

## Atipik Bulgularla Seyreden İki Tularemi Olgusu

### *Two Tularemia Cases with Atypical Presentation*

Ayşegül Ulu-Kılıç<sup>1</sup>, Gönül Çiçek-Şentürk<sup>1</sup>, Emin Ediz Tütüncü<sup>1</sup>, Selçuk Kılıç<sup>2</sup>, Fatma Aybala Altay<sup>1</sup>, Yunus Gürbüz<sup>1</sup>, İrfan Şencan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Bakteriyel Zoonozlar Araştırma ve Referans Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

#### Özet

Tularemi, Gram-negatif kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu bir zoonozdur. Orofaringeal tularemi, kontamine su ve gıdaların alımı sırasında bakterinin oral mukozadan girmesi ile oluşur ve ülkemizde görülen yaygın formdur. Oküloglandüler tularemi ise nadir olarak bildirilmiştir. Bu raporda, Çankırı ilinden başvuran biri oküloglandüler formla birliktelik gösteren, diğeri yaygın cilt döküntüleri ile seyreden orofaringeal formda iki tularemi olgusu sunuldu. Çankırı ilinden tularemi olgu bildirimini sık değildir. Beklenen formda olmayan olgular ayırıcı tanıda güçlüğe neden olmaktadır. Tulareminin klasik olgu tanımları dışında seyreden iç içe girmiş tablolar şeklinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Tularemi döküntülerinin bilinmesi ve epidemiyolojik öyküsü olan hastalarda cilt lezyonları ile birlikte tulareminin tanıda akla getirilmesi gereklidir.

*Klimik Dergisi 2010; 23(3): 120-3.*

**Anahtar Sözcükler:** *Francisella tularensis*, tularemi.

#### Abstract

Tularemia is a zoonosis caused by *Francisella tularensis*, a Gram-negative coccobacillus. Orofaryngeal tularemia is due to bacteria penetrating the oral mucosa during intake of contaminated water and food and is the common form seen in our country. Oculoglandular tularemia is rarely reported. In this report, two oropharyngeal tularemia cases from the same province, Çankırı, are presented. The first was associated with an oculoglandular form and the second with a diffuse skin rash. Tularemia cases have rarely been reported from this province. Cases in unexpected forms lead to difficulties in the differential diagnosis of patients. Therefore clinicians should be aware of atypical presentations, apart from the classic case descriptions, and also recognise the cutaneous lesions of tularemia and consider tularemia in patients with eruptions having an epidemiological history.

*Klimik Dergisi 2010; 23(3): 120-3.*

**Key Words:** *Francisella tularensis*, tularemia.

#### Giriş

Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu kuze yarım küreye özgü bir zoonozdur. Dünyada yılda yaklaşık 500 000 tularemi olgusu olduğu tahmin edilmektedir (1). Son yıllarda ülkemizde tularemi olgularının artışı ve daha önce tanımlandığı Marmara Bölgesi'nin dışında birçok bölgede küçük epidemilere neden olması, bu enfeksiyonun ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur (2).

Tularemi, organizmanın virülansına, inokülasyon kaynağına ve konağın immün durumuna bağlı olarak geniş bir klinik spektrumda görülebilmektedir. Orofaringeal, ülseroglandüler, oküloglandüler, glandüler, tifoid ve pulmoner olmak üzere altı klinik formu tanımlanmıştır. Orofaringeal tularemi, kontamine su ve gıdaların alımı

sırasında bakterinin oral mukozadan girmesi ile oluşur ve ülkemizde görülen yaygın formdur (2,3). Bu yazıda, kliniğimizde takip edilen klasik orofaringeal tularemi tablosundan farklı bulgularla seyreden Çankırı ilinden başvurmuş iki olgu sunulmuştur.

