

Orofarengeal tularemi tedavisinde streptomisin kullanımına bağlı vestibülotoksisite gelişimi: Olgu sunumu

Development of vestibulotoxicity by streptomycin usage for treatment of oropharyngeal tularemia: a case report

Nail Özgüneş¹, Fatma Yılmaz Karadağ², Selcen Aksoy Demirci³, Fikri Can Arıbal⁴

Özet

Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bakterinin giriş bölgesine göre klinik formlar değişiklik göstermektedir. Tulareminin klinik formları orofarengeal, ülseroglandüler, glandüler, tifoid, pnömonik ve oküloglandüler form olup ülkemizde en çok görülen orofarengeal formudur. Tularemi tanısı konulan hastalarda antibiyotik tedavisine erken başlanmalı ve ilk tercih edilen antibiyotik streptomisin olmalıdır. Alternatif olarak gentamisin, doksisisiklin veya siprofloksasin tercih edilebilir. Bu çalışmada orofarengeal tularemi tedavisinde streptomisin kullanımına bağlı vestibülotoksisite gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tularemi, streptomisin, vestibül.

Summary

Tularemia is a zoonotic disease caused by *Francisella tularensis*. Clinical forms vary according to the place of entry of bacteria. The main clinical forms are oropharyngeal ulceroglandular, glandular, typhoidal, pneumonic and oculoglandular. The most common form in Turkey is oropharyngeal. Antibiotic therapy should be initiated early in patients diagnosed with tularemia and streptomycin must be the first choice. Gentamicin, doxycycline or ciprofloxacin may be alternative antibiotics. In this study, we presented a case that developed vestibulotoxicity during streptomycin therapy for oropharyngeal tularemia.

Key words: Tularemia, streptomycin, vestibule.

Tularemi, gram negatif hareketsiz kokobasil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır.^[1] Bakterinin giriş bölgesi, bakterinin virulans özelliği ve konağın immun yanıtına göre, orofarengeal, ülseroglandüler, glandüler, tifoid, pnömonik ve oküloglandüler gibi değişik klinik formları vardır. Ülkemizde en çok görülen orofarengeal formudur. Orofarengeal form, kontamine su ve gıdalarla oral mukozadan etkenin girişiyle meydana gelmektedir.^[2,3]

Kültür, altın standart olmasına rağmen, bakterinin zor üremesi ve yüksek bulaş riski nedeniyle rutin tanıda yapılamamaktadır. En yaygın kullanılan tanı yöntemi mikroaglutinasyon ve tüp aglutinasyondur. Son yıllarda Real Time-PCR ile hızlı tanı konulabilmektedir.

Tularemi tanısı konulan hastalarda komplikasyonları önlemek için antibiyotik tedavisi erken başlanmalıdır. İlk

tercih edilen antibiyotik streptomisindir. Alternatif olarak gentamisin, doksisisiklin veya siprofloksasin kullanılabilir.^[4]

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden biri olan streptomisin, olası yan etkilerini azaltmak ve bakterilere karşı hızlı direnç gelişmesini önlemek için uzun yıllardır uygun antibiyotiklerle kombine edilmektedir. Tüberküloz ve bruselloz gibi hastalıkların tedavisinde kombine kullanılırken, son yıllarda ülkemizde görülme sıklığı artan tularemi olgularının tedavisinde tek başına kullanılmaktadır.^[5] Streptomisine bağlı nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkilerin ortaya çıkması diğer aminoglikozidlere göre düşüktür, fakat vestibülotoksisite sıklıkla bildirilmektedir.^[6]

Bu olguda orofarengeal tularemi tanısı ile streptomisin tedavisi alan ve streptomisin kullanımına bağlı vestibülotoksisite gelişen bir hasta sunulmuştur.

¹⁾ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Doç. Dr., İstanbul

²⁾ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzm. Dr., İstanbul

³⁾ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Asis. Dr., İstanbul

⁴⁾ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Op. Dr., İstanbul

Olgu Sunumu

Elli beş yaşındaki bayan hasta, Kasım 2010 tarihinde boğaz ağrısı ve sol boyunda şişlik nedeni ile Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine başvurdu. Akut tonsillit ön tanısıyla yedi gün ampicilin-sulbaktam verilen hasta şikayetleri geçmemesi üzerine KBB servisine yatırıldı. İntramüs-küler klindamisin (2x600 mg) tedavisi ile de boyundaki şişlikte azalma olmadığı görülen hastanın boyun ultrasonografisinde bilateral servikal zincirlerde multiple lenfadenopati ve üst batin ultrasonografisinde hepatosplenomegali tespit edildi. Hematoloji uzmanı tarafından hasta değerlendirildi ve üç haftalık takip sonrasında lenfadenopatide gerileme olmazsa lenfoma ayırıcı tanısı için ekzisyonel biyopsi önerildi. Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sonucunda; içme suyu olarak kuyu suyu kullandığı ve eşinin kardeşinde de benzer şikayetler olduğu anlaşılan hasta tularemi ön tanısı ile Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine nakledildi.

