



Özgül Muştu Koryürek,
Arzu Karataş*,
Nermin Boyraz,
H.Meral Ekşioğlu

Spesifik Olmayan Deri Bulgularının Eşlik Ettiği Üç Orofaringeal Tularemi Olgusu

Three Cases of Oropharyngeal Tularemia with Non specific Cutaneous Findings

Özet

Tularemi, *Franciella tularensis*'in neden olduğu bir zoonozdur. Hastalığın ülkemizde en sık görülen formu kontamine su ve gıdaların alımıyla bulaşan orofaringeal formdur. Burada deri bulgularının eşlik ettiği 3 tularemi olgusu sunulmuştur. Oral mukoza veya farinkste ağrı ve/veya ülserle başvuran hastalarda, özellikle de hastalık beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermiyorsa, deri bulguları dikkatle değerlendirilmeli ve ayırıcı tanıda tularemi mutlaka düşünülmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Franciella tularensis*, orofaringeal tularemi, deri bulguları

Abstract

Tularemia is a zoonotic infection caused by *Francisella tularensis*. Oropharyngeal tularemia is the most common form of disease in our country, which spreads by intake of contaminated water or food. We presented 3 oropharyngeal tularemia cases with cutaneous signs. The patients with oral and/or pharyngeal ulcers or sore throat, especially when the disease does not respond to beta lactam antibiotics, the skin of patient must be examined carefully and tularemia must be one of the differential diagnosis.

Key words: *Franciella tularensis*, oropharyngeal tularemia, cutaneous findings

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

*Karaman Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Karaman, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Özgül Muştu Koryürek
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
E-posta: ozgul-mustu@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 08.12.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2013

Giriş

Tularemi, Gram negatif kokobasil olan *Franciella tularensis*'in neden olduğu bir zoonozdur. Hastalığın kliniği, organizmanın virülansına, inokülasyon kaynağına ve konağın immün durumuna bağlı olarak geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. Hastalık en çok Kuzey Amerika, Avrupa, Çin ve Japonya olmak üzere Kuzey Yarım Küre ülkelerinde daha sık görülmektedir. Ülkemizde Karadeniz ve Marmara Bölgelerinde daha sık olmak üzere salgınlar bildirilmiştir (1). Son yıllarda İç Anadolu Bölgesi'nde de görülmesi ile daha yaygın bir halk sağlığı problemi haline almıştır (2). Hastalığın orofaringeal, ülseroglandüler, oküloglandüler, glandüler, tifoidal ve pulmoner olmak üzere 6 klinik formu tanımlanmıştır. Orofaringeal tularemi, ülkemizde en sık görülen formdur ve kontamine olmuş su ve gıdaların alımıyla bulaşır (1). Burada Ankara Mamak Kıbrıs

Köyünden gelen spesifik olmayan deri bulgularıyla seyreden 3 orofaringeal tularemi olgusu sunularak, son yıllarda sıklığı artan hastalığa dikkat çekilmesi ve klinik farkındalığın artırılması amaçlandı.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta, 2 hafta boyunca devam eden ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı nedeniyle birçok merkeze başvurmuş ve çeşitli sistemik antibiyotikler kullanmıştır. Antibiyotik tedavisine rağmen gerilemeyen şikayetleri nedeniyle 'peritonisiller apse' ön tanısı ile Kulak Burun Boğaz Servisi'nde yatırılarak izlenen hasta, 1 hafta önce başlayan döküntüleri nedeniyle tarafımızca değerlendirildi. Hasta herpanjina ve eritema multiforme ön tanılarıyla servisimize devralındı. Dermatolojik muayenesinde, sol tonsil üzerinde 2x1 cm boyutunda, üzeri

yer yer psödomembranla kaplı ülserasyon, her 2 boyun laterali, boyun V'si ve üst ekstremitelerde daha fazla olmak üzere, ekstremitelerde birleşme eğiliminde çok sayıda makülopapüler döküntüler tespit edildi (Şekil 1, 2). Hastanın çeşitli beta-laktam ve makrolid grubu antibiyotiklere cevap vermediği ve Ankara Mamak Kıbrıs Köyü'nden geldiği öğrenildi. Kıbrıs Köyü'nde salgın olması nedeniyle tularemi ön tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne danışılarak hastadan kan örneği gönderildi. Franciella tularensis mikroaglutinasyon testi 1/320 pozitif olarak geldi. Üç hafta boyunca siprofloksasin 2x500 mg/gün p.o. tedavisi alan hastanın deri ve orofaringeal lezyonları tamamen düzeldi.

