

Orta Anadolu Bölgesi İllerinden Hastanemize Başvuran Orofaringeal Tularemi Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Oropharyngeal Tularemia Cases Admitted to Our Hospital from the Provinces of Central Anatolia

Melek UYAR¹, Buğra CENGİZ¹, Murat ÜNLÜ¹, Bekir ÇELEBİ², Selçuk KILIÇ², Adil ERYILMAZ¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara.

¹ Ankara Numune Education and Research Hospital, 3rd Ear, Nose & Throat Department, Ankara, Turkey.

² Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarı, Ankara.

² Refik Saydam Hygiene Center Presidency, National Reference Laboratory for Tularemia, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 11.06.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 21.07.2010

ÖZET

Francisella tularensis tarafından oluşturulan ve zoonotik bir enfeksiyon olan tularemi, son yıllarda daha ziyade kontamine su tüketimi ile ilişkilendirilen endemiler nedeniyle Türkiye’de de yeniden güncellenen bir hastalık haline gelmiştir. Ülkemizden giderek artan oranlarda bildirilen tularemi olgularının çoğu orofaringeal formda ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, Ocak-Mart 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve orofaringeal tularemi tanısı konulan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, Çorum (n= 5), Ankara (n= 2) Kırşehir (n= 2) ve Yozgat (n= 1) illerinden, hastanemiz 3. kulak burun boğaz kliniğine, ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikayetleri ile başvuran 10 hasta (yaş aralığı: 16-80 yıl, yaş ortalaması: 43.9 yıl; dokuzu erkek) değerlendirilmiştir. Olguların tümü dış merkezlerde tonsillofarenjit tanısı alarak ampirik antibiyotik tedavisi uygulanan ancak iyileşmeyen hastalardır. Hastalara endoskopik olarak anterior/posterior rinoskopik inceleme yapılmış; orofarinks, larinks ve hipofarinks muayeneleri normal olarak bulunmuştur. Hastaların boyun muayenelerinde; dördünde sağ submandibular, üçünde üst juguler ve birer olguda sol posterior servikal, sol submandibular ve sol jugulodigastrik bölgede olmak üzere lokalize, 2-7 cm arasında değişen sert fiks kitleler saptanmıştır. Hastalar “primeri bilinmeyen boyunda kitle” ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırılarak izlenmiştir. Olguların ortalama beyaz küre değerleri 9730 (7500-15.100) hücre/µl; eritrosit sedimentasyon değerleri 68.7 (46-85) mm³/saat ve C-reaktif protein değerleri 4.3 (1.5-7.4) µg/dl olarak saptanmıştır. Hastalarda serolojik olarak *Salmonella*, *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks virus, Epstein-Barr virus ve viral hepatitler yönünden akut enfeksiyon bulgularına rastlanmamıştır. Klinik

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Melek Uyar, SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 508 4000, **E-posta (E-mail):** drmeluyar@yahoo.com

olarak tularemi düşünülen bu hastalara ait kan ve doku örnekleri, kültür, mikroagglütinasyon testi (MAT), direkt floresan antikor (DFA) testi ve "in-house" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanının doğrulanması amacıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezine gönderilmiştir. Hastaların hepsinde (10/10) *F.tularensis* MAT titresi $\geq 1:640$ olmak üzere pozitif bulunmuş; yedi hastadan alınan lenf aspiratı örneğinin 3 (%42.9)'ünde DFA ile, 5 (%71.4)'ünde ise PCR ile pozitiflik saptanmıştır. RD1 primerleri ile yapılan PCR testinde etkenin *F.tularensis* alt tür *holarctica* olduğu belirlenmiştir. Olguların kan, idrar, lenf aspiratı ve boğaz sürüntüsü örneklerinden yapılan kültürlerde *F.tularensis* üremesi olmamıştır. On hastanın ikisinde hayvanla temas, dördünde ise çeşme suyu tüketimi öyküsü mevcuttur. Olguların dokuzu 10 günlük streptomisin, biri ise doksisisiklin tedavisi sonrası şifa ile taburcu olmuştur. Sonuç olarak, yakın zamanda tonsillofarenjit geçirmiş ve yapılan ampirik tedavilere yanıt vermemiş, özellikle endemik bölgelerden kulak burun boğaz polikliniklerine boyunda kitle şikayetiyle başvuran hastaların ayırıcı tanısında tulareminin de akılda tutulması gereklidir.

