

Kinolon Tedavisine Klinik Olarak Yanıt Alınamayan Bir Tularemi Olgusu

A Case of Tularemia Clinically Unresponsive to Treatment with Quinolone

Çiğdem Yıldırım-Erbay¹, Mustafa Ertek¹, Metin Kaya², Ümit Tuncel²

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Tularemi, *Francisella tularensis*'in oluşturduğu, ülseroglandüler, glandüler, pnömonik, tifoid, oküloglandüler ve orofaringeal formlarda seyredilen bir zoonozdur. Ülkemizde zaman zaman salgınlara neden olmuştur. Bu yazıda, kinolon tedavisine klinik yanıt alınamayan sporadik bir orofaringeal tularemi olgusu sunuldu. Kinolon tedavisine başlarken ultrasonografide apse formasyonu vardı ve tedavi sürecinde yeni lenfadenopatiler gelişmesi üzerine hastaya, streptomisin ve tetrakisiklinle birlikte medikal tedavi ve beraberinde cerrahi drenaj uygulandı. *Klimik Dergisi* 2012; 25(2): 87-90.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, fluoro kinolonlar, apse.

Abstract

Tularemia is a zoonotic disease caused by *Francisella tularensis*. It has ulceroglandular, glandular, pneumonic, typhoid, oculoglandular and oropharyngeal forms, and has been the cause of several epidemics in our country from time to time. Herein, a sporadic oropharyngeal case that did not respond to quinolone treatment is presented. While starting treatment, abscess formation was observed in ultrasonography and new lymphadenopathies developed during the treatment process. Medical treatment with streptomycin and tetracycline as well as surgical drainage was applied to the patient. *Klimik Dergisi* 2012; 25(2): 87-90.

Key Words: Tularemia, fluoroquinolones, abscess.

Giriş

Tularemi *Francisella tularensis*'in neden olduğu, esas olarak kemiriciler olmak üzere hayvanlara, nadiren de insanlara bulaşarak değişik klinik tablolarda ortaya çıkan bir zoonozdur. *Francisella* küçük, aerop, katalaz-pozitif, pleomorf, Gram-negatif bir kokobasilidir. İnfekte dokuda lipidden zengin bir kapsül oluşturabilir. Ancak kapsül toksik ve immünojenik özellik taşımaz (1).

F. tularensis virülansı, coğrafi dağılımı ve biyokimyasal karakteristikleri farklı olan dört alt türe ayrılmaktadır: *tularensis*, *holarctica*, *novicida* ve *mediasiatica*. *F. japonica* ise *F. tularensis* subsp. *holarctica*'nın biyovaryantı olarak tanımlanır. *F. tularensis*'in alt türlerinin hepsi insan enfeksiyonlarıyla ilişkili olmakla birlikte, *tularensis* ve *holarctica* alt türlerine bağlı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. *F. tularensis* subsp. *tularensis* (tip A) Kuzey Amerika'daki enfeksiyonların %60-90'ında etkindir ve en virülan alt türdür. Moleküler tekniklerle Avrupa'da da saptanmıştır.

F. tularensis subsp. *holarctica* (tip B) Avrupa ve Asya'daki enfeksiyonun en sık etkenidir. Kuzey Amerika'da da bulunan daha az virülan bir alt türdür (2-4).

Hastalık, insanlara, infekte hayvanlarla, sağlam deri veya mukoza yüzeyleriyle doğrudan temasla, arthropod (kene) ısırığıyla, kontamine su ve gıdaların alınmasıyla veya mikroorganizmaların aerosollerle solunmasıyla bulaşır (1,5-9).

Tularemi, Türkiye'de 1936 yılında ilk defa Trakya bölgesinde sporadik olgu olarak saptanmıştır. Eylül 1936'da Lüleburgaz bölgesine giden araştırma ekibi 150 kişinin etkilendiği bir salgın saptamışlardır. Ülkemizde değişik bölgelerde epidemiler ve sporadik olgu bildirimleri olmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı, bu hastalığı 2005 yılında bulaşıcı hastalıkların bildirim sisteminde C grubu bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına dahil etmiştir. Olguların ve salgınların en çok bildirildiği bölge, Karadeniz Bölgesi'dir (10,11). İç Anadolu'da tularemi nadiren küçük salgınlar ve olgu raporları şeklinde bildirilmiştir (12).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Çiğdem Yıldırım-Erbay, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye Tel./Phone: +90 312 336 09 09 Faks/Fax: +90 312 334 03 52 E-posta/E-mail: dr.cigdemer@yahoo.com.tr (Geliş / Received: 2 Temmuz / July 2012; Kabul / Accepted: 15 Temmuz / July 2012)

doi:10.5152/kd.2012.24

Biz de Ankara'nın Elmadağ ilçesinde yaşayan ve kinolon tedavisine yanıt alınamayan komplike bir orofaringeal sporadik tularemi olgusunu sunduk.

