.2011/05 sayılı karar) tarafından kabulü sonrası Ekim 2008 - Ekim 2010 tarihleri arasında boyunda lenfadenopati yakınması ile KBB servisinde değerlendirilen hastalardan tularemi tanısı konulan 20 hastayı (13 erkek, 7 kadın; ort. yaş 23 yıl; dağılım 9-43 yıl) içermektedir. Hastaların hastane kayıtlarından tedavi dosyaları, radyolojik, mikrobiyolojik, histopatolojik ve laboratuvar kayıtları değerlendirildi.

Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı, kliniğimize başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, boyunda lenfadenopatinin görüntüleme bulguları, histopatolojik özellikleri, ayırıcı tanı süreci, tedavi yaklaşımı ve hastalığın kaynağına yönelik epidemiyolojik öykü geriye dönük olarak analiz edildi.

Kliniğimiz hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı Doğu Anadolu bölgesinde hizmet vermektedir bununla birlikte sınır bölgesine yakın komşuluğumuz nedeniyle boyunda lenfadenit yakınması ile başvuran tüm hastalarda enfeksiyon odağını tespit etmek için fizik ve endoskopik muayeneleri, hemogram, C-reaktif protein (CRP) mg/l, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) mm/sa., insan bağışıklık yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus; HIV), Epstein-Barr virüsü (EBV), CMV (Cytomegalo virus), brusella ve toxoplazma için serolojik testler, Tüberkülin deri testi (pürifiye protein derivesi; PPD), akciğerlerin radyolojik görüntülenmesi, kitlenin ultrasonografik (USG) görüntülenmesi, gerekli olgularda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve lenfadenopatiden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kültür ve antibiyogramları ayrıca gerekli hallerde kitlenin eksizyonel biyopsisi yapılmaktadır. Hastaların tümüne tanı konuluncaya kadar beta-laktam grubu antibiyotik ve metranidazol kombine tedavisi verildi.

Tularemi ülkemizde bildiri zorunlu hastalıklardandır ve şüphelenilen hastaların serolojisi ve alınan örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) incelemesi İl Sağlık Müdürlükleri tarafından yapılmaktadır. Tularemi tanısı konulan 20 hastanın da tanısında benzer strateji izlendi.

## BULGULAR

Hastaların tümü kırsal kesimden gelmişti ve tümü su ihtiyaçlarını kısmen veya tamamen dezenfekte edilmeyen kaynak suyundan karşılamakta idi.

Hastalardan 12'sinde tonsillofarenjit öyküsü ya lenfadenit ile birlikte ya da hastalığın başlangıcından önce vardı. Lenfadenopatide yön üstünlüğü olmamakla birlikte tümü 2. bölgede lokalize idi (şekil 1). Hastaların yapılan USG'lerinde lenfadenitlerin tümünde apse imajı gözlemlendi. Hastaların hiçbirisi beta-laktam grubu antibiyotik ve metranidazol kombine tedavisinden fayda görmedi.

Hastaların kan sayımında beyaz küre sayısı 5000 ile 17000 (ortalama 11.200) mm<sup>3</sup> arasında idi. Karaciğer enzimleri ve CRP normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı normalden yüksek idi ve ortalama 37 mm/sa. (30-45 mm/sa.) olarak ölçüldü. Alınan aerob kültür örneklerinde hiçbir hastada etken patojen üretilmedi. Lenfadenopatiden yapılan İİAB kronik granülomatöz hastalık lehine reaktif lenfadenit ile uyumlu idi. Hastaların tümünde

tanı serolojik test ile konuldu. Serolojide ortalama antikor titresi 1/1360 idi. İl Sağlık Müdürlüğüne serolojisi yapılan tularemi hastalarının beşinde tanı PCR ile doğrulandı.

Tularemi tanısı konulan tüm hastaların medikal tedavileri enfeksiyon hastalıkları birimi ile beraber düzenlendi. Apse oluşumu gelişmiş hastalardan 12'sinde medikal tedaviye ilave olarak apsenden mükerrer ponksiyonu yapıldı. Hiçbir hastaya cerrahi drenaj işlemi uygulanmadı.