Anahtar sözcükler: Tularemi; *Francisella tularensis*; orofaringeal form; tanı; Türkiye.

ABSTRACT

Tularemia caused by the bacterium *Francisella tularensis* is a zoonotic infection which has re-emerged in Turkey in recent years as water-borne endemics. Oropharyngeal form is the most frequently reported form of the disease from Turkey. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of oropharyngeal tularemia patients admitted to ear, nose & throat outpatient clinic between January-March 2010. A total of 10 patients (age range: 16-80 years, mean age: 43.9 years; nine were male) inhabiting in the provinces in Central Anatolia, Turkey, were admitted to our hospital with the complaints of fever, sore throat and painful cervical lump. They have been previously diagnosed as tonsillo-pharyngitis at different medical centers and empirical antibiotic therapy has initiated, however, their complaints have not recovered. Endoscopic laryngoscopic examination revealed that oropharynx, larynx and hypopharynx were normal. Physical examination of the neck yielded localized fixed masses with diameters between 2-7 cm. The lesions were localized at right submandibular (n= 4), upper jugular (n= 3) and one of each at left posterior cervical, left submandibular and left jugulodigastric regions. The patients were hospitalized with the pre-diagnosis of "neck mass with unknown origin" for further investigation and treatment. The mean white blood cell count of the cases was 9730 (7500-15.100) cells/ μ l; the mean erythrocyte sedimentation rate was 68.7 (46-85) mm³/hours and the mean C-reactive protein level was 4.3 (1.5-7.4) μ g/dl. *Salmonella*, *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus and viral hepatitis serology did not indicate acute infections. Serum and tissue samples were sent to Refik Saydam National Public Health Agency in order to test for tularemia, namely culture, microagglutination test (MAT), direct fluorescence antibody (DFA) test and in-house polymerase chain reaction (PCR). All of the patients (10/10) were found positive for tularemia by *F.tularensis* MAT yielding antibody titers of $\geq 1:640$. Lymph aspirate samples could be collected from seven cases and of them 5 (71.4%) were found positive by PCR, while 3 (42.9%) were positive by DFA test. PCR which was performed with the use of RD1 primers yielded *F.tularensis* subsp. *holarctica*. The cultures of blood, urine, lymph aspirates and throat swabs were negative for *F.tularensis* growth. Of 10 patients two had the history of animal contact and four had consumed fountain water. Nine of the cases were treated with 10 days streptomycin and one with doxycycline, and all were discharged with complete cure. In conclusion, tularemia should be considered in the differential diagnosis of patients with painful lumps in the neck and didn't recover with empirical antibiotic therapy directed against tonsillopharyngitis, particularly in endemic areas.

Key words: Tularemia; *Francisella tularensis*; oropharyngeal form; diagnosis; Turkey.

GİRİŞ

Tularemi, gram-negatif bir bakteri olan *Francisella tularensis* tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır^{1,2}. Tularemi, vahşi tavşanların (*lagomorph*) ve kemirgenlerin (*rodent*) primer hastalığıdır. Bu hayvanlar aynı zamanda bu bakterinin doğal rezervuarı olarak kabul edilmektedir^{1,3}. Kuzey yarım kürede odaklanmış geniş bir dağılım gösteren tularemi, Kuzey Amerika, İskandinavya ve Rusya'da insanlara keneler, sivrisinekler ve diğer ısırıcı sinekler yoluyla geçmektedir^{1,2}. Hastalığın insanlara diğer bulaş yolları ise, enfekte su ve besinlerin tüketilmesi, enfekte aerosollerin solunması ve enfekte hayvanlar ile direkt temastır¹⁻³.

