



Sessiz Tehlikenin İzinde: Et Yiyen Bakteri *Mycobacterium ulcerans*

In Pursuit of the Silent Threat: The Flesh-Eating Bacterium *Mycobacterium ulcerans*

Eşref ÇELİK^(ID)

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Makale atfı: Çelik E. Sessiz tehlikenin izinde: Et yiyen bakteri *Mycobacterium ulcerans*. FLORA 2025;30(4):395-404.

ÖZ

Bu çalışmada, 1948–2024 yılları arasında yayımlanmış veriler ışığında, *Mycobacterium ulcerans* enfeksiyonunun neden olduğu Buruli ülserinin hastalığın patogenezi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri, tedavi yaklaşımları ve korunma stratejileri güncel bir bakış açısıyla tartışılarak, hastalığın erken tanı ve tedavisine yönelik farkındalığın artırılması amaçlanmıştır. Kamuoyunun dikkatini çekmek amacıyla, popüler medyada “et yiyen bakteri” olarak tanıtılan *M. ulcerans*, deri ve yumuşak dokularda ilerleyici nekroza neden olan, ihmal edilmiş tropikal bir hastalık olan Buruli ülseri (BÜ)’nin etkenidir. Enfeksiyon genellikle ağrısız bir papül veya nodül olarak başlar ve ağrısız ilerler. Patojenin girişi tam olarak aydınlatılmış olmamasına rağmen genellikle küçük bir deri travmasıyla veya böcek ısırmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir, ardından sitotoksik ve immünsupresif bir makrolid olan virülans faktörü mikolakton aracılığıyla yağ dokusu, fasya ve kas dahil olmak üzere deri altı dokulara yayılır. A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu nekrotizan enfeksiyonların akut ve şiddetli ağrıyla seyretmesine rağmen BÜ lezyonlarının kronik ve ağrısız olması ayırtıcı tanıda önemlidir. Buruli ülseri erken evrelerde kolay tedavi edilebildiğinden, erken tanı ve hızlı tedavi kritik öneme sahiptir. Tanı yöntemleri arasında direkt mikroskopi, kültür, histopatolojik inceleme ve polimeraz zincir reaksiyonu yer alır. Mevcut tedavi protokolleri, rifampisin ile streptomisin veya klaritromisin kombinasyonunu önermektedir. Bununla birlikte, etkili bir aşının bulunmaması ve ortaya çıkan antimikrobiyal direnç tehdidi, hastalık yönetiminde önemli zorluklar oluşturmaya devam etmektedir. Güncel bilimsel araştırmalar; tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi; hastalığın önlenmesine yönelik stratejilerin oluşturulması üzerine odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Buruli ülseri; *Mycobacterium ulcerans*; Mikolakton; Nekrotizan fasiit; Et yiyen bakteri

Geliş Tarihi/Received: 20/10/2025 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 01/12/2025



Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 24.12.2025

ABSTRACT

In Pursuit of the Silent Threat: The Flesh-Eating Bacterium *Mycobacterium ulcerans*

Eşref ÇELİK

Department of Medical Microbiology and Clinical Microbiology, Near East University Faculty of Medicine, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus

This study aimed to review and discuss the pathogenesis, clinical characteristics, diagnostic methods, therapeutic approaches, and prevention strategies of Buruli ulcer caused by *Mycobacterium ulcerans*, in light of data published between 1948 and 2024, with the goal of enhancing awareness of early diagnosis and effective treatment of the disease. *M. ulcerans*, often referred to in popular media as a “flesh-eating bacterium” to attract public attention, is the causative agent of Buruli ulcer—a neglected tropical disease that leads to progressive necrosis of the skin and soft tissues. The infection typically begins as a painless papule or nodule. The entry of the bacteria is not fully understood, probably can occur through minor skin trauma or an insect bite, followed by dissemination to subcutaneous tissues, including adipose tissue, fascia, and muscle, via the virulence factor mycolactone, a cytotoxic and immunosuppressive macrolide. Although necrotizing infections caused by group A beta-hemolytic *Streptococcus* often present with acute and severe pain, the chronic and typically painless nature of Buruli ulcer lesions is an important distinguishing feature in the differential diagnosis. Since Buruli ulcer can be treated easily in its early stages, early diagnosis and treatment are essential. Diagnostic methods include direct microscopy, culture, histopathological examination, and polymerase chain reaction. Current treatment protocols recommend a combination of rifampicin and streptomycin or clarithromycin. The lack of an effective vaccine and the emerging threat of antimicrobial resistance continue to pose significant challenges in disease management. Current scientific research focuses on improving diagnostic and therapeutic methods and developing strategies for disease prevention.

Key Words: Buruli ulcer; *Mycobacterium ulcerans*; Mycolactone; Necrotizing fasciitis; Flesh-eating bacteria.

GİRİŞ

Buruli ülseri (BÜ), *Mycobacteriaceae* ailesine mensup olan, halk arasında “et yiyen bakteri” olarak da bilinen *Mycobacterium ulcerans* tarafından oluşturulan, deri ve deri altı dokularını etkileyen ve ilerleyen olgularda kemiklere kadar yayılabilen nekrotizan bir enfeksiyondur^[1]. Buruli ülseri, aynı aileye ait *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu tüberküloz ve *Mycobacterium leprae* kaynaklı lepradan sonra, immün sistemi sağlam bireylerde en sık rastlanan üçüncü mikobakteriyel enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır^[2,3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında BÜ'yü, deri ile ilişkili ihmal edilen tropikal hastalıklar arasında sınıflandırmıştır^[4]. Hastalık, özellikle Afrika ve Avustralya gibi tropikal ve subtropikal bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır^[4].