#### Olgular

**Olgu 1:** Seksen üç yaşında erkek hasta, üç haftadır devam eden yüksek ateş, titreme, yaygın vücut ağrısı ve boynun sol tarafında şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde ateş 38°C ve orofarinks doğal idi. Sol dudak köşesinde 1x0.5 cm, sol servikal alanda 2x1 cm lenfadenopati ve sol gözde konjonktivit bulguları mevcuttu (Resim 1). Laboratuvar incelemesinde kan beyaz küre sayısı 10 600/mm<sup>3</sup> (%62'si parçalı çekirdekli lökosit), hemoglobin 14.9 mg/dl, trombosit 296 000 (140

#### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ayşegül Ulu-Kılıç, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel./Phone: +90 312 596 20 00 Faks/Fax: +90 312 318 66 90 E-posta/E-mail: draysegululu@yahoo.co.uk

doi:10.5152/kd.2010.32

000-400 000/mm<sup>3</sup>), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 64 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 24.4 mg/lit (0-5 mg/lit) olarak tespit edildi. Boyun ultrasonografisinde; sol servikal alanda 12 mm, sağ servikal alanda 11 mm olan birkaç adet reaktif lenf nodu görüldü.

Yaşadığı bölgede benzer vakaların olduğu öğrenilmesi üzerine tularemi için yapılan serolojik incelemede mikrolütinasyon testi (MAT) ile 1/2560 titrede pozitiflik saptandı. Hastanın kene ısırığı, fare veya kemirici hayvan teması öyküsü yoktu. Hastanın lenfadenopatilerinin küçük ve sert olması nedeniyle aspirasyon işlemi yapılamadı.

Tularemi tanısı konulan olguya streptomisin (1 gr/gün) tedavisi başlandı. Tedavi esnasında yüzünde sol dudak köşesinde yer alan lenf nodunda büyüme ve yumuşama gözlenen olgudan alınan örnekten kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapıldı. Seçici besiyerinde üreme olmamasına rağmen, PZR ile *F. tularensis* subspecies *holarctica* olarak tanımlandı. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanan hastada tam iyileşme sağlandı.

**Olgu 2:** Otuz beş yaşında kadın hasta, kliniğimize yaklaşık iki haftadır olan üşüme, titreme, ateş, boğaz ağrısı, el, kol, bacaklar ve yüzde yaygın döküntü ve boynun sağ tarafında şişlik nedeni ile başvurdu. Fizik muayenesinde ateş 38°C idi; tonsiller hipertrofik, 5x3 cm boyutlarında sağ submandibuler lenfadenopati ve bilateral konjonktiviti, yüzde ve kollarda erythema multiforme, bacaklarda erythema nodosum şeklinde döküntüleri mevcuttu (Resim 2-4). Laboratuvar incelemesinde kan beyaz küre sayısı 9900/mm<sup>3</sup> (%64 parçalı çekirdekli lökosit), hemoglobin 12.2 mg/dl, trombosit 277 000/mm<sup>3</sup> (156 000-373 000/mm<sup>3</sup>), ESH 79 mm/saat, CRP 125 mg/lit (0-5 mg/lit) olarak tespit edildi. Boyun ultrasonografisinde; sağ yarıda submandibuler alanda 53x35x20 mm olan birkaç adet hipoekoik solid lezyon (konglomere lenfadenopati) görüldü.

Eşi ve oğlu tularemi tanısı ile kliniğimize takip edilen hastanın tularemi için yapılan serolojik incelemesinde MAT ile 1/1280 dilüsyonda pozitiflik saptandı. Hasta 14 gün 1 gr/gün streptomisin ile tedavi edildi. Tedavinin 7. gününde cilt döküntüleri tamamen geriledi fakat lenf nodunda büyüme ve flüktüasyon tespit edilen hastaya cerrahi drenaj uygulandı.

