

TULAREMİ

Ayşe WILLKE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Umutepe, KOCAELİ
ayse_willke2002@yahoo.com

ÖZET

Tularemi, Francisella tularensis'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. F.tularensis, biyolojik silah olarak küresel ilgi çeken bir organizmadır ve son yıllardaki salgımları ile tularemi Türkiye'de de güncellenen bir hastalıktır. Bu metinde tulareminin belli başlı özellikleri gözden geçirilmiş ve 2004-2005 yıllarında Gölcük/Kocaeli'nde görülen salgının kontrol yöntemleri, hastaların klinik özellikleri sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Francisella tularensis, klinik özellikler, salgın, tedavi, tularemi*

SUMMARY

Tularemia

Tularemia is a zoonotic disease caused by Francisella tularensis. F.tularensis has become an organism of global concern as a biological weapon and tularemia is an emerging disease in Turkey with the outbreaks during the last years. In this text, major features of tularemia was reviewed and tularemia outbreak seen in Gölcük/Kocaeli in 2004-2005 was presented with control measures and clinical characteristics of the patients.

Keywords: *clinical features, Francisella tularensis, outbreak, treatment, Tularemia*

Tularemi, esas olarak kemiriciler başta olmak üzere hayvanların bir patojeni olan fakat bazen insanlara da bulaşarak değişik klinik tablolara yol açan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Kuzey yarımküredeki çeşitli ülkelerde görülen ve ortaya çıktığı ülkelerde değişik isimlerle anılan tularemi, ülkemizde son yıllarda pınar suları ile ilişkilendirilen salgımlara yol açması, dünya genelinde ise biyolojik silah olma özelliği nedeniyle güncelleştirilmiştir. Hastalığa ABD'de, tulareminin yanı sıra "tavşan ateşi", "geyik sineği ateşi", "pazarıcı hastalığı" denmekte; Japonya'da "Ohara hastalığı", "yabani tavşan ateşi (yato-byo)"; Rusya'da ise "su sıçanı avcı hastalığı" gibi isimler verilmektedir^(7,16).

Hastalık Rusya ve Japonya'da 1800'lü yıllardan beri bilinmekte olduğu halde 1911 San Francisco depreminden sonra 1912'de bu bölgedeki Tulare kentinde yapılan çalışmalarla ilk kez bakteri üretilmiş ve tanımlanmıştır. Bu şehrin adına ithafen *Bacterium tularense* adını alan tularemi etkeni daha sonra Francis isimli bilim adamının kültür ve serolojik yöntemleri geliştirme gibi önemli katkıları nedeniyle *Francisella tularensis* adını almıştır⁽¹⁶⁾.

ETİYOLOJİ

Francisella cinsinde bulunan bakteriler aerop, fakültatif intrasellüler, katalaz pozitif, pleomorfik, Gram negatif özellikte, Gram veya Giemsa ile boyandığında bipolar soluk boyanan kokobasil görünümündedirler. *Francisella* cinsi bakterilerin hücre duvarında fazla miktarda yağ asidi bulunması, bu cinsin özelliğini vermektedir.

Hastalık etkeni olarak izole edildiğinde lipidden zengin bir kapsülleri vardır. Kapsül tek başına toksik veya immunojen olmamakla birlikte, kapsülün kaybı virulansta azalmaya, serumda yaşama özelliğinin kaybına yol açmaktadır^(7,16).

Sınıflandırması

Francisella taksonomisi oldukça karmaşıktır ve zamanla değişmektedir. Mikroarray genom analizi gibi genotiplendirme yöntemleri sınıflandırmayı biraz daha kolaylaştırmıştır. *F.tularensis*; *Francisellaceae* ailesinde *Francisella* cinsinde bulunan iki türden (diğeri *F.philomiragia*) biridir. *F.tularensis* türünde medikal önemi olan dört alt tip mevcuttur: *F.tularensis*

PATOGENEZ

subsp. tularensis (Jellison tip A), *F.tularensis subsp. holarctica* (Jellison tip B), *F.tularensis subsp. novicida*, *F.tularensis subsp. mediaasiatica*, *F.japonica* bugün *F.tularensis subsp. holarctica*'nın biyovaryantı olarak kabul edilmektedir (*F.tularensis subsp. holarctica biovar japonica*).