M. ulcerans'ın insanlara bulaş yolu kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, diğer mikobakteriyel hastalıklardan farklı olarak, insandan insana değil; büyük olasılıkla çevresel kaynaklardan örneğin böcek ısırıkları, ciltteki küçük travmalar ya da yanıklar gibi deri bariyerini bozan etkenler aracılığıyla doğrudan veya dolaylı

yollarla bulaştığı düşünülmektedir. Bu nedenle *M. ulcerans*, çevresel bir patojen olarak değerlendirilmektedir^[5].

Hastalık genellikle ağrısız bir papül, nodül veya ödemli lezyon şeklinde başlar; zamanla ilerleyerek geniş cilt ülserasyonlarına neden olur. Patogeneizde rol oynayan temel virülans faktörü, lipid benzeri yapıya sahip olan mikolakton toksinidir. Mikolakton, kısa sürede deri, deri altı yağ dokusu, kas ve kemik dokusunda yaygın nekroza yol açmaktadır^[1,5]. Buruli ülserinin ağrısız ya da minimal ağrılı seyretmesi, klinik tanının gecikmesine ve komplikasyon oranlarının artmasına, kalıcı doku hasarına, fonksiyonel kayıplara, sakatlıklara ve yaşam kalitesinde ciddi düşüşe yol açmaktadır^[5].

Geniş doku nekrozuna neden olan enfeksiyonlar bağlamında, Wilson 1952 yılında, özellikle fasyal dokunun tutulduğu olgulara dikkat çekerek bu klinik tabloyu “nekrotizan fasiit” olarak tanımlamıştır^[6]. Nekrotizan fasiitin en yaygın etkeni olan *Streptococcus pyogenes*, grup A β -hemolitik streptokoklar (GAS) arasında yer alan, gram-pozitif, fakültatif anaerob ve kok morfolojisine sahip bir bakteridir. Bu mikroorganizma, optimal olarak

37 °C'de, kanlı agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde tam (β) hemoliz oluşturarak çoğalır. Bu hemolitik özellik, tanınal mikrobiyolojik kültürlerde ayırıcı bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık, *M. ulcerans*, düşük sıcaklıklarda (29-33 °C) ve standart mikobakteriyel besiyerlerinde yavaş üreyen bir mikobakteridir^[5,7]. Yapılan tam genom analizleri, BÜ etkeninin, tüberküloz dışı mikobakterilerden biri olan *Mycobacterium marinum*'dan evrimleştiğini ve bu evrimsel süreçte virülans plazmidi olan pMUM'u kazandığını ortaya koymuştur. Mikolaktan üretiminden sorumlu genlerin, infeksiyonun şiddeti ve coğrafi yayılımı üzerinde belirleyici rol oynadığı bildirilmektedir^[8].

S. pyogenes kaynaklı nekrotizan fasiitte sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak sıklıkla ateş, şiddetli ağrı ve lökositoz izlenirken, BÜ'de bu tür sistemik bulgular genellikle gözlenmemektedir. Etiyoloji ve tedavi yaklaşımı oldukça farklı olan bu iki infeksiyonun ayırıcı tanısı, zamanında ve uygun tedavi müdahalesi açısından kritik öneme sahiptir^[5]. Her iki infeksiyon da erken dönemde tanı koyulup uygun tedavi protokolleri uygulandığında başarıyla kontrol altına alınabilmektedir. Ancak tedavinin gecikmesi veya eksik uygulanması durumunda kalıcı deformiteler ve fonksiyonel kayıplar ortaya çıkabilir^[1-5].

Son yıllarda BÜ'nün tanı ve tedavisine yönelik önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen hastalık günümüzde başta Batı Afrika ve Güneydoğu Avustralya olmak üzere en az 33 ülkede bildirilmeye devam etmektedir. Bu bölgelerde BÜ; ileri evre ülserasyonlar, kalıcı sakatlıklar ve ciddi sosyoekonomik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir^[9,10]. Dünya Sağlık Örgütü, BÜ'ye bağlı sekellerin önlenmesi amacıyla erken tanı koyulmasını ve etkili yönetim stratejilerinin geliştirilmesini önermektedir^[10].

Bu derlemede, 1948–2024 yılları arasında yayımlanan literatür ışığında BÜ'nün etkeni, bulaşma yolları, epidemiyolojisi, klinik görünümü, tanı yöntemleri, yeni tedavi yaklaşımları ve korunma stratejileri kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir.

Güncel ve Tarihsel Bakış

Nekrotizan fasiit, ilk kez milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Klinik

yelpazesi, hafif yüzeysel cilt infeksiyonlarından, derin yumuşak dokuları etkileyerek yaşamı tehdit eden nekrotizan tablolara kadar uzanmaktadır. Hastalığın etiolojisinde en sık *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türleri yer almakla birlikte, pek çok farklı bakteri türü de sürece dahil olabilmektedir. Her ne kadar antik dönemlerden bu yana bilinen bir infeksiyon olsa da nekrotizan fasiit nadir görülmesi nedeniyle uzun yıllar boyunca tıbbi literatürde sınırlı bir ilgi görmüştür^[6].