## İrdeleme

*F. tularensis* dünyada yaygın dağılım gösteren bir zoonoz olan tulareminin etkenidir. *F. tularensis*'in bilinen dört alt tipinden subspecies *holarctica* (Tip B) daha az virülandır ve Türkiye'de salgınlara neden olan türdür. Salgınlar Trakya, Karadeniz ve Marmara Bölgelerinde sıklıkla görülür. Orofaringeal tularemi ülkemizdeki salgınlarda en sık gözlenen klinik formudur (2,3).

Oküloglandüler tularemi %0-5 hastada görülen nadir bir tablodur (3). Ülkemizde 2004-2005 yılında Zonguldak-Kastamonu-Bartın'da görülen salgında 54 orofaringeal tularemi yanında dört hastada oküloglandüler tularemi saptanmıştır (4). Gölcük'teki tularemi salgınında ise 145 hastanın 5'inde konjonktivit tespit edilmiştir (5). Oküloglandüler tularemi seyirinde konjonktivit, pürülan eksüda, ptoz, periorbital selülit, konjonktival granülom ve daha nadir olarak görme kaybı ortaya çıkabilir (6). Birinci olgumuzun sol dudak kenarında yer alan bukkal lenf nodu tutulumu ve konjonktivit tablosu ile oküloglandüler formda tularemi olduğu düşünülmüş-



**Resim 1.** Fasyal (bukkal) lenf nodu tutulumu.



**Resim 2.** Alında erythema multiforme şeklinde döküntü, sol gözde konjonktivit.

tür. Fasyal lenf nodları gözkapakları, konjunktiva, burnun deri ve mukozasını drene eder. Oküloglandüler forma sıklıkla eşlik eden fasyal lenf nodu preaurikülerdir (6). Fasyal lenf nodlarının palpe edilmesi genellikle güçtür. Fakat tularemi gibi süperatif lenfadenit yapan hastalarda belirgin hale gelebilir. Olgumuzda başlangıçta nodüler yapıda olan bukkal lenf nodu tedavi sırasında yumuşama göstermiş ve yapılan aspiratta PZR ile *F. tularensis* subspecies *holarctica* tespit edilmiştir.

Tularemi çok farklı klinik formla karakterize bir hastalıktır. Bazen aynı hastada birden çok form aynı anda gözlenebilir. Bellibaşlı formlar arasındaki ayırım baskın klinik bulgulara göre yapılmıştır. Hastamızda bilateral reaktif servikal lenf nodlarının olması nedeniyle hafif formda orofaringeal tulareminin de eşlik ettiği söylenebilir. Olgumuzda ve ülkemizde bildirilen benzer olgularda orofaringeal ve oküloglandüler formun birlikteliği mevcuttur (4-6).

Tulareminin tüm klinik formlarında difüz makülopapüler veya vezikülopapüler erüpsiyon, püstül, erythema nodosum, erythema multiforme, akneiform lezyonlar veya ürtiker gibi deri döküntüleri gelişebilir. Tularemi olgularının yaklaşık %43'ünde deri lezyonları gözlenmiştir. Tularemiyle ilişkili



**Resim 3.** Kollarda ve ellerde erythema multiforme şeklinde döküntüler.



**Resim 4.** Bacaklarda erythema nodosum şeklinde döküntüler.

akut febril nötrofilik dermatoz olarak bilinen Sweet sendromu da tanımlanmıştır (7). Papüler ve vezikülopapüler form ise en sık görülen deri lezyonlarıdır. Deri döküntüleri genellikle hastalığın ilk iki haftası içinde ortaya çıkar ve 2-6 hafta kadar devam edebilir (8). Sekonder deri lezyonları kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Deri lezyonları spesifik tedavi ile tamamen gerilemektedir.

Tularemi hastalığında görülen deri lezyonlarından erythema nodosum'un daha çok pnömonik formda görüldüğü bildirilmiştir (3). Ülkemizde Havza/Samsun bölgesinde 75

orofaringeal tularemi olgusuyla yapılan bir çalışmada 3 (%3) olguda, Bursa'da yapılan çalışmada ise %13 oranında erythema nodosum saptanmıştır (9,10).

