



Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2020;(4):993-999 // doi 10.5505/amj.2020.32967

LENFADENOPATİ ETİYOLOJİSİNDE ÜLKEMİZ İÇİN ÖNEMLİ BİR HASTALIK: TULAREMİ

AN IMPORTANT DISEASE FOR OUR COUNTRY IN LYMPHADENOPATHY ETHIOLOGY: TULAREMIA

 İmran Hasanoğlu¹,  Zeynep Bilgiç¹,  Ayşe Kaya Kalem¹
 Bircan Kayaaslan¹,  Fatma Eser¹,  Rahmet Güner¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi İmran Hasanoğlu (e-posta: imran.solak@gmail.com)

Geliş Tarihi: 03.11.2020 // Kabul Tarihi: 01.12.2020



Öz

Amaç: Ülkemizde tularemi ilk olarak 1936 yılında bildirilmiş olup günümüzde daha çok Marmara, Batı-Orta Karadeniz, İç Anadolu bölgelerinde; kırsal kesimlerde ve içme-kullanma sularının sanitasyonunun yetersiz olduğu bölgelerde görülmektedir. Bu çalışmada hastanemizde tularemi tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot: Ocak 2010- Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran mikrobiyolojik veya serolojik olarak doğrulanmış tularemi hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları olgu bildirim formlarından ve hastaların takip çizelgelerinden elde edildi.

Bulgular: Hastalarımızın ortalama yaşı 43'tü ve hastaların çoğunluğu (%66) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların %52'si kuyu suyu kullanmaktaydı. Başvuruda en yaygın şikayetler boyunda şişlik (%92), halsizlik (%90), ateş (%76) ve boğaz ağrısı (%72) idi. Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen ortalama süre 22 gündü. Lenfadenopati (%94) ve konjonktivit (%24) ise en sık saptanan klinik bulgular iken, 1 (%2) hastada splenomegali mevcuttu. Lenfadenopati ile başvuran hastaların çoğunda (%65) servikal lenf nodları tutulmuştu. Hastaların tanısı mikroaglutinasyon testi ile doğrulandı ve antikor titreleri 1/160- 1/1280 arasında değişmekteydi. Altı (%12) hastanın aspirasyon materyalinde Francisella tularensis polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği gösterilirken, 2 (%4) hastada ise kültürde mikroorganizma üretilti.

Sonuç: Ülkemizde özellikle beta-laktam grubu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen boyunda şişlik, boğaz ağrısı ve ateş yüksekliği ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında tularemi mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tularemi, Türkiye, zoonoz.

Abstract

Objectives: In our country, tularemia was first reported in 1936, and today it is mostly seen in Marmara, West-Central Black Sea, and Central Anatolia regions; and in rural areas where sanitation of water is insufficient. In this study, clinical and laboratory findings of patients who were followed up with a diagnosis of tularemia were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: Microbiologically or serologically confirmed tularemia patients admitted to our hospital between January 2010 and January 2019 were included in the study. Demographic characteristics, clinical and laboratory findings of the patients were obtained from case report forms, and follow-up charts of the patients.

Results: Mean age of the patients was 43 years, and the majority (66%) of the patients were female. Fifty-two percent of the patients were using well water. The most common complaints on admission were neck swelling (92%), weakness (90%), fever (76%), and sore throat (72%). The average time from the onset of symptoms to admission to the hospital was 22 days. While lymphadenopathy (94%) and conjunctivitis (24%) were the most common clinical findings, 1(2%) patient had splenomegaly. Cervical lymph nodes were involved in most of the patients (65%) presenting with lymphadenopathy. Diagnosis of patients was confirmed by microagglutination test and antibody titers ranged between 1/160 and 1/1280. Francisella tularensis polymerase chain reaction positivity was shown in 6(12%) patients' aspiration specimen, while the microorganism was grown in culture in 2(4%) patients.

Conclusion: In our country, tularemia should be kept in mind as a differential diagnosis, especially in patients who present with swelling in the neck, sore throat, high fever, and does not respond to beta-lactam group antibiotic treatment.

Keywords: Tularemia, Turkey, zoonotic.