İnvaziv grup A β-hemolitik *S. pyogenes*'in neden olduğu nekrotizan fasiit vakalarında 1980'li yıllarda belirgin bir artış yaşanmış, bu durum özellikle İngiliz medyasının dikkatini çekmiştir. Medyada hastalık, kamuoyunun ilgisini artırmak amacıyla et yiyen bakteri (flesh-eating bacteria) hastalığı olarak lanse edilmiştir^[5]. Bu tanımlama zamanla halk arasında yaygınlaşmış olsa da teknik anlamda yanıltıcıdır. Zira infeksiyon sürecinde görülen doku yıkımı, bakterilerin dokuyu fiziksel olarak "yemesi" değil, mikroorganizmalar tarafından salgılanan çeşitli ekzotoksinler ve enzimlerin neden olduğu hücresel ve vasküler hasar sonucu gelişmektedir.

Nekrotizan fasiit etkeni olan *S. pyogenes*, *Clostridium perfringens* ve çeşitli anaerob bakteriler, konak hücre membranlarını parçalayan toksinler (örn.; streptolizin O, hiyalüronidaz, DNaz) üretir. Bu toksik faktörler lokal doku perfüzyonunu bozarak immün yanıtı baskılar ve sistemik inflamatuvar süreci tetikler. Ortaya çıkan iskemik mikro çevre, hem bakteriyel yayılımı kolaylaştırır hem de doku nekrozunun derinleşmesine neden olur. Bu nedenle nekrotizan fasiitte gözlenen doku nekrozu, doğrudan mikrobiyal invazyon kadar toksin kaynaklı immünopatolojik süreçlerin de bir sonucudur. Bu patofizyolojik ayrım hem tanınal hem de tedavi yaklaşımı açısından klinisyenler için kritik öneme sahiptir.

Burulı ülserine ilişkin ilk tarihsel kayıt, 1897 yılında Uganda'da Sir Albert Cook tarafından gözlemlenen deri lezyonlarına dayanmaktadır^[11]. Modern anlamda ise hastalık, 1948 yılında Avustralya'nın Bairnsdale bölgesinde, Peter MacCallum ve çalışma arkadaşlarının üç farklı hastadan aldıkları biyopsi örneklerinde aside dirençli basil tanımlanması ile bilimsel olarak tanımlanmıştır^[12]. Aynı araştırma grubundan Glen

Buckle ve Jean Tolhurst, *M. ulcerans*'ın optimum olarak 30–33 °C'de ürediğini, 35 °C'nin üzerinde üremenin yavaşladığını ve 37 °C'de ise bakterinin çoğalamadığını bildirmiştir. Bu nedenle hastalık başlangıçta "Bairnsdale ülseri" olarak da adlandırılmıştır^[12,13].

İlk Afrika vakası 1950 yılında, o dönem Belçika Kongosu olarak bilinen bölgede (günümüzde Kongo Demokratik Cumhuriyeti) bildirilmiş; aynı yıl, Avustralyalı virolog Frank Fenner tarafından izole edilen mikroorganizmaya *M. ulcerans* adı verilmiştir^[14]. Nekrotizan fasiit terimi ise 1952 yılında Wilson tarafından, fasyal dokuların tutulduğu ciddi yumuşak doku infeksiyonlarını tanımlamak üzere literatüre kazandırılmıştır^[6]. Orta ve Batı Afrika'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde 1959'dan itibaren BÜ vakalarında artış bildirilmiştir^[15,16]. İngiliz ve Ugandalı araştırmacılar tarafından Uganda'daki Buruli bölgesinde tanımlanan olguların The Lancet dergisinde yayımlanmasıyla, hastalık günümüzde bilinen "Buruli ülseri" adını almıştır^[13,17].

Artan vaka sayıları ve özellikle Batı Afrika'da gözlenen endemik durum üzerine DSÖ, 1998 yılında BÜ'yü tropikal ve ihmal edilen bir hastalık olarak sınıflandırmış ve aynı yıl Küresel Buruli Ülseri Programı'nı başlatmıştır^[18-20]. Bu dönemde, BÜ'nün çevresel rezervuarları, bulaş yolları, coğrafi dağılımı ve bölgesel farklılıkları üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ivme kazanmıştır^[18-20].

BULAŞ YOLLARI VE EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR

Buruli ülseri konusunda ilk kez tanımlandığı 1897 yılından bu yana geçen 126 yıllık süreçte, özellikle tanı ve tedavi yaklaşımı açısından önemli bilimsel gelişmeler kaydedilmiştir^[11]. Klinik olarak sıklıkla ekstremitelerde görülen lezyonlar, çoğunlukla travma öyküsü ile ilişkilidir. Endemik bölge seyahati, çevresel koşullar ve maruziyet öyküsü başlıca risk faktörleridir^[1].

Hastalığın bulaşma yolları halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; sivrisinekler, keseli sıçan dışkısı ve kontamine su kaynaklarının olası vektör veya rezervuar olabileceği bildirilmektedir^[21,22]. *M. ulcerans*'ın doğada hangi rezervuarlarda bulunduğu ve insanlara hangi vektörlerle

ulaştığı sorusu, hastalığın kontrolü ve eradikasyonu açısından temel bir araştırma alanı olmayı sürdürmektedir.

