

**FRANCISELLA TULARENSIS VE TÜRKİYE'DE TULAREMİ****FRANCISELLA TULARENSIS AND TULAREMIA IN TURKEY****Şaban GÜRCAN<sup>1</sup>**

**ÖZET:** Gram negatif küçük bir aerobik basil olan *Francisella tularensis*, ilk tanımlandığı yer (Tulare, Kaliforniya) ve ilk tanımlayan araştırmacının adına (Edward Francis) izafeten isimlendirilmiştir. *F.tularensis*; tularensis (tip A biovarı), holarctica (tip B biovarı) ve mediasiatica olarak bilinen üç alt tür içermektedir. Nadir görülen ve özellikle kırsal bölgelerde ortaya çıkan hastalık, bakterinin sindirim veya solunum yoluyla alınması ya da tavşan, diğer kemiriciler ve kan emen artropodlar ile direk teması sonucu bulaşır. Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 3-5 gün olup 1-21 gün arasında değişebilir. Enfeksiyon, tifoidal, pnömonik, oküloglandüler, orofarengeal, ülseroglandüler ve glandüler formda ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar hastalığın tipine göre değişiklik gösterir. *F.tularensis* subsp. tularensis daha ziyade ülseroglandüler formda hastalık oluşturur; bu enfeksiyonların seyri daha ağır olup tedavi edilmeyen olgularda mortalite %5-60 arasında değişebilir. Buna karşın daha ziyade orofarengeal formda klinik tablo oluşturan *F.tularensis* subsp. holarctica'nın ise virülansı düşüktür ve Avrupa'da tularemi hastalığının başlıca etkenidir. Ülkemizde de bu alt türün bulunduğunu düşündüren bulgular vardır. Bakterinin yüksek virülansa sahip olması ve kültürünün yapılmasındaki zorluklar nedeniyle laboratuvar tanısı serolojik yöntemlere (mikroaglutinasyon veya ELISA) dayanmaktadır. Streptomisin ve gentamisin (10-14 günlük doz) tedavide ilk seçenek antibiyotiklerdir. Türkiye'de tularemi yeniden önem kazanan bir zoonoz haline gelmiştir. Ülkemizde bildirilen ilk tularemi epidemisi 1936 yılında Trakya bölgesinde (Lüleburgaz), ikinci epidemisi ise 1945 yılında yine aynı bölgede ortaya çıkmıştır. Son yıllarda ülkemizin değişik bölgelerinden tularemi salgınları bildirilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı, bu hastalığı 2005 yılında bulaşıcı hastalıkların bildirim sisteminde Grup C içine dahil ettiğinden tularemi ile ilgili güvenilir veriler alınmaya başlanmıştır. Bu verilere göre 2005 yılında çeşitli illerden toplam 431 kesin tularemi olgusu bildirilmiştir. Bu derleme yazıda *F.tularensis* ve oluşturduğu hastalığın genel özellikleri ile tulareminin Türkiye'deki durumu tartışılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Tularemi, *Francisella tularensis*, Türkiye.

**ABSTRACT:** *Francisella tularensis* is a small gram-negative aerobic bacillus which was named after Edward Francis and the location (Tulare County, California) where the organism was discovered. *F.tularensis* includes three subspecies known as tularensis (type A biovar), holarctica (type B biovar) and mediasiatica. Tularemia (rabbit fever) is a rare and primarily rural disease which may be transmitted by ingestion, inhalation, or by direct skin contact with rabbits, other rodents and by blood-sucking arthropods. Infection

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne. (sabangurcan@trakya.edu.tr)

occurs in different forms, such as typhoidal, pneumonic, oculoglandular, oropharyngeal, ulceroglandular, and glandular. The incubation period is about 3-5 days, but may vary between 1 to 21 days, and symptoms vary based on the mode of infection. Infections by *F.tularensis* subsp. *tularensis* are generally presented as ulceroglandular form and cause more severe diseases leading 5-60% mortality in untreated patients. *F.tularensis* subsp. *holarctica* which is a less virulent organism, mainly cause oropharyngeal form of infection especially in Europe countries as well as in Turkey. Since *F.tularensis* is extremely virulent organism and is difficult to culture on standard media, laboratory diagnosis is mainly based on the serological assays such as microagglutination or ELISA tests. Streptomycin or gentamycin (for 10-14 days) are the first choice antibiotics for the treatment. Tularemia becomes a reemerging zoonosis in Turkey. The first published tularemia epidemic in Turkey had been reported in 1936 from Thrace region (Luleburgaz town), and the second was in 1945 again in the same location. In recent years, tularemia outbreaks were reported from various regions of Turkey. The reliable data were obtained after 2005 because of the inclusion of this infection into Group C of notification system of communicable diseases by Turkish Ministry of Health. A total of 431 confirmed cases were reported from various provinces according to data of the year 2005. In this review, general characteristics of *F.tularensis* and its infections have been discussed emphasizing the data related with tularemia in Turkey.