Giriş

"Tavşan ateşi" olarak da bilinen tularemi, fakültatif hücre içi, gram negatif bakteri *Francisella tularensis*'in neden olduğu bir zoonozdur.¹ Hastalık Kuzey Amerika'da ve Avrupa ile Asya'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Bu Gram-negatif kokobasil, subsp. *tularensis* (Tipe A), subsp. *holarctica* (Tip B), and subsp. *mediasiatica* olmak üzere üç alt türe ayrılmaktadır. Ancak, yalnızca subsp. *tularensis* ve subsp. *holarctica* insanlar için öldürücüdür.² B tipi enfeksiyonlar kuzey yarımkürede görülürken, A tipi enfeksiyonlar Kuzey Amerika ile sınırlıdır. Hastalık enfekte hayvanlara doğrudan temas, kontamine yiyecek ve suların tüketilmesi, enfekte eklem bacaklıların ısırması ya da aerosolizasyon yolu ile bulaşabilmektedir. Pireler, bitler, tatarcıklar, tahtakuruları, keneler, sivrisinekler gibi birçok eklembacaklı doğal olarak enfekte olmasına rağmen, bunların sadece bir kısmı *F. tularensis*'in insanlara taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında sert keneler, geyik sinekleri, at sinekleri ve sivrisinekler bulunmaktadır.³ Oldukça bulaşıcı olması, aerosollerle yayılabilmesi ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması sebebi ile bu mikroorganizma ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından potansiyel biyoterör ajanı olarak sınıflandırılmıştır.⁴

Ülkemizde tularemi ilk olarak 1936 yılında bildirilmiş olup günümüzde daha çok Marmara, Batı-Orta Karadeniz, İç Anadolu bölgelerinde; kırsal kesimlerde ve içme-kullanma sularının sanitasyonunun yetersiz olduğu bölgelerde görülmektedir. Ancak bütün bölgelerden vaka bildirilmektedir.⁵ Türkiye'de vaka sayısı 2011'de 2151 vaka ile zirveye ulaşmıştır. Bu sayı daha sonra azalmış, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 2017 yılında 476 vaka bildirilmiştir.⁶ Ülkemizde kadın prevalansı erkeklerden daha yüksektir. Bu farklılığın sebebinin kadınların ev işlerinde daha aktif olmaları ve gıda depolama alanlarında kirli suyla ve hayvan dışkıları veya idrarı ile daha fazla temas etmeleri olabileceği düşünülmüştür.^{7,8}

Organizma konakçıya girdikten sonra, lenföhematojen yolla lokal lenf bezlerine ve diğer organlara yayılmakta ve uygun şekilde tedavi edilmezse sepsise ve ölüme yol açabilmekte, bunun yanı sıra asemptomatik enfeksiyon da görülebilmektedir. Tularemi enfeksiyonu için kuluçka süresi tipik olarak 3-5 gündür, ancak bu süre 21 güne kadar çıkabilir.⁹ Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, faringeal, tifoid ve pnömonik olmak üzere hastalığın altı klinik formu vardır. Dünyada en sık görülen form ülseroglandüler form olmasına karşılık ülkemizde en sık orofaringeal form görülmektedir.¹⁰ Orofaringeal formun temel nedeni kunduz, misk sıçanı ve tarla faresi gibi su döngüsüne dahil olan hayvanların idrar, dışkı veya diğer atıkları ile enfekte olmuş kirli suyun insanlar tarafından tüketilmesidir.¹¹

Çalışmamızda 2010-2019 yılları arasında hastanemize başvuran 50 tularemi olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot

Ocak 2010- Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran mikrobiyolojik veya serolojik olarak doğrulanmış tularemi hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları olgu bildirim formlarından ve hastaların takip çizelgelerinden elde edildi.

Etik onay

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, E1-20-1387).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 50 hastanın ortalama yaşı 43'tü ve %66'sı kadın cinsiyete sahipti. Hastaların %75'i kırsal kesimde yaşıyordu. Yirmi dokuz (%58) hastanın hayvan besleme öyküsü varken, 6 (%12) hastanın av hayvanı ile teması mevcuttu. 29 (%58) hastanın kemirici dışkı ile temas öyküsü var iken 1 hastanın (%2) böcek ısırığı öyküsü mevcuttu. Hastaların 26'sı (%52) kuyu suyu kullanıyorken 7 (%14) hasta şebeke suyu kullanıyordu. On bir (%22) hastanın ise durgun su (göl veya dere suyu) ile teması mevcuttu. Demografik özellikler ve olası bulaş yolları için risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Başvuruda en yaygın şikayetler boyunda şişlik (%92), halsizlik (%90), ateş (%76) ve boğaz ağrısı (%72) idi. Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen ortalama süre 22 gündü. Lenfadenopati (%94) ve konjonktivit (%24) en sık saptanan klinik bulgular iken, 1 (%2) hastada splenomegali mevcuttu. LAP ile başvuran hastaların çoğunda (%65) servikal lenf nodları tutulmuştu. Beş hastanın (%10) başvurusunda ülser lezyonu mevcuttu, bunlardan 3'ünün lokalizasyonu el üzerindeydi (Tablo 2).