Lenf bezi ince iğne aspirasyon biyopsisinde Real-Time PCR ile tularemi pozitif bulundu. Hasta serum örneği tularemi tüp aglutinasyon testi için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi ve >1/640 titrasyonda pozitiflik saptandı. Servise yatışında beyaz küre 8300/mm³, CRP 8.93 mg/dl, sedimentasyon 97 mm/saat, karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastaya doksisisiklin (2x100 mg) başlandı ve ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine kontrole gelen hasta, 14 gün doksisisiklin (2x100 mg) tedavisine rağmen boynundaki şişlikte değişiklik olmaması, boyun, baş ve boğaz ağrısının devam etmesi nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldı. Fizik muayenede boynun sol tarafındaki şişlikte büyüme, hassasiyet, etrafında kızarıklık ve fluktuasyon tespit edilmesi üzerine streptomisin 1x1.5 g başlandı. Absenin drene edilmesi gerektiği düşünüldü fakat KBB uzmanı tarafından fistülizasyon başlaması nedeniyle spontan drenajın uygun olacağı belirtildi.

Hastanın klinik durumunda belirgin gerileme olurken, tedavinin dokuzuncu gününde hastada baş dönmesi ve kulakta uğultu yakınması başladı. Baş dönmesi şiddetlendi, hafif işitme kaybı, yürüme ve denge bozukluğu başlaması üzerine streptomisin tedavisi kesilerek siprofloksasin (2x500 mg) başlandı. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulguya rastlanmadı. KBB uzmanı tarafından otoskopik inceleme yapıldı ve otoakustik emisyon test sonuçlarına göre bilateral çok hafif derecede sensoriyel işitme kaybı tespit edildi.

Spontan drenajla birlikte siprofloksasin tedavisi toplam 14 güne tamamlandı. Tedavi sonrasında lezyonda belirgin küçülme, CRP ve sedimantasyon değerlerinin düşme, lö-

kositozda gerileme olması nedeniyle hasta taburcu edildi. Bir ay sonra kontrole gelen hastada baş dönmesinin tamamen geçtiği, denge bozukluğunun hafiflediği, absenin gerilediği ve fistülün tamamen kapandığı gözlemlendi.

Tartışma

Tulareminin enfekte hayvana ait doku yada sıvıların deri, mukoza, konjunktiva ve inhalasyon yolu ile bulaşacağı bilinmektedir. Aynı zamanda kontamine su ve iyi pişmemiş gıdalarla da bulaşabilir. Olgumuzda bulaşmanın ortak kullanılan kuyu suyu ile olması kuvvetle muhtemel görünmektedir.

Hastalık 3-10 günlük inkübasyon döneminden sonra ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, myalji ve atralji ile karakterizedir. Bakterinin girişi yoluna göre semptomlar değişiklik gösterebilmektedir. Başlıca klinik formlar orofarengeal (kriptik tonsillit, bölgesel lenfadenopati), ülseroglandüler (kutanöz ülser ve bölgesel lenfadenopati), glandüler (ülseröz bölgesel lenfadenopati), tifoidal (deri ve mukozada lezyon olmadan ateşli ciddi hastalık), pnömonik (plevral effüzyon, hiler lenfadenopati ve nodüler infiltrasyon) ve oküloglandüler (konjonktivit ve preaurikuler lenfadenopati) şeklindedir. Orofarengeal form kontamine su ve gıdaların alınması sırasında bakterinin oral mukozadan girmesi ile oluşmaktadır. Hastada sıklıkla kriptik tonsillit nadiren de farenjit vardır. Tek veya iki taraflı servikal lenfadenopati mevcuttur. Olgumuz orofarengeal formun klinik özelliklerini taşımaktadır.

Tedavinin gecikmesinin en önemli sebebi başlangıçta yanlış tanı konulup kliniğe geç başvurusudur. Sunulan olguda da olduğu gibi önce bakteriyel kriptik tonsillit düşünülerek antibiyotik başlanmıştır. Ayrıca orofarengeal formda en sık servikal lenfadenopati görülmektedir. Servikal lenfadenopati genellikle tüberküloz lenfadenit veya lenfoma ile karışmaktadır. İyi bir anamnez alınarak diğer aile bireylerinde benzer şikayetlerin olması tularemi düşündürmelidir.

