

## Tularemia İlişkili Deri Lezyonları

### Tularemia-Related Skin Lesions

Serhat KARAAYVAZ<sup>1\*</sup>, Sevil ALKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Ezine Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Çanakkale / TÜRKİYE  
<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Çanakkale / TÜRKİYE

### ÖZET

Tularemia zoonotik bir hastalık olup, sporadik vakalara veya salgınlara neden olabilir. Ülkemiz de hastalığın görüldüğü ülkelerdendir. En sık prezentasyonu boyunda lenfadenopatidir. Ancak hastalık deri bulguları dahil çeşitli klinik sunumlara neden olabilir. Bu derleme çalışmasında, tularemia'nin deri tutulumlarının literatür eşliğinde incelenmesi amaçlandı.

**Anahtar kelimeler:** Tularemia, deri tutulumları, francisella tularensis

### ABSTRACT

Tularemia is a zoonotic disease and may cause sporadic cases or epidemics. Our country is one of the countries where the disease is seen. The most common presentation is lymphadenopathy in the neck. However, the disease can cause a variety of clinical presentations, including skin manifestations. In this review study, it was aimed to examine the skin involvement of tularemia in the light of the literature.

**Keywords:** Tularemia, skin involvement, francisella tularensis

\*Serhat KARAAYVAZ  
Çanakkale Ezine Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Çanakkale / TÜRKİYE  
E-mail: serhatkaraayvaz@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0048-8010

## GİRİŞ

*Francisella tularensis*'in neden olduğu bir hastalık olan tularemi, ilk olarak 1922'de Edward tarafından tanımlanmıştır (1). *F. tularensis*, aerobik, kapsülsüz, gram negatif bir kokobasildir. Tularemi, keneler ve diğer hayvanlar tarafından bulaşır. 10'dan fazla kene türü suçlanmıştır. Transovarial bulaşma meydana gelir. Mikroorganizma büyük olasılıkla kene dışkıyla bulaşır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), *A. americanum*, *D. variabilis*, *D. andersoni*, *I. dentatus* ve *I. racinus*, diğer ülkelerde ise *D. marginatus* cinsi kenelerin hastalığı yaydığı düşünülmektedir (3).

Amerikan Hastalık Önleme Merkezi'ne (CDC) göre; tularemi, hayvanlara ve insanlara bulaşabilen bir hastalıktır. Tavşanlar, yabani tavşanlar ve kemirgenler özellikle bu enfeksiyona hassastır ve salgınlar sırasında sıklıkla çok sayıda ölüm olur. İnsanlar, çok çeşitli şekillerde enfekte olabilir: Kene ve geyik sineği ısırıkları, enfekte hayvanlarla cilt teması, kirlenmiş su içmek, kirlenmiş aerosoller veya tarım ve peyzaj tozlarını solumak, laboratuvar maruziyeti ve son dönemlerde biyolojik silah olarak kullanımı, bilinen bulaş yollarıdır. İnsandan insana bulaş ise hiç bildirilmemiştir (4,5). Endemik bölgelerde, tularemi insidansı mevsimsel olarak değişmekle beraber, yaz, sonbahar ve ilkbaharda yaygındır (4).

ABD'de 1950 yılında en fazla sayıda vaka bildirimi olmuşken (927), yıllar içerisinde sayılar azalmış olmakla beraber 2019 CDC verilerine göre 274 vaka bildirimi olmuştur (5). Ülkemizde de ilk vaka Kırklareli ili Lüleburgaz ilçesinden olmuşken, son yıllarda Marmara Bölgesi ve diğer bölgelerden de ülkemiz genelinde bölgesel salgınlar veya sporadik olgular bildirilmiştir (6,7-21). Sağlık Bakanlığımız tularemi istatistik verilerine göre, ülkemizde 2008-2017 seneleri arasında 6452 tularemi vakası bildirilmiştir (22).

Bu hastalık 6 farklı alt tipte görülür (ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik ve tifoid). Dünya genelinde, en sık bildirilen formu; ülseroglandüler form olup, ülkemizde en sık orofaringeal form bildirilmiştir (4,6). *F. tularensis*'in dört alt türü mevcuttur; *F. tularensis* (tip A), *F. holartica* (tip B), *F. novicida* ve *F. mediasiatica*. Tip A, Kuzey Amerika ile sınırlıdır ve potansiyel bir biyolojik silahtır. Tip B esas olarak Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da görülür. A tipi daha virülandır ve tedavi edilmeyen vakaların %5-7'sine kadarının öldüğü bildirilmiştir (23). Tularemi için şu anda güvenilir bir lisanslı aşı mevcut değildir (5).