Hastaların tanısı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda mikroaglütinasyon testi ile doğrulandı ve antikor titreleri 1/160- 1/1280 arasında değişmekteydi. Altı (%12) hastada *Francisella tularensis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği gösterilirken, 2 (%4) hastada ise kültürde etken üretildi.

Otuz bir hastanın (%62) başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bunlardan 5'i (%16) antibiyotik tedavisinden fayda görmüştü. Tedavide en çok kullanılan rejim (%42) doksisisiklin monoterapisiyken, bunu streptomisin ve siprofloksasin monoterapileri takip etmekteydi. Tedavi yaklaşımları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Olası Bulaş Yolları İçin Sahip Oldukları Risk Faktörleri

Cinsiyet n (%)	
Kadın	33 (%66)
Erkek	17 (%34)
Ortalama yaş, yıl (min-max)	43 (16-78)
Meslek n (%)	
Ev Hanımı	27 (%54)
Çiftçi	8 (%16)
Öğrenci	2 (%4)
Atık Su İşçisi	2 (%4)
Hayvancılık	1 (%2)
Diğer	10 (%20)
Hayvan besleme öyküsü n (%)	29 (%58)
Av hayvanı ile temas n (%)	6 (%12)
Kemirici dışkısı ile temas n (%)	29 (%58)
Böcek ısırığı n (%)	1 (%2)
Su kaynağı n (%)	
Kuyu suyu	26 (%52)
Şebeke suyu	7 (%14)
Diğer (Depo, damacana, pınar, dere..)	17 (%34)
Durgun su ile temas	11 (%22)

Tablo 2. Başvuruda Semptom ve Bulgular

Semptomlar	n (%)
Boyunda şişlik	48 (%96)
Halsizlik	45 (%90)
Ateş	38 (%76)
Boğaz ağrısı	36 (%72)
Ciltte ülser	5 (%10)
Diğer (öksürük, balgam..)	9 (%18)
Bulgular	
Lenfadenopati	47 (%94)
Servikal lenfadenopati	31 (%65,95)
Submandibuler lenfadenopati	14 (%29,78)
Preaurikular lenfadenopati	1 (%2,12)
Aksiller lenfadenopati	1 (%2,12)
Konjonktivit	12 (%24)
Ülsere lezyon	5 (%10)
Hepatosplenomegali	1 (%2)

Tablo 3. Tedavide Kullanılan Ajanlar ve Yöntemler

Antibiyotik Tedavisi	n (%)
Doksisiklin	21 (%42)
Streptomisin	7 (%14)
Siprofloksasin	7 (%14)
Siprofloksasin + doksisiklin	10 (%20)
Streptomisin + doksisiklin	5 (%10)
Drenaj	
Spontan drenaj	5 (%10)
Cerrahi drenaj	9 (%18)

Tartışma

Ülkemizde tularemi ilk olarak 1936 yılında bildirilmiş olup daha sonra vaka sayısı artarak 2011 yılında pik yapmıştır. 2005 yılına kadar bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almayan tularemi; artan olgu sayısı ve farklı bölgelerden vakaların bildirilmesi nedeniyle “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”nde C grubu hastalıklar listesine alınmıştır.¹²

Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda kadın prevalansının erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.^{7,8} Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %66'sı kadın cinsiyette olup, yaş aralığı 16-77 (ortalama 43)'dir.