Güneydoğu Avustralya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, *M. ulcerans* bulaşında temel vektörün sivrisinekler olabileceği hipotezi üzerinde durulmaktadır^[21,22]. Bu bölgede hastalık insidansında belirgin bir artış saptanmış olup, ilk hayvan vakaları keseli sıçanlarda (possums) bildirilmiştir. Bu bulgular, keseli sıçanların potansiyel doğal rezervuar olabileceğini ve sivrisineklerin bakteriyi bu hayvanlardan insanlara ya da diğer konakçılara taşıyabileceğini düşündürmektedir^[21,22].

Afrika kıtasındaki durum ise farklılık göstermektedir. Buradaki çalışmalar, bulaşta ısırcı su böceklerinin (örneğin *Naucoridae* ve *Belostomatidae* familyalarından türlerin) rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu sucül böceklerin hem çevresel rezervuar olarak görev yapabilecekleri hem de bakteriyi mekanik olarak taşıyabilecekleri öne sürülmektedir^[23]. Ancak bu hipotezler henüz kesin kanıtlarla desteklenmiş değildir.

M. ulcerans'ın insandan insana doğrudan bulaştığına dair günümüze dek kesin kanıt edilememiştir. Bununla birlikte, literatürde, travmatik cilt lezyonları, kontamine iğne batmaları veya hayvan ısırıkları sonrası gelişen, insandan insana bulaşı düşündüren izole vakalar bildirilmiştir^[1,5,23-26]. Bu vakalar, insandan insana bulaşın olağan dışı ancak teorik olarak mümkün olabileceğini göstermektedir.

Drancourt ve arkadaşlarının Afrika'da gerçekleştirdiği son dönem çalışmaları, BÜ insidansında dikkate değer bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bu azalma, muhtemelen küresel iklim değişikliklerinin etkisiyle durgun su kaynaklarının kuruması ve buna bağlı olarak insanların infekte suyla temasının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir^[23]. Bu bulgular, çevresel faktörlerin BÜ epidemiyolojisindeki rolüne dikkat çekmektedir.

Hastalığın bulaş yolları ve vektör ilişkileri konusundaki mevcut bilgiler hala sınırlıdır. Bu alanda yapılacak ileri araştırmalar hem hastalığın epidemiyolojik dinamiklerini anlamak hem de etkili kontrol ve önleme stratejileri geliştirmek açısından kritik önem taşımaktadır.

PATOGENEZ

M. ulcerans, konak organizmaya genellikle derideki minör travmalar veya mikroskobik yaralanmalar aracılığıyla girdikten sonra, özgün bir toksin olan mikolaktonu üretir. Sitotoksik ve immünsupresif etkileriyle bilinen mikolakton, tip II anjiyotensin reseptörlerine bağlanarak ağrı iletiminde rol oynayan nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. Bu mekanizma, BÜ'ye özgü ağrısız veya minimal ağrılı lezyonların gelişiminden sorumludur^[27-30].

Mikolakton, mikobakteriyel kökenli bir makrolakton olup, yapısal özelliğine atfen bu isimle anılmaktadır^[27-30]. Bu toksin, pMUM001 plazmidi üzerinde kodlanan büyük poliketid sentetaz kompleksleri tarafından sentezlenmektedir. Mikolaktonun üç ana biyolojik etkisi tanımlanmıştır: sitotoksisite, immünsupresyon ve analjezi. Bu etkiler, BÜ'nün karakteristik klinik bulguları olan sarımsı nekrotik doku, inflamasyonun minimal düzeyde olması ve ağrı hissinin zayıf olmasıyla doğrudan ilişkilidir^[27-30]. Mikolaktonun konak hücre üzerindeki temel moleküler hedefi, endoplazmik retikulum membranında yer alan Sec61 translokon kompleksidir. Bu kompleks, ökaryotik hücrelerde proteinlerin sitozolden endoplazmik retikuluma geçişinden sorumludur. Mikolakton, Sec61'i inhibe ederek bu süreci bloke eder ve böylece salgılanan veya membrana entegre proteinlerin biyosentezini durdurarak hücrel savunma mekanizmalarını zayıflatır^[27-30].

Son yıllarda domuz modelleri üzerinde yürütülen deneysel çalışmalar, *M. ulcerans* enfeksiyonlarının insanlardaki patogenezi ve immün yanıt profili ile yüksek oranda benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, domuzların BÜ patogenezinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi/ aşı stratejilerinin geliştirilmesinde uygun bir model organizma olabileceğini göstermektedir^[31].

KLİNİK BULGULAR

Buruli Ülseri: Klinik Özellikler ve Tanısal Zorluklar

Buruli ülseri, cilt ve cilt altı dokularını tutan, kronik seyirli ve nekrotizan özellik gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Enfeksiyon genellikle travmaya açık vücut bölgelerinde özellikle ekstremitelerde ve yüzde, ağrısız papül, nodül, ödemli plak veya sert cilt lezyonları şeklinde başlar. Zaman içerisinde bu lezyonlar mikolakton toksini sayesinde ülserasyona ilerleyerek daha derin dokulara ve hatta kemiklere yayılım gösterebilir^[1].

Ülserler sıklıkla düzensiz kenarlı, çökük tabanlı ve çevresi ödemli görünümde olup ağrısızdır. Sistemik belirtilerin (örn.; ateş, halsizlik, lenfadenopati) genellikle eşlik etmemesi ve ağrısız seyri, tanının gecikmesine ve komplikasyonların artmasına yol açabilmektedir^[2]. Tanı koyulmadığı ya da tedavi edilmediği takdirde hastalık, kalıcı deformiteler, fonksiyon kaybı ve nadiren ölümlerle sonuçlanabilir.

