



Her Kazeifikasyon Nekrozu Tüberküloz mudur?

Does Every Caseous Necrosis Indicate Tuberculosis?

Nagihan ULU DEMİRCİ¹(iD), Gülşen İSKENDER¹(iD), Aykut ONURSEVER²(iD), Mustafa ERTEK¹(iD)

¹ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

* Bu yazı BUHASDER 2019 kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Makale atfı: Ulu Demirci N, İskender G, Onursever A, Ertek M. Her kazeifikasyon nekrozu tüberküloz mudur? FLORA 2020;25(3):438-43.

ÖZ

Otuz dört yaşında kadın hasta, 18 aydır devam eden sol boyunda şişlik nedeniyle başvurdu. Hasta tulareminin endemik olduğu bir köyde oturuyordu. Hayvan teması, kene tutunması, çevrede benzer hastalık öyküsü olmayan hastanın kaynak suyu kullanma öyküsü vardı. Yapılan lenf nodu biyopsisinde kazeifiye granülomatöz reaksiyon saptanan hastada, Francisella tularensis mikroaglutinasyon testi (MAT) pozitif sonuçlandı. Orofaringeal tularemi tanısıyla streptomisin tedavisi başlanan hastada klinik yanıt alındı. Lenfadenopati ile izlenen hastalarda biyopside kazeifiye granülomatöz reaksiyon görüldüğünde, epidemiyolojik verileri göz önünde bulundurarak, tularemi gibi tüberküloz dışı enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Francisella tularensis; Orofaringeal; Tularemi

ABSTRACT

Does Every Caseous Necrosis Indicate Tuberculosis?

Nagihan ULU DEMİRCİ¹, Gülşen İSKENDER¹, Aykut ONURSEVER², Mustafa ERTEK¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Clinic of Medical Pathology, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

A 34-year-old female patient was admitted to our clinic with swelling on the left side of her neck ongoing for 18 months. The patient was living in a village endemic for tularemia. The patient had no history of animal contact or tick bite. She had a history of using spring water. Caseified granulomatous reaction was reported in the pathological evaluation of lymph node biopsy, and Francisella tularensis microagglutination test was positive. Streptomycin treatment was initiated with the diagnosis of oropharyngeal tularemia and clinical response was obtained. In the differential diagnosis of caseified granulomatous lymphadenitis, non-tuberculosis infections such as tularemia should also be taken into consideration, taking epidemiological data into account.

Key Words: Francisella tularensis; Oropharyngeal; Tularemia

Geliş Tarihi/Received: 07/10/2019- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 12/03/2020

GİRİŞ

Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu özellikle Kuzey yarım kürede görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. *F. tularensis* aerob, hareketsiz, sporsuz, gram-olumsuz bir basildir^[1]. Etken doğada tavşan, sincap, sıçan gibi yüzden fazla hayvanda bulunmaktadır. Suda ve nemli ortamlarda haftalarca yaşayabilmesi, çoğu insanın hastalığa duyarlı olması ve virülansının yüksek olması nedeniyle biyolojik silah olarak da kullanılabilir bir bakteridir^[2].

İnsanlara infekte hayvanın vücut sıvıları ile temas, kontamine su veya besinlerin yenilmesi, aerosollerin solunması ya da kene-sinek ısırığı ile bulaşmaktadır^[2]. Bulaş yolları nedeniyle avcılar, kasaplar, endemik bölgelerdeki çiftçiler, hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları risk grubu olarak kabul edilmektedir^[3,4].

Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, tifoidal ve pnömonik olmak üzere altı klinik formu vardır. Dünyada en sık görülen formunun ülseroglandüler form olduğu bildirilmekteyken ülkemizde en sık orofaringeal form görülmektedir^[5].