Olgu 2

Otuz yedi yaşındaki bayan hasta, 3 gündür devam eden bacaklarındaki ağrılı şişlikler nedeniyle polikliniğimize



Şekil 1. Sol tonsil üzerinde ülserasyon



Şekil 2. Boyunda ve ekstremitelerde bilateral makülopapüler döküntüler

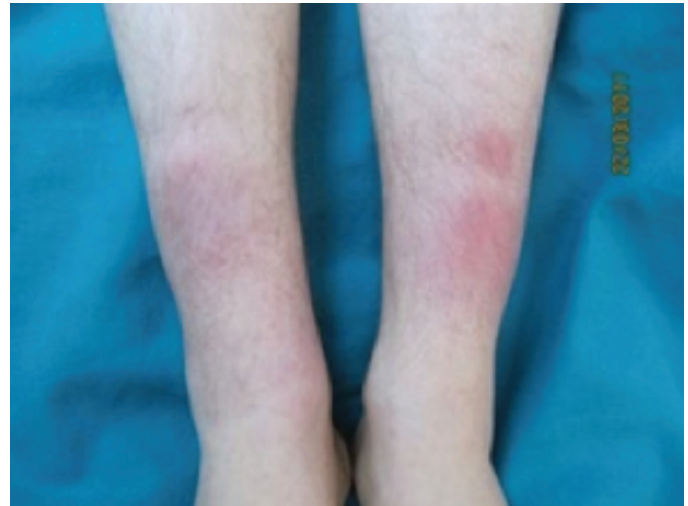
başvurdu. Fizik muayenesinde sol servikal bölgede 2x1 cm boyutunda eritemli, hassas lenfadenopati ve aynı tarafta tonsiller bölgede 1x1 cm boyutunda ülserasyon saptanan hastanın dermatolojik muayenesinde, her 2 alt ekstremitelerde simetrik, eritemli, basmakla hassasiyetinin olduğu subkutan nodüler lezyonlar izlendi (Şekil 3, 4). Bu hastanın da aynı bölgeden geldiği ve 1 haftadır boğaz ağrısı nedeniyle çeşitli beta-laktam grubu antibiyotikler kullandığı ancak şikayetlerinde gerileme olmadığı öğrenildi. Tularemi ön tanısıyla istenen Franciella tularensis mikroaglutinasyon testi 1/1280 oranında pozitif geldi. Hastaya tularemi ve eşlik eden eritema nodozum tanısı konuldu. Hastanın öyküsünde şüpheli bulaş yolu saptanmadı. Hasta Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne danışıldı. Üç hafta boyunca verilen siprofloksasin 2x500 mg/gün p.o. tedavisi sonunda yapılan kontrolde orofaringeal ve deri lezyonlarında tam iyileşme izlendi.

Olgu 3

Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta, 3 haftalık yüksek ateş, boğaz ağrısı, boğazda şişlik ve el ve kollarında döküntü şikayetleri ile hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne başvurmuş ve endemik bölgeden gelen hastada orofaringeal tularemi



Şekil 3. Sol servikal lenfadenopati



Şekil 4. Bacaklarda eritemli nodüler lezyonlar



Şekil 5. a) Her iki el dorsal ve ön kol bölgelerinde eritemli makül ve papüller. b) Her iki el palmar bölgesi ve ön kollarda eritemli makül ve papüller

düşünülmüş. Hasta hastalığının üçüncü haftasında başlamış olan el ve kollarına yerleşen kırmızı döküntüler nedeniyle kliniğimize danışıldı. Fizik muayenesinde sol tonsiller bölgede 1x1 cm boyutunda ülser ve sol servikal bölgede 1x1 cm boyutunda lenfadenopati saptanan hastanın dermatolojik muayenesinde ise her 2 el palmar ve dorsal bölgelerde ve ön kollarda çok sayıda eritemli makül ve papüller izlendi (Şekil 5). Francisella tularensis mikroaglütinasyon testi 1/160'ın üzerinde gelen hastanın lezyonları orofaringeal tularemiye eşlik eden spesifik olmayan makülopapüler erüpsiyon olarak değerlendirildi. Üç hafta boyunca moksifloksasin 1x400 mg/gün p.o. tedavisi alan hastanın deri ve orofaringeal lezyonları tamamen düzeldi.

Tartışma

Tulareminin etkeni olan Francisella tularensis'in 4 alt türü vardır. Bunların virülansları ve coğrafik dağılımları farklılık gösterir. F. tularensis alt tür tularensis (Tip A) yüksek düzeyde virülandır ve Kuzey Amerika'da yaygındır. F. tularensis alt tür holarctica (Tip B) ise tüm Kuzey Yarı Küre'de bulunur. Türkiye'de salgınlara neden olan alt tür olup virülansı daha azdır (1).

Dünyada yılda yaklaşık 500.000 yeni tularemi olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde Karadeniz ve Marmara

Bölgesi başta olmak üzere he-men hemen tüm bölgelerden olgu bildirimleri olmaktadır (1). Son zamanlarda çeşitli bölgelerde görülmesiyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Olguların üçü de daha önce salgın bildirilmeyen aynı bölgede yaşayan kişilerden oluşmaktaydı.