Primer olarak ateşli, boyunda lenfadenopatiye neden olan bir hastalık olsa da çok farklı atipik prezentasyonlar neden olabilir (4). Deri tutulumu da bu tutulumlardandır. Bu derleme çalışmasında; tulareminin deri lezyonları ile ilişkisini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

### Tularemi deri tutulumları

Tularemi hastalarında tutulum formundan bağımsız %8-20 oranında deri bulgularının eşlik edebileceği bildirilmiştir (24). Deri tutulumunun, muhtemelen sistemik bakteri yayılımının nedeni olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak patofizyolojisi net değildir (23). Tulareminin spesifik tanımlanmış bir deri lezyonu olmamasına rağmen etkenin giriş yerinde veya hastalık seyrinde deri tutulumları bildirilmiştir (24).

### Giriş yeri lezyonları

Tulareminin kutanöz belirtileri birincil ve ikincil olarak ayrılabilir. Birincil lezyon; en sık kene ısırması veya enfekte hayvanın dokularına temas sonrası gelişir. Tulareminin birincil lezyonu inkübasyondan tipik olarak 2 -5 gün (1-25 gün arası) sonra gelişir ve iyileşmesi aylar sürebilir. Derideki inokülasyon yerinde birkaç gün içerisinde kırmızı, 0,25 - 4,0 cm boyutunda ağrılı papül bir oluşur. Bu primer lezyon birkaç gün sonra kenarları ciltten kalkık, ağrılı, düz tabanlı, çoğu zaman koyu kabuklu ülsere lezyona dönüşür (eskar), yani bu ülseratif lezyon etkenin giriş noktasıdır. Sonrasında ağrılı bölgesel lenfadenit gelişir. Bazen bu lenf nodları süpüre olup, spontan olarak drene olabilir (24,25). Lezyon akıntısı az miktarda ve seröz, mukopürülan veya ince, sarımsı ve jelatin görünümü olabilir. Sonrasında kaşıntılı eskara dönebilir (25). Bunlar da ülseroglandüler tipte görülen ve "tularemidler" olarak adlandırılan ikincil lezyonlardır (24,25). Kene ısırması ile oluşan primer lezyonların çoğu, ısırık bölgesinde tek bir birincil lezyona neden olurken, enfekte hayvanların ellenmesi yoluyla hastalığa maruz kalanlarda, sıklıkla çoklu birincil lezyonlar görülür. Kene ısırığına bağlı gelişen lezyonlar ısırık yerinde iken, enfekte hayvanların ellenmesi yoluyla oluşan lezyonlar, sıklıkla üst ekstremitelerde görülür (26,27).

### Hastalık seyrinde görülen cilt lezyonları

Giriş lezyonları dışında hastalık seyrinde görülen cilt lezyonları; papüler, papüloveziküler, eritema nodozum ve eritema multiformedir. Bu lezyonlar sıklıkla kadınlarda görülür ve tedavi ile tamamen gerilerler (24,25). Deri lezyonları sıklıkla bilateral karakterde ve ekstremitelerde yerleşme eğiliminde olan kaşıntılı lezyonlardır. Döküntüler, sıklıkla hastalığın ilk iki haftasında ortaya çıkmakta ve 2-6 haftaya kadar uzayabilmektedir (25).

### Diğer deri tutulumları

Hastalık genellikle kene sokması veya vahşi hayvan ısırığı ardından kronik el enfeksiyonuna neden olabilir (28). Hastalığın iki formu elde görülebilir. A. Ülseroglandüler tularemi: yaralanma yerinde ülsere papül ve ardından bölgesel lenfadenopati, B: ikinci sunum hayvan ısırıklarını takiben osteomyelitin eşlik ettiği formdur (29).

### TANI

Tularemi hastalığının kesin tanısı, *F. tularensis*'in örneklerden mikrobiyolojik olarak izole edilmesiyle konulmaktadır. Ancak, bu etkeni üretmek için sülfidril bileşikler (sistin, sistein, tiyosülfat gibi) içeren özel zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç vardır. Bu yüzden rutin kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerle üretilemez (2,6). Tanısında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve/veya serolojik yöntemler kullanılır (6). *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorların aranması en kolay tanı yöntemidir. Mikroaglutinasyon testi (MAT) en sık tercih edilen tanısal yöntemdir (6).

