

# SPORADİK OROFARİNGEAL TULAREMİ: OLGU SUNUMU

## Sporadic Oropharyngeal Tularemia: Case Report

Çiğdem KADER<sup>1</sup>, Ayşe Yasemin TEZER<sup>2</sup>, Kemal Osman MEMİKOĞLU<sup>3</sup>, Halil KURT<sup>3</sup>

### ÖZET

Tularemi, Francisella tularensis'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Burada, Türkiye'nin endemik olmayan bölgesinden iki tularemi vakası sunulmaktadır. Boğaz ağrısı ve servikal lenfadenopati yakınmaları olan iki kadın hasta, hastanemize sevk edildi. Hastalarda tularemi mikroaglutinasyon testi 1/320 pozitif bulundu. Hastalardan biri streptomisin ve diğeri gentamisin ile 10 gün tedavi edildi. Herhangi bir rekürrens ve komplikasyon gelişmedi. Endemik olmayan bölgelerde de tonsillofarenjit ayırıcı tanısında orofaringeal tularemi göz önünde bulundurulmalıdır.

### ABSTRACT

Tularemia is a zoonotic bacterial disease. The causative agent is Francisella tularensis. Here, we present two cases of tularemia in non endemic region of Turkey. Two female patients were referred to our hospital due to sore throat and cervical lymphadenopathy. Microagglutination test for tularemia was 1/320 positive. One of the patient was treated with streptomycin and the other with gentamicin for 10 days. No complications or recurrence occurred. Oropharyngeal tularemia should be considered in differential diagnosis of tonsillopharyngitis even in non endemic regions.

<sup>1</sup>Yakındoğu Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği,  
LEFKOŞA

<sup>2</sup>Türkiye Yüksek İhtisas  
Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği,  
ANKARA

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, İbn-i Sina  
Hastanesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı,  
ANKARA

Çiğdem KADER, Yrd. Doç. Dr.  
Ayşe Yasemin TEZER, Uzm. Dr.  
Kemal O. MEMİKOĞLU, Doç. Dr.  
Halil KURT, Prof. Dr.

#### İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Çiğdem KADER  
Yakındoğu Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
LEFKOŞA

Tel: 03926751000

#### e-mail:

dr\_cigdemtr@yahoo.com

## GİRİŞ

Tularemi, gram negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'in etken olduğu özellikle kuzey yarım küreye özgü bakteriyel zoonotik bir hastalıktır (1). Virulansı ve enfektivitesi çok yüksektir. Subkütan 10 bakteri, inhalasyon yolu ile 10-50 bakteri infeksiyonunun bulaşması için yeterlidir (2).

Her iki cins ve tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalıktır ve tularemi etkeni için temel rezervuarlar özellikle tavşan, kunduz, fare gibi memeliler ve kenedir (3,4). Tularemi klinik bulguları *F. tularensis*'in virulansına, giriş yoluna, alınan bakteri miktarına ve kişinin immun cevabına bağlı olarak değişmektedir (5). Asemptomatik seyir yanında bakteriyemi ile sonuçlanan olgular da görülmektedir (6,7). Kuluçka süresi 1-21 gün arasında değişmekle beraber ortalama 3-5 gündür (6). Hastalık aniden (prodromsuz olarak) başlar ve üşüme ile ateş 38-40°C'ye çıkar.

