

Eritema nodozum ve poliartralji ile prezente olan tularemi olgusu

A tularemia case presenting with polyarthralgia and erythema nodosum

Ahmet Çayakar¹, Ayşe Özdemir²

¹Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak;

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uşak

Özet

Tularemia, yılda yaklaşık 500'ü Türkiye'den olmak üzere tüm dünyada 500.000 yeni olguda saptanan zoonotik bir hastalıktır. Etkeni gram negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'dir. Klinik bulguları bakterinin giriş yeri, inokülasyon dozu, virülansı ve konağın immün durumuna göre değişebilmektedir. Subklinik seyreden hafif bir klinik durumdan, ağır sepsis gelişimine kadar çeşitli tablolarda karşımıza çıkabilir. İnsanlarda global olarak en sık gözlenen form ülseroglandüler olup Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da daha sık görülmektedir. Ülkemizde ise orofaringeal tularemi en sık saptanan formdur ve Karadeniz, Marmara başta olmak üzere hemen hemen tüm bölgelerden olgu bildirimleri yapılmaktadır. Başta diğer enfeksiyonlar olmak üzere bir çok hastalıkla karıştığından tanısı geç konulmakta ve medikal tedavi gecikmesi nedeniyle süpürasyonlu lenf nodları gelişebilmektedir. Baş-boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında nadir sayılan bir hastalık olmasına rağmen özellikle servikal lenfadenitli ve eritema nodozumlu olgular da akıllara getirilmelidir. Kırsal kesimde yaşayanlar, çiftçiler, avcılar, kasaplar, ahçılar, doğaseverler riskli grubu oluşturmaktadır. Mikroaglutinasyon yöntemiyle 1/128, tüp aglutinasyon yönteminde ise 1/160 ve üzerinde titreler tanı koydurucudur. Tedavide aminoglikozidler kullanılabilen ilk seçenek olup 10 gün süreyle uygulanması önerilmektedir. Bu makalede, Türkiye'de Ege Bölgesinin Uşak ilinden poliartralji, eritema nodozum ve lenfadenopati ile başvuran bir olguya yaklaşım eşliğinde tularemi hastalığını irdelemeye çalıştık.

Anahtar sözcükler: Tularemi, poliartralji, lenfadenopati, eritema nodozum, Türkiye

Summary

Tularemia is a zoonotic diseases which is reported 500,000 new case every year in globally and over 500 number case comes from Turkey. Responsible agent is a Francisella tularensis which is coccobacillus shaped and gram negative bacteria. Clinical features can be changeable and depends on host immun response, inoculation dosage, entrance and virulence of bacteria. Tularemia can be emergent in various manifestation like as a subclinic mild situation or severe sepsis. Globally most observed form in human is ulceroglandular tularemia which mostly can be seen in North America, Asia and Europe. In our country oropharyngeal tularemia is most detected form and case reports has been send nearly form all regions notably Black sea and Marmara. Making diagnose is late because tularemia can be miscible with a lot of diseases especially other infections and because of delay of medical treatment, lymph node suppuration would be progressed. In despite of rare mentioned disease about differential diagnose of head and neck mass, it must come to minds especially with the case cervical lymphadenitis and erythema nodosum. Risky groups are people live in rural areas, farmers, hunters, butchers, cooks, nature lovers. Diagnostic titers are considered to be >1:160 in tube agglutination and >1:128 in microagglutination. First option in the treatment is aminoglycosides and it must be provided for at least 10 days. In this article, we try to evaluate tularemia with clinical approach of the case who admit to the clinic presenting with polyarthralgia, erythema nodosum and lymphadenopathy in the Uşak city from Aegean region in Turkey.

Keywords: Tularemia, polyarthralgia, lymphadenopathy, erythema nodosum, Turkey

İletişim / Correspondence:

Dr. Ahmet Çayakar. Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak.
e-posta: ahmetcayakar@hotmail.com

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.18.05706
Karekod / QR code:



Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

Tularemi, yılda 500'ü Türkiye'den olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 500.000 kişiye tanı konulan ve birçok yönüyle vebaya benzeyen bir hastalıktır.^[1] Klinik seyri subklinik hafif bir durumdan, ağır sepsis tablosuna kadar değişebilir. Ateş, tonsillit, konjonktivit, öksürük, lenfadenopati, artralji, miyalji, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal gözlemlenebilir.^[2] Septal pannikülitlerin prototipi olan eritema nodozumun ise antijenik uyarılara karşı gecikmiş bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu üzerinde durulmaktadır. Tularemi özellikle ekstremitelerde eritema nodozumun kliniğe eşlik edebileceği belirtilmektedir. Bu makalede polikliniğimize poliartralji, eritema nodozum ve boğaz ağrısı şikayetleriyle başvuran ve tularemi tanısı konulan hastaya yaklaşım sergilenmiştir.