Hastalığın ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, faringeal, tifoid ve pnömonik olmak üzere altı klinik formu vardır. Dünyada en sık görülen form ülseroglandüler form olmasına karşılık ülkemizde en sık orofaringeal form görülmektedir.¹⁰ Çalışmamızda da Türkiye verilerine benzer olarak hastaların %92'sinde orofaringeal tutulum izlenmiştir. Orofaringeal formun temel nedeni kemirici hayvanların idrar, dışkı veya diğer atıkları ile enfekte olmuş kirli suyun insanlar tarafından tüketilmesidir.¹¹ Salgınlar sırasında şüpheli su kaynaklarından bakteri izole edilememiştir, bununla birlikte şüpheli içme suyu kaynaklarından alınan örneklerde PCR pozitifliği ile bakterinin varlığı kanıtlanmıştır.¹³

Çalışmamızda hastalarımızın %52'si kuyu suyu kullanmakta iken 7 hasta (%14) şebeke suyu kullanmaktaydı. Hasta grubumuzun %54'ü ev hanımı, 8 (%16) işçi çiftçi iken sadece 1 hasta hayvancılıkla, 2 hasta ise atık su işleri ile uğraşmaktaydı. Bu oranlar göz önünde bulundurulduğunda ülkemizdeki verilerle paralel olarak hastalığın bulaş kaynağının daha çok enfekte klorlanmamış kaynak suları olduğu söylenebilir.

Orofaringeal tularemide hastalar en çok penisilin tedavisine yanıt vermeyen tonsillit ve servikal lenfadenit tablosu ile hastaneye başvurmaktadır.¹⁴ Çalışmamızda da en sık başvuru sebepleri boyunda şişlik (%96), ateş (%76) ve boğaz ağrısı (%72) olarak tespit edilmiştir. Bu sebeple tedavi yanıtsız tonsillit ve lenfadenit ayırıcı tanısında tularemi akılda bulundurulmalıdır.

Tularemi tedavisinde, aminoglikozid, tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Aminoglikozidler ilk seçenek antibiyotiklerken alternatif tedavide siprofloksasin veya doksisisiklin kullanılabilir.¹² Çalışmamızda ise hastaların çoğu (%42) doksisisiklin ile tedavi edilmiştir. Diğer hastaların tedavisinde ise kinolon ya da aminoglikozid grubu antibiyotikler tek başına veya kombine tedavi şeklinde kullanılmıştır. Orofaringeal formda en sık görülen komplikasyon lenf nodu süpürasyonudur. Hastalarımızın 5 (%10)'ünde lenf nodu süpürasyonu izlenmişken, 9 hastada ise cerrahi olarak drenaj sağlanmıştır.

Sonuç olarak; ülkemizde tularemi en sık orofaringeal formda karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle boyunda şişlik, B-laktam grubu antibiyotik tedavisine rağmen gerilemeyen boğaz ağrısı ve ateş yüksekliği ile başvuran hastalarda tularemi ayırıcı tanı olarak mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ülkemizdeki bulaş yolları göz önünde bulundurulduğunda hastalıktan korunmada suların klorlanması ve temiz içme suyu sağlanması önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Faber M, Heuner K, Jacob D, and Grunow R. Tularemia in Germany-A Re-emerging Zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:40.
2. Zellner B and Huntley JF. Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:146.
3. Petersen JM, Mead PS, and Schriefer ME. Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen. *Vet Res*. 2009;40(2):7.
4. Petersen JM and Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Vet Res*. 2005; 36(3): 455-67.
5. Tularemi [İnternet] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-tularemi/detay.html> (Eriřim tarihi: 9 Kasım 2020).
6. Tularemi İstatistik Verileri [İnternet] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-tularemi/istatistik> (Eriřim tarihi: 9 Kasım 2020).
7. Gürçan S, Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J*. 2014;31(1):3-10.
8. Bakış GB. A general overview of Francisella tularensis and the epidemiology of tularemia in Turkey. *Flora*. 2010;15(2):37-58.
9. Lester Rothfeldt LK, Jacobs RF, Wheeler JG, Weinstein S, and Haselow DT. Variation in Tularemia Clinical Manifestations-Arkansas, 2009-2013. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):27.
10. Özden K, Özden A, Albayrak A, Özkurt Z, Döneray H, and Parlak M. Evaluation of epidemiologic and clinical features of oropharyngeal tularemia patients in the Eastern Anatolia Region of Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52(1):108-10.
11. Gürçan Ş, Saraçođlu G, Karadenizli A, Özkayın E, Öztürk Ş, Çiçek C, et al. Tularemia as a result of outdoor activities for children in the countryside. *Turk J Med Sci*. 2012;42(6):1044-9.
12. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. 2011, Ankara.
13. Gürçan S, Eskiocak M, Varol G, Uzun C, Tatman-Otkun M, Sakru N, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59(6):391-3.
14. Sahin F and Günaydın RO. Oropharyngeal tularemia: a case report. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2012;22(6):337-41.