## OLGU SUNUMU

**OLGU 1:** 46 yaşında, ev hanımı kadın hasta, 2 aydır geçmeyen boyun şişliği nedeni ile Aksaray il merkezinden üçüncü basamak sağlık kuruluşuna sevk edilmiş. Hastaneye başvurusu öncesinde tonsillofarenjit tanısı ile beta laktam grubu antibiyotik tedavisi görmüş ancak etkili olmamış. Hastanemize kabul edilen hastada, ateş yüksekliği, boğaz ağrısı ve boyunda ağrı vardı. Palpabl, ağrılı ve süpüre olmamış servikal lenfadenopatisi mevcut idi. Laboratuvar bulgularında lökositozu ve CRP yüksekliği vardı. Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesinde, başka yerde herhangi bir lenfadenopati gözlenmedi. Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, toxoplasmosis, ve bruselloz sonuçları negatif bulundu. Servikal lenadenopatiden ince iğne aspirasyonu ile alınan materyal malignite açısından değerlendirildi ve negatif bulundu. Bakteriyolojik kültürler negatif olarak değerlendirildi. Tularemi için mikroaglütinasyon testi 1/320 pozitif olarak bulundu ve Gentamisin 5 mg/kg/gün tedavisi başlandı (10 gün süreyle). Tedavi sonrasında servikal lenfadenopati boyutunda belirgin küçülme görüldü. Lökosit sayısı ve CRP değeri normal sınırlara indi.

Ateş genellikle 2- 4 gün sürer, tedavi edilmeyen olgularda ise günlerce (30 günden fazla) devam edebilir (5). Ateş yanında, halsizlik, boğaz, baş ve kas ağrısı, iştahsızlık, öksürük ve daha nadir olarak bulantı ve kusma vardır (7). Tularemi, ülseroglandüler, glandüler, pnömonik, tifoid, oküloglandüler, orofaringeal olmak üzere 6 klinik formda seyrederek (5). En sık görülen formu sporadik vakalar şeklinde görülen % 21-87 oranında ülseroglandüler formdur (8). Ülkemizde en sık rastlanılan orofaringeal form (%0-12), infekte gıdalar ve sular ile bulaşmakta ve salgınlar şeklinde görülmektedir (8). Burada, ülkemizde endemik olmayan bölgelerden (Kırşehir ve Aksaray) gelen sporadik olarak seyreden 2 orofaringeal tularemi vakası sunulmaktadır.

**OLGU 2:** 29 yaşında ev hanımı kadın hasta, servikal lenfadenopati, ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı nedeni ile Kırşehir'den hastanemize sevk edilmişti. Hasta, sevki öncesinde 2 hafta süreyle beta laktam grubu ve metronidazol'den oluşan antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilmiş fakat fayda görmemişti. Palpabl ve fistüle olmuş servikal lenfadenopatisi mevcut idi. Drenaj materyali rutin bakteriyolojik, mikobakteri ve mantar için mikroskopik ve kültürel olarak değerlendirildi ve sonuçlar negatif olarak bulundu. Daha sonra ince iğne aspirasyon biyopsisi ve lenf nodu eksizyonu yapıldı. Patoloji raporu süpüratif granülomatöz lenfadenitis olarak değerlendirildi. Kedi tırmığı hastalığı ve tularemi açısından araştırılan hastada kedi tırmığı hastalığı negatif olarak bulundu ancak, tularemi için mikroaglütinasyon testi 1/320 pozitif olarak bulundu. Hasta streptomisin (15 mg/kg/gün, intramusküler, 10 gün) ile tedavi edildi. Hastanın semptomları geriledi ve takipte rekürrens ve komplikasyon görülmedi.

## TARTIŞMA

Her iki hasta da ülkemizde tulareminin endemik olarak görülmediği illerden (Kırşehir ve Aksaray) başvurmuştu. Hastalarda endemik bölgelere seyahat, kene ısırma, kemirici hayvanlarla yakın temas veya hayvan besleme öyküleri yoktu. Her iki hasta da ev hanımı idi ve çevrelerinde benzer hastalığı olan kişiler yoktu. Evlerinde şehir şebeke suyu kullandıklarını belirttiler. Hastalar orofaringeal tularemi olarak değerlendirildi, ancak bulaşma yolları tespit edilemedi. Orofaringeal tularemi tanısı serolojik olarak tularemi mikroaglütinasyon testi ile konuldu. Tedavide 10 gün süre ile bir hastada gentamisin 5 mg/kg/gün ve diğer hastada ise streptomisin 15 mg/kg/gün kullanıldı. Rekürrens ve komplikasyon gözlenmedi.