Olgu Sunumu

Otuz iki yaşında kadın hasta; ateşlenme, halsizlik, yorgunluk, kol ve bacaklarında eklem ağrısı ve döküntü şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde şikayetlerinin yaklaşık 3 hafta önce başladığı, ilk 5 günün ateşli geçtiği ve takip eden dönemde halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, poliartralji ve miyalji gibi belirtilerin eklendiğini belirtiyordu. Üçüncü hafta içinde eklem ağrıları daha da artış göstermiş ve boğaz ağrısı, öksürük, her iki bacak ve kollarında ağrılı kırmızı döküntüler gelişmiş. Özgeçmişinde kırsal alanda yaşaması ve hayvancılıkla uğraşması dışında ek bir özellik yoktu. Bilinen bir hastalık ya da ilaç kullanımı tariflemiyordu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, soluk ve koopere olduğu görüldü. Ateş yüksekliği yoktu ve vital bulguları normal olarak değerlendirildi. Farinks hiperemik, yüzünde malar raş benzeri görünüm, boyun bölgesinde guatr ve sağ submandibular bölgede yaklaşık 3 cm'lik ağrılı şişlik saptandı. Ayrıca her iki tibia ön yüzünde ve sağ kolda eritema nodozum ile uyumlu kırmızı, ağrılı, ısı artışının eşlik ettiği subkutan döküntüler mevcuttu (**Şekil 1**). Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla iç hastalıkları servisine yatırıldı. Biyokimyasal incelemelerinde akut faz yanıtında belirgin bir yükseklik mevcuttu. Sedimantasyon 50 mm/saat (norm: 0–20) ve C reaktif protein (CRP): 109.2 mg/L (norm: 0–5 mg/l) olarak hesaplandı. Hemoglobün 7.7 g/dl (norm: 12.2–16.2), Hematokrit : 28.5 (norm: %37.7–47.9), MCV: 62 (norm: 80–97 fl), RDW: 23.9 (norm: 11.6–17.2) ve demir 10 µg/dl (norm: 50–170) olarak saptandı. Anti-nükleer antikor, romatoid faktör ve ASO testleri normal idi. Hemoliz bulguları izlenmeyen hasta periferik yayma ile değerlendirildi ve demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. Akciğer grafisi olağan olan hastanın boyun ultrasonografisi (USG) değerlendirilmesinde her iki tiroid lobunda multinodüler guatr ile uyumlu, en büyüğü 36×29 mm olan multipl tiroid nodülleri ve sağ servikal zincirde en büyüğü submandibular bez superior komşuluğunda

32×22 mm boyutta kenarında yer yer hiperekojen hilusu bulunan multipl lenf bezleri rapor edildi. Enfeksiyon yapan etkenleri değerlendirmek üzere Quantiferon, Rose bengal, VDRL testleri istendi. Negatif saptandı. EBV ve CMV için bakılan viral belirteçler de negatif sonuçlandı. Hepatosplenomegalisi olmayan ve batın USG'de lenfadenopati saptanmayan hastaya dispne tariflemesi üzerine 3 ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Ayrıca amprik antibiyoterapi olarak moksifloksasin, metilprednizolon, NSAİ, kolşisin ve destek tedaviler tatbik edilmeye başlandı. Kırsal kesimde yaşadığı anlaşılan hastamızda herhangi bir kemirgenle temas, böcek ya da kedi ısırığı öyküsü, doğal ortamdaki bir kaynaktan su içme ya da av eti yeme öyküsü yoktu. Hiler lenfadenopati değerlendirmesi amaçlı toraks tomografisi çekildi ve normal bulgular saptandı. Biopsi yapılması planlanmak üzereyken anamnezi tekrar derinleştirildi. Son dönemde bahçe işlerini yaptıkları köyde yeni boru sistemi döşendiği ve hane suyu ihtiyacının ortak bir musluktan bidonlarla su doldurarak sağlandığı anlaşıldı. Tularemi olgusu olabileceği akla getirildi. Halk sağlığı ile temasa geçildi. Boğaz sürüntü ve serum örneği alınıp, merkez referans laboratuvarına gönderildi. Mikro-aglütinasyon testi yüksek titrede (1/640 titre) pozitif saptandı. Tularemi tanısı konulan hastaya tedavi amaçlı uygulanan ilaçlar kesildi. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek antibiyoterapi olarak streptomisin tedavisine geçiş yapıldı. Ardından halk sağlığı ekipleri tarafından saha örnekleri alındı. Başka olgu saptanmadığı anlaşıldı. Tedaviden 1 ay sonra kontrole gelen hastada ağrıların azaldığı, döküntülerin kaybolduğu ancak boyundaki şişliğin devam ettiği görüldü. Kontrol CRP değeri 31 mg/L olarak sonuçlandı. İleri değerlendirme amaçlı kontrastlı boyun magnetik rezonans görüntüleme istendi. Sağ parotisten başlayan ve aşağı boyun kasları içine doğru sağ tiroid lob süperiör kesimine kadar devam eden yaklaşık 38 mm kalınlığında heterojen yoğun kontrast tutulumu gösteren nodüller saptandı. Bu bulgular apse formasyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kulak Burun Boğaz hastalıkları bakısı yapıldı ve drenaj işlemi uygulandı.

Tartışma

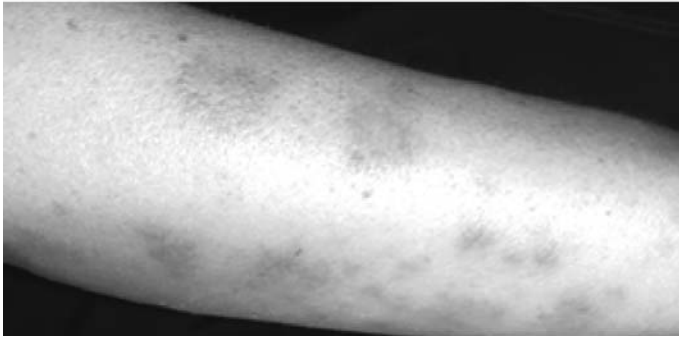
Belirgin özellikleri olarak başlangıcında ateş ve sistemik semptomları bulunan, poliartralji, eritema nodozum ve boyunda lenfadenopatileri saptanan, akut faz yanıtı yüksek genç bir kadın hastayla karşı karşıyayız.