Francisella türlerinin sınıflandırılması üreme özellikleri, biyokimyasal özellikleri, virulans özellikleri ile, bir ölçüde de genotipik özelliklerine göre yapılmaktadır. *F.tularensis* alt türlerinin hepsi insan infeksiyonları ile ilişkili olmakla birlikte *tularensis* ve *holarctica* alt türlerine bağlı infeksiyonlar daha sık görülmektedir.

Bunlar içinde *F.tularensis subsp. tularensis* Jellison tip A diye de isimlendirilir; en virulan türdür, Kuzey Amerika'da bulunur ve son yıllarda az da olsa Avrupa'da da gösterilmiştir. *F.tularensis subsp. holarctica*, Jellison tip B diye de isimlendirilir. Asya ve Avrupa'daki infeksiyonların en sık etkenidir, insan ve tavşanda *tularensis* alt türüne göre daha az virulandır^(3,7,16).

Üreme özellikleri

F.tularensis rutinde kullanılan kanlı agar, EMB ve benzeri besiyerlerinde üremez. Bu bakterinin üremesi için zengin ve sistin veya sistein içeren besiyeri gerekir. Klasik olarak sisteinli-glukozlu kanlı agar bakteriyi üretmek için kullanılan besiyeridir. Ayrıca CHAB (% 9 ısıtılmış koyun kanı içeren cysteine-heart agar) agar ve BCYE (buffered charcoal yeast extract) kullanılabilir. Besiyerine penisilin, sikloheksimid, polimiksin B gibi antibiyotiklerin eklenmesi selektiviteyi sağlar^(7,16).

F.tularensis 35°C'de 2-5 günde ürer, % 10 CO₂'li ortam üremesini kolaylaştırır. CHAB besiyerinde 2-4 mm çapında, yeşilimsi beyaz renkte, düzgün, hafifçe mukoid koloniler oluşturur. Besiyerinde kan varsa koloni çevresinde ince bir alfa hemoliz zonu mevcuttur. *Haemophilus* ve *Actinobacillus* ile karışabilir. İdentifikasyonu ve subtip ayırımı immunfloresan antikor testi ile, lam aglutinasyonu ile, PCR ve hücresel yağ analizi ile yapılır. Spesifik antiserumla *tularensis* ve *holarctica* birbirinden ayırt edilemez, ancak *tularensis* ve *novicida* birbirinden ayrılabilir.

F.tularensis'in identifikasyonda otomatize sistemler güvenilir değildir⁽¹⁶⁾.

Bakterinin izolasyonu; ülser kazıntuları, lenf nodu biyopsi örnekleri, boğaz sürüntüsü ve balgam gibi örneklerden mümkün olabilir. Kandan üretmek oldukça zordur.

Hemen tüm kökenler beta-laktamaz salgırlar. *F.tularensis*'in bilinen bir ekzotoksini yoktur. Virulans genel olarak kapsül ve strulin üreidaz aktivitesi ile ilişkilidir.

F.tularensis laboratuvar bulaşı yönünden dikkatli olunması gereken bir bakteridir. Canlı bakteri ile çalışılıyorsa biyogüvenlik düzeyi III (Biosafety level III) koşullarında, şüpheli örneklerle çalışılıyorsa biyogüvenlik düzeyi II koşullarında çalışılmalıdır^(7,16).

F. tularensis'in hastalık oluşturma mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, çok düşük miktarlarda infektif olabildiği bilinmektedir. Bazı yazarlarca sağlam deriden bile geçebileceği ileri sürülmüşse de bugün için deriden geçebilmesi için en azından gözle görülmeyen zedelenmelerin olması gerektiği düşünülmektedir^(3,7,16). Bakterinin vücuda giriş yolu ve türü ile ilişkili olarak infektif dozu değişmektedir. İntradermal veya inhalasyonla 10-50 bakteri bile hastalık oluştururken, sindirim yolundan girdiğinde 10⁸ bakteri infeksiyon yapmaktadır. Deriden inoküle olduktan 3-5 gün sonra inokülasyon yerinde küçük bir papül oluşmakta, 2-4 gün sonra aynı bölgede ülserasyon görülmektedir. Bakterinin girdiği yerde çoğalarak bölgesel lenf nodlarına geldiği, daha sonra lenfohematojen yolla yayılarak birçok organı tutabildiği düşünülmektedir. Tularemi geçirildikten sonra hem humoral hem hücreli bağışıklık gelişir. Humoral bağışıklıkta daha çok karbonhidrat antijenlere karşı IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar oluşur ve aglutinasyon testinde yer alırlar; ancak koruyucu olmamaktadırlar. Opsonizasyon olsa da bakteri hücre içinde oksijene bağımlı öldürme mekanizmasına ve hidrojen radikallerine dirençlidir. Tularemi tam iyileşmeyi sağlayan hücreli immün yanıt ve bakterinin protein antijenlerine karşı gelişir; CD4+ ve CD8+ T hücreleri bu bağışıklıkta yer alır. *F.tularensis* intrasellüler bir patojendir; makrofaj, hepatosit, endotel hücreleri gibi hücrelerin içinde yaşayabilir. Sistemik infeksiyonun sonlanması α/β T hücrelerinin fonksiyonlarına bağlıdır⁽¹⁶⁾.

TULAREMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Tulareminin dünya genelinde görülmesi, kuzey yarımküre ülkeleri ile (30°-71° enlemler arası) sınırlıdır. Avrupa'da; İngiltere adaları, İzlanda ve Portekiz'de ve ayrıca Afrika, Güney Amerika ve Avustralya'da şimdiye kadar görülmemiştir. ABD'de orta-batı ve dağlık yerlerde endemiktir. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra ABD'de fazla iken 1965'ten beri 100,000'de 0.15 sıklıkta görülmektedir. Bu ülkede tularemi, biyoterör potansiyeli nedeniyle 2000'den itibaren bildirim zorunlu hastalıklar içine tekrar alınmıştır. Avrupa'da, eski Sovyetler Birliği'nde II. Dünya Savaşı'ndan sonra 100,000/yıl'dan fazla olgu görülmekte iken son yıllarda yılda 100 olgudan az görülmektedir^(8,16). Kosova'da savaş sonrası 2000 ve 2003 yılında 300'den fazla olguyla iki tularemi salgını görülmüştür⁽¹⁹⁾. Finlandiya ve İsveç'te tularemi endemiktir^(5,6,15,21). Avusturya'da, Almanya'da, İspanya'da, Macaristan ve Bulgaristan'da bazen tek tek, bazen de salgınlar halinde tularemi olguları yayınlanmıştır^(1,17,21).

Türkiye'de ise son yıllarda daha çok su ile ilişkilendirilen salgınlarla güncel bir hastalıktır. Ülkemizde tularemi Umumi

Hıfzısıhha Kanunu'nun 57. maddesinde yer alan ihbarı mecburi hastalıklar içinde olmadığı için Sağlık Bakanlığı'nın istatistiklerinde yer almamıştır. Ancak 2004 yılında yürürlüğe giren Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirimi Sistemi uygulamasında C Grubu yani sentinel bildirim zorunlu olan hastalıklar içine alınmıştır. Türkiye verilerini, yaklaşık 20 yıldır tularemi tanı laboratuvarı olarak çalışan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli olan Prof. Dr. Suna Gedikoğlu ve Prof. Dr. Safiye Helvacı'nın yayınlarından öğrenmekteyiz. Ülkemizde 1936 yılından beri tularemi epidemileri daha çok Trakya bölgesinden bildirilmiştir. 1988'den sonra Bursa ve çevresinde, Çanakkale, Susurluk gibi yakın bölgelerde 1080 olgu saptanmıştır^(9,10,12,13). Mart 1998'de Bilecik, Aralık 1999'da Samsun-Havza'da 34 olgu, Nisan 2000'de Yalova'da 22 olgu, Mayıs 2000'de Düzce'de 21 olgu, Ekim 2000'de Sinop-Yeşilyurt köyünde 27 olgu, 1998'de Ankara-Ayaş'ta 16 olgu, 2004'te Suluova'da, Eylül 2001'de Gerede'de 14 olgu, 2004'te Zonguldak, Kastamonu ve Bartın'da 40 olgu bildirilmiştir^(4,9,11). Aralık 2004-Mayıs 2005 arasında Kocaeli-Gölcük'te hemen hepsi orofarenjial formda olan 188 olgu tarafımızdan klinik ve tedavi yönünden izlenmiştir. 2000'den sonraki tularemi salgınları pınar suları ile ilişkilendirilmiştir^(14,23).