Histolojik doku biyopsilerinin incelenmesi de tanısal değildir, dev hücreli granülomlar saptanabilir (28). Santral nekrozlu lezyonlarda tularemi düşünülmelidir (30).

### Literatürün tularemi deri tutulumları açısından gözden geçirilmesi

Ülkemizden bildirilen bir retrospektif çalışmada (31), 151 tularemi olgusunun deri lezyonları açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmada, çoğunluğu orofaringeal ve glandüler formlarla başvuran hastaların %11,3'ünde eritema multiforme, %6'sında ülser, %3,3'ünde ürtiker, %2,6'sında eritema nodozum ve %0,7'sinde selülit

eşlik ettiği bildirilmiştir (31). Ülseroglandüler formda istatistiksel olarak daha fazla cilt bulgusu olduğu, serum antikor titreleri ile deri bulguları arasında istatistiksel bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (31). Ayrıca, bu çalışmada literatürde cilt lezyonlarının kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilse de hiçbir cilt lezyonunda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (31).

Ayrıca, Koryürek ve ark. (32) spesifik olmayan deri bulgularının eşlik ettiği üç orofaringeal tularemi olgusu bildirmiştir.

Yine ülkemizden, Polat ve ark. (33) 168 tularemi tanılı hastanın 26'sında (%15,47) sekonder deri bulguları saptandığını bildirmiştir. Bu deri bulguları, 11 hastada (%6,54) Sweet sendromu, 7 hastada (%4,16) eritema nodozum, iki hastada (%1,19) dermatit, birer hastada ürtiker; akneiform, vaskülit benzeri erüpsiyon ve bir hastada Sweet sendromuna eşlik eden eritema nodozum saptanmıştır. Orofaringeal formu olan hastalarda, diğer formları olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda cilt bulgusu olduğu bildirilmiştir (33).

Byington ve ark. (34) veziküler deri lezyonları olan Herpes Simplex ve Varicella Zoster enfeksiyonu ile karıştırılan iki tularemi olgusunu bildirmiştir. Syrjälä ve ark. (35) kuzey Finlandiya'da 1967-1983 yılları arasında görülen sekonder deri bulguları olan 88 tularemi hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, tularemi hastalarının %57'sinde ülseroglandüler ve %27'sinde pulmoner tutulum bildirmiştir. Bu çalışmada en sık görülen sekonder deri bulguları, hastaların %42'sinde görülen papüler veya vezikopapüler döküntüler idi. Ayrıca bu çalışmada hastaların %28'inde tek başına veya başka bir deri döküntüsü ile kombinasyon halinde eritema nodozum ve %9'unda eritema multiforme olduğu ve eritema nodozumun, pulmoner tularemili hastalarda hastalığın diğer tiplerine göre daha sık görüldüğüne dikkat çekilmek istenmiştir (35).

## TEDAVİ

Tulareminin deri bulgusunun tedavisi primer hastalığın tedavisidir. Siprofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikol tedavide tercih edebilecek antibiyotiklerdendir (6,24,25).

Sonuç olarak, tularemi çeşitli deri bulguları ile kendini gösterebilir ve endemik bölgelerde çalışan hekimler bu hastalığın olasılığının farkında olmalı ve gerekli serolojik tetkikleri istemelidirler.

## KAYNAKLAR

- Francis E. Tularemia: A new disease of man. JAMA. 1922;78:1015-1018.
- <https://www.uptodate.com/contents/tularemia-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention> [Internet]. [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021].
- Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis. 2001;32:897-928.
- Tularemia. CDC. [Internet]. <https://www.cdc.gov/tularemia/index.html> [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). [Internet]. [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021]. <https://www.cdc.gov/tularemia/index.html>.
- Tularemia Saha Rehberi. TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı TULAREMİ HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN SAHA REHBERİ. [Erişim tarihi: 21 Aralık 2021] [Internet]. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Tularemi Saha Rehberi.pdf>
- Alkan-Ceviker S, Gunal O, Kilic SS. [Evaluation of tularemia cases in Samsun province between 2011 and 2018]. Klimik Derg. 2019;32(1):62-66.
- Tatman Otkun M, Akçalı A, Karadenizli A, Ozbey N, Gazel D, Sener A, et al. Epidemiological evaluation of a rapidly-prevented tularemia outbreak in Canakkale province, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):48-57.