Türkiye'de tavşan, fare ve sincap gibi kemirici hayvanlar kaynakoluş-turmaktadır. Bulaş, hasta hayvanların kontamine ettiği su ve besinlerle ve hasta veya ölen hayvanlarla temas, enfekte kene ve sineklerin ısırması ve kontamine olmuş tozların solunmasıyla oluşur (1). Türkiye'de en sık görülen geçiş yolu kontamine olmuş kaynak sularının içilmesiyle (3-5). Hastalık ülkemiz gibi geçişin su ile ilişkilendirildiği yerlerde en sık ilkbahar ve kış aylarında görülür (5,6). Her 3 hastada da risk faktörü veya bulaşma yolu olarak kaynak bulunamadı. Kıbrıs Köyü'nde salgın olması ve ülkemizde en sık geçişin içme sularıyla olması nedeniyle şebeke suyundan bulaş olabileceği düşünüldü. Hastalar kliniğimize literatürle uyumlu olarak ocak ve mart ayları arasında başvurmuşlardı.

Hastalığın orofaringeal, ülseroglandüler, oküloglandüler, glandüler, tifoidal ve pulmoner olmak üzere 6 klinik formu tanımlanmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da hayvanlarla temas sonucu daha çok ülseroglandüler form yaygın iken ülkemizde içme suyu ile bulaşma daha sık olduğundan orofaringeal form daha sıktır (3). Her 3 olguda da orofaringeal tularemi mevcuttu. Tularemi bakterinin giriş yeri, inokülasyon dozu, virülansı ve konağın immün durumuna göre asemptomatik seyredebileceği gibi; ağır sepsis ve hatta ölümlerle de sonuçlanabilir. Hastalığın inkübasyon periyodu 2-10 gündür. Başlangıçta sıklıkla baş ağrısı, halsizlik, artralji ve ateş gibi hastalığa özgü olmayan bir prodromal dönem izlenir. Takip eden semptomlar hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. Dünyada en sık görülen ülseroglandüler formun kliniğinde mikroorganizmanın giriş yerinin etrafında ilk olarak kırmızı renkli papüler bir lezyon oluşur ve takiben bölgesel lenfadenopati gelişir. Daha sonra papülde ülserasyon gelişir ve birkaç hafta içerisinde genellikle iz bırakarak iyileşir (1). Ülkemizde nadir de olsa ülseroglandüler tularemi olguları bildirilmiştir (7). Orofaringeal tulareminin kliniğinde ateş, şiddetli boğaz ağrısı, eksüdatif tonsillit, ülseratif tonsillit, ağız mukozasında ülserler ve tek veya 2 taraflı ağırlı servikal lenf bezleri büyümesi görülür. Lenf bezi süpürasyonu orofaringeal tulareminin en sık görülen komplikasyonudur. İkinci veya üçüncü haftadan sonra tedaviye başlanan olgularda, tedaviye rağmen lenf bezlerinde süpürasyon gelişmekte ve cerrahi müdahale gereksinimi artmaktadır (1). Literatür bilgisi ile uyumlu olarak 3 olguda da boğaz ağrısı, ateş, halsizlik şikayetleri mevcuttu; ancak artralji şikayetleri yoktu. Üç olgunun da fizik muayenesinde oral ülser ve servikal lenfadenopati vardı, lenf bezi süpürasyonu ise olguların hiçbirinde izlenmedi. Bu durumun tedaviye erken dönemde başlanmış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sunulan olgularda izlenmemekle birlikte, bazen aynı hastada birden çok form aynı anda saptanabilir. Ülkemizde orofaringeal ve oküloglandüler formun birlikteliği bildirilmiştir (8-10).

Orofaringeal tulareminin ayırıcı tanısında streptokok tonsillofarenjit, herpanjina, enfeksiyöz mononükleoz, adenovirüs enfeksiyonu ve difteri yer alır (11). Bu nedenle

hastalar sıklıkla önce bu ön tanımlarla değerlendirilip tedavi alırlar. Birinci ve ikinci olgular da benzer şekilde tanı alıp tedavi almışlardır.