Tularemi tanısı en kısa sürede konulmalı ve tedavi başlanmalıdır. Erken antibiyotik başlanması ile iyileşme süresi kısalmış, komplikasyon gelişimi, nüks sıklığı ve mortalite oranı azalmaktadır. Tularemi tedavisinde genellikle monoterapi önerilmektedir. Ancak tedavide kombinasyon şeklinde antibiyotiklerde verilebilir.^[3,7] Streptomisin veya gentamisin diğer ajanlara göre relaps oranı düşük olması nedeniyle ilk tercihtir.^[8] Alternatif olarak tetrasiklin, doksisisiklin, kloramfenikol ve kinolonlar kullanılabilir.^[1] Tedavi süresi bakterisit ilaçlar (gentamisin, streptomisin, siprofloksasin) için 10-14 gün, bakteriyostatik ilaçlar (doksisisiklin, kloramfenikol) için 14-21 gündür. Uygun süre ve dozda tedavi verilmesine rağmen gecikmiş vakalarda lenf

nodu süpürasyonu görülebilir, lenf bezlerinin küçülmesi uzun zaman alabilmektedir.

Hastada yaşından dolayı ilk olarak streptomisin tercih edilmeyip doksisisiklin ile tedaviye başlanmıştır. Ancak iki haftalık tedaviye rağmen hastanın boğaz ve baş ağrısının artması ve lenf bezinde abse gelişmesi nedeniyle streptomisin ile değiştirilmiştir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden biri olan streptomisinin en önemli yan etkileri arasında ototoksisite (koklear ve/veya vestibüler) ve nefrotoksisite vardır.^[9,10] Streptomisine bağlı ototoksisite gelişme riski, nefrotoksisite gelişme riskinden yüksektir.^[11] Vestibülotoksisite gelişen hastalarda önce baş ağrısı, sonra kulak çınlaması, vertigo ve ataksi olmaktadır. İşitme azlığı daha geç fark edilebilir.^[6]

Toksik etkiler, kullanım süresinden bağımsız olarak gelişmekle birlikte, ilaç kesildikten sonra da ortaya çıkabilmektedir. Şahin ve ark, yayınladıkları bir olgu sunumunda, tüberküloz nedeni ile streptomisin alan bir hastada düşük dozda ve kısa sürede otoktoksisite ve nefrotoksisite geliştiğini belirtmişlerdir.^[12]

Ancak ileri yaş, karaciğer ve böbrek fonksiyon durumu, kişinin duyarlılığı ve bilinen kulak patolojilerine bağlı olarak, toksisite gelişme riski artmaktadır. Charles ve ark, yaptıkları bir çalışmada, ortalama 56 yaş üzerinde olan hastalarda ototoksisite görülme sıklığının arttığını vurgulamışlardır.^[13] Bu nedenle yaşlı ve kulak patolojileri öyküsü olan hastalarda, tedavi sırasında düzenli olarak odiyometrik kontroller yapılmalıdır. Olgumuzda belirgin işitme kaybı şikayeti olmamakla birlikte, yapılan odiyometrisinde hafif işitme kaybı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bu olguda, doza ve süreye bağımlı olmadan belirgin işitme kaybı görülmeksizin kulak çınlaması, baş dönmesi ve denge bozukluğu meydana gelmiştir. Bu nedenle, streptomisin ile tedavi edilecek hastaların yaşı ve kulakta patolojik bir durum olup olmadığı dikkate alınma-

lı, tedavi öncesi ve tedavi sırasında odiyometri ve vestibüler testler düzenli yapılmalıdır. Böylece, oluşabilecek yan etkilerin önlenmesinde önemli katkı sağlanabileceği öngörülmüştür.

Kaynaklar

1. Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2927-37.
2. Willke A. Tularemi. *Ankem Dergisi* 2006;20(Suppl.2):222-6.
3. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000;16:271-6.
4. Who guideline on Tularemia (Internet): Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>; Erişim tarihi: 2/2/2011
5. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-51.
6. Willke Topçu A. Aminoglikozitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 294-303.
7. Engin A, Altuntaş EE, Cankorkmaz L ve ark. Sivas ilinde saptanan ilk tularemi salgını: 29 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2011;24:17-23.
8. 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;19:42-7.
9. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology* 2008;249:91-5.
10. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:352-7.
11. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 359-84.
12. Şahin Ü, Döner F, Koşar A, Arslan A, Tahan V. Streptomisin tedavisine bağlı ototoksisite ve nefrotoksite (olgu sunumu). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;3:87-9.
13. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004;38:1538-44.

Geliş tarihi: 09.12.2012

Kabul tarihi: 10.02.2013

Çevrimiçi yayın tarihi: 06.03.2013

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Uzm. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

Göztepe, İstanbul

Tel: 0216 570 90 36

e-posta: dr_fatma@hotmail.com