Bulaş yoluna bağlı olarak enfeksiyon, farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir^{1,4}. Bunlar arasında; ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik ve tifoidal form yer alır. Orofaringeal tularemi, kontamine su veya yiyeceklerin alınması sonucunda oluşur. Bu tablo, tonsillerin ve servikal lenf düğümlerinin büyümesiyle birlikte ciddi bir boğaz ağrısı ile karakterizedir^{2,4,5}. Türkiye'de son yıllarda, su kaynaklı salgınlar nedeniyle tularemi, yeniden önem kazanan bir enfeksiyon haline gelmiştir^{6,7}. Tularemi salgınlarının bildirildiği bölgeler arasında Trakya, Güney Marmara, Batı ve Orta Karadeniz ile İç Anadolu illeri yer almakta olup, ülkemizdeki olgular daha ziyade orofaringeal form olarak bildirilmektedir^{3,6-12}.

Bu çalışmada, Ocak-Mart 2010 tarihleri arasında Ankara ve çevre illerinden kliniğimize başvuran ve orofaringeal tularemi tanısı konulan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak-Mart 2010 tarihleri arasında SB Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 3. Kulak Burun Boğaz Kliniğine, ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikayetleri ile başvuran 16-80 yaş aralığında (yaş ortalaması: 43.9 yıl), dokuzu erkek olmak üzere toplam 10 hasta dahil edildi. Hastaların yaşadığı iller; Çorum (n= 5), Ankara (n= 2), Kırşehir (n= 2) ve Yozgat (n= 1) olarak belirlendi. Olgular, dış merkezlerde tonsillofarenjit tanısı konularak ampirik antibiyotik tedavisi verilen ancak iyileşmeyen hastalardı. Bu hastalar "primeri bilinmeyen boyunda kitle" ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Endoskopik ve görüntüleme yöntemleriyle primer odak lehine bulgu saptanamayan hastara boyun bilgisayarlı tomografisi çekildi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan aspirat hem patoloji hem de mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderildi. Ayrıca, ilk beş hastada boyundaki kitlelerden genel anestezi altında eksizyonel biyopsi yapıldı. Eş zamanlı olarak boyunda kitle etyolojisini araştırmak amacıyla serolojik tetkikler [*Salmonella* (Gruber-Widal ve *Salmonella typhi* antijen testleri), *Brucella* (Rose-Bengal, Wright tüp aglütinasyonu, Coombs'lu *Brucella* aglütinasyonu), *Toxoplasma gondii*, rubella, sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), hepatit A, B, C] ve tularemi tetkikleri istendi. Klinik olarak tularemi düşünülen bu hastalara ait kan ve doku örnekleri, *F.tularensis* kültürü, mikroaglütinasyon testi (MAT), direkt floresan antikor (DFA) testi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile incelenmek üzere Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM), Ulusal Tularemi Referans Laboratuvarına gönderildi.

Tularemia tanısına yönelik olarak, boğaz sürüntüsü ve lenf aspiratının kültürü; lenf aspiratında cinse özgül tul4 antijeni ile DFA testi ve alt tür ayırımı için RD1 primerleri ile "in house" PCR ve serum örneklerinde *F.tularensis* antikorlarının saptanması amacıyla MAT gerçekleştirildi^{13,14}.

BULGULAR

Çalışmamızda, hastanemiz kulak burun boğaz kliniğinde tularemia tanısı alan 10 hastanın ikisinde hayvanla temas öyküsü, dördünde ise çeşme suyu tüketimi öyküsü saptanmıştır (Tablo I). Boyundaki kitle lokalizasyonu olguların dördünde sağ submandibular bölgede, üçünde sol üst juguler bölgede ve birer olguda sol posterior servikal, sol submandibular ve sol jugulodigastrik bölgede yer almaktadır (Tablo I). Hastaların ortalama beyaz küre değerleri 9730 (7500-15.100) hücre/ μ l; eritrosit sedimentasyon değerleri 68.7 (46-85) mm³/saat ve C-reaktif protein (CRP) değerleri 4.3 (1.5-7.4) μ g/dl olarak saptanmıştır.