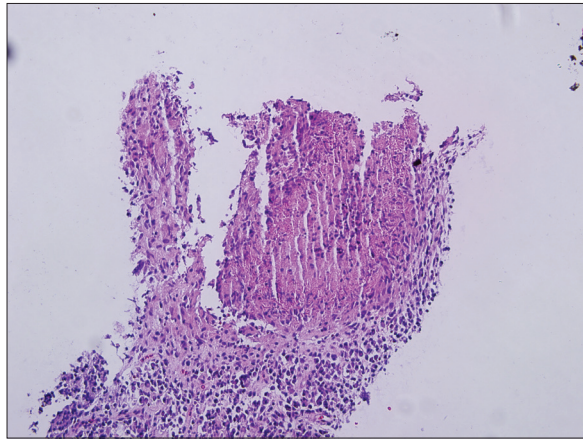
Burada tüberküloz lenfadeniti ön tanısı ile araştırılırken, tularemi tespit edilip başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta polikliniğimize 18 aydır devam eden submandibular lenfadenopati ile başvurdu. Bolu'nun bir köyünde yaşayan hastada Haziran 2017'de ateş, üşüme, titreme, boğaz ağrısı, halsizlik, kas-eklem ağrısı başlamış; birkaç gün içinde boyunda ağrılı şişlik ortaya çıkmış. Hastanın yaşadığı ev orman yakınında olup, temizlik yapmak için kaynak suyu kullanıyormuş. Çoklu beta-laktam grubu antibiyotik kullanımına rağmen boyundaki şişlikte gerileme olmamış. Ocak 2019'da merkezimiz Kulak-Burun-Boğaz bölümüne başvuran hastada yapılan boyun manyetik rezonans görüntüleme; bilateral servikal ve supraklavikuler bölgede büyüğü 30 x 26 mm² kistik nekrotik komponentler içeren, yer yer konglomerasyon gösteren multipl lenf nodları rapor edilmiştir. Yapılan lenf nodu biyopsisinin kazeifiye granülomatöz lenfadenit (Şekil 1) şeklinde rapor-

lanması üzerine tüberküloz lenfadenit ön tanısıyla hasta polikliniğimize yönlendirilmiştir.

Hastanın bize ilk başvurusunda fizik muayenesinde genel durumu iyi, ateş 36.8°C, tansiyon arteriyel 120/80 mmHg, nabız 85/dk, sol submandibular bölgede 2 x 2 cm² boyutlarında cilde fistülize, sarı pürülan akıntılı, hareketsiz, kızarıklık lenfadenopati mevcut idi (Şekil 2). Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 7310/mm³, trombosit 430.000/mm³, Hb 11.9 gr/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 37 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 9 mg/L idi.



Şekil 1. Epiteloid histiositlerden oluşan ortasında iltihabi hücre içeren kazeifikasyon nekrozu bulunan granülom yapısı (H-E x200).



Şekil 2. Sol submandibular, cilde fistülize lenfadenopati.

Tüberküloz lenfadenit etiyolojisine yönelik istenilen interferon gama salınım testi, toksoplazma IgM, EBV VCA IgM ve brusella IgM testleri negatif sonuçlandı. *F. tularensis* MAT 1/1280 titrede pozitif saptandı. Orofaringeal tularemi tanısı ile hastaya streptomisin 2 g/gün, İM başlandı. Fistülize lenfadenopatiden gönderilen tularemi polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif raporlandı.

Tedavi altında akıntıda belirgin gerileme izlendi, ikinci haftanın sonunda akut faz reaktanları normale döndü. Tedavi 14 güne tamamlanarak kesildi.

TARTIŞMA

Tularemi, oldukça nadir görülmesine karşın virülansı yüksek olan zoonotik bir hastalıktır. Etken *F. tularensis*'in, *tularensis* (tip A), *holarctica* (tip B), *mediasiatica* ve *novicidia* olmak üzere dört alt türü tanımlanmıştır. *F. tularensis* subsp. *tularensis* en virülan alt tür olup Kuzey Amerika'da yaygındır. *F. tularensis* subsp. *holarctica* tüm Kuzey yarım kürede ve Türkiye'de salgınlara neden olan alt türdür, daha az virülandır^[5].

Dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olan *F. tularensis*'in suda serbest yaşayan amipler (*Acanthamoeba bacastellani*) içerisinde yaşamını sürdürebilmesinin özellikle su kaynaklı epidemilerde ve hastalığın bölgesel devamlılığı konusunda önemli olduğu düşünülmektedir^[6]. *F. tularensis*, 100'den fazla yabani ve evcil hayvan türünü ve vektörü infekte edebilmektedir. Artropod ısırıkları, infekte hayvan dokularıyla temas, kontamine su ve yiyeceklerle veya aerosol yolla bulaşabilmektedir. Aynı zamanda infekte hayvan rezervuarına ihtiyaç duymadan transovaryal olarak kenelere geçebilmektedir^[5,17]. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın bulaşma şekli kene ve sineklerle olurken bazı Avrupa ülkelerinde sivrisinek kaynaklı bulaşma baskındır. Türkiye'de görülen tularemi vakalarının büyük bir kısmının kontamine suların kaynaklandığı bildirilmiştir^[3,22]. Meriç ve arkadaşlarının çalışmasında Sakarya bölgesinde 2005-2006 yılları arasında 47 olgu irdelenmiş olup bizim olgumuzda olduğu gibi salgının kaynağı doğal kaynak suyu olarak gösterilmiştir^[7]. Meriç ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada Kocaeli'nin bir köyünde 17 kişinin etkilendiği tularemi salgınında su numunelerinin real-time PCR ile analizinde *F. tularensis* DNA'sı tespit edilmiştir^[8].

Tularemi vakaları her mevsimde görülebilmekle birlikte yaz aylarında daha çok kene teması sonrası artmakta; kış aylarında ise kemiricilerle temas artışına bağlı vakalar gözlenmektedir. Savaşlar sırasında genel koşulların kötüleşmesi, hijyenik şartların bozulması, kemirgen, kene, tavşanlarla temasın artması nedeniyle sıklığı artmaktadır. Kosova'da savaş sonrası 2000 ve 2003 yılında 300'den fazla olguyla iki tularemi salgını görülmüştür^[1]. Ülkemizde 1936 yılından beri tularemi salgınları daha çok Trakya bölgesinden bildirilmiştir. 1988'den sonra Bursa ve çevresinde, Çanakkale, Susurluk gibi yakın bölgelerde 1080 olgu saptanmıştır. Mart 1998'de Bilecik, Aralık 1999'da Samsun-Havza'da 34, Nisan 2000'de Yalova'da 22, Mayıs 2000'de Düzce'de 21, Ekim 2000'de Sinop-Yesilyurt köyünde 27, 1998'de Ankara-Ayaş'ta 16, Eylül 2001'de Gerede'de 14, 2004'te Zonguldak, Kastamonu ve Bartın'da 40 olgu bildirilmiştir^[18,21]. Willke ve arkadaşları tarafından yapılan Aralık 2004 ile Nisan 2005 tarihleri arasında Kocaeli bölgesinde 188 şüpheli vakayı içeren bir tularemi salgın araştırmasında 135 vakada (%72) laboratuvar testleri ile tanı doğrulanmıştır. Bu olguların %76'sında doğal kaynak suyu icme öyküsü mevcuttur^[9].

Hastalığın kuluçka süresi 1-21 gün (2-10 gün) kadardır. Bakterinin virülansına, giriş yoluna, sistemik yayılım olup olmadığına ve konağın immün durumuna göre asemptomatik tablodan sepsis ve ölüme kadar giden geniş bir klinik tablo gelişebilmektedir^[25]. Tulareminin orofaringeal formunda bizim olguda görüldüğü gibi en önemli belirti ve bulgu boğaz ağrısı, ateş ve boyunda kitledir. Başlangıçta non-spesifik üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ile karışabilen tablo tanıda gecikmeye neden olabilir. Orofaringeal tularemi vakaları sıklıkla çeşitli beta-laktam antibiyotikler kullanılmasına rağmen iyileşme göstermeyen hastalardır. Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur ve tanıda gecikme varlığında antibiyotik tedavisine rağmen görülebilir^[26]. Sunulan hastada da kullanılan çeşitli beta-laktam antibiyotiklere rağmen iyileşme olmamış kronik fistülize süpüratif lenfadenopati kliniği ile seyretmiştir.