Erythema nodosum daha çok immünolojik bir bulgu olmasına karşın erythema multiforme veziküllerinden *F. tularensis* üretilmiştir (8). Herpes lezyonları ile karışabilen, tanının gecikmesine neden olan veziküler döküntüler de bildirilmiş, veziküler sıvı ve skar dokusunda bakteri üretilenmiştir (11).

İkinci olgumuzda tüm vücutta yaygın cilt döküntüleri hastanın kliniğinde ön planda görülmekteydi. Döküntü tularemi hastalığının klasik bir bulgusu değildir. Yüksek ateş, tonsillofarenjit ve lenfadenopati ile birlikteliği, benzer olguların görüldüğü bir bölgeden gelmiş olması tularemi tanısını desteklemektedir. Her iki olguda uygun epidemiyolojik ve klinik bulgular MAT ve/veya PZR pozitifliği ile doğrulanmıştır.

Yaygın döküntüsü olan ikinci olgumuzda daha belirgin olmak üzere her iki olgumuzda ESH ve CRP değerleri yüksek oranda saptanmıştır. Erythema nodosum olan hastalarda deri döküntüleri olmayan hastalara göre bu değerler daha yüksek oranda saptanmıştır (10).

Kültür pozitifliği infeksiyonun kesin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat bakterinin rutin kullanım besiyerlerinde ürememesi ve yüksek bulaşma özelliği nedeniyle kolay değildir. Hasta örneklerinden PZR ile *F. tularensis*'e ait genomik segmentlerin amplifikasyonu duyarlı ve özgül bir yöntemdir (12).

Çankırı ilinden tularemi olgu bildirimini sık değildir (13). Bu nedenle beklenen formda olmayan bu olgular ayırıcı tanıda güçlüğe neden olmaktadır. Konjonktival tutulum ile birlikte fasyal lenf nodlarının tutulumu oküloglandüler tularemiyi düşündürmelidir. Tulareminin klasik olgu tanımları dışında seyreden iç içe girmiş tablolar şeklinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Tularemi özellikle kadın hastalarda yaygın döküntü ile birliktelik gösterebilir. Tularemi döküntülerinin bilinmesi ve epidemiyolojik öyküsü olan hastalarda cilt lezyonları ile birlikte tulareminin tanıda akla getirilmesi gereklidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. WHO Guidelines on Tularemia [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 06 Temmuz 2010]. [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_EPR\\_2007\\_7.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf).
2. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5): 547-51.
3. Penn RL, Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2927-37.
4. Celebi G, Baruönü 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.
5. Meric M, Willke 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.

6. Öztoprak N, Çelebi G, Alpay A, Seremet Keskin, A, Kozluca Y. Oculoglandular and oropharyngeal tularemia: a case report and review of the literature. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2009; 26(4): 346-50.
7. Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: a study of 88 cases in northern Finland during 16 years (1967-1983). *Acta Derm Venereol.* 1984; 64(6): 513-6.
8. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(3): 363-92.
9. Acicbe Ö, Aydın H, Doğanç L. Havza/Samsun Bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olgularının retrospektif yorumu. *İnfeks Derg.* 2007; 21(2): 55-8.
10. Akdiş AC, Kiliçturgay K, Helvacı S, Mistik R, Oral B. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularemia. *Br J Dermatol.* 1993; 129(3): 275-9.
11. Byington CL, Bender JM, Ampofo K, et al. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(1): e4-6.
12. Lamps LW, Havens JM, Sjostedt A, Page DL, Scott MA. Histologic and molecular diagnosis of tularemia: a potential bioterrorism agent endemic to North America. *Mod Pathol.* 2004; 17(5): 489-95.
13. Ataman-Hatipoğlu Ç, Bayız Ü, Kaya-Fırat SK, Erdiñç FS, Tülek N, Gedikoğlu S. Geç tanı konulan bir tularemi olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2005; 39(1): 89-94.