Tularemi olgularının dünyadaki bulaşma yolları gözden geçirildiğinde; ABD'de, Japonya'da, İskandinav ülkeleri ve Batı Avrupa'da daha çok kene, sinek ısırması veya avlanan hayvanlardan bulaştığı görülür ve en sık klinik form ülseroglandüler şekildedir^(7,8,16,21). Kosova ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa ülkelerinde ise kontamine kaynak suları ile bulaşmakta ve daha çok orofarenjial klinik şekil görülmektedir^(2,11,14,19,21,23). Kene, sinek ısırması ve avcılıkla ilişkili olan olgular Haziran-Ağustos ayları ve av mevsiminde görülürken, su kaynaklı salgınlar daha çok kış-ilkbahar aylarında patlak vermektedir. Tularemi kontamine aerosollerle de bulaşabilir ve bu yolla bulaşla ilgili salgınlar yayınlanmıştır⁽⁸⁾. İnsandan insana bulaştığı şimdiye kadar gösterilmemiştir⁽¹⁶⁾. Tularemi mesleki risk taşıyan bir hastalıktır; bu bakteriyel laboratuvarlarda çalışanlar, çiftçiler, veterinerler, çobanlar, avcılar, av için tuzak kuranlar daha fazla risk altındadır. *F.tularensis*'in rezervuarı tam olarak bilinmemektedir, son yıllarda yapılan çalışmalarda amipler içinde bakterinin yaşadığı gösterilmiştir. Bakterinin sulara, çamurda aylarca canlı kalması belki de bu şekilde olmaktadır^(7,16).

TULAREMİ KLİNİĞİ

Tularemi klinik tablo bakterinin virulansına, giriş yoluna, sistemik yayılım olup olmadığına ve konağın immün durumuna göre değişmektedir. Asemptomatik şekilden akut sepsis ve ölüme kadar giden klinik spektrum gösterebilir.

Tulareminin inkübasyon süresi ortalama 3-5 gündür, 1-21 gün arasında değişir. Yukarıdaki özelliklere göre başlıca 6 klinik formda seyredir: 1. Ülseroglandüler, 2. Glandüler, 3. Okuloglandüler, 4. Faranjial, 5. Tifoidal, 6. Pnömonik formlar⁽¹⁶⁾.

Ülkemizde en sık görülen klinik form orofarenjial şekildedir. Bu klinik tabloda bakterinin orofarenksi doğrudan invazyonu söz konusudur. Kontamine su ve gıdaların tüketilmesiyle bulaşır. Aynı aileden birden fazla kişide aynı anda görülür. Hastaların en önemli yakınması boğaz ağrısı ve ateştir. Bu nedenle anjinlerle karışır. Hastalar sıklıkla beta-laktam antibiyotiklerle tedavi görmüş ancak iyileşmemiş olgulardır. Fizik muayenede membranlı anjin ve daha çok servikal tek taraflı lenf adenopati bulunur^(9,14).

Hastalarda ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık gibi belirtiler hastalığın başlangıç döneminden itibaren bulunabilir. Ateş 30 günden fazla devam edebilir. Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur, antibiyotik tedavisine rağmen görülebilir. Tularemi tedavisinin geç başlaması süpürasyon olasılığını artırır^(9,14,16).

TANI

Tularemi tanısında hastalığın akla gelmesi çok önemlidir. Rutin testlerin tanıda fazla yardımı yoktur. Kesin tanı bakterinin çeşitli örneklerden izolasyonu konur. Ancak üretmek için özel besiyeri gerektiğinden tanı daha çok serolojik olarak konur. Tularemi tanısında en sık kullanılan yöntemler hasta serumunda antikor aramaya yönelik: mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonu, lateks aglutinasyonu ve ELISA'dır. Tularemi antikorlar genellikle ikinci haftadan sonra pozitifleşir, 4-5. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır.

Mikroaglutinasyon tüp aglutinasyonuna göre 100 misli daha duyarlı bir yöntemdir. Aglutinasyonda yer alan antikorlar IgG ve IgM tipidir ve her ikisi de on yıla kadar pozitif kalabilir. Bu nedenle akut enfeksiyonun tanısı için 7-10 gün arayla alınan ikinci serumda dört misli artışın gösterilmesi gerekir. Tek bir serum örneğinin muhtemel tanıyı destekleyecek titresi tüp aglutinasyonunda $\geq 1/160$, mikroaglutinasyonda ise $\geq 1/128$ olarak kabul edilmektedir.

Tularemi antikorları *Brucella*, *Yersinia* ve *Proteus* OX19 ile çapraz reaksiyon verebilir. Son yıllarda özellikle çabuk tanıda PCR oldukça sık kullanılan bir yöntem özelliği kazanmıştır^(6,7,20).