Tularemi tanısında altın standart, bakterinin kültürde üretilmesidir. Ancak bakterinin yüksek bulaşıcılığı nedeniyle kültürün biyogüvenlik düzeyi

3 olan laboratuvar koşullarında yapılması gerekmektedir^[4]. Serolojik tanıda MAT ile tek serum örneğinde *F. tularensis*'e karşı serum antikor titresinin yüksek olması ($\geq 1/160$ titre) veya en az 2 hafta ara ile alınan iki farklı serum örneğinde antikor titresinde ≥ 4 kat artış anlamlı olarak kabul edilmektedir. Bizim olgumuzda MAT titresinin 1/1280 olması üzerine tedaviye başlanmış olup, tedavi başlangıcında alınan drenaj sıvısında da *F. tularensis* PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır.

Hastalığın seyrinde enfeksiyona karşı dokuda oluşan ilk inflamatuvar yanıtla birlikte çok sayıda polimorf nüveli lökosit ve makrofaj lezyon bölgesine göç etmektedir. Bir süre sonra epitelioid hücreler, dev hücreler ve lenfositler de inflamasyona eşlik edip, lenf bezinde veya enfeksiyonun yerleştiği diğer dokularda süpüratif bir nekroz ortaya çıkar. Bu süpüratif nekroz bir süre sonra granülomatöz bir form kazanır. Granülomatöz lezyonun histopatolojik incelemesinde; santral nekroz ve çevresinde epitelioid hücreler, multinükleer dev hücreler, fibroblastlardan oluşan bir yapı gözlenir. Bu histopatolojik özellikler nedeniyle tularemi, sıklıkla tüberküloz ve diğer granülomatöz iltihap yapan hastalıklarla karıştırılır^[20]. Ülkemizde tüberküloz sık görülen bir hastalıkken tularemi pek çok yerde akla gelmeyebilir. Patoloji sonucu da göz önüne alındığında tularemi tanısının gözden kaçma riski yüksektir. Bizim vakamızda da kronik lenfadenopati ve patolojide kazeifiye granülomatöz reaksiyon ile ilk aşamada tüberkülozdan şüphelenilmiştir.

M. tuberculosis, insan vücuduna genellikle solunum yoluyla girmekte ve lenfo-hematojen yolla bütün organ sistemlerini etkileyebilmektedir. En sık görülen akciğer dışı tüberküloz formları, sırasıyla plevra (%38.3), ekstratorasik lenfadenit (%28.6) ve intratorasik lenfadenit (%4.8) olarak belirtilmiştir^[10]. Ekstratorasik lenfadenit tablosunda en sık anterior ve posterior servikal lenf bezleri tutulmakta, bunu supraklavikuler, submandibuler ve preaurikuler lenf bezleri tutulumu izlemektedir^[11]. Sunulan olguda bilateral servikal ve supraklavikuler lenf bezleri tutulumu mevcuttu.

Tüberküloz lenfadenitinde lenf bezleri başlangıçta ayrı ayrı ve serttir daha sonra birleşmeler gösterir, hassas hale gelir, fluktuasyon oluşup, apseler ve kronik akıntılı sinüsler meydana gele-

bilir. Halsizlik, ateş, terleme gibi semptomlar az görülür ya da görülmez^[12]. Tüberküloz lenfadenitinde kesin tanı, biyopsi materyalinden tüberküloz basilinun üretilmesi veya histopatolojik incelemede granülomatöz yangı ve kazeifikasyon nekrozunun saptanması ile konulmaktadır^[13].