Artralji ve **artrit** açısından tabloya bakıldığında akut oligoartrit yapan nedenler olarak; gonokok ve viral enfeksiyonlar, endokardit, akut romatizmal ateş, reaktif artrit, enteropatik artrit, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis sayılabilir. Akut poliartritte ise yine başta viral enfeksiyonlar, Lyme hastalığı, sekonder sifiliz, Behçet

hastalığı, sarkoidoz, vaskülitler ve paraneoplastik artrit ayırıcı tanıda düşünülebilir.^[3]

Enfeksiyöz nedenlere odaklandığımızda, ilk olarak virüsleri incelemeliyiz. Burada hepatit B, hepatit C, EBV, CMV, parvovirüs B 19 ve HIV baş sorumlulardır. Bu tabloda gerçek bir poliartritiden ziyade 6–8 hafta içinde zamanla kendiliğinden kaybolan poliartralji gözlenmesi daha olasıdır. Romatoid faktörü pozitif yapıp, romatoid artrit tutulum şeklini taklit edebilirler. Artralji, parvovirüs B19 enfeksiyonunda etkenle temastan iki hafta sonra ve grip benzeri semptomların başlangıcından bir hafta sonra gelişir. Ağrı, eklem şişliğinden daha ön planda olup hastaların yarısında konstitüsyonel şikayetlerle birlikte

bulunur. Ayrıca nefrit, menenjit, vaskülit, lenfadenit, akut hepatit, raş, miyokardit, geçici aplastik kriz, immun trombositopenik purpura ve jeneralize ödem gelişebilir. Akut dönemde ANA testi pozitif olarak sonuçlanabilir. Cilt döküntüsü sık olmakla birlikte klasik tokatlanmış yüz görünümü ancak olguların %20'sinde gözlenmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonunda da preikterik dönemde genellikle ürtiker ve makülopapüller bir döküntünün eşlik ettiği immun kompleks aracılı artrit veya artralji gözlenebilir. Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilen artraljiler ise kronik HCV enfeksiyonuna has olarak değerlendirilir.^[4] Bakteriyel septik artrit, non-gonokokal bir etkene bağlı ise daha çok ateş ve toksik görünümle diz, kalça ve



Şekil 1. Olgu resimleri ve akciğer grafisi.

omuz eklemi gibi monoartiküler tutulumla gitme eğilimindedir. Gonokokal artrit ise daha çok kadınlarda tendinitin de eşlik edebildiği poliartiküler formda gelişebilir. Olgumuz kırsal kesimde yaşadığı ve hayvan beslediği için sistemik şikayetler de yapabildiği brucelloz açısından mutlaka değerlendirilmeliydi. Brusellozda osteoartiküler sistem bulguları genellikle ateş ve terlemenin azaldığı 3. ve 4. haftaya doğru ön plana çıkar. Tek taraflı sakroileit ve özellikle L4-L5 vertebra düzeyinde spondilit yapma olasılığı daha yüksek iken yük binen büyük eklemlerde periferik artrit olarak da karşımıza çıkabilir. Bu artritlerin bir bölümünde etken üretilebilirken bir kısım olgu reaktif artrit şeklinde geliştiği için üreme söz konusu olamamaktadır.^[5] Hastamızın rose bengal ve viral belirteçleri negatif saptanmıştı.

Romatolojik açıdan olaya yaklaşıldığında, öncelikle alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde gezici artrit atağı şeklinde izlenebilen akut romatizmal ateş elenmelidir. Artrit bu durumda genellikle bir haftada geriler ancak erişkinlerde eklenici vasıfta seyrederek daha uzun süre devam etme eğiliminde olabilir. A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonunu kanıtlamak için boğaz kültürü veya %80 oranında pozitif olabilen ASO testi bakışı yapılabilir.^[6] Romatoid artrit, özellikle 30–50 yaş arası kadınlarda gözlenir ve küçük eklemleri simetrik olarak tutar. RF ve Anti CCP %70 oranında pozitif olabilir ancak erken dönemde negatif saptanabileceği bilinmelidir. Cilt döküntüsü görülmesi romatoid artritte pek beklenen bir bulgu değildir. İlk semptomu simetrik, non eroziv poliartroz olup ateş ve yumuşak doku şişliği yapabilen sistemik lupus eritematozis doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. Özellikle ağrılı eklemeye yakın kaslarda %30 oranında miyalji hissedilebilir. SLE, hastamızda da bulunan malar rash benzeri döküntü başta olmak üzere çeşitli tipte cilt tutulumları sergiler. Ancak eritema nodozum beklenen bir bulgu değildir. Bu noktada karışabilecek cilt lezyonu olarak lupus pannikülitinden bahsedilebilir. Bu durumda ekstremitelerde ve kalçaların yağ dokusunda subkutanöz inflamasyon neticesi ağrılı nodüller gelişmiştir. Yerleşimi derin olduğu için iz bırakma olasılığı söz konusudur. SLE’de ANA testi mihenk noktasıdır ve olası vaka oral aft, fotosensitivite, alopesi açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Olası serozit bulgularını ve renal tutulum varlığını değerlendirmek önem taşır. Hastamızın ANA, ASO ve RF testleri negatif olarak saptanmıştı. Behçet sendromu ise genellikle 40 yaş altında başlamakta ve en sık diz eklemi etkilemek kaydıyla alt ekstremitelerde asimetrik tutulum yapmaktadır. Öyküde tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit sorgulanması atlanmamalıdır. Klasik başlangıç bulgusu olarak kabul edilen oral aftöz lezyonların özellikle sigara kullanımı da mevcutsa hastaların %20’lik grubun-