Olgulardan rutin olarak alınan boğaz, kan ve idrar kültürlerinde herhangi bir bakteri üremesi olmamış; serum örneklerinde *Salmonella*, *Brucella*, TORCH paneli (*T.gondii*, rubella, CMV, HSV) ve viral hepatit testleri akut enfeksiyon yönünden negatif bulunmuştur. Hastaların dokuzunun ilk serum örneklerinde *F.tularensis* MAT $\geq$ 1:640 titrelerde pozitif olarak saptanırken, bir hastada (3 no'lu hasta) ilk örnek negatif, ikinci örnek pozitif sonuç (serokonversiyon) vermiştir. Dolayısıyla tularemia ön tanısı konulan 10 hastanın tamamında (%100) MAT testi ile serolojik olarak pozitiflik saptanmıştır (Tablo II).

Çalışmamızda, yedi hastadan alınan lenf aspiratı örneğinde DFA ve PCR testleri çalışılmıştır. Bu yedi hastanın 3 (%42.9)'ünde DFA ile, 5 (%71.4)'inde ise PCR ile pozitiflik saptanmıştır (Resim 1,2). RD1 primerleri ile yapılan PCR testinde etkenin *F.tularensis* alt tür *holarctica* olduğu saptanmıştır. Olguların lenf aspiratı ve/veya boğaz sürüntü örneklerinden yapılan *F.tularensis* kültürlerinde ise üreme olmamıştır (Tablo II).

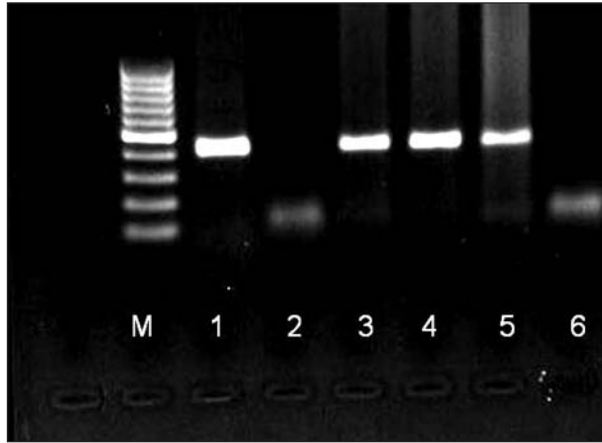
Tablo I. Orofaringeal Tularemia Olgularının Demografik Özellikleri

Hasta no	Cinsiyet/yaş	İl/İlçe	Lokalizasyon bölgesi	Hayvan teması	Su kaynağı
1	E/40	Çorum/Alaca	Sol üst juguler	Yok	Şebeke
2	E/48	Yozgat/Merkez	Sol jugulodigastrik	Var	Çeşme
3	E/36	Çorum/Sığırlı	Sol üst juguler	Var	Çeşme
4	K/80	Ankara/Kızılcahamam	Sağ submandibular	Yok	Şebeke
5	E/35	Çorum/Alacahöyük	Sol üst juguler	Yok	Şebeke
6	E/16	Kırşehir/Kaman	Sol posterior servikal	Yok	Çeşme
7	E/40	Çorum/Merkez	Sağ submandibular	Yok	Çeşme
8	E/48	Kırşehir/Kaman	Sol submandibular	Yok	Şebeke
9	E/35	Ankara/Mamak	Sağ submandibular	Yok	Şebeke
10	E/61	Çorum/Sungurlu	Sağ submandibular	Yok	Şebeke