Engin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir salgın analizinde lenf nodu biyopsisinde kronik kazeifiye granülomatöz iltihap rapor edilen üç hastaya, tularemi tanısından önce tüberküloz lenfadenit tanısı konulmuş ve antitüberküloz tedavi başlanmıştır^[22]. Ancak tedavi altında yeni lenfadenopati gelişmesi üzerine kazeifiye granülomatöz lenfadenit yapan tularemi ayırıcı tanısı için MAT istenmiştir. Test sonucu 1/640 ve üzeri gelmesi üzerine başlanan tularemi tedavisi ile klinik yanıt alınmıştır. Üskül ve arkadaşlarının bildiriminde, lenf nodu biyopsisi non-nekrotizan granülomatöz reaksiyon saptanan hastaya tüberküloz tanısı ile tedavi başlandıktan iki ay sonra halen klinik yanıt alınamamış, hastayla aynı köyde yaşayan 20 kişide daha lenfadenit saptanması üzerine hastaya tularemi ön tanısı ile tedavi başlandıktan sonra klinik iyileşme görülmüştür^[23]. Yıldırım ve arkadaşlarının bir çalışmasında patoloji sonucunda tüberküloz ilişkili granülomatöz lenfadenit raporlanan 32 hastanın preparatlarında TaqMan PCR ile *F. tularensis* DNA'sı araştırılmış ve 6 hastada pozitif sonuçlanmıştır^[24].

Tularemi tedavisinde aminoglikozit, tetrasiklin, kinolon ve kloramfenikol gibi antimikrobialer monoterapi veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Streptomisin veya gentamisin bakterisidal etkinliği nedeniyle tularemi tedavisinde en çok tercih edilen ajanlardır. Bu ajanlarla tedavi süresi ortalama 10 gündür. Beta-laktam antibiyotikler tularemi tedavisinde etkili değildir^[20,27,28]. Olgumuzda 2 haftalık streptomisin tedavisi ile klinik yanıt alınmıştır. Meriç ve arkadaşları tularemi hastalarında florokinolonların rolünü araştırdıkları 145 hastadan oluşan bir çalışmada kinolonların, aminoglikozitler kadar başarılı ve doksisisiklinden daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir^[14].

Tedavi edilmeyen olgularda ateş günlerce (ortalama 32 gün) devam edebilir. Bu olgularda semptomlar haftalarca hatta aylarca sürebilir ve progresif seyreden bir düşünlük, kilo kaybı ve sebat eden lenfadenopati görülür. Lenf nodunda

zamanla süpürasyon ve spontan drenaj gelişebilir. Hematojen yayılım sonucu; sepsis, pnömoni ve menenjit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Özellikle erken dönemde alınan uygun antibakteriyel tedaviyle semptom ve bulgular hızla geriler. Ancak geç dönem verilen antibiyotik tedavisinin yararı sınırlıdır, tedaviye rağmen süpürasyon gelişebilir ve tam iyileşme haftalarca sürebilir^[20]. Bizim hastamıza da uzun bir süre çeşitli merkezlerde tedavi uygulanmış ancak uygunsuz antibiyotik seçimi sonucu lenf nodunda spontan drenaj gelişmiştir.