Tularemi nadir görülen fakat yüksek virülanslı bakteriyel zoonotik bir hastalıktır (1). Başta kemiriciler olmak üzere, çeşitli hayvanlar enfekte ve/veya taşıyıcı olabilirler. Hastalık, hayvanlar arasında kitlesel ölümlere neden olabileceği gibi subklinik enfeksiyonlar şeklinde de seyredebilir (1). Doğadaki taşıyıcı/enfekte hayvan sayısındaki artış ile salgınlar arasında paralellik olabilmektedir (9). Son yıllarda önem kazanan bir boyutu da, bu bakterinin biyoterör amacıyla kullanılabilmesidir. İnsandan insana bulaşma bildirilmemiştir (10).

Ülkemizde "Tularemi hastalığı" 2005 yılından itibaren bildirim zorunlu (C grubu) hastalıklardan kabul edilmektedir.

Tularemi Türkiye'de ilk defa 1936 yılında 150 kişinin etkilendiği bir salgında Trakya'da saptanmıştır (11). Türkiye'nin en büyük salgını 1953 yılında Antalya'da gözlenmiştir (11). 1953'den sonra 1988 yılında Bursa Karacabeyde 64 kişiyi etkileyen salgın ortaya çıkmıştır (12). 1997 yılının Kasım-Aralık aylarında Ankara'nın Ayaş ilçesine bağlı bir köyde su kaynaklı olduğu düşünülen ve 16 kişiyi etkileyen bir salgın bildirilmiştir (13). 2004-2005 yıllarında Çelebi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Batı

Karadeniz Bölgesi'nde Zonguldak, Bartın ve Kastamonu'dan su kaynaklı olduğu düşünülen 61 vakanadan oluşan bir salgın bildirilmiştir (8).

Ülkemizdeki en son salgın, Meriç ve arkadaşları tarafından bildirilen su kaynaklı olduğu düşünülen 250 kişinin etkilendiği Kocaeli'nin Gölcük Bölgesi'ndedir (14). Son yıllarda tularemi salgınları birkaç Avrupa ülkesinden de bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ülseroglandüler tularemi, İspanya, İsveç ve Finlandiya'da en yaygın form olarak bildirilmiştir (15,16). Orofaringeal tularemi Batı ve Kuzey Avrupa veya Amerika'da sık görülen bir form değil iken, Bulgaristan, Kosova ve Türkiye'de en yaygın form olarak görülmektedir (17,18,19).

Bizim vakalarımız da orofaringeal tularemi olarak tanımlandı. Her iki hasta da Türkiye'de endemik olmayan illerden üniversite hastanesine sevk edilmişti. Sevk öncesi tonsillofarenjit tanılarını ile beta-laktam grubu antibiyotik ile tedavi edilmiş ve yanıt alınamamıştı. Sonrasında gelişen servikal lenfadenopati ve ateş yüksekliği şikayeti ile hastanemize başvurmuşlardı.

Tulareminin kesin tanısında altın standart tanı yöntemi kültürde bakterinin üretilmesidir. Ancak bunun için yüksek bulaştırıcılık özelliği olması dolayısıyla biyogüvenlik düzeyi 2 veya 3 olan laboratuvar şartları gerekmektedir (5). Tanıda aglütinasyon testleri, immün assay ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilen yöntemlerdir (20-21). Bizim hastalarımızın serum örnekleri tularemi tanısı için referans gösterilen laboratuvarlara gönderilerek mikroaglütinasyon testi uygulanarak tanı konuldu, ve her iki hastada da 1/320 titrede pozitiflik tespit edildi. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yapılan olgu tanımlarında iki farklı serum örneğinde antikor titrelerinde dört katlık bir artış olması pozitif olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar tek alınmış serum örneğinde, 1/160 ve üzerindeki değerleri pozitif olarak kabul etmektedir (22,23).

Streptomisin ve gentamisin tedavide ilk seçenek ilaçlardır (22,23). Alternatif ilaçlar siprofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikoldür, ancak etkinlikleri hakkında yeterli klinik veri bulunmamaktadır (5, 24). İspanya'da son yıllarda bildirilen bir salgında siprofloksasinle tedavi başarısızlığı en düşük seviyede bulunmuştur (25).