Olgu

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği'ne servikal lenfadenit tanısıyla yatan 55 yaşındaki erkek hastanın enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunda, bir buçuk ay öncesinde üşüme, titreme, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik nedeniyle bir kliniğe başvurmuş olduğu öğrenildi. Orada yapılan laboratuvar incelemeleri sonucunda lökosit $13\ 700 /\text{mm}^3$, CRP 2.5 mg/lit bulunmuş; boyun ultrasonografisinde sol parotis glandı içinde cilde uzanımı bulunan 2×1 cm boyutlarında koleksiyon, bilateral üst servikal bölgede ve submandibuler alanda 3 cm çapa ulaşan apseyle uyumlu multipl koleksiyonlar ve lenf gangliyonu izlenmişti. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Salgın Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı'nda yapılan *F. tularensis* mikroaglütinasyon testi 1/1280 pozitif bulunan hastaya şikayetlerinin ilk haftasında oral siprofloksasin 2×500 mg başlanmış olduğu öğrenildi. Hasta bir aydır ilacını düzenli olarak kullandığını, ancak yeni şişliklerin oluştuğunu belirtti. Fizik muayenesinde submandibuler, bilateral servikal ve sol supraklaviküler bölgede lenfadenopatiler saptandı (Resim 1). Hastanın akciğer muayenesi ve PA akciğer grafisi normaldi. Lökosit $7280/\text{mm}^3$ ve CRP 19.7 mg/lit olarak saptandı. Hastaya streptomisin 2×1 gr ve doksisisiklin 2×100 mg başlandı. Flüktüasyon veren lenfadenopatiler drene edildi (Resim 2). Kültürde üreme olmadı. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yaygın nekrotik materyal ve nötrofil lökositler görüldü. Streptomisin 21 güne tamamlanarak kesilip doksisisiklinle tedaviye devam edildi. Tedavinin 43. gününde çekilen boyun manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sol servikal zincirde, submandibuler bölgede ve sol parotis yüzeysel komşuluğunda büyüğü 36×14 mm kistik nekrotik düzensiz nodüler lezyon, sağ alt servikal zincirde 21×13 mm nodüler lezyon, bunların dışında sağ servikal zincir ve submandibuler bölgede büyüğü 3.5×1.5 cm multipl lenf gangliyonları izlendi. Hastanın doksisisiklin tedavisi 45. gününde sonlandırıldı.



Resim 1. Flüktüasyon veren lenf gangliyonları.

İrdeleme

Tularemi, klinik bulguları *F. tularensis*'in virülansına, giriş yoluna, alınan bakteri miktarına ve kişinin immün cevabına bağlı olarak değişmektedir. Asemptomatik formdan akut sepsis ve hızla ölüme kadar giden klinik spektrum gösterebilir. İnkübasyon süresi 1-21 gün arasında değişirse de ortalama 3-5 gündür. Tularemi, ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, tifoid ve pnömonik formda olmak üzere 6 klinik formda seyreder (1). Ülkemizde en sık görülen klinik form orofaringeal formdur (12-16). Orofaringeal formda, hastalarda ateş, farenjit, servikal lenfadenopati ve süpürasyon vardır (17).

Tularemi tanısında rutin laboratuvar testleri spesifik değildir. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimantasyon hızı normal olabilir veya yükselebilir. Nadiren, trombositopeni, hiponatremi, serum transaminazlarında yükselme, kreatin fosfokinaz artışı, myoglobinüri ve steril pyüri görülebilir (1). Bizim olgumuzda başlangıçta hafif lökositoz ve CRP artışı vardı. Tulareminin kesin tanısı kültürde bakterinin üretilmesiyle konulmaktadır. Ancak *F. tularensis*'in zor üreyen bir bakteri olması ve yüksek bulaşıcılık özelliği taşıması nedeniyle biyogüvenlik düzeyi 2 veya 3 olan laboratuvar şartları gerektirmektedir. Tanıda serolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar standard tüp aglütinasyon, mikroaglütinasyon, hemaglütinasyon ve ELISA testidir. Mikroaglütinasyon, tüp aglütinasyonuna göre 100 kat daha duyarlı bir yöntemdir (1,17). Tularemi tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) da kullanılmaktadır. "Real time" polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PZR) özgüllüğü ve duyarlılığı konvansiyonel PZR'ye göre daha yüksektir (18-20). Sunduğumuz olgunun tanısı *F. tularensis* mikroaglütinasyon testinin 1/1280 titrede pozitif olmasıyla konulmuştur.