### TARTIŞMA

Boyunda lenfadenopati her yaş grubunda görülen ve sıklıkla enflamatuvar olmakla beraber doğuştan veya neoplastik nedenlerden kaynaklanabilir.<sup>[14,15]</sup> Enflamatuvar kaynaklı boyunda lenfadenopati yapabilen pek çok hastalık vardır (tablo 1). Etken patojen genellikle streptokoklar, anaeroplara ve beta-laktamaz üreten bakteriler olduğundan ampirik tedavide beta-laktam grubu (Penam, Klavam, Karbapenem, Sefem, Oksasefem, Karbasefem, Monobaktam) antibiyotik tedavisi ilk seçenektir.<sup>[13]</sup> Orofarengeal tularemi de boyunda kronik granülomatöz lenfadenit yapabilen zoonotik bir hastalıktır.<sup>[4,5,7,8,12]</sup> Bu hastalığa aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen, gram negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis* neden olur.<sup>[1,3,6]</sup>

*Francisella tularensis*'in doğal rezervuarları çoğunlukla yabani tavşan, sincap, su ve tarla faresi, kunduz ve rakun gibi kemirgen hayvanlardır.<sup>[1,3,8,12]</sup>



Şekil 1. Boyunda 2. bölgede tularemiye bağlı lenfadenopati.

Orofarengeal tularemi formunda bakteri insanlara genellikle enfekte hayvanın etinin yenmesi ve kontamine su veya gıdaların alınması ile bulaşır.<sup>[4-9,12,16]</sup> Bu nedenle hastalık genellikle hijyenik koşulların uygun olmadığı, hayvanla temasın fazla olduğu ve dezenfekte olmamış kaynak suyu kullanımının yaygın olduğu kırsal alanlarda görülmektedir.<sup>[4,5-9]</sup> Bizim tularemi hastalarımızın tümü kırsal kesimden geliyordu ve sürekli veya bir dönem dezenfekte edilmemiş kaynak suyu kullanıyorlardı. Bu da orofarengeal formu destekliyordu.

Bu formda ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı gibi özellikli olmayan bulgular ve genellikle tek taraflı, boyunda ağrılı lenfadenit görülür.<sup>[2,6,14]</sup> Orofarengeal tularemide bazen bu bulgular bulunmayabilir veya hastalar tarafından hatırlanmayacak kadar hafif olabilir, böylece boyunda ağrılı lenfadenit hastanın tek yakınması olabilir.<sup>[2,14]</sup> Atmaca ve ark.<sup>[14]</sup> boyunda kitle tanısı ile 145 hastanın retrospektif analizinde enflamatuvar kaynaklı nedenler içerisinde en sık (%52) tularemiye bağlı lenfadenit olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada tularemiye bağlı lenfadenit tanısı konulmuş 20 hastanın dokuzunda boyunda ağrılı lenfadenit dışında yakınması yoktu ve hastanın öyküsünde ateş, boğaz ağrısı ve baş ağrısı tarif etmiyordu.

Orofarengeal tularemiye bağlı lenfadenitin yerleşim yeri sıklıkla boyunda ve 2. seviyededir ve en sık görülen komplikasyon

Tablo 1. Enflamatuvar kaynaklı boyunda lenfadenopati yapabilen hastalıklar

1. Streptokoklara bağlı (A grubu beta hemolitik streptokok) tonsillofarenjit
2. Enfeksiyöz mononükleoz
3. Adenoviral enfeksiyon
4. Difteri
5. Çocuklarda streptokok veya stafilokokların neden olduğu bakteriyel adenit
6. Oral ve odontojenik enfeksiyonlar
7. Kedi tırmığı hastalığı
8. Veba
9. Tularemi
10. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu
11. Herpes virüs enfeksiyonu
12. Kızamık
13. İnsan immün yetmezlik virüsü
14. Toksoplazmoz
15. Mikobakteriyel enfeksiyon

tedavinin gecikmesine bağlı lenfadenopatinin süpürasyonudur.<sup>[6,14,16,17]</sup> Bizim hastaların tümünde lenfadenit yerleşim yeri seviye 2'de idi ve gecikmiş tedavi nedeniyle lenfadenopati apse formasyonunu almıştı.