Tablo II. Orofaringeal Tularemi Olgularının Laboratuvar Sonuçları

Hasta no	MAT			PCR	Kültür		DFA
	1. serum	2. serum	3. serum	Lenf aspiratı	Lenf aspiratı	Boğaz sürüntüsü	Lenf aspiratı
1	1:2560	*	*	P	N	*	P
2	1:2560	*	*	*	*	*	*
3	N	1:160	1:320	*	*	*	*
4	1:2560	*	*	N	N	N	N
5	1:640	*	*	P	N	*	N
6	1:1280	*	*	*	*	N	*
7	1:1280	*	*	P	N	*	P
8	1:1280	*	*	P	N	N	P
9	1:1280	*	*	P	N	N	N
10	1:1280	*	*	N	N	N	N
Toplam		10/10 (%100)		5/7 (%71.4)	0/7	0/5	3/7 (%42.9)

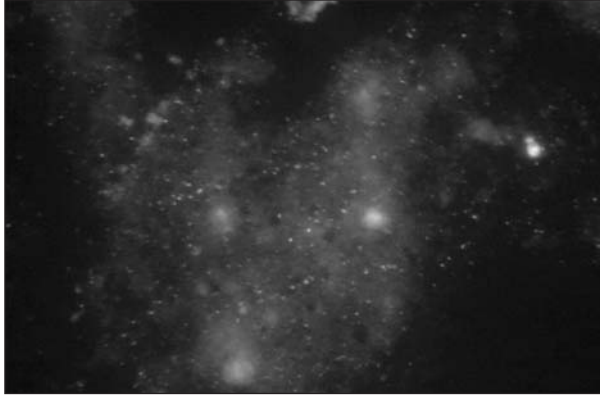
* Örnek alınamadı/test çalışılmadı, P: Pozitif, N: Negatif, MAT: Mikroaglutinasyon testi, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, DFA: Direkt floresan antikor testi.



Resim 1. PCR ile *F.tularensis* pozitif olguların jel elektroforez görüntüsü (Hat 1, 3, 4 ve 5'te yer alan örnekler pozitif olup, sırasıyla 5, 7, 8 ve 9 no'lu olgulara ait lenf aspiratı materyalinden çalışılmıştır. M: Ağırlık belirteci).

TARTIŞMA

Tularemi, kemiriciler başta olmak üzere, hayvanlara ve insanlara bulaşarak değişik klinik tablolarla seyreden zoonotik bir hastalıktır. *Francisella* türleri, aerob, fakültatif intraseküler, pleomorfik, Gram veya Giemsa ile bipolar boyanma eğilimi gösteren kokobasil görünümünde bakterilerdir^{1,2}. Tulareminin coğrafi yayılımı kuzey yarımküre ülkeleri (30°-



Resim 2. *F.tularensis* pozitif DFA görüntüsü (1 no'lu hastanın serum örneğinden çalışılmıştır).

71°enlemler arası) ile sınırlıdır^{2,5}. Avrupa'da, Finlandiya ve İsveç'te tularemi endemik olarak görülmektedir. Tularemi olguları Avusturya, Almanya, İspanya, Macaristan ve Bulgaristan'da tek tek veya salgınlar halinde rapor edilmiştir^{1,2,6,7,15}. Türkiye'de ise son yıllarda daha ziyade su kaynaklı salgınlar nedeniyle orofaringeal tularemi olguları bildirilmektedir^{3,8-12,16-22}. Bizim çalışmamızda da hastaların tümü orofaringeal tularemi tanısı alan hastalardır.