*Key words: Tularemia, Francisella tularensis, Turkey.*

## GİRİŞ

*Francisella tularensis*, ilk kez 1912 yılında California'nın Tulare bölgesindeki bir salgın sırasında McCoy ve Chapin tarafından izole edilmiş ve *Bacterium tularense* olarak adlandırılmıştır<sup>1-3</sup>. Önceleri *Pasteurella* ve *Brucella* cinsleri içinde incelenen bakteri, insanlarda tularemiyi ilk tanımlayan ve bunlarla ilgili çalışmalar yapan Edward Francis'in adına izafeten 1947 yılında *Francisella* adı verilen yeni bir cins içine alınmış ve adı *F.tularensis* olarak değiştirilmiştir.

Enfektif dozunun çok düşük olması (inhalasyonla alınan 10 bakteri enfeksiyon oluşturabilir), virülansının ve mortalite oranının yüksek olması gibi özellikleri nedeniyle *F.tularensis* 1950'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve eski Sovyetler Birliği tarafından biyolojik silah programlarına dahil edilmiştir<sup>2,4,5</sup>. Eski Sovyetler Birliği'nin biyolojik silahlarla ilgilenen bilim adamı Ken Alibek 2. Dünya Savaşı sırasında kasıtlı kullanım sonucu onbinlerce Sovyet ve Alman askerinin tularemi salgınından etkilendiğini bildirmiştir. 1969'da Dünya Sağlık Örgütü uzmanları, en tehlikeli biyolojik ajanların içinde yer aldığı kategori A'da yer alan *F.tularensis*'in 50 kg aerosolünün 5 milyon nüfuslu bir şehirde 250.000 kişinin hastalanmasına, 19.000 kişinin ölmesine yol açacağını hesaplamışlardır<sup>4,5</sup>.

## FRANCISELLA TULARENSIS

### Yapı ve Sınıflandırma

*Francisella tularensis* 0.2x0.7 µm boyutlarında, hareketsiz, aerobik, pleomorfik gram negatif bir kokobasildir<sup>6</sup>. Gram boyası ile soluk boyanır. Çok küçük olması ve soluk boyanması nedeniyle enfekte dokulardan hazırlanan

direk preparatların tanısallık değeri yoktur<sup>2,6</sup>. Örneklerden ilk izolasyonu güçtür. Penisiline dirençli olduğundan boğaz sürüntüsü gibi florallı bölgelerden alınan örneklerden izole etmek için penisilin, polimiksin B, sikloheksimittli besiyerleri izolasyon şansını artırır<sup>6</sup>. Çok bulaşıcı olması nedeniyle örneklerin besiyerlerine ekimi biyogüvenlik düzeyi 2 şartlarında, tanımlama, antibiyogram ve antijen üretimleri ise biyogüvenlik düzeyi 3 şartlarında yapılmalıdır<sup>7</sup>.

*Francisella* cinsi içine önceleri *F.tularensis* ve *F.novicida* olmak üzere iki tür dahil edilmiştir (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1984). Sonraki yıllarda, daha önceden *Yersinia philomiragia* olarak isimlendirilen tür de *Francisella* cinsine alınmıştır (*F.philomiragia*)<sup>8</sup>. Bugün için *F.novicida*'nın ayrı bir tür olmadığı ve *F.tularensis* subsp. novicida alt türü olduğu görüşü benimsenmektedir<sup>2</sup>. Zira *F.tularensis* besiyerlerinde üreyebilmek için sistin veya sistein gibi bir tiol bileşiğine gereksinim gösterirken, *F.tularensis* subsp. novicida ve *F.philomiragia* bu maddelere gereksinim göstermez ve kültürde daha kolay ürerler<sup>8</sup>. Ayrıca *F.tularensis* subsp. novicida sükrözdan asit oluşturmaması, tavşan ve insanlar için virülansının düşük olması özellikleri ile *F.philomiragia* ise oksidaz pozitif olması ve jelatini sıklıkla hidrolize edebilmesiyle *F.tularensis*'ten ayrılır<sup>2</sup>.

Yağ asidi bileşimleri *Francisella* türlerini diğer bakterilerden ayırmakla birlikte alt türlerin ayırımında yetersizdir<sup>8</sup>. *F.tularensis* ile *F.philomiragia* ve *F.tularensis* subsp. tularensis ile subsp. holarctica moleküler tekniklerle birbirinden ayırt edilebilir. Biyokimyasal testler de *Francisella* türlerinin tanımlanmasında kullanılmaktadır<sup>8</sup>.

Günümüzde artık *F. tularensis*'in bir alt türü olarak kabul edilen *F. tularensis* subsp. novicida dışında *F.tularensis*'in üç alt türü daha vardır<sup>2,9</sup>: *F.tularensis* subsp. tularensis (Tip A biovarı), *F.tularensis* subsp. holarctica (palearctica veya tip B biovarı) ve *F.tularensis* subsp. mediasiatica. Gliserol fermentasyonu ile tip A biovarı ile tip B biovarı birbirinden ayrılabilir. Ancak gliserol fermentasyonunun tip A biovarının yanı sıra *F.tularensis* subsp. mediasiatica ve subsp. novicida için de pozitif olduğu unutulmamalıdır<sup>8</sup>.

