

BOYUNDA KİTLE İLE KLİNİĞE BAŞVURAN BİR TULAREMİ OLGUSU

A CASE OF TULAREMIA PRESENTING WITH A NECK MASS

Aslı Karadeniz¹, Zuhal Yeşilbağ¹, Altay Ateşpare²

¹Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

İletişim adresi: Aslı Karadeniz, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. 34843, Maltepe/İstanbul.

Tel:444 0 620 / E-posta:asli_karadeniz@yahoo.com

ÖZET

Tularemia, etkeni *Francisella tularensis* olan, dünya genelinde yaygın görülen bir zoonozdur. Etkeni taşıyan kene veya hayvan ısırığı ile veya kontamine hayvan ürünleri, aerosol teması veya kontamine yiyecek ve suların tüketimi ile bulaşır. Ülkemizde en sık orofaringeal formu gözlenir. Bu raporda 3 aydır çeşitli beta-laktam gurubu antibiyotiklerle düzelmeyen boyunda şişlik ateş, terleme, halsizlik şikayeti ile başvuran 51 yaşındaki kadın hastada, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile tanı konan tularemia vakası sunulmaktadır. Ayırıcı tanıda yer alan bruselloz için istenen Wright aglütinasyon testi pozitifliğinin çapraz reaksiyon olduğu saptanmıştır. Beta-laktam antibiyotiklerle tedaviye yanıt alınamayan tonsillofarenjit ve infeksiyöz servikal lenfadenitli hastalarda ayırıcı tanıda orofaringeal tularemia değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: boyunda şişlik/kitle, orofaringeal tularemia, çapraz reaksiyon, bruselloz

GİRİŞ

Tularemia, Gram-negatif bir bakteri olan *Francisella tularensis* tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır (1). Hastalık insanlara infekte hayvanlarla direkt temas veya etkeni taşıyan artropod (kene, sinek, bit) ısırığı ile geçer. Hastalığın insanlara diğer bulaş yolları, infekte su ve besinlerin tüketilmesi, infekte aerosollerin solunmasıdır (2). İnkübasyon süresi 3-5 gün olup 1-21 gün arasında değiştiği bilinmektedir (3,4). Dünya genelinde kene ve sinek ısırıklarıyla oluşan ülseroglandüler form en sık gözlenirken (4), ülkemizde en sık görülen formu kontamine su ve gıdaların tüketilmesi ile bulaşan orofaringeal formdur (5-7). Bu yazıda, Kahraman-

ABSTRACT

Tularemia, caused by *Francisella tularensis*, is a widely distributed zoonosis in the world. Transmission of *F. tularensis* to humans generally occurs through the bite of a tick or an animal carrying the agent or contact with contaminated animal products, aerosol droplets, or ingesting contaminated food or water. In our country, oropharyngeal form, is the most common presentation of tularemia. In this case report, we described 51 years old woman who presented with fever, sweating, fatigue and neck mass for 3 months despite of using beta-lactam antibiotics, diagnosed as tularemia. Wright agglutination test positivity for differential diagnosis was interpreted as cross reaction. Oropharyngeal form of tularemia should be considered in the differential diagnosis of cases involving tonsillopharyngitis and infectious cervical lymphadenitis, particularly in those not responding to beta-lactam treatment

Keywords: neck mass, oropharyngeal tularemia, cross reaction, brusellosis

maraş bölgesinde hayvancılıkla uğraşan ve boyunda kitle ile başvuran orofaringeal tularemia olgusu sunulmaktadır

OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında kadın hasta, ateş, terleme, halsizlik ve boyunda ele gelen şişlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Kahramanmaraş'ta yaşayan ve hayvancılık ile uğraşan hastanın sorgusunda başlangıçta tabloya eşlik eden boğaz ağrısı şikayetinin kısa sürede geçtiği, diğer şikayetlerinin 3 aydır devam ettiği, bu şikayetlerle başvurduğu kliniklerde çeşitli antibiyotikler (amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim gibi) kullanmasına rağmen şikayetlerin gerilemediği öğrenildi. Takibinde boyundaki şişlik giderek büyüyen ve bölgenin ultrasonografi ile incelenmesinde "3.5- 4

cm çapında yoğun içerikli solid lezyon, komşuluğunda birkaç adet pake yapmış, oval, hipoeoik lenf ganglionu ve çevresinde ödem" rapor edilen hasta, tanıya yönelik cerrahi eksizyon önerilmesi üzerine hastanemize başvurduğunda, fizik muayenesinde; ateş 37.1oC, nabız dakika sayısı: 78/ritmik, kan basıncı 130/80 mmHg saptandı, boyunda sol tarafta yaklaşık 4x5 cm çaplı ağrılı, sert, fikse lenfadenopati (LAP) palpe edildi (Resim 1).



Resim 1. Hastanın sol servikal bölgesinde 4x5 cm boyun da lenfadenopati görülmektedir.