Orofaringeal form genellikle baş ve boyun yerleşimli olup en önemli şikayet boğaz ağrısı, ateş ve boyunda kitledir. Nitekim olgularımızın kliniğimize başvurduğunda 2-7 cm arasında değişen boyutlarda sert/fikse şeklinde boyunda kitle saptanmıştır. Boyunda kitle yakınması ile kulak burun boğaz kliniğine başvuran bir hastada en önemli basamak, "detaylı bir öykü" alınmasıdır²³. Bu amaçla hastanın karakteristik, demografik ve klinik durumu iyi bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşadığı yer, hobileri (avlanma vb.), şikayetlerinin başlangıç tarihi, geçen süre, aldığı tedaviler, yakınmalarında bir gerileme olup olmadığı, kitleyle beraber olan diğer yakınmalar, kitlenin büyüme hızı, baş-boyun kanseri için varsa risk faktörleri, ateş, ağrı, kilo kaybı, gece terlemesi gibi yakınmaları ve geçirilmiş enfeksiyonlar (tüberküloz vb.) araştırılmalıdır. Hasta için yapılacak ikinci önemli basamak; "tam bir fizik muayene"dir²³. Muayenede, dil kökü, ağız tabanı ve nazofarinks bölgeleri tuşe ile değerlendirilmelidir. Gerekirse hasta anestezi altında (lokal veya genel) endoskopik muayene yapılmalı ve şüpheli lezyonlardan doku örneği alınmalıdır^{23,24}. Bizim çalışmamızda da hastalarımız, "primeri bilinmeyen boyunda kitle" ön tanısıyla kliniğimize yatırılıp tanı algoritması gözetilerek tetkikleri yapılmıştır²⁵. Yeterli ve detaylı alınmış bir anamnez ve tam bir kulak burun boğaz muayenesi ile olguların %65-80'inde primer malign lezyon kesin olarak saptanabilir ve kitle malignite ile ilişkili görünmüyorsa ayırıcı tanı amacıyla gerekli laboratuvar incelemeleri istenerek zaman kaybı önlenir^{23,24}. Bizim olgularımızdan da ilk beşinde açık biyopsi ile eş zamanlı olarak tularemi açısından serolojik tetkikler istenmiş, diğer beş hastada ise tam bir kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi ile endoskopi sonrası primer odak tespit edilemeyince direkt tularemi açısından ileri inceleme yapılmıştır.

Hastalarımızın hepsinde MAT ile *F.tularensis*'e özgül yüksek titrelerde ($\geq 1/160$) antikor pozitifliği saptanmıştır (Tablo II).

Literatür incelendiğinde tularemi tanısı alan hastalar, öykülerinde genellikle beta-laktam antibiyotiklerle tedavi edilen, ancak iyileşme görülmeyen olgulardır. Hastaların fizik muayenelerinde boyunda tek taraflı servikal lenfadenopati saptanır. Ateş şikayeti bir aydan uzun sürebilir. Başlanan ampirik antibiyotik tedavilerine rağmen lenf nodlarında süpürasyon görülebilir. Bu bulgular streptokok tonsilliti, EBV mononükleozu ve tüberküloz lenfadenit bulgularına benzemektedir. Tularemiye tedaviye geç başlanmasının süpürasyon ihtimalini artırdığı bildirilmiştir^{1,2,4}. Bizim olgularımızın tümünde de akut tonsillofarenjit tanısı ile penisilin ve türevleri ile tedavi edilme öyküsü olup, hastalar tedaviye rağmen iyileşmemiş ve boyunlarındaki şişliklerde büyüme gerilememiştir. Nitekim beş olgumuz süpüratif faza geçmiş ve drenaj yapılmak zorunda kalmıştır. Drenaj materyalinden çalışılan PCR testinde *F.tularensis* için pozitif sonuç elde edilmiştir.

Tulareminin orofaringeal formunda, olgularla beraber aynı ailede ya da yakın çevredeki bireylerde de enfeksiyonun ortaya çıkabildiği göze çarpmaktadır. Nitekim olgularımızdan ikisinin, aynı mahallede yaşayan bireyler olduğu daha sonraki ileri incelemede anlaşılmıştır. Dolayısıyla öykü alırken çevrenin, hasta yakınlarının, kullanılan suyun ve av eti tüketiminin de sorgulanması önemlidir. Yapılan çalışmalarda, orofaringeal tulareminin kaynağı olarak kontamine su ve gıdalar bildirilmektedir^{1-3,11}. Bizim olgularımızın 2 (%10)'sinde hayvanla temas öyküsü, 4 (%40)'ünde ise çeşme suyu tüketimi öyküsü vardır.