Görüntüleme yöntemleri, rutin laboratuvar incelemeleri ve lenfadenopati kesitlerinin histopatolojik incelemesi, tularemide tanı koydurucu değildir.<sup>[6,11,14,16,18]</sup> Bu nedenle tanıda öncelik tulareminin düşünülmesidir. *Francisella Tularensis*'in özel besiyeri kullanılarak üretilmesi, kültür işlemi için biyogüvenlik düzeyi-3 (BGD-3) laboratuvar ortamına ve deneyimli personele gereksinim duyması nedeniyle tanıda seroloji testleri kullanılmaktadır.<sup>[6,8,10,11,17,19]</sup> Bunun dışında son yıllarda tanıda ve alt grubu belirlemede PCR'de kullanılmaktadır.<sup>[3,6,17]</sup> Hastalarımızın tümünde tanının doğrulanması seroloji yöntemi ile yapıldı. Ayrıca beş hastada PCR ile tanı doğrulandı.

Tulareminin tedavisinde streptomisin ile 7-14 günlük tedavisi dışında gentamisin, siprofloksasin, ofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikol de orofarengal tularemi tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>[7-9,11,12,16,17]</sup> Apseleşmiş lenfadenopati varlığında kitlenin çevre dokulardan cerrahi eksizyonu zordur, bu nedenle önerilmemektedir.<sup>[7,14]</sup> Bunun yerine medikal tedaviye ilave olarak apsenin cerrahi drenajı veya İİAB ile tekrarlanan ponksiyonu yapılabilir.<sup>[5,7,14]</sup> Orofarengal tulareminin asıl tedavisi medikal tedavidir. Bu nedenle deneyimlerimize göre apseleşen lenfadenopatilerin cerrahi drenajı yerine tekrarlanan apsenin ponksiyonu yeterli olacaktır. Böylece cerrahi drenaja bağlı kötü iyileşme skarından da kaçınılmış olunacaktır.

Sonuç olarak, Türkiye'de beta-laktam antibiyotiklere dirençli, kronik granümatöz özellik gösteren ve boyunda 2. bölgede lenfadenopati varlığında KBB hekimleri ayırıcı tanısında orofarengal tularemiye öncelikli olarak düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29.
2. 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.
3. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol* 2010;140:332-8.
4. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-51.
5. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000;16:271-6.
6. Długaiczek J, Harrer T, Zwerina J, Traxdorf M, Schwarz S, Spletstoeser W, et al. Oropharyngeal tularemia-a differential diagnosis of tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:110-4.
7. Celebi G, Baruönü F, Ayoğlu F, Cinar F, Karadenizli A, Uğur MB, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:229-34.
8. Gürcan S, Eskiocak M, Varol G, Uzun C, Tatman-Otkun M, Sakru N, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:391-3.
9. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, Tanyeri Y, Karadenizli A, Ziyagil F, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis* 2008;12:265-9.
10. Grunow R, Spletstoeser W, Hirsch FW, Kleemann D, Finke EJ. Differential diagnosis of tularemia. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:408-13. [Abstract]
11. 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.
12. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. *Scand J Infect Dis* 2005;37:712-6.
13. Weed HG, Forrest LA. Deep neck infection. In: Cummings CW, Haughey BH, Thomas JR, Harker LA, Flint PW, editors. *Cummings Otolaryngology: head and neck surgery*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 2515-24.
14. 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.
15. Robson CD. Imaging of granulomatous lesions of the neck in children. *Radiol Clin North Am* 2000;38:969-77.
16. Peker E, Ayaydin A, Duran N. Familial tularaemia. *Indian J Med Microbiol* 2009;27:272-5.
17. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:231-40.
18. Nordahl SH, Hoel T, Scheel O, Olofsson J. Tularemia: a differential diagnosis in oto-rhino-laryngology. *J Laryngol Otol* 1993;107:127-9.
19. Ortatatlı M, Kenar L, Yaren H, Karayılanoğlu T. Safety in a biological research laboratory: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:396-403.