da başlangıçta görülemiyebileceği bilinmelidir.^[7] Tuttuğu organlarda non-kazeifiye granülom ile karakterize olan sarkoidoz sıklıkla sinsi başlangıçlı multisistemik bir hastalıktır. Olgumuzla ilgili olarak lenfadenopati, deri ve lokomotor sistem tutulumundaki değerlendirme önemlidir. Saptanan lenfadenopatilerin çoğunluğu her iki akciğer hilusunda beklenmekle birlikte vakaların yaklaşık %10’unda servikal bölgede gelişebilir. Löfgren sendromu; ateş, hiler lenfadenopati, eritema nodozum ve artralji ile prezente olan bir çeşit akut sarkoidoz formudur. Bu durumda artrit genellikle bilateral ayak bileklerini etkiler ve kendini sınırlama eğilimindedir.^[8] Sistemik vaskülitlere bakıldığında çoğunun halsizlik, ateş, terleme, iştahsızlık, kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla başladığı görülmektedir. Akut enfeksiyon tablolarının aksine burada sinsi başlangıç vardır ve hasta semptomların başlangıç günü ve saatini genellikle belirtmez. Eritema nodozumda cilt atrofi ve ülserasyon gözlenmez iken vaskülitlerde tibia arka yüzünde yerleşen nodüllerde ülser gelişmesi ve skatrisle iyileşme söz konusudur. Enteropatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülür. Kolitis ülserozada alt ekstremitelerde simetrik tutulum, kanlı ishal ve özellikle aktif dönemde eritema nodozum izlenebilir. Karın ağrısı, ishal ve fistül ile seyredilen crohn hastalığında ise %20 oranında artrit eşlik edebilir.^[9] Hastamızın medikal hikayesinde oral ya da genital aft, ishal, karın ağrısı, üveit gibi özellikler bulunmuyordu.

Malignite varlığında paraneoplastik artrit ile karşılaşabiliriz. Bu fenomen özellikle meme, akciğer gibi solid organ maligniteleri veya lenfoma, lösemi da ön plandadır. Özellikle ileri yaştaki bir hastada akut başlangıçlı seronegatif artrit kliniğinde tedaviye iyi cevap alınmıyorsa akıllara gelebilir.^[10] Lenfadenomegaliler sistemik enfeksiyonlara bağlı olarak geliştiğinde servikal bölgede bilateral seyrederek. Baş ve boyun kanser metastazları genelinde tek taraflıdır ve etraf dokulara yapışık. Lenfomalarda ise pakeler şeklinde ve lastik kıvamı olup genellikle etraf dokulara yapışıklık göstermez. Olgumuzdaki servikal lenfadenopatiler ağrılı ve etraf dokulara yapışık değildi. Periferik yayma ile değerlendirmesi demir eksikliği anemisi ile uyumluydu. Ayrıca radyolojik yöntemlerde belirgin bir malign odak ya da lenfomayı çağırabilecek başka bir lenfadenopatiye rastlanmamıştı.

Eritema nodozum değişik antijenik uyaranlara karşı gelişmiş gecikmiş bir hipersensitivite cevabıdır. İnsidansı 1–5/100.000 arasında olup en sık 20–40 yaş arasındaki kadınlarda gözlenir. Genellikle pretibial alanlara bilateral yerleşen, hassas veya ağrılı nodüler yapı şeklindedir. Ancak nadiren tibia yan taraflarında, kollarda, boyunda ve yüzde de gelişebilir. Altı hafta sonunda mor renk oluşmaya başlar ve zamanla skar bırakmadan iyileşir. Histopato-

lojisinde erken dönemde septumda perikapiller nötrofilik infiltrasyon, geç bulgu olarak ise lenfositiositer hücrelerin baskın olduğu ve dev hücrelerin izlendiği mikrogranülomatöz odak görülür. Nedenleri **Tablo 1**'de detaylıca listelenmiştir.^[11] Pratik hayatta neredeyse yarısının nedeni belirlenmemektedir. Olgunun kliniğini bu açıdan değerlendirdiğimizde yine karşımıza yani enfeksiyöz, romatolojik ve malignite ile ilişkili üç ana grup çıkmaktadır:

- Enfeksiyon etkenleri gözümüzün önünden geçirildiğinde %40'lık bir alan streptokoklarca doldurulur. Eritema nodozum farenjitte yaklaşık 2–3 hafta sonra ortaya çıkar. Tıbbi öyküde son 1 ay içinde geçirilmiş boğaz ağrısı veya iltihabının varlığı aranmalıdır. Diğer nedenler olarak bruselloz, başta hepatit olmak üzere viral enfeksiyonlar, salmonella, yersenia, shigella ve parazitler belirtilmektedir. Toplumun yaşlanması, HIV enfeksiyonu sıklığındaki artış ve uygulanan medikal tedaviler sonucu gündün güne immunsupresyona uğramış hasta kitlesi genişlemektedir. Bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkelerde fungal enfeksiyon ve tüberküloz açısından uyanık olmak gerekmektedir. Öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi gibi konstüsyonel semptomlar ve tüberkülozlu hasta ile maruziyet öyküde sorgulanmalıdır. Çocukluk ve gençlik döneminde gözlenen primer tüberküloz, sıklıkla sağ akciğer üst lob anterior veya sağ orta lob medial segmenti etkiler. Çoğu olguda radyolojik parankim tutulumu bulgusuna rastlanmaz. Kaviteleşme enderdir ancak tek taraflı hiler veya paratrakeal lenfadenopati saptanabilir. Yetişkinlerde ise primer enfeksiyonda lenfadenopati beklenen bulgu değildir ve tanı PPD deri testi pozitifliği ile konur. Eritema nodozumun, tüberkülozproteinlerle ilk karşılaşmadan haftalar sonra bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.^[12] Reaktivasyon tüberkülozu denilen senaryoda ise lenfadenopati nadiren gelişmekte ve sıklıkla kaviteleşme belirleyici olmaktadır. Kaviteler özellikle akciğer üst lob apikoposterior ve alt lob superior segmentte meydana gelir. Bu açıdan değerlendirme amaçlı akciğer grafisi istemi, PPD deri testi uygulanması ya da serum örneğinden quantiferon testi çalışılması yol gösterici olmaktadır. Hastamızın toraks tomografisi normal raporlanmış, quantiferon ve ASO testi negatif olarak sonuçlanmıştı.
- Romatolojik açıdan ilk sıradaki tanı sarkoidozdur. Bu hastalıkta cilt tutulumu %20 oranında beklenmektedir. Eritema nodozum bunlar arasında en tipik olanıdır ve iyi prognoz işareti kabul edilir. Behçet hastalarında mukokutanöz bulgulara sahip olma sıklığı ise %60'dır ve en sık gözlenen cilt lezyonu nodüler ve papülopüstüler şeklindeki lezyonlardır. Bunlar genel

Tablo 1. Eritema nodozum yapan nedenler.

Enfeksiyon	Sistemik hastalıklar	Malignite
Streptokok / Tüberküloz	Behçet	Lenfoma
Yersenia / Campylobacter	Takayasu	Lösemi
Tularemi / Brusella	Sjögren	Sarkoma
Sifiliz / Salmonella	Reiter sendromu	Renal karsinom
Shigella / Meningokok	Sarkoidoz	
Klamidyia / Mycoplasma	Sweet sendromu	ilaç
Kedi tirmığı hastalığı	Kolitis ülseroza	Salisilat
Corynebacterium difteria	Crohn	Penisilin
Propionibacterium acnes	Kronik aktif hepatit	Kontraseptif
Lenfogranuloma venerum	Ig A nefropatisi	Klortiazid
Kızamık / HSV / Orf	Granülomatöz mastit	Sülfanamid
Hepatit B / EBV / CMV	Gebelik	Fenitoin
Dermatofit / Blastomikoz		Isotretionin
Coccidioidomycosis		Hepatit aşısı
Sporotrikozis		
Aspergilloz / Histoplazmozis		
Giardiyazis / Askariyazis		
Amebiyazis / Toksoplazmozis		

olarak eritema nodozum benzeri lezyon olarak nitelenmekte olup kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir. Sıklıkla alt ekstremitede tekrarlamaya eğiliminde olan hassas kırmızı şişlikler olarak gelişir. Bu aşamada patognomonik olmayan ancak karakteristik olarak kabul edilen prick testi %70'lere varan pozitif sonuçlanma oranıyla yararlı bir tetkik durumundadır.

- Malignite ile ilişkili durumlar açısından en önemlisi lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerdir. Anemik olan olgumuzda yapılan periferik yayma demir eksikliği anemisi ile uyumluydu ve atipik hücre izlenmemişti.