Resim 2. Süpüratif lenf gangliyonlarının drenajı.

Tulareminin ayırıcı tanısında sarkoidoz, yabancı cisim reaksiyonu, kolajenozlar gibi infeksiyöz olmayan nedenler ve streptokoksik tonsillit, tüberküloz, difteri, infeksiyöz mononükleoz, kedi tırmığı hastalığı, toksoplazmoz, Lyme hastalığı, riketsiyal ve fungal infeksiyonlar, lösemi ve lenfoma gibi malign hastalıklar yer alır (11,21). Bu olguda ince iğne aspirasyonu biyopsisi sonucunda yaygın nekrotik materyal ve nötrofilik lökositler görülmesiyle tüberküloz ve malignite ekarte edildi.

Lenf gangliyonlarında süpürasyon, tulareminin en yaygın komplikasyonudur. Uygun antibiyotik tedavisinden sonra sıklıkla sterildir ve drenaj yararlıdır (1). Hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda nadiren de olsa intravasküler koagülasyon, renal yetmezlik, hepatit, menenjit, peritonit, tromboflebit gelişebilmektedir (1,22). Bu olguda da yeni lenf gangliyonları ve süpürasyon şeklinde komplikasyon geliştiği gözlenmiştir.

Tedavi verilmeyen *F. tularensis* subsp. *tularensis* infeksiyonlarında mortalite %5-15 arasında değişir. Tifoid ve pnömonik formlarda %30-60'a kadar çıkabilen mortalite tedaviyle %1'e indirilmiştir. *F. tularensis* subs. *holarctica* infeksiyonlarında tedavi verilmeyen olgularda bile mortalite %1'in altındadır (23).

Tularemi tedavisinde halen ilk tercih edilen antibiyotik streptomisindir (1,14,24). Gentamisin de iyi bir seçenektir. Aminoglikozidlerin bakterisid özelliği nedeniyle tedavi başarısızlığı ve relaps nadirdir. İntravenöz kloramfenikol menenjitte komplike olgularda streptomisinle beraber verilebilir. Tetrasiklin ve kloramfenikol *F. tularensis* için bakteriyostatik etkilidir. Bu ajanlarla tedaviden sonra relaps geliştiği gözlenmiştir (1,25,26).

Kinolonlar tularemi tedavisinde son yıllarda kullanılmıştır (27,28). Meriç ve arkadaşları (29)'nın çalışmasında 145 orofaringeal formda tularemi olgusundan, 22'sine streptomisin, 22'sine gentamisin, 53'üne doksisisiklin verilmiş; geriye kalan 48 hastanın 37'sinde siprofloksasin, 11 hastada ise moksifloksasin 14 gün süreyle kullanılmış ve kinolon grubunun tedavi başarısızlığı aminoglikozid grubunununkine benzer bulunmuştur. Tularemi tedavisinde kinolonların aminoglikozidler kadar başarılı ve doksisisiklinden daha başarılı oldukları bildirilmiştir. Limaye ve arkadaşları (30), immünosüpre atipik pnömoni tablosuyla seyreden tularemi olgularını levofloksasinle tedavi etmişlerdir. Pérez-Castrillón ve arkadaşları (31), 142 tularemi olgusunda streptomisin, doksisisiklin ve siprofloksasinin tedaviye yanıt oranlarını ve etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Yüzde 87'si ülseroglandüler formda olan hastalara, 14-28 gün boyunca streptomisin 7-10 gün, doksisisiklin 2 hafta, siprofloksasin (750 mg oral 12 saatte bir) verilmiştir. En düşük tedavi başarısızlığı siprofloksasin verilenlerde gözlenmiştir. Olgumuz da başlangıçta apseyle komplike olmasaydı, kinolon tedavisine yanıt alınmasının bekleneceği düşünülebilir.