Endemik bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, BÜ'nün sıklıkla 15 yaş altı çocuklarda ve alt ekstremitelerde görüldüğünü göstermiştir^[3]. Geç tanı koyulan vakalarda ülserler geniş nekrotik alanlara dönüşebilmekte ve osteomyelit, kontraktürler veya ekstremit kaybı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir^[4].

Avustralya gibi bazı bölgelerde bildirilen olgular, BÜ'nün daha agresif formlarla seyredebildiğini, hatta nekrotizan fasiit benzeri klinik tablolar oluşturabileceğini ortaya koymuştur^[5,12-14].

Afrika gibi endemik bölgelerde BÜ, layşman-yaz, tropikal ülser, tüberküloz ve diğer mikobakteriyel cilt hastalıkları gibi benzer dermatolojik tablolara klinik olarak karışabilmektedir. Bu nedenle BÜ'nün tanısı, özellikle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde daha da zorlaşmaktadır^[5,32-37].

Buruli ülseri tanısında yol gösterici olabilecek ayırt edici bazı klinik özellikler^[1,3-5,32-37]:

- Kronik, iyileşmeyen cilt lezyonları: Lezyonlar 2-3 ayda yavaş gelişir, haftalar veya aylar boyunca iyileşmeden devam eder.
- Sistemik semptomların olmaması: Genellikle ateş, halsizlik veya belirgin lenfadenopatiye rastlanmaz.
- Tipik başlangıç lezyonları: Papül, nodül, ödemli plak veya sertleşmiş cilt lezyonları şeklinde başlar.
- Karakteristik ülser yapısı: Bir veya birden fazla, kenarları düzensiz, çökük ve genellikle ağrısız ülser gelişimi gözlenir.

- İleri vakalarda kemik tutulumu: Ağrılı eklem şişlikleri ve osteomiyelit gelişimi görülebilir.
- Hasta profili: On beş yaş altı çocuklar yüksek risk grubundadır.
- Coğrafi öykü: Endemik bölgelerde yaşayan ya da bu bölgelere seyahat öyküsü olan bireyler risk altındadır.

Tanı Yöntemleri ve Karşılaşılan Zorluklar

M. ulcerans infeksiyonlarında erken tanı, kalıcı doku hasarını önlemek ve tedavi başarısını arttırmak açısından kritik öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü, BÜ tanısında en az iki farklı laboratuvar yönteminin kullanılmasını önermektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan başlıca tanı yöntemleri; mikroskopi [aside dirençli basil (ARB) tayini], kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (özellikle IS2404 hedefli) ve histopatolojik incelemelerdir^[32].

Mikroskopi, tanıda hızlı ve maliyet etkin bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır (%30-40). Ziehl-Neelsen boyamayla yapılan incelemede, ülseratif lezyonlardan alınan sürüntü, biyopsi, aspirat, kürete kemik örneklerinde ekstraselüler ARB kümeleri saptanabilir^[32,33]. Ancak bu bulgular, diğer tüberküloz dışı mikobakteriyel infeksiyonlarla karışabileceğinden doğrulayıcı testlerle desteklenmesi gerekir.

Kültür, tanıda altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, *M. ulcerans*'ın yavaş üreyen bir bakteri olması nedeniyle zaman alıcıdır. Alınan sürüntü, biyopsi, aspirat, kürete kemik örnekleri, Löwenstein-Jensen besiyerine ekilir ve 29-33 °C'de 6-12 hafta inkübasyona bırakılır. Kültür, canlı bakterilerin varlığını göstermesi nedeniyle tedavi etkinliğini değerlendirmede ve ilaç duyarlılık testlerinde önemlidir. Ayrıca, moleküler epidemiyolojik analizler için de gereklidir^[34].

Polimeraz zincir reaksiyonu, tanısız duyarlılığı en yüksek yöntemlerden biridir. Özellikle IS2404 dizisine özgü primerlerle yapılan PZR testiyle, %54-84 oranında pozitiflik bildirilmiştir. Ancak PZR, canlı olmayan bakteriyel DNA'yı da tespit edebileceği için tedavi sonrası takipte tercih edilmemektedir^[32].

Histopatolojik inceleme, BÜ'yü skuamöz hücreli karsinom, mantar infeksiyonları ve diğer

granüloamatöz hastalıklardan ayırt etmek açısından değerlidir. Özellikle derin dokulardan elde edilen biyopsi örneklerinde dermis ve subkütan dokuda koagülasyon nekrozu, minimal inflamatuvar infiltrat ve ARB kümeleri gözlenebilir. Ancak yüzeyel örneklerde yanlış negatiflik olasılığı mevcuttur^[32,33].

Serolojik ve immünolojik testler açısından henüz klinik uygulamada belirli bir standardizasyon sağlanamamıştır. Hücresele bağışıklık yanıtı veya antikör düzeylerini ölçmeye yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmekle birlikte, tanıda kullanım açısından sınırlı kalmaktadır^[35,36].

Buruli ülserinin tanısında en önemli zorluklardan biri, uygun laboratuvar altyapısının bulunmadığı endemik bölgelerde tanının genellikle klinik muayene ve mikroskopi ile koyulmasıdır. Bu nedenle, hızlı, duyarlı ve yerinde uygulanabilir tanı yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir^[37,38].