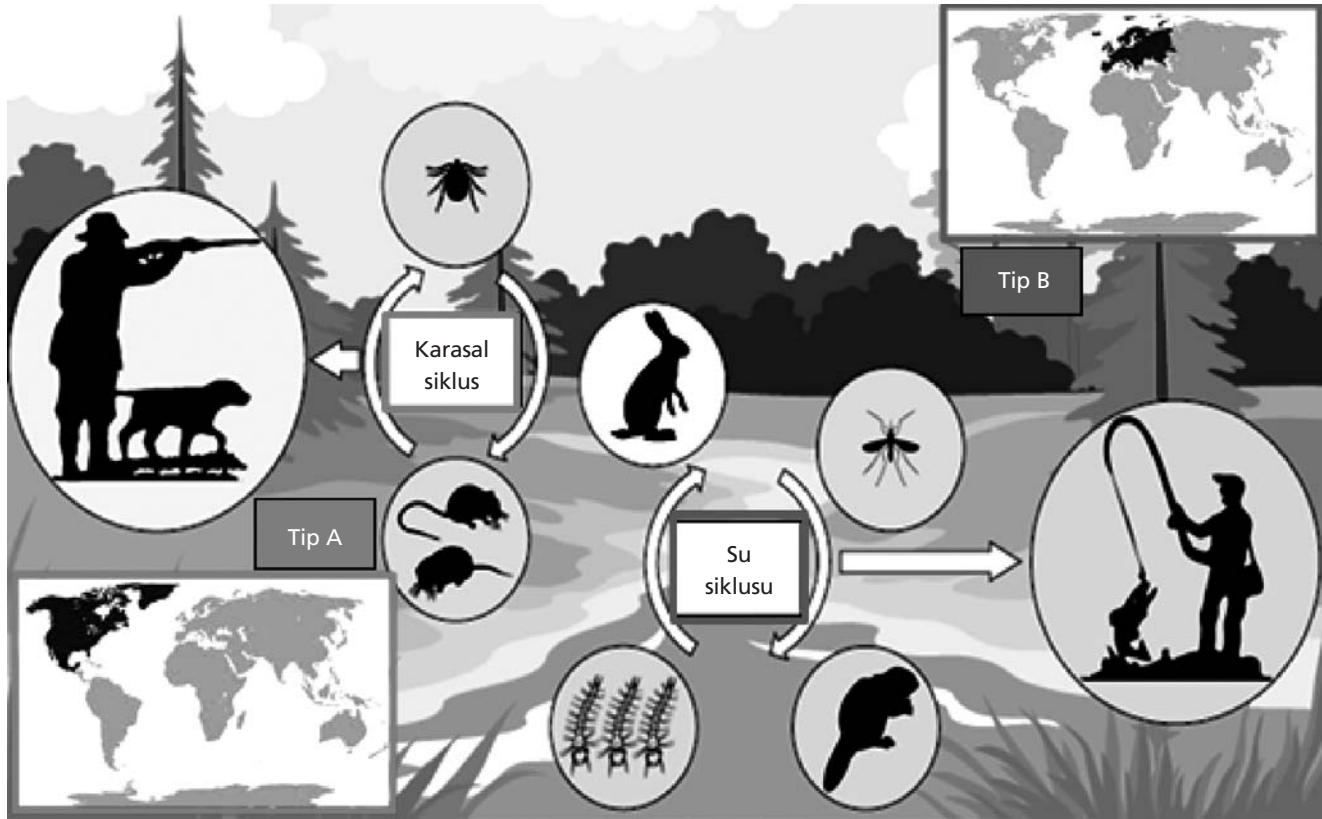
Tularemi

Francisella tularensis, pleomorfik yapıda gram negatif aerobik bir kokobasildir. Halkasal kromozoma sahip olup dirençli hücre içi yerleşim sergiler.^[13] Normal fagositoz sürecinde nötrofil, makrofaj veya dendritik hücreler yüzeylerindeki C-lektin ile bakteriyle temas kurup hücre içine alırlar ve lizozom ile kompleks oluşturup imhayı gerçekleştirirler. Ancak; *F. tularensis*, replikasyonunu sağlayan proteinlerin genlerindeki modifikasyon neticesinde reaktif oksijen metabolitlerini baskılamakta ve sitoplazma içinde sağ kalarak üreme yeteneğini sürdürebilmektedir.^[14] İnkübasyon periyodu 2–10 gün arasındadır. Enfekte olan makrofajlar lenfatiklerle en yakın lenf bezine ve ardından retikuloendotelial sisteme yerleşirler. Zamanla ilgili bu alanlarda granülomatöz kazeifikasyon nekrozu ve

apse formasyonu gelişmektedir.^[15] Enfeksiyonun doğa döngüsüne bakıldığında bakterinin su, çamur veya bütünlüğü bozulmuş ölü organizmada aylarca yaşayabildiği görülmektedir. Bit, kene, pire ve sinekler hasta olan kedi veya sincapları ısırarak enfekte olmakta ve ardından insanlarla temas kurarak etkeni vücudumuza aktarmaktadır. Ayrıca, enfekte hayvan parçaları ve çıkartılarının cilt veya konjonktiva ile direkt teması ya da tavşan veya kemiricilerin kontamine ettiği su ve besinlerin oral yolla tüketilmesi bulaşı sağlamaktadır.^[16] En sık karşılaşılan etkenler daha fazla virülansa sahip olan *F. tularensis nearctica* (Tip A) ve *F. tularensis holarctica*'dır (Tip B). Tip A genellikle kene ısırması ya da enfekte tavşanla temas, Tip B ise su kaynağı çevresinde yaşayan hayvanların enfekte ettiği içme suyu ile bulaşmaktadır (Şekil 2).^[17]

Kliniğinde üşüme, titreme, halsizlik ve ateş yükseliğinin gözleendiği ani bir başlangıç vardır. Boğaz ağrısı ve tonsillit gelişebilir. Ateş bazı durumlarda haftalarca sürebilir. Yaklaşık bir hafta sonra genellikle tek taraflı, ağrılı ancak belirgin derecede rahatsızlık hissi vermeyen, orta sertlikte, sınırları belirsiz ve çevre dokulara yapışıklık göstermeyen lenfadenopati gelişir.^[18] Geç dönemde bu lenf bezleri fluktuasyon verip supure olabilir. Hastalarda

ayrıca artralji, miyalji, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı ve ishal gözlenebilir. Özellikle kadınlarda %20 oranında nonspesifik deri bulguları eşlik edebilir. Lezyonlar ekstremitelere bilateral olarak yerleşme ve kaşıntılı olma eğilimindedir. Döküntüler sıklıkla hastalığın ilk 2 haftası içinde ortaya çıkmakta ve spesifik tedaviye iyi cevap vererek 2-6 hafta içinde solmaktadır. Klinik ortamında muayene esnasında saptanabilecek bulgular Şekil 3'de sunulmuştur. Klinik tablolar, klasik olarak ülseroglandüler, glandüler, orofaringeal, oküloglandüler, sistemik, pulmoner ve gastrointestinal form şeklinde sınıflandırılmaktadır.^[19] Ülseroglandüler form global olarak en sık gözlenen şekildir ancak ülkemizde nadiren görülür. Vektörü Kuzey Amerika'da kene, Kuzey Avrupa'da ise sivrisineklerdir. Cilt yolu ile penetrasyon sonrası giriş yerinin etrafında kırmızı papül ve ardından bölgesel lenfadenopati gelişmektedir. Sonrasında papül nekroza uğrayıp birkaç hafta içerisinde iz bırakan ülser dönüşmektedir. Lenf bezi tutulumu cilt lezyonu ile aynı anda, öncesinde ya da birkaç gün sonrasında gelişebilir. Döküntüler ise genellikle semptom başlangıcının ikinci haftasında eritema nodozum, makülopapüler veya eritema multiforme şeklinde ortaya çıkabilmektedir.^[20] Ülkemiz düşünüldüğünde, en sık gözlenen klinik şekil orofaringeal formdur. Bu tablo-