Tulareminin tüm formlarına %8-20 oranında spesifik olmayan deri bulguları eşlik edebilir. En sık görülenler: papüller, makülopapüller, papülo-veziküler erüpsiyonlar, eritema nodozum ve eritema multiformedir. Deri lezyonları kadınlarda daha sık olup; lezyonlar bilateral ekstremitelerde yerleşme kaşıntılı olma eğilimindedir. Döküntüler hastalığın ilk 2 haftası içinde ortaya çıkar ve 2-6 hafta sürebilir. Deri lezyonları tularemiye spesifik tedaviyle tamamen gerilemektedir (12). Ulu-Kılıç ve arkadaşlarının 139 olgudan oluşan serilerinde, hastaların %25.9'unda deri bulguları saptanmış ve deri bulguları saptanan hastaların %80'inin kadın olduğunu bildirmişlerdir (13). Yine ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda eritema nodozum görülme sıklığı %3 ve %13 olarak bildirilmiştir (14,15). Eritema nodozum ile Sweet sendromunun birlikteliği de bir glandüler tularemili olguda bildirilmiştir (16). Olguların hepsi de literatür bilgisine uyumlu olarak kadın hastaydı. Birinci ve üçüncü olguda tularemiye makülopapüler döküntüler, ikinci olguda ise eritema nodozum eşlik ediyordu. Her 3 olguda da lezyonlar bilateral ve simetrikti. Üç olgunun da deri lezyonları tularemiye özgü tedavilerle tamamen geriledi.

Çeşitli tanı yöntemleri olmakla birlikte en sık seroloji kullanılmaktadır. Tüp aglütinasyon yöntemi ile 1/160 oranının üzerinde olan sonuçlar pozitif olarak kabul edilir. Franciella tularensis mikroaglütinasyon testi her 3 olguda da 1/160 oranının üzerindeydi.

Tularemi tedavisinde aminoglikozidler, tetrasiklinler ve kinolonlar kullanılmaktadır. Hastaneye yatarak tedavi gerektiren ağır tularemi olgularının tedavisinde aminoglikozidler ilk seçenektir. Olgu sayılarının çok fazla olduğu salgın durumlarında veya ayakta tedavi edilebilecek olan hastalarda siprofloksasin veya doksisisiklin 2-3 hafta boyunca kullanılabilir. Betalaktam antibiyotikler, makrolidler, sülfonamidler tedavide etkisizdir (1). Birinci ve ikinci olgulara daha önce çeşitli beta-laktam ve makrolid grubu antibiyotik tedavileri verilmesine rağmen hastaların şikayetlerinde artış olmuştu. Hastaların 3 hafta boyunca verilen uygun antibiyotik tedavileri sonunda yapılan kontrollerinde, orofaringeal ve deri lezyonlarında tam iyileşme izlendi.

2005 yılına kadar bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almayan tularemi, artan olgu sayısı ve farklı bölgelerden olguların bildirilmesi nedeniyle "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi"nde C grubu hastalıklar listesine alınmıştır (1). Bu nedenle her 3 olgunun da bildirim yapıldı.

Sonuç

Sonuç olarak, endemik bölgelerde tularemi, klinik bulguları ile önemli bir taklitçidir. Ülkemizdeki endemik bölgelerde oral ülser ve beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeyen anjin ve boyun lenfadeniti olgularında tularemi mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tularemi endemisinden şüphelenilen durumlarda klinikler arası iletişim hastaların erken ve doğru tanı almasında önemli rol oynayacaktır.

Kaynaklar

1. Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Ankara, 2011. Available at: <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-71840/h/tularemi-saha-rehberi.pdf>.
2. Uyar M, Cengiz B, Ünlü M, et al. Evaluation of the oropharyngeal tularemia cases admitted to our hospital from the provinces of central anatolia. Mikrobiyol Bul 2011;45:58-66.
3. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in turkey. Int J Infect Dis 2009;13:547-51.
4. Leblebicioğlu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. Int J Infect Dis 2008;12:265-9.
5. Willke A, Meric M, Grunow R, et al. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water. J Med Microbiol 2009;58:112-6.
6. Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. Scand J Infect Dis 2004;36:350-5.
7. Kader Ç, Balcı M, Okur A, ve ark. Ülseroglandüler tularemi: olgu sunumu. Klimik Dergisi 2012;25:31-4.
8. Celebi G, Baruonu F, Ayoğlu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect Dis 2006;59:229-34.
9. 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;116:66-73.
10. Oztoprak N, Celebi G, Alpay A, et al. Oculoglandular and oropharyngeal tularemia: a case report and review of the literature. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;26:346-50.
11. WHO guidelines on Tularaemia. Geneva: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf.
12. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. J Am Acad Dermatol 2003;49:363-92.
13. Ulu-Kılıç A, Gulen G, Sezen F, et al. Tularemia in central anatolia. Infection. doi:10.1007/s15010-012-0355-1.
14. Acicbe Ö, Aydın H, Doğançlı L. Havza/Samsun bölgesinde tularemi endemisi: izlenen olguların retrospektif yorumu. İnfeksiyon Derg 2007;21: 55-8.
15. Akdiş AC, Kiliçturgay K, Helvacı S, et al. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularemia. Br J Dermatol 1993;129:275-9.
16. Polat M, Parlak AH, Örs I, ve ark. Erythema nodosum and Sweet's syndrome in patients with glandular tularemia. Int J Dermatol 2011;50:866-9.