Sonuç olarak; tulareminin endemik olarak görüldüğü ülkemizde, beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeyen kronik kazeifiye granülatöz lenfadenitlerin ayırıcı tanısında tüberkülozun yanı sıra tulareminin ihmal edilmemesi gereken bir tanı olduğu unutulmamalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NUD, Gİ, ME

Analiz/Yorum: NUD, Gİ

Veri sağlama: NUD, Gİ, AO

Yazım: NUD, Gİ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: NUD, Gİ

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. tularemi hastalığının kontrolü için saha rehberi. Ankara: 2011.
2. Kurt H, Gündeş S, Geyik M. Enfeksiyon Hastalıkları. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2016.
3. Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. Tularemia, A re-emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiol Health* 2015;37:e2015011.
4. Yazgı H, Uyanık MH, Ertek M, Kılıç S, Kireççi E, Özden K ve ark. Erzurum merkez ve kırsalında yaşayan riskli gruplarda tularemi seroprevalansı. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:67-74.
5. Lindquist D, Chu CM, Probert SW. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press 2007:815-34.
6. Barut S, Çetin I. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *Int J Infect Dis* 2009;13:745-8.
7. Meriç M, Sayan M, DüNDAR D, Willke A. Tularemia outbreaks in Sakarya, Turkey: case-control and environmental studies. *Singapore Med J* 2010;51:655-9.
8. Meriç M, Sayan M, Willke A, Gedikoğlu S. A small water-borne tularemia outbreak. *Microbiol Bul* 2008;42:49-59.
9. Willke A, Meriç M, Grunow R, Sayan M, Finke EJ, Spletstößer W ve ark. An outbreak of oropharyngeal tularemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol* 2009;58:112-6.
10. Yang Z, Kong Y, Wilson K, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199-205.
11. Serin D, Pullukçu H, Arda B, Hekimgil M, Taşbakan M, Ceylan N ve ark. Tüberküloz lenfadenit: üç olgu. *ANKEM Derg* 2010;24:136-40.
12. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2th ed. Ankara: 2019.
13. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Taşbakan M, Çalık ŞÖ, Yamazhan T. Türkiye'de 1997-2009 yılları arasında yayınlanan 694 tüberküloz lenfadenit olgusunun havuz analiz yöntemi ile analizi. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:385-93.
14. Meriç M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdoğan S. Evaluation of clinical, laboratory and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116:66-73.
15. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015:2590-602.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia - Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:744-8.
17. Akalın H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-51.
18. Gedikoğlu S. Pasteurella, Francisella, Bordetella. In: Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1658-67.
19. Gedikoğlu S. Francisella tularensis isolation from various clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:233-5.
20. Çelebi G. Tularemia. Erişim tarihi: 29 Haziran 2019. Available from: <https://www.klimik.org.tr/bilgi-merkezi/tularemi/tularemi-yrd-doc-dr-guven-celebi-zonguldak-karaelmas-universitesi-tip-fakultesi-infeksiyon-hastalıkları-ve-klinik-mikrobiyoloji-anabilim-dali/>
21. Gürcan Ş, Tatman Otkun M, Otkun M, Arikan OK, Ozer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004;45:17-22.
22. Engin A, Altuntaş EE, Cankorkmaz L, Kaya A, Elaldi N, Şimşek H, ve ark. Sivas ilinde saptanan ilk tularemia salgını: 29 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2011;24:17-23.
23. Üskül H, Dalgıç N, Aksoy Ş, Doğan D, Kafadar İ, Özkaya F. A disease to remember in differential diagnosis of granulomatous lymphadenitis: tularemia. *J Pediatr Inf* 2015;9:81-4.

24. Yıldırım Ş, Turhan V, Karadenizli A, Önem Y, Karagöz E, Eroğlu C ve ark. Tuberculosis or tularemia? a molecular study in cervical lymphadenitis. *Int J Infect Dis* 2014;18:47-51.
25. Willke A. Tularemi. *ANKEM Derg* 2006;20(Suppl. 2):222-6.
26. Uyar M, Cengiz B, Ünlü M, Çelebi B, Kılıç S, Eryılmaz A. Evaluation of the oropharyngeal tularemia a cases admitted to our hospital from the provinces of Central Anatolia. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:58-66.
27. Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemi: Güncel tedavi seçeneklerine genel bir bakış. *Klimik Derg* 2011;24:2-10.
28. 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.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Nagihan ULU DEMİRCİ

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: drnagihanulu@gmail.com