Şekil 2. Hastalık siklusu.

da kontamine su ve gıdaların tüketilmesi bulaş yolu açısından önemlidir ve bu nedenle epidemilere yol açma olasılığı da söz konusudur.^[21] Ülkemizde 2014 yılında yapılan ve yaklaşık 40 merkezden tularemi tanılı 1000 hastanın değerlendirildiği çalışmaya göre; hastalar %85 orofarengeal form şeklinde sınıflandırılmış, %15'i farenjit ve %60'ı tonsillit olarak sınıflanmıştır. Lenfadenopati saptanma oranının % 95 olduğu ve bunların %60'ının servikal zincir, %40'ının submandibular bölgede geliştiği rapor edilmiştir. Ultrasonografik özellikleri açısından %60'ı hiperkojen ve %25'i ise hipoekojen izlenmiş. Hastalara etkin ve doğru tedavi başlanma zamanının or-

talama 4 hafta geciktiği ve %15 olguda iki haftalık etkin tedaviye rağmen mevcut şikayetlerin devam ettiği belirtilmiştir. Supurasyon izlenme oranı ise tedavi sonunda %80 civarında saptanmıştır.^[22]

Tularemi ayırıcı tanısında; lenfadenopati yapan sebepler olarak piyogenik deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kedi tırnağı hastalığı, deri şarbonu, sifiliz, şankroid, lenfogramüloza venereum, deri tüberkülozu, bartonella, toksoplazmoz, sporotrikoz, veba, HIV, EBV ve lenfoma sayılabilir. Tonsillofarenjit kliniğinde streptokok ya da adenovirüs enfeksiyonu, EBV ve difteri olasılı-



Şekil 3. Tulareminin fizik muayene bulguları.

ği açısından uyanık olunmalıdır. Tulareminin pulmoner tutulumu açısından mikoplazma, lejyonella ve klamidya pnömonileri, Q ateşi, psittakoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, veba, lenfoma ve influenza pnömonisi ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Sepsis tablosu ile karşı karşıya isek bakteriyel sepsis, salmonelloz, bruselloz, lejyonella enfeksiyonu, disemine tüberküloz, riketsiyoz, malarya ve endokardit aklımızın bir köşesinde bulunmalıdır.^[23]

Tanıda klinik şüphe büyük önem taşımaktadır. Özellikle endemik bölgede enfekte hayvan ile temas öyküsü, kene ısırığı sonrası deri lezyonu tariflenmesi, lenfadenopati varlığı ya da tonsillit durumunda β laktam antibiyotiklere cevap alınamaması hekimler için uyarıcı olmalıdır.^[24] Avcılar, kırsal kesimde yaşayanlar ya da mesleği çiftçi, kasap veya ahçı olanlar riskli grup olarak kabul edilmelidir. Bu noktada pratik hayattaki yanlış bir tutumdan bahsetmek yerinde olacaktır. Yapılan lenf bezi eksizyonel biyopsisinin patoloji raporunda 'granülatöz lenfadenit' sonucu ile karşılaşıldığında ısrarla tüberküloz tanısına yönelme söz konusu olmaktadır. Halbuki; aynı patolojiyi sarkoidoz, kedi tırmığı hastalığı, toksoplazma, sifiliz, atipik mikobakteri, brusella, tularemi, yersenia, lepra, lenfogranüloma venerum, EBV, CMV, fungal etkenler ve berilyoz da oluşturabilmektedir. Bu nedenle granülatöz lenfadenit ayırıcı tanısında daha geniş düşünülmesi önerilmektedir.^[25] Tulareminin izolasyonunda kan, balgam, lenf nodu aspirasyon materyali, pü, orofarengeal ya da konjunktival sürüntü kullanılabilir ancak bu işlem zordur ve özel besi yeri gerektirir.^[26] Bu yüzden tanıda altın standart olarak serolojik inceleme kabul edilmektedir. Bu testte bakteriye karşı iki hafta içinde oluşmuş olan antikorlar mikroaglutinasyon veya tüp aglutinasyon yöntemi ile saptanmaktadır. Mikroaglutinasyon yönteminde 1/128 ve tüp aglutinasyon yönteminde ise 1/160 ve üzeri titredeki pozitiflik tanı koydurucudur.^[27]

Antibiyotiklerin kullanımından önce ölüm oranı %30'lar civarında iken bu oran günümüzde etkin antibiyotik tedavisi ile %4'ün altına düşmüştür. Mortaliteyi arttıran faktörler ileri yaş, altta yatan sistemik hastalıkların varlığı, semptomların bir aydan uzun süre devam etmesi, pulmoner tutulum, sistemik form, böbrek yetmezliği, gecikmiş tanı ve uygunsuz antibiyotik tedavisi olarak sayılabilir. Penisilinler ve sefalosporinler gibi beta laktam antibiyotikler, karbapenem, rifampisin, makrolidler, kotrimaksazol ve klindamisin gibi antibiyotiklerin doğal dirençten dolayı kullanılması önerilmez. Tedavide ilk seçilecek antibiyotik aminoglikozid grubu olmalıdır. Bu doğrultuda streptomisin 2x1 g IM veya gentamisin 3-5 mg/kg IV/IM tek doz halinde veya 3 dozda kullanılabilir. Tedavi suresi 10 günden az tutulmamalıdır.^[28]