Fizik muayenede ek patoloji saptanmadı. Yapılan laboratuvar incelemesinde hemogramda lökosit: 10600 /mm³, nötrofil 6160/mm³, lenfosit 3500/mm³, hemoglobün 13.6 g/dl ve hematokrit 42.8% ve trombosit değeri 301000/mm³; biyokimyasal incelemelerde AST: 14 U/L, ALT: 33 U/L, BUN: 16 mg/dl, kreatinin 0.7mg/dl, CRP: 0.3 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 32 mm/saat olarak saptandı. Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğinde, sol submandibular bölgedeki lenfadenopatiden ve komşuluğundaki koleksiyon alanından ince iğne aspirasyon biyopsisi ile az miktarda yapışkan kıvamlı materyal drene edilebildi ve mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarına gönderildi. Daha önce başvurduğu kliniklerde servikal lenfadenit infeksiyöz etyolojisine yönelik human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) ve toksoplazma serolojileri negatif saptanan hastadan alınan materyalinin mikrobiyolojik incelemesinde Gram boyamada nadir lökosit görüldü, bakteri görülmedi; Ziehl-Nielsen boyada aside dirençli bakteri görülmedi, non-spesifik ve tüberküloz kültürlerinde üreme olmadı. Patolojik incelemede "infekte kist içeriği ile uyumlu bulgular ve granülomatöz lenfadenit" rapor edildi. Ateş, halsizlik, terleme şikayetleri olan hastada iste-

nen Brusella lam aglütinasyon testi negatif, Wright testi 1/160 titrede pozitif olarak belirdi. Hastanın tedavisi streptomisin 1 gr/gün (i.m.) ve doksisisklin 100mg/12 saatte bir (peroral) şeklinde planlandı. Ayırıcı tanıda yer alan tularemi için çalışılan serum örneğinde mikroaglütinasyon testi (MAT) 1/1280 titrede pozitif olarak bildirildi. Kontrol amaçlı 2-merkaptotanol Wright testi istendi, sonuç 1:40 saptandı. Bunun üzerine tularemi tanısı ile tedavisine streptomisin 2 gr/gün (i.m.) şeklinde devam edildi. 2 hafta sonra kontrol amacıyla istenen Wright testinde sonucun negatifleştiği saptandı. Antibiyotik tedavisi 10 güne tamamlanan hastanın takibinde şikayetleri geriledi, tam iyileşme sağlandı.

TARTIŞMA

Tularemi, kuzey yarım küre ülkelerinde sınırlı (Kuzey Amerika, Japonya, Finlandiya ve İsveç'te endemik ve Avusturya, Almanya, İspanya, Macaristan ve Bulgaristan'da bazen tek tek, bazen de salgınlar halinde) görülen zoonotik bir hastalıktır (6). Dünya genelinde biyolojik silah olarak, ülkemizde de sularla yayılan salgınlara yol açması nedeniyle yakın zamanda önem kazanan tularemi etkenin giriş yoluna göre 6 klinik formda gözlenir: Ülseroglandüler (bölgesel LAP ve kutanöz ülser), glandüler (sadece LAP), oküloglandüler (konjunktivit ve preauriküler LAP), orofaringeal (farenjit veya tonsillit ile servikal LAP), pnömonik ve tifooidal (erken lokal bulgu olmadan ateşle seyreden) form yer alır (6,8). Güney Marmara, Trakya, Batı ve Orta Karadeniz ile İç Anadolu illeri (Kocaeli, Bursa, Balıkesir, Zonguldak, Kastamonu, Bartın, Bolu, Samsun, Sinop, Düzce, Ankara, Amasya, Bilecik gibi) yer almakta olup, ülkemizdeki olgular (salgınlar halinde nadiren sporadik) sıklıkla orofaringeal formda gözlenmektedir (6,9-11). Tularemi salgınları halinde görülebildiğinden yakın çevrede veya aile içinde aynı şikayetlerle başvurular göze çarpabilmektedir (12). Bizim olgumuz Kahramanmaraş'ta hayvancılıkla uğraşmaktaydı ve çevresinde benzer şikayetlerle tanı alan vakalar tariflenmiyordu. Orofaringeal tulareminin ayırıcı tanısında diğer mikrobiyolojik etkenlerle oluşan tonsillit, farenjit ve servikal lenfadenit yer aldığından salgın dışı durumlarda akılda tutulmalıdır. Hastamızda lenfadenit etkeni olabilecek viral (EBV, CMV gibi) ve parazit etkenlere yönelik (Toxoplasma gondii) tetkikler negatif saptanmış, olası bakteriyel etkenler (stafilokok, streptokok gibi) için non-spesifik yoğun antibiyotik tedavisine rağmen yanıt alınamamıştır. İleri tetkik için yönlendirilen hastada histopatolojik inceleme planlanırken aynı zamanda istenen