TEDAVİ

Tularemi tedavisinde kontraendikasyonları hariç ilk tercih streptomisindir. Gentamisin de iyi bir seçenektir. Aminoglikozit

tedavisi en az 10 gün olmalıdır. Çocuklarda streptomisin ve gentamisin ilk seçenektir. Doksisisiklin ve siprofloksasin oral yoldan çocuk ve erişkinde kullanılabilir diğer ilaçlardır, uygulama süresi 14-21 gündür^(3,14,18,22,23).

KORUNMA VE KONTROL

Esas korunma prensibi bakteri ile temasın önlenmesidir. Av hayvanlarını keserken, yemeğe hazırlarken eldiven, maske, gözlük kullanılmalıdır. Etler pişirilerek tüketilmelidir. Ölü hayvanlarla teması olduğu düşünülen sular içilmemelidir. Kene ve sinek ısırıklarına karşı koruyucu giysiler ve insekt kovucular kullanılmalıdır. İnsandan insana bulaşmadığı için hastaların izolasyonuna gerek yoktur.

Ölü aşının çalışmalarla koruyucu olmadığı gösterilmiştir. Canlı atenüe aşı suşu (live vaccine strain=LCV) Rusya'dan izole edilmiş *F.tularensis subsp. holarctica*'dan elde edilmiş ve ABD.'de üzerinde çalışılmıştır. Son yıllarda FDA'nın incelemesinde olup, temas riski olanlara şu anda uygulanması durdurulmuştur.

Yüksek riskli teması olduğu bilinenlere 14 gün süreyle doksisisiklin veya siprofloksasin verilmesi koruyucu olmaktadır.

GÖLCÜK-KOCAELİ TULAREMİ SALGINI: ARALIK 2004-MAYIS 2005

Aralık 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında en çok Gölcük Saraylı Köyü kalıcı konutlarında yaşayanları etkileyen, Kocaeli Sağlık Müdürlüğü kayıtlarına göre 250 kişiyi kapsayan tularemi salgını, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından tanımlanmış, risk faktörleri incelenmiş, salgın kontrolüne yönelik çalışmalara yol gösterilmiştir. Ayrıca bu yöreden gelen 188 hasta tarafımızdan incelenmiş, tanı, tedavi ve izlemleri yapılmıştır.

Tüm hastalar orafarenjiyal tularemi kliniği göstermekteydi. Hastaların yaşları 1-81 arasında değişmekteydi ve % 58'i kadındı. Tularemi tanısı almadan önce olguların % 73'ü anjin tedavisi görmüştü. Doldurulan anket formuyla risk faktörleri araştırıldığında 55 kişilik kontrol grubuna göre istatistiksel anlam gösteren sadece köyde bulunan pınar sularını içme, kullanma faktörüydü. Bu nedenle ve birden ortaya çıkması özelliğiyle ile salgının kontrolsüz kaynak sularından kaynaklandığına karar verildi.

Kaynak suyu akan çeşmeler kapatılarak salgın kontrol altına alındı. 188 hastanın % 86-90'ında ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik yakınması vardı. Fizik muayenede olguların % 81'inde servikal lenfadenopati, % 93'ünde membranlı tonsillofarenjit mevcuttu. Lenfadenopati % 82 olguda tek taraflıydı. Rutin kan sayımında (97 olguda gerçekleştirildi)

% 73 oranında lökosit sayısı normal bulundu. Eritosit sedimentasyon hızı 97 olgunun hepsinde az ve ya çok (25 mm-120 mm) artmıştı.

Tularemi tedavisi amacıyla 58 olguda aminoglikozit (streptomisin veya gentamisin), 60 olguda doksisisiklin, 59 olguda bir kinolon türevi (siprofloksasin veya moksifloksasin) tek başına, 5 olguda streptomisin+doksisisiklin birlikte uygulandı.

Lenfadenopatisi olan 170 hastanın 11'inde (% 6) spontan süpürasyon görüldü, 53'ünde (% 31) ise cerrahi drenaj uygulandı. Toplam 188 hastanın 181'i tamamen iyileşti, 4 hastada relaps görüldü, bir hasta başka bir nedenle eksitus oldu, 2 hastaya ulaşılamadı.

Şikayetlerin düzelme süresi 5-180 gündü. Tedavi süreleri arasında iyileşme açısından bir fark saptanamadı. İyileşme sürecini etkileyen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinde; tedavinin 7 günden daha geç başlaması (p:0.013) ve lenf nodunun abseleşmesi (p:<0.001) iyileştirmeyi geciktiren faktörler olarak saptandı.