Kaynaklar

1. Tarnvik A. WHO guidelines on tularaemia. Umea: Umea University; 2007
2. Kılıç S. A General overview of Francisella tularensis and the epidemiology of tularemia in Turkey. Flora 2010;15:37-58
3. Imboden, Hellmann, Stone. Current Diagnosis and Treatment, Rheumatology Diagnosis and Treatment. Güneş Tıp Kitapevi, 2014; 36-41.
4. Kısacık B, Sayarlıoğlu M. Üç haftadır sağ el bileğinde ağrı ve hareket kısıtlılığı, sol el sırtında ağrı ve şişlik yakınması olan 44 yaşındaki kadın hasta. Sayarlıoğlu M, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - I içinde. ROVAG; 2010;29-35.
5. Sendur ÖF, Turan Y. Bruselloz hastalarında kas iskelet sistemi tutulumu. Nobel Medicus 2007;3:16-9.
6. Çakmak NY, Erten Ş, Sayarlıoğlu M. 33 yaşında kadın hasta, ayak bileklerinde ağrılı şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Sayarlıoğlu M, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - VI içinde. ROVAG; 2015:91-7.
7. Gül A, Onat AM. Behçet hastalığı. Onat AM, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - II içinde. ROVAG; 2011; 58-60.
8. Yılmaz S, Kısacık B. Sarkoidoz. Kısacık B, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - III içinde. ROVAG; 2012; 174-80.
9. Kalyoncu U. 54 yaşında kadın hasta 20 gündür steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlardan fayda görmeyen sağ al bileği, sağ 2. metakarpofalangeal, sol 3 ve 5. MKF, sol 2-3 PIF eklemlerinde ağrı-şişlik, el ve ayak parmaklarında yaygın ağrı nedeniyle başvuruyor. Kısacık B, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - III içinde. ROVAG; 2012;11-4.
10. Kısacık B, Pamuk ÖN. 49 yaşında bayan hasta, son 4 aydır gelişen sabahları kalktığında belirgin olan bel ağrısı ve son 1 haftadır gelişen sağ dizinde ağrı, şişlik yakınmasıyla başvuruyor. Pamuk ÖN, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - IV içinde. ROVAG; 2013;155-61.
11. Bitik B, Sayarlıoğlu M. 30 yaşında kadın hasta, bacaklarında son 3 haftadır olan nodüler kırmızı şişlikler nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Sayarlıoğlu M, editör, Romatoloji vaka derlemeleri - VI içinde. ROVAG; 2015; 247-53.
12. Mert A. Eritema nodozum: 9 yıllık deneyim. Cerrahpaşa Tıp Dergisi Ocak-Mart 2002;33:47-59.
13. Kazak E, Akin H, Helvacı S. A case of arthropod-borne ulceroglandular tularemia. Klimik Dergisi 2013;26:126-9.
14. Molly K. McLendon, Michael A. Apicella, and Lee-Ann H. Allen. Francisella tularensis: Taxonomy, Genetics, and Immunopathogenesis of a Potential Agent of Biowarfare, Annu Rev Microbiol 2006;60:167-85.
15. Celli J, Zahrt TC. Mechanisms of Francisella tularensis intracellular pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a010314
16. İnci A, Yazar S, Tuncbilek A, Vatansever Z. Vectors and vector-borne diseases in Turkey. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2013;60:281-96.
17. Maurin M, Gyuranecz M. Tularemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect Dis 2016;16:113-124.
18. Yeşilyurt M. Tularemi: Klinik tablo ve vaka yönetimi. 5. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 24-25 Ekim 2014, Erzurum.
19. Tularemia. The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University; Institute for International Cooperation in Animal Biologics, June 2017.
20. Senel E, Satılmış Ö, Acar B. Dermatologic manifestations of tularemia: a study of 151 cases in the mid-Anatolian region of Turkey. Int J Dermatol 2015;54:e33-7.

21. Uzun MÖ, Yanık K , Erdem M, Kostakoğlu U, Yılmaz G, Tanrıverdi Çaycı Y. Epidemiological and clinical characteristics and management of oropharyngeal tularemia outbreak. *Turk J Med Sci* 2015;45:902–6.
22. Erdem H, Ozturk-Engin D, Yesilyurt M. Evaluation of tularaemia courses: a multicentre study from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1042–51.
23. Sjöstedt A. Clinical manifestations and the epidemiology of tularemia. *Medicina fluminensis* 2016;52:211–6.
24. Sağlık Bakanlığı. Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2011.
25. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematopathol* 2012;52:1–16.
26. Hofer E. Microbiological diagnosis of *Francisella tularensis* and Austrian epidemiology of tularemia. Workshop “Dangerous Pathogens” and Leptospirosis, 29 May 2009, Vienna.
27. M. Pohanka, R. Chlibek, K. Kuca, H. Bandouchova, J. Pikula. Diagnosis of tularemia using biochemical, immunochemical and molecular methods: a review. *Veterinarni Medicina* 2011;56: 453–61.
28. Akalın H. Ülkemizde tularemi sorunu. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, 14-16 Eylül 2005, Antalya.