TEDAVİ

Buruli ülserinde erken tanı ve tedavi, ilerleyici doku harabiyetini, tedaviye bağlı komplikasyonları ve uzun vadeli morbiditeyi önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda, hasta uyumunu artırmak ve tedavi sürecini kolaylaştırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ve cerrahi yaklaşımlar geliştirilmiş olsa da pek çok endemik bölgede uygun sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olması bu iyileştirme çabalarını sınırlamaktadır.

M. ulcerans'a bağlı infeksiyonların tedavisinde 2004 yılına kadar cerrahi eksizyon ve deri greftleri temel yaklaşım olarak benimsenmişken, bu tarihten itibaren sistemik antibiyotik tedavisinin etkinliği gösterilmiş ve tedavi rehberlerine dahil edilmiştir^[39-44]. Cerrahi girişim yalnızca komplike veya sınırlı vakalarda gereklidir, sistemik yayılım göstermeyen hastalıkta medikal tedavi çoğu zaman yeterli olmaktadır. Tedavinin başarısı erken tanı, sağlık çalışanlarının farkındalığı, antibiyotiklere erişim ve hasta uyumuyla yakından ilişkilidir^[39-41,44].

Son yıllarda, antibiyotik kombinasyonlarına dayalı tedavi protokollerinin oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir^[39-41,44]. Yapılan bir çalışmada, sekiz hafta süresince uygulanan rifampisin ve streptomisin kombinasyonunun *M. ulcerans*'ın

eradikasyonunu sağladığını, lezyon progresyonunu durdurduğunu ve cerrahi müdahale gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir^[39]. Bu veriler ışığında DSÖ, sekiz hafta süresince uygulanan standart oral rifampisin (10 mg/kg/gün) ile birlikte intramusküler streptomisin (15 mg/kg/gün) veya rifampisin ile oral klaritromisin (7.5 mg/kg, günde iki kez) kombinasyonlarını önermektedir^[20,39-41,44].

Dünya Sağlık Örgütü ayrıca, antibiyotik tedavisine başlandıktan sonraki dördüncü haftada cerrahi müdahaleye gereksinim olup olmadığının yeniden değerlendirilmesini tavsiye etmektedir^[20,39-41,44]. Bu karar; lezyonun boyutu, lokalizasyonu, hastanın yaşı, immün durumu ve sosyoekonomik koşullar gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Cerrahi tedavinin optimal zamanlaması ve hasta profiline göre bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^[39-41,44]. Tedavide yeni denenmekte olan Telacebec (Q203) ve TB47 gibi yeni ilaçlar, preklinik modellerde umut verici etkinlik göstermekte ve tedavi süresini önemli ölçüde kısaltabilir görünmektedir^[41]. Geleneksel olarak lepra ve son zamanlarda tüberküloz tedavisinde de kullanılan klofazimin, farelerde BÜ tedavisinde denenmiş, rifampisin ve klofazimin kombinasyonunun *M. ulcerans*'a karşı etkin olduğu ancak klofazimin monoterapisinin etkisiz olduğu bulunmuştur. Ayrıca, klofazimin monoterapisinin cerrahi müdahale geçiren hastalar için uygun olmadığı belirtilmiştir^[41].

KORUNMA

Buruli ülserine karşı aşı geliştirme çalışmaları halen deneysel düzeyde olup, uzun süreli ve spesifik koruyuculuk sağlayan bir aşı klinik kullanıma girmemiştir. Mevcut aşı çalışmaları erken dönemde yalnızca geçici bağışıklık sağlamıştır. Halihazırda *M. tuberculosis*'e karşı miliyer yayılımı önlemek için kullanılan tek aşı olan Bacillus Calmette-Guérin aşısının BÜ için de sınırlı koruyuculuğu bulunmakla birlikte, daha etkili aşı stratejilerine ihtiyaç devam etmektedir^[42,43].

Son dönemlerde geliştirilen ters aşı (reverse vaccinology) teknolojisi patojene özgü genomik sekanslara dayalı antijen tasarımı *M. ulcerans*'a

karşı potansiyel bir aşı geliştirme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yaklaşımın klinik uygulamaya geçebilmesi için daha fazla yatırım ve çok merkezli araştırma desteği gereklidir^[43].

Grup A Streptokok ve *M. ulcerans*'a Bağlı Nekrotizan Doku Enfeksiyonlarının Tanı ve Tedavideki Farklılıkları

Grup A β -hemolitik streptokok ile enfekte hastalarda nekrotizan fasiit gelişme oranı %8 olarak saptanmıştır^[45].

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında erken ve doğru tanı, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından belirleyici bir faktördür. *M. ulcerans* enfeksiyonuna bağlı BÜ ile GAS kaynaklı nekrotizan fasiit arasında bazı histopatolojik ve klinik benzerlikler bulunmakta olup, bu durum tanısal karışıklıklara yol açabilmektedir^[46].

Klinik karşılaştırmalarda, BÜ genellikle ağrısız, ateşsiz ve sistemik semptomların eşlik etmediği lezyonlarla seyretmektedir. Lezyonlarda ekstraselüler ARB kümeleri mevcut olup, inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgin değildir. Buna karşılık GAS enfeksiyonları ani başlangıçlı, şiddetli ağrı, ateş ve belirgin lökositoz ile karakterizedir. *S. pyogenes*, pirojenik ekzotoksin A ve B gibi süperantijenik toksinler aracılığıyla yoğun inflamasyon ve sistemik toksisiteye yol açar^[3,45,47].