Özellikle ilk 3 haftada başlanılan erken antibiyotik tedavisinin enfeksiyonun iyileşmesinde etkili olduğu Helvacı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (17). Hastalarımızda da gentamisin ve streptomisin tedavisi ile iyileşme sağlanmıştır.

## SONUÇ

Ülkemizde tularemi'nin orofaringeal formu endemik olarak Marmara ve Batı Karadeniz bölgesinde salgınlar ve sporadik vakalar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Antibiyotik tedavisi enfeksiyonun erken döneminde oldukça etkili olmaktadır ancak orofaringeal tularemi formunun geç döneminde yararı sınırlıdır. Ülkemizde, tonsillofarenjitlerin ayırıcı tanısında orofaringeal tularemi de göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM et al. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006: 491.
2. Willke A, Helvacı S. Tularemi: XXII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Klimik Derg ( Kongre Kitabı Özel Sayı) 2005: 18:59s
3. American Public Health Association. Control of communicable diseases manual. Heymann DL (ed). 2004, United Book Pres, Baltimore, USA
4. Dennis DT. Tularemia. Pp: 354-357. In Wallace RB. (ed), Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine. 1998, 14 th ed. Appleton & Lange, Stamford, USA.

5. Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia), pp.2674-2685. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds), Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia; Pennsylvania; elsevier Churchill Livingstone, 2005, 2674-2685
6. Maranan MC, Schiff D, Johnson DC et al. Pneumonic tularemia in a patient with chronic granulomatous disease. CID 1997; 25: 630-633
7. Evans ME, Greogory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: A 30-year experience with 88 cases. Medicine 1985; 64: 251-269
8. Celebi G ,Barunonu F ,Ayoglu F et al. Tularemia, a reemerging Disease in northwest Turkey: Epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect dis 2006; 59: 229-234,
9. Pearson AD. Francisella In: Parker MT, Duerden BL (eds) Topley & Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Vol. 2. London: Edmard Arnold, 1990; 595.
10. Yeşilyurt M. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu; Tularemi Klinik ve Tedavi. 01-02 Kasım 2010, Ankara.
11. Gürcan S. Francisella Tularensis ve Türkiye'de Tularemi. Mikrobiyoloji Bul 2007; 41: 621-636
12. Gedikoglu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. İnfeksiyon Derg 1990; 4: 9-15
13. Erbay A, Dokuzoguz B, Baykam N ve ark. Ankara yöresinde tularemi. İnfeksiyon Derg 2000; 14: 453-8
14. Meriç M, Wilke A, Finke J ve ark. Kocaeli'nde saptanan tularemi olgularının değerlendirilmesi; Klinik, laboratuvar ve iyileşme sürecinin incelenmesi. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Klimik Derg (Kongre Kitabı Özel sayı) 2005; 18: 210-11
15. Eliasson H, Lindback J, Nuorti JP, et al. The 2000 tularemia outbreak: A case control study of risk factors in disease endemic and emergent areas, Sweden. Emerg. Infect Dis 2002; 8: 956-960

16. Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularemia in Europe: An epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 350-355.
17. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H et al. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 271-276
18. Christova I, Velinov T, Kantardjiev T et al. Tularemia outbreak in Bulgaria. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 785-789.
19. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 69-73
20. Versage JL, Severin DD, Chu MC et al. Development of a multitarget real-time TaqManPCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5492-5499
21. Johansson A, Berglund L, Eriksson U et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *Clin Microbiol* 2000; 38: 22-26
22. Tarnvik A, Berglund L. Tularemia. *Eur Respir* 2003; 21: 361-373
23. Ellis J, Oyston PC, Gren M et al. Tularemia. *Microbiol Rev* 2002; 15: 631-646
24. Johansson a, Berglund L, Sjostedt A et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 267-268
25. 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: 573-576