- Dirik K. Van Gölü havzasında Tularemie. Turk Hij Tecr Biyol Derg. 1939; 2: 193-195.
- Utku İE. Antalya'da tularemi epidemisi ve hususiyetleri. Turk Hij Tecr Biyol Derg. 1954; 14: 288-293.
- Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol. 2000; 16: 271-276.
- Alkan Çeviker S, Şener A, Güçlü Kayta SB, Eker E, Önder T, Doğan E. Tularemia Outbreak in Western Part of Turkey; Revenge of 'Mount Ida'. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2021;41(2):145-149.
- Willke-Topçu A. Bursa ve Kocaeli Yöresi Salgınları In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. pp. 115-116.
- Karabay O, Gürcan Ş, Karadenizli A, Vahaboglu H. Second tularemia outbreak within 5 years in same village of Bolu, Turkey. The First International Congress of Central Asia Infectious Diseases; October 30- November 2, 2006; Bishkek: Kyrgyz Republic; p. 80. Program and Abstracts Book.
- Engin A, Altuntaş EE, Cankorkmaz L, Kaya A, Elaldı N, Şimşek H, et al. Sivas İlinde Saptanan İlk Tularemi Salgını: 29 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2011;24:17-23.
- Acıbece Ö, Aydın H, Doğançlı L. Havza/Samsun Bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olgularının retrospektif yorumu. İnfeksiyon Derg. 2007; 21(2): 55-58.
- Gözdaş H, Göksel A. Evaluation of Clinical and Epidemiological Characteristics of Tularemia Suspected Cases in Kastamonu between 2014-2017 years. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2019; 9(2): 45-48.
- Dikici N, Ural O, Sümer S, Öztürk K, Albayrak Yiğit O, Katlanır E, et al. Tularemia in Konya region, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2012;46:225-235.
- Ulu Kılıç A, Kılıç S, Sencan I, Çiçek Şentürk G, Gürbüz Y, Tüttüncü EE, et al. 2011. İç Anadolu Bölgesinde Francisella tularensis alt tür halorctica'ya Bağlı Su Kaynaklı Bir Tularemi Salgını. Mikrobiyol Bul. 2011;45:234-247.
- Akinci E, Ulgen F, Kılıç S, Yılmaz S, Yıldız S, Özdemir B, et al. Evaluation of tularemia cases originated from Central Anatolia, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2011; 45(4): 762-764.
- Balci E, Borlu A, Kilic AU, Demiraslan H, Oksuzkaya A, Doganay M. Tularemia outbreaks in Kayseri, Turkey: An evaluation of the effect of climate change and climate variability on tularemia outbreaks. J Infect Public Health. 2014; 7(2): 125-132.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-tularemi/istatistik>. [Erişim tarihi: 20 Aralık 2021] [Internet].
- Markowitz LE, Hynes NA, de la Cruz P, Campos E, Barbaree JM, Plikaytis BD, et al. Tick-borne tularemia. JAMA. 1985;254:2922-2925.
- Cerny Z. Skin manifestations of tularemia. Int J Dermatol 1994; 33:468-470.
- McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3):363-392.
- Kavanaugh CN. Tularemia: a consideration of one hundred and twenty-three cases, with observations at autopsy in one. Arch Intern Med. 1945;55:61-85.
- Sanders CV, Hahn R. Analysis of 106 cases of tularemia. J La State Med Soc. 1968;120:391-393.
- Al-Qattan MM, Helmi AA. Chronic hand infections. J Hand Surg Am. 2014 Aug;39(8):1636-1645.
- Yuen JC, Malotky MV. Francisella tularensis osteomyelitis of the hand following a cat bite: a case of clinical suspicion. Plast Reconstr Surg. 2011;128(1):37ee9e.
- Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis. I. Lyme disease. J Am Acad Dermatol 1990;23:167-186.
- Şenel 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(1):e33-7.
- Koryürek ÖM, Karatas A, Boyraz N, Eksioğlu HM. Spesifik olmayan deri bulgularının eşlik ettiği Üç orofaringeal tularemi Olgusu/Three cases of oropharyngeal tularemia with non specific cutaneous findings. Turk Dermatoloji Dergisi.2013; 7(4), 248-251.
- Polat M, Karapınar T, Sırmatal F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. Clin Exp Dermatol. 2018;43(7):770-774.
- Byington CL, Bender JM, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J, Christenson JC, Adderson E. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. Clin Infect Dis. 2008;47(1):e4-6.
- Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: a study of 88 cases in northern Finland during 16 years (1967-1983). Acta Derm Venereol. 1984;64(6):513-516.