Orofaringeal tularemi, başlangıçta özgül bir klinik ve laboratuvar bulgusuna sahip olmadığından genellikle salgın durumunda fark edilebilmektedir. Bu form, diğer mikrobiyal etkenlerle oluşan tonsillit, farenjit veya servikal lenfadenit tablosuyla karışmaktadır. Hastalarda tek taraflı servikal lenfadenopati yapabilen akut viral lenfadenitler (EBV, CMV, rubella), akut bakteriyel lenfadenitler (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, grup B streptokoklar, anaeroblar, *F.tularensis*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pestis*, *Haemophilus influenzae* tip b vb.), subakut ve kronik lenfadenopatiler [*Mycobacterium tuberculosis*, kedi tırmığı hastalığı, fungal (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*), parazitler (*T.gondii*) ve fırsatçı enfeksiyonlar] ve sarkoidoz ve Kawasaki hastalığı gibi enfeksiyöz olmayan hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır^{23,24,26}. Granülomatöz kronik enfeksiyonlara benzer bir klinikle de karşılaşılabilceği göz önünde tutularak, sporadik olguların atlanmaması için ayırıcı tanıda tulareminin akla getirilmesi gereklidir. Nitekim çalışmamızda, açık biyopsi yapılan iki hastada patoloji sonucu kazeöz granülomatöz lenfadenit olarak rapor edilmiştir.

Olgularımızın hiçbirinde kan ve idrar kültürlerinde üreme olmamış, boğaz kültürlerinde herhangi bir patojen bakteri saptanmamıştır. Bu durumun, hastaların önceden ampirik antibiyotik tedavisi almasına ya da örnek alma zamanının uygun olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Olgularımızda bruselloz ve tifo tanısına yönelik serolojik testler negatif bulunmuş; TORCH paneli, EBV ve viral hepatit belirleyicileri ise akut enfeksiyon açısından negatif sonuç vermiştir. Olgulardan beşinde iğne aspirasyon biyopsi so-

nuçlarında karsinomatöz bulguya rastlanmamış ve “süpüratif inflamatuvar olay” olarak raporlanmıştır. Bunun üzerine, patolojik bulgular ve klinik belirtiler ile tularemi düşünülen bu hastalara ait kan ve doku örnekleri tularemi ön tanısıyla incelemeye alınmıştır. Hastalarımızın hepsinde MAT ile *F.tularensis*’e özgül yüksek titrede ($\geq 1/160$) antikor pozitifliği saptanırken, beş olguda PCR ile, üç olguda ise DFA ile pozitiflik bulunmuştur.

Tularemi tanısı, kültür, serolojik testler ve moleküler yöntemler ile konulabilmekle birlikte, birçok tularemi olgusu klinik bulgular ve/veya serolojik testler ile tanımlanmaktadır^{1,7,21,27}. *F.tularensis*’e karşı oluşan antikorlar genellikle aglütinasyon ve/veya ELISA yöntemleri ile saptanabilir. Ancak hastalığın erken döneminde antikor yanıtının henüz saptanamayacak düzeyde olması (genellikle 10-21 gün sonra saptanabilir) ve bazı olgularda antikor yanıtının gelişmemesi nedeniyle, tanıda direkt klinik örneklerden bakterinin nükleik asidinin saptanması amacıyla PCR gibi moleküler yöntemler tercih edilmektedir^{1,27}. Bizim çalışmamızda dokuz olgunun tanısı ilk serum örneklerinde yüksek MAT titresi, birinde ise serokonversiyon ile konulmuş; yedi olgudan alınan lenf aspiratı örneğinin beşinde de PCR pozitifliği saptanmıştır.

Tulareminin tedavisinde ilk seçenek antibiyotik streptomisin olmakla birlikte gentamisin de iyi bir tedavi seçeneğidir¹. Aminoglikozid tedavisinin en az 10 gün uygulanması önerilmektedir. Doksisisiklin ve siprofloksasin, oral yoldan çocuk ve erişkin hastalarda kullanılabilecek diğer ilaçlar olup, uygulama süreleri 14-21 gündür⁶. Bizim hastalarımızdan da dokuzu 10 günlük streptomisin, biri ise doksisisiklin tedavisi sonrası şifa ile taburcu edilmişlerdir.