Patogenez yönünden karşılaştırıldığında, *M. ulcerans* tarafından üretilen mikolakton toksini; sitotoksik, immünsupresif ve analjezik etkiler göstererek lokal dokuda yaygın nekroza neden olur. Ancak inflamatuvar yanıtı baskılaması nedeniyle klinik başvuru genellikle geç olmaktadır. *S. pyogenes* ise invaziv seyri, sistemik toksin üretimi ve hızla ilerleyen doku yıkımıyla karakterize bir klinik tabloya neden olur^[3,6].

Tanı ve tedavi algoritmaları da bu farklılıklar doğrultusunda şekillenmelidir. Buruli ülserinde tanı çoğunlukla moleküler, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemlerin kombinasyonu ile konulurken; GAS enfeksiyonlarında klinik bulgular ve hızlı ilerleme hızı tanıda ön plandadır. Tedavide BÜ için antibiyotik rejimleri (örn.; rifampisin+klaritromisin) ve gerekirse cerrahi debridman uygulanırken; GAS enfeksiyonlarında ise acil cerrahi müdahale, intravenöz antibiyotik tedavisi gereklidir^[45,46].

SONUÇ

Buruli ülseri, her ne kadar ülkemizde endemik olmasa da, tropikal ve subtropikal bölgelere seyahat eden bireylerde gelişen nekrotizan fasiit olgularında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı, özellikle seyahat öyküsü olan hastalarda klinisyenlerin konudaki farkındalığı artırılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü, 2030 yılına kadar Buruli ülserine bağlı sakatlıkların önlenmesini hedeflemekte olup, bu doğrultuda erken tanı, etkili tedavi ve bulaşma yollarının netleştirilmesine yönelik bilimsel araştırmalar desteklenmektedir^[20]. Patogenez, vektörlerin tanımlanması, rezervuar konakların belirlenmesi, genomik analizler ve çevresel faktörlerin rolünü ortaya koyacak multidisipliner çalışmalar, hastalığın küresel kontrolünde belirleyici olacaktır.

Buruli ülseri erken tanı, zamanında ve uygun antimikrobiyal tedavi ve gereken vakalarda cerrahi tedavi ile tamamen iyileşebilen bir hastalık olmasına rağmen, halen tüm dünyada global bir tehdit olmaya devam etmektedir.

Bu konuda yapılacak çalışmalar gelecekte, Buruli ülserinin erken tanı ve tedavisinin iyileştirilmesini, ayrıca doku hasarı ve organ kaybı gibi uzun-vadeli etkilerinin azaltılması ve önlenmesini sağlayacaktır.

TEŞEKKÜR

Derlemenin hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgi ve deneyimiyle yol gösteren Prof. Dr. Selma Yılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EÇ

Analiz/Yorum: EÇ

Veri Sağlama: EÇ

Yazım: EÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: EÇ

Onaylama: EÇ

KAYNAKLAR

1. Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 2009;27:291-305.
2. Weir E. Buruli ulcer: The third most common mycobacterial infection. *CMAJ* 2002;166:1691.
3. Yotsu RR, Suzuki K, Simmonds RE, Bedimo R, Ablordey A, Yeboah-Manu D, et al. Buruli ulcer: A review of the current knowledge. *Curr Trop Med Rep* 2018;5:247-56.
4. World Health Organization. Buruli ulcer, 2024. Erişim adresi: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/buruli-ulcer> (Erişim tarihi: 17.07.2025).
5. Röltgen K, Pluschke G. Buruli ulcer: History and disease burden. In: Pluschke G, Röltgen K, editors. *Buruli Ulcer*. Cham: Springer; 2019. p.1-10.
6. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1952;18:416-31.
7. O'Brien DP, Jeanne I, Blasdel K, Avumegah M, Athan E. The changing epidemiology worldwide of *Mycobacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2019;147:e19.
8. Zingue D, Panda A, Drancourt M. A protocol for culturing environmental strains of the Buruli ulcer agent, *Mycobacterium ulcerans*. *Sci Rep* 2018;8:6778.
9. Demangel C, Stinear T, Cole S. Buruli ulcer: Reductive evolution enhances pathogenicity of *Mycobacterium ulcerans*. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:50-60.
10. Omansen TF, Erbowor-Becksen A, Yotsu R, van der Werf TS, Tiendrebeogo A, Grout L, et al. Global epidemiology of Buruli ulcer, 2010-2017, and analysis of 2014 WHO programmatic targets. *Emerg Infect Dis* 2019;25:2183-90.
11. Henry R. Etymologia: Buruli ulcer. *Emerg Infect Dis* 2020;26:504.
12. MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA. A new mycobacterial infection in man. *Journal of Pathology and Bacteriology* 1948;60:93-122.
13. Johnson PDR. Buruli ulcer in Australia. In: Pluschke G, Röltgen K, editors. *Buruli Ulcer: Mycobacterium Ulcerans Disease*. Cham (CH): Springer; 2019.
14. Fenner F, Leach RH. Studies on *Mycobacterium ulcerans*. I. Serological relationship to other mycobacteria. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1952;30:1-10.
15. Pearson G. Understanding perceptions on 'Buruli' in north-western Uganda: A biosocial investigation. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006689.
16. Leuenberger A, Koné BV, N'krumah RTAS, Koffi DY, Bonfoh B, Utzinger J, et al. Perceived water-related risk factors of Buruli ulcer in two villages of south-central Côte d'Ivoire. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010927.
17. Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers WM. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 1999;353:986.