infeksiyon konsültasyonu ile ayırıcı tanıda yer alan etkenlere yönelik bruselloz ve tularemi tetkikleri de istenmiştir. Tularemi tanısında kültür, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılır (1). MAT ile tek serum örneğinde *F.tularensis*'e karşı serum antikor titresinin yüksek olması ($\geq 1/160$ titre) veya alınan iki farklı serum örneğinde antikor titrelerinin ≥ 4 kat artması anlamlı olarak kabul edilmiştir (13). *F.tularensis* ile infeksiyonda serolojik testler *Salmonella*, *Brucella* ve *Yersinia* gibi bazı bakterilerle ortak antijenik yapılar nedeniyle çapraz reaksiyon verebilmekte ve yalancı pozitiflikler görülebilmektedir (6,13). Tularemi ve bruselloz ülkemizde endemik hastalıklardır ve aglütinasyon testlerindeki sınır değerlerin varlığında çapraz reaksiyonların araştırılması gereklidir. Her iki etkene karşı aglütinlerin saptandığı durumlarda konvelesan dönem örneğinde antikor titre artışının araştırılması gereklidir. Çapraz reaksiyonların çoğunlukla 1:10-1:80 titrelerde olması nedeniyle özellikle tularemi ön tanılı olgular; $< 1:160$ titrelerdeki MAT sonuçları varlığında mutlaka *Brucella* yönünden araştırılmalıdır. Her iki infeksiyonda saptanan aglütinasyon titrelerin, 2-ME testi ile $\leq 1:40$ titrelere düşmesi çapraz reaksiyonların IgM antikorlarına bağlı olduğunu göstermektedir (14).

Hastadan biyopsi ile alınabilen örnek sadece non-spesifik mikrobiyolojik incelemeye ve patolojiye yetecek kadar drene edilebilmiş, tularemiye spesifik inceleme amacıyla referans laboratuvara göndermek için daha sonra drenaj denense de materyal elde edilememiştir. Hastamızda tanı klinik ve seroloji sonucu ile konmuştur. Tulareminin orofaringeal formu genellikle baş ve boyun yerleşimli olup en önemli şikayet boğaz ağrısı, ateş ve boyunda kitledir (12). Başlangıçta non-spesifik üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ile karışabilen tablo tanıda gecikmeye neden olabilir (14). Orofaringeal tularemi vakaları sıklıkla çeşitli beta-laktam antibiyotikler kullanılmasına rağmen iyileşmeyen hastalardır (1,14). Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur, tanıda gecikme varlığında hatta antibiyotik tedavisine rağmen görülebilir (6,14). Boyunda kitle varlığında iyi anamnez alınması önemlidir, yeterli bir anamnez ve iyi bir muayene ile tanıya yönelik uygun girişimler sağlanabilir, morbidite ve mortalite azalır (12,14). Tularemi tedavisinde kontraendikasyonları hariç ilk tercih streptomisindir. Gentamisin de iyi bir seçenektir. Aminoglikozid tedavisi en az 10 gün olmalıdır. Doksisiklin ve siprofloksasin oral yoldan alternatif ajanlardır, uygulama süresi 14-21 gündür (6). Olgumuzda başvuru sırasında ön plandaki şikayeti boyunda kitle idi.

Tonsillofarenjit tanısı ile çeşitli antibiyotikler kullanımına rağmen sistemik şikayetlerin devam eden ve boyundaki şişlik büyüyen ancak 3 aylık süreç içinde kitle bölgesinde süpürasyon gelişmeyen hastamızda antibiyotik tedavisi ile iyileşme kaydedilmiştir. Sonuç olarak, tonsillofarenjit ve infeksiyöz servikal lenfadenitli hastalarda ilk seçenek antibiyotiklerle tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ayırıcı tanıda orofaringeal tularemi değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:631-646.
2. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: Current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North A* 2006 ; 20:289-311
3. Y3.Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2674-85.
4. Lindquist D, Chu C M, Probert SW. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007: 815-834
5. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Şencan İ, et al. İç Anadolu Bölgesinde Francisella tularensis alt tür halorcitica'ya bağlı su kaynaklı bir tularemi salgını. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45: 234-237
6. Wilke A. Tularemi. *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):222-226.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia-Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 744-748.
8. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29. Review
9. Gürkan Ş. Francisella tularensis ve Türkiye'de tularemi. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 621-636.
10. Sahin M, Atabay HI, Bıçakçı Z, Ünver A, Otlı S. Outbreaks of tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci* 2007;53: 37-42.
11. Acıbe O, Aydın H, Doğançlı L. Havza/Samsun Bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olgularının retrospektif yorumu. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21: 55-58.
12. Uyar M, Cengiz B, Unlü M, Celebi B, Kılıç S, Eryılmaz A. Evaluation of the oropharyngeal tularemia cases admitted to our hospital from the provinces of Central Anatolia. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 58-66.
13. Yazgı H, Uyanık MH, Ertek M, et al. Erzurum merkez ve kırsalında yaşayan riskli gruplarda tularemi seroprevalansı. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45: 67-74 .
14. Kılıç S, Çelebi B, Bayram Y, Çitil B. Francisella tularensis antikorları ile Brucella çapraz reaksiyonlarının araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70: 65-70.