Sonuç olarak; ülkemizde daha ziyade orofaringeal formda tularemi olgularının rapor edildiği dikkate alındığında, özellikle endemik bölgelerde yakın zamanda tonsillofarenjit geçirmiş ancak ampirik tedavilere yanıt vermemiş, boyunda kitle şikayetiyle kulak burun boğaz polikliniklerine başvuran hastalarda ayırıcı tanıda tulareminin de düşünülmesi gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 631-46.
2. Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. Vet Res 2005; 36(3): 455-67.
3. Sahin M, Atabay HI, Bicakci Z, Unver A, Otlı S. Outbreaks of tularemia in Turkey. Kobe J Med Sci 2007; 53(1-2): 37-42.
4. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al; Working Group on Civilian Biodefense. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001; 285(21): 2763-73.
5. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha’s Vineyard. N Engl J Med 2001; 345(22): 1601-6.
6. Willke A. Tularemi. ANKEM 2006; 20(Ek 2): 222-6.
7. Gurcan S. *Francisella tularensis* and tularemia in Turkey. Mikrobiyol Bul 2007; 41(4): 621-36.
8. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16(3): 271-6.
9. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. Jpn J Infect Dis 2007; 60(1): 51-2.

10. Meric M, Sayan M, Willke A, Gedikoglu S. A small water-borne tularemia outbreak. Mikrobiyol Bul 2008; 42(1): 49-59.
11. Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. Int J Infect Dis 2009; 13(5): 547-51.
12. Willke A, Meric M, Grunow R, et al. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water. J Med Microbiol 2009; 58(Pt 1): 112-6.
13. Sjöstedt A, Kuoppa K, Johansson T, Sandström G. The 17 kDa lipoprotein and encoding gene of *Francisella tularensis* LVS are conserved in strains of *Francisella tularensis*. Microb Pathog 1992; 13(3): 243-9.
14. Broekhuijsen M, Larsson P, Johansson A, et al. Genome-wide DNA microarray analysis of *Francisella tularensis* strains demonstrates extensive genetic conservation within the species but identifies regions that are unique to the highly virulent *F.tularensis* subsp. *tularensis*. J Clin Microbiol 2003; 41(7): 2924-31.
15. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. Ann N Y Acad Sci 2007; 1105: 1-29.
16. 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(3): 265-9.
17. 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.
18. Bicakci Z, Parlak M. A neglected cause of cervical lymphadenitis. Oropharyngeal tularemia. Saudi Med J 2008; 29(7): 1059-61.
19. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. Yonsei Med J 2009; 50(1): 50-4.
20. Barut S, Cetin I. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. Int J Infect Dis 2009; 13(6): 745-8.
21. Ozel G, Arslan IB, Yesilyurt M, Celebi B, Kilic S. An oropharyngeal tularemia case diagnosed by the isolation of *Francisella tularensis* on human blood agar. Mikrobiyol Bul 2010; 44(4): 657-63.
22. Meric M, Sayan M, Dundar D, Willke A. Tularaemia outbreaks in Sakarya, Turkey: case-control and environmental studies. Singapore Med J 2010; 51(8): 655-9.
23. Eryılmaz A. Boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı, s: 2540-53. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al. (eds); Koç C (Çeviri ed.), Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı, 2007. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
24. Aydın Ö. Boyun kitleleri, s: 887-900. Koç C (ed), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2004, Güneş Kitabevi, Ankara.
25. Kocatürk S, Kurukahvecioğlu S. Primeri bilinmeyen metastatik boyun kitlelerine yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(36): 40-4.
26. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Semin Pediatr Surg 2006; 15(2): 99-106.
27. Clarridge JE 3rd, Raich TJ, Sjösted A, et al. Characterization of two unusual clinically significant *Francisella* strains. J Clin Microbiol 1996; 34(8): 1995-2000.