Çalışmalarda tedaviye yanıtta antibiyotiklerin seçiminden ziyade, tedavi zamanının klinik yanıt etkilediği ve hastalığın 14. gününden sonra başlanan tedavilerde klinik başarısızlık oranının arttığı vurgulanmaktadır (14,29). Semptomların tekrarlama, yeni lenfadenopatilerin ortaya çıkması, ya da mevcut lenfadenopatilerin ilerlemesi durumunda tedavi başarısızlığı düşünülür ve cerrahi tedavi gündeme gelir (32). Sunduğumuz olguda apse drenajıyla birlikte streptomisin ve

doksisisiklinin kombine kullanıldığı medikal tedaviye yanıt alındı ve 6 aylık izlemde nüks gözlenmedi.

Tularemi tedavisinde fluorokinolonlar hafif ve orta şiddetteki infeksiyonlarda tercih edilebilir. Ağır olgularda streptomisin veya gentamisin tek başına ya da kombine tedavi seçenekleri arasında olmalıdır. Medikal tedavi esastır ve uygun tedaviye erken başlanması tedavi başarısı açısından önemlidir. Apse gelişen olgularda cerrahi olarak drenaj yapılması önerilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2927-37. [CrossRef]
2. 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: 815-34.
3. Sjöstedt A. Francisella. In: Brenner DJ, Kreig NR, Staley JT, Garrity GM, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 2. 2nd ed. New York: Springer, 2004: 200-10.
4. Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of Francisella. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1105: 30-66. [CrossRef]
5. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(4): 631-46. [CrossRef]
6. WHO Guidelines on Tularemia [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 20 Temmuz 2012] http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf.
7. Guffey MB, Dalzell A, Kelly DR, Cassidy KA. Ulceroglandular tularemia in a nonendemic area. *South Med J*. 2007; 100(3): 304-8. [CrossRef]
8. Amsden JR, Warmack S, Gubbins PO. Tick-borne bacterial, rickettsial, spirochetal, and protozoal infectious diseases in the United States: a comprehensive review. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(2): 191-210. [CrossRef]
9. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 3655-6. [CrossRef]
10. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası*. 1938; 1(1): 115-23.
11. Gürcan Ş. Francisella tularensis ve Türkiye'de tularemi. *Mikrobiyol Bül*. 2007; 41(4): 621-36.
12. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Şencan I, et al. İç Anadolu Bölgesinde Francisella tularensis alt tür halorcticaya bağlı su kaynaklı bir tularemi salgını. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(2): 234-47.
13. Celebi G, Barüñ F, Ayoğlu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59(4): 229-34.
14. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(3): 271-6. [CrossRef]
15. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547-51. [CrossRef]
16. Uyar M, Cengiz B, Ünlü M, Çelebi B, Kılıç S, Eryılmaz A. Orta Anadolu Bölgesi illerinden hastanemize başvuran orofaringeal tularemi olgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(1): 58-66.

17. Dennis DT. Tularemia. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1446-51.
18. Versage JL, Severin DD, Chu MC, Petersen JM. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(12):5492-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Johansson A, Berglund L, Eriksson U, et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(1): 22-6.
20. Johansson A, Forsman M, Sjöstedt A. The development of tools for diagnosis of tularemia and typing of *Francisella tularensis*. *APMIS*. 2004; 112(11-12): 898-907. [\[CrossRef\]](#)
21. Arikan 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(6): 298-300. [\[CrossRef\]](#)
22. Eigelsbach HT, McGann VG. Gram-negative aerobic rods and cocci. In: Krieg NR, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 394-9.
23. Helvacı S. Tularemı. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1: 990-5.
24. Wilke A. Tularemı. *Ankem Derg*. 2006; 20(Suppl. 2): 222-6.
25. Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemı: Güncel tedavi seçeneklerine genel bir bakış. *Klimik Derg*. 2011; 24(1): 2-10.
26. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(1): 42-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Syrjälä H, Schildt R, Räisänen S. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* to fluoroquinolones and treatment of tularemia with norfloxacin and ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991; 10(2): 68-70. [\[CrossRef\]](#)
28. Johansson A, Berglund L, Sjöstedt A, Tärnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(2): 267-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Meriç M, Wilke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008; 116(1): 66-73. [\[CrossRef\]](#)
30. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(4): 922-4. [\[CrossRef\]](#)
31. Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, Mena-Martín FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4): 573-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J*. 2003; 21(2): 361-73. [\[CrossRef\]](#)