18. World Health Organization. Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)) (Erişim tarihi: 17.07.2025).
19. Betts JM, Tay EL, Johnson PDR, Lavender CJ, Gibney KB, O'Brien DP, et al. Buruli ulcer: A new case definition for Victoria. *Commun Dis Intell* 2020;44.
20. World Health Organization. Status of endemicity of Buruli ulcer: 2024. Erişim adresi: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/buruli-ulcer> (Erişim tarihi: 01.07.2025).
21. Johnson PD, Azuolas J, Lavender CJ, Wishart E, Stinear TP, Hayman JA, et al. *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1653-60.
22. Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint André JP, Kouakou H, Legras P, et al. Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:4623-8.
23. Drancourt M, Zingue D. Variations in temperatures and the incidence of Buruli ulcer in Africa. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;36:101472.
24. Vincent QB, Ardant MF, Adeye A, Goundote A, Saint-André JP, Cottin J, et al. Clinical epidemiology of laboratory-confirmed Buruli ulcer in Benin: A cohort study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e422-30.
25. Fyfe JA, Lavender CJ, Handasyde KA, Legione AR, O'Brien CR, Stinear TP, et al. A major role for mammals in the ecology of *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e791.
26. Carson C, Lavender CJ, Handasyde KA, O'Brien CR, Hewitt N, Johnson PD, et al. Potential wildlife sentinels for monitoring the endemic spread of human Buruli ulcer in South-East Australia. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2668.
27. George KM, Pascopella L, Welty DM, Small PL. A *Mycobacterium ulcerans* toxin, mycolactone, causes apoptosis in guinea pig ulcers and tissue culture cells. *Infect Immun*. 2000 Feb;68(2):877-83.
28. George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, Welty D, Hayman J, Lee R, et al. Mycolactone: A polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 1999;283:854-7.
29. Mve-Obiang A, Lee RE, Umstot ES, Trott KA, Grammer TC, Parker JM, et al. A newly discovered mycobacterial pathogen isolated from laboratory colonies of *Xenopus* species with lethal infections produces a novel form of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* macrolide toxin. *Infect Immun* 2005;73:3307-12.
30. McKenna M, Simmonds RE, High S. Mycolactone reveals the substrate-driven complexity of Sec61-dependent transmembrane protein biogenesis. *J Cell Sci* 2017;130:1307-20.
31. Bolz M, Ruggli N, Borel N, Pluschke G, Ruf MT. Local cellular immune responses and pathogenesis of buruli ulcer lesions in the experimental *Mycobacterium ulcerans* pig infection model. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004678.
32. Phillips R, Horsfield C, Kuijper S, Lartey A, Tetteh I, Etuaful S, et al. Sensitivity of PCR targeting the IS2404 insertion sequence of *Mycobacterium ulcerans* in an assay using punch biopsy specimens for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 2005;43:3650-6.
33. Muhi S, Cox VR, O'Brien M, Priestley JT, Hill J, Murrie A, et al. Management of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in Australia: Consensus statement. *Med J Aust* 2025;222:571-8.
34. Eddyani M, Debacker M, Martin A, Aguiar J, Johnson CR, Uwizye C, et al. Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semisolid transport medium. *J Clin Microbiol* 2008;46:69-72.
35. Sakyi SA, Aboagye SY, Darko Otchere I, Yeboah Manu D. Clinical and laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease: A systematic review. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2016;2016:5310718.
36. Avumegah MS, Waidyatillake NT, Michalski WP, O'Brien DP, Nelson TM, Athan E. Cell-mediated and serology-based tests for *Mycobacterium ulcerans* disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008172.
37. O'Keeffe JC, Yin AH, O'Brien DP. A lesion in two: Buruli ulcer and squamous cell carcinoma coexistence. *PLoS Negl Trop Dis* 2024;18:e0011911.
38. Lahiri K, Dhar S, Saha A. Buruli ulcer a diagnostic challenge-a report from non-endemic area. *Indian J Dermatol* 2022;67:790-1.
39. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, Tuah W, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3182-6.
40. Converse PJ, Nuermberger EL, Almeida DV, Grosset JH. Treating *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): From surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife? *Future Microbiol* 2011;6:1185-98.
41. Lim B, Shadid O, Novo J, Mon Y, Seth I, Marcaccini G, et al. *Mycobacterium ulcerans* ulcer: Current trends in antimicrobial management and reconstructive surgical strategies. *Life (Basel)* 2025;15:1096.
42. Phillips RO, Phanzy DM, Beissner M, Frimpong M, Agbenoroku P, Sarfo FS, et al. Effectiveness of routine BCG vaccination on Buruli ulcer disease: A case-control study in the Democratic Republic of Congo, Ghana and Togo. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e3457.

43. Ishwarlall TZ, Okpeku M, Adeniyi AA, Adeleke MA. The search for a Buruli Ulcer vaccine and the effectiveness of the *Bacillus Calmette-Guérin* vaccine. *Acta Trop* 2022;228:106323.
44. Yotsu RR, Richardson M, Ishii N. Drugs for treating Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012118.
45. Newberger R, Hollingshead CM. Group A *Streptococcal* infections. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
46. Phanzu MD, Bafende AE, Imposo BB, Meyers WM, Portaels F. Under treated necrotizing fasciitis masquerading as ulcerated edematous *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:478-81.
47. Wallace HA, Perera TB. Necrotizing fasciitis, 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Eşref ÇELİK

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Lefkoşa, KKTC

E-posta: esref.celik@neu.edu.tr