Sonuç olarak, ülkemizde su kaynaklı olması muhtemel salgınlar bildirildiğinden kontrolsüz kaynak sularının içilmemesi önerilebilir. Orofarenjiyal tularemi, anjinle gelen hastada veya beta-laktam tedavisine yanıt vermeyen anjinlerde akla gelmesi gereken bir hastalıktır. Oral kullanım kolaylığı ve etkin bir tedavi sağlaması yönüyle siprofloksasin veya moksifloksasin tedavide kullanılabilir. Lenf nodu fluktuasyon veren hastalarda cerrahi drenaj skar gelişimini önlediği için önerilebilir^(14,23).

KAYNAKLAR

1. Anda P, Segura del Pozo J, Diaz Garcia JM et al: Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing, *Emerg Infect Dis* 2001;7 (Suppl 3):575-82.
2. Arıkan OK, Koc C, Bozdoğan Ö: Tularemi presenting as tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: a case report and review of the literature, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(6):293-300.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia, Abstract: Consensus statement: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management, www.cdc.gov
4. Çelebi G: Tularemi, www.klimik.org.tr
5. Eliasson H, Lindbäck J, Nuorti JP, Arneborn M, Giesecke J, Tegnell A: The 2000 tularemia outbreak: a case control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden, *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9):956-60.
6. Eliasson H, Sjøstedt A, Back E: Clinical use of a diagnostic PCR for *Francisella tularensis* in patients with suspected ulceroglandular tularemia, *Scand J Infect Dis* 2005;37(11-12):833-7.
7. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball R: Tularemia, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):631-46.
8. Feldman K, Stiles-Enos D, Julian K et al: Tularemia on Martha's vineyard:

- Seroprevalence and occupational risk, *Emerg Infect Dis* 2003;9(3):350-4.
9. Gedikoğlu S: Pasteurella, Francisella, Bordetella, "Willke Topçu A, Söyletir G, Dođanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. baskı" kitabında s.1658-66, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2000).
 10. Gedikoğlu S: Francisella tularensis isolation from various clinical specimens, *Clin Microbiol Infect* 1996;2(3):233-5.
 11. Gürcan Ş, Tatman-Otkun M, Otkun M, Arıkan OK, Ozer B: An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey, *Yonsei Med J* 2004; 45(1):17-22.
 12. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB: Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years, *Eur J Epidemiol* 2000;16(3):271-6.
 13. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Gedikoğlu S, Helvacı S, Töre O, Tolunay Ş: Bursa'da tularemi epidemisi, *İnfeksiyon Derg* 1989;3(2):149-56.
 14. Meriç M, Willke A, Finke J et al: Kocaeli'nde saptanan tularemi olgularının değerlendirilmesi: Klinik, laboratuvar ve iyileşme sürecinin incelenmesi, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik 2005) Kongresi, Kongre kitabı s.210, Abst. no:22, Antalya (2005).
 15. Payne L, Arneborn M, Tegell A, Giesecke J: Endemic tularemia, Sweden, 2003, *Emerg Infect Dis* 2005;11(9):1440-2.
 16. Penn RL: Francisella tularensis (Tularemia), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s.2674-85, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 17. Pérez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V: Tularemia epidemic in Northwestern Spain: Clinical description and thereutic response, *Clin Infect Dis* 2001;33(4):573-6.
 18. Piercy T, Steward J, Lever MS, Brooks TJG: In vivo efficacy of fluoroquinolones against systemic tularaemia infection in mice, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(6):1069-73.
 19. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A et al.: Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies, *Emerg Infect Dis* 2002;8(1):69-73.
 20. Tärnvik A, Berglund L: Tularaemia, *Eur Respir J* 2003;21(2):361-73.
 21. Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R: Tularaemia in Europe: an epidemiological overview, *Scand J Infect Dis* 2004;36(5):350-5.
 22. Tomaso H, Al Dahouk S, Hofer E et al: Antimicrobial susceptibilities of Austrian Francisella tularensis holarctica biovar II strains, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(4):279-84.
 23. Willke A, Meriç M, Grunow R et al: Kocaeli'ndeki tularemi salgını: vaka-kontrol çalışması ve salgın kontrolü, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik 2005) Kongresi, Kongre kitabı s. 210, Abst. no:21, Antalya (2005).