### **Epidemiyoloji ve Klinik Tablolar**

Tularemide için riskli meslekler laboratuvar çalışanları, kırsal alanlarda yaşayanlar, çiftçilik, orman alanlarında çalışma ve yürüyüş yapanlar, veterinerler, koyunlarla temas edenler, avcılar, et işleyenler ve yemek yapanlar olarak tanımlanmıştır<sup>2,10</sup>. ABD'nde "Martha's Vineyard"da 2000 yılında meydana gelen respiratuvar tularemide salgınında çim makinası kullanma veya çim kesme işi yapanlarda riskin yüksek olduğu hesaplanmıştır<sup>10</sup>. Bu bölgede yapılan seroprevalans çalışmalarında peyzaj işiyle uğraşanlarda seropozitivitenin %9.1 saptandığı oysa diğer bireylerde %1'in altında kaldığı belirtilmektedir. Peyzaj işiyle uğraşanlardan seropozitif olanların negatif olanlardan daha fazla zararlı otları temizlediği, çim kestiği ve kuvvetli üfleycilerle yaprak temizliği yaptıklarından tularemide etkeniyle karşılaşma olasılıklarının arttığı düşünülmüştür<sup>10</sup>. Kanada'da

yapılan bir çalışmada, avcılardaki seropozitiflik oranı kontrol grubuna göre dört kat daha fazla saptanmış ve misk sıçanıyla temas oranının risk faktörü olduğu belirtilmiştir<sup>11</sup>.

Hastalığın inkübasyon süresi 1 ila 21 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 3-5 gündür. *Francisella tularensis*, ülseroglandüler (bölgesel lenfadenopati ve kütanöz ülser), glandüler (ülseriz bölgesel lenfadenopati), oküloglandüler (preavriküler lenfadenopati ve konjunktivit), orofarengeal (stomatit veya farenjit veya tonsillit ile servikal lenfadenopati), intestinal (karın ağrısı, kusma ve ishal), pnömonik (primer plöropulmoner hastalık) ve tifoidal (erken lokalize belirti ve bulgu olmaksızın ateşli hastalık) formlarda hastalık tablolarına neden olabilir<sup>12</sup>. Bazen hastada tularemi antikorları saptanmasına rağmen klinik tablonun olmadığı asemptomatik olgular da görülebilir<sup>13-15</sup>. *F.tularensis* subsp. *tularensis* ile oluşan hastalık tabloları daha ağır seyreder ve mortalitesi daha yüksektir. Antibiyotik tedavisi yapılmayan olgularda mortalite %5-60 arasında değişmektedir<sup>9,16,17</sup>. Bu alt türün en çok neden olduğu klinik tablo ülseroglandüler formdur.

Avrupa'daki tularemi hastalığının başlıca etkeni olan *F.tularensis* subsp. *holarctica*'nın ise virölansı düşüktür ve çok nadiren ölümlere neden olur. Bu alt türün esas neden olduğu klinik tablo orofarengeal formdur. Türkiye'de daha çok orofarengeal formda tularemi tabloları bildirilmektedir<sup>14,15,18-22</sup>. Trakya Bölgesi'nde ilk salgın sırasında hastalananlardan sadece biri ölmüştür, diğer salgınlarda ölüm bildirilmemiştir<sup>13,15,19,22,23</sup>. Orofarengeal formun daha çok görülmesi ve mortalitenin çok düşük olması ülkemizde tularemiye neden olan türün *F. tularensis* subsp. *holarctica* olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Bolu'dan iki hastanın lenf nodu aspiratından izole edilen *F.tularensis* suşlarının MLVA (6 lokus) incelemesi sonucunda ülkemizdeki etkenin *F.tularensis* subsp. *holarctica* olduğu kesinleşmiştir (yayınlanmamış veri).

### **Ayırıcı Tanı**

Ülkemizde genellikle görülen orofarengeal formda yakınmalar ateş ve boğaz ağrısı ile başlar, takip eden haftalar içinde servikal lenfadenopati bu tabloya eklenir. Streptokoksik farenjit tanısı alan ve beta laktam antibiyotik tedavisi verilen hastalarda yanıt alınamamaktadır. Ülkemizde tüberküloz endemik olduğundan bu olgular süpüratif lenfadenitin tabloya eklendiği ileri dönemlerde genellikle tüberküloz lenfadenit olarak tanı almakta ve çoğunlukla tedaviden de yarar görmemektedirler<sup>24,25</sup>. Bazen tüberküloz tedavisi sırasında kombinasyon içinde streptomisin varsa bu hastalar yanlış tanı alsalar da tedavi şansını elde etmiş olmaktadır. Ancak tüberküloz tedavisi için bu ilaçları aldıklarından gereksiz yere daha uzun süre ile ve daha fazla çeşit ilaçla tedavi edilmeleri nedeniyle yan etki ve maliyet sorunu gündeme gelmektedir<sup>25</sup>.

Lenfadenopatilerin patolojik incelemesi ile granüloamatöz inflamasyonun saptanması enfeksiyöz olan ve olmayan hastalıklarla ayırıcı tanıyı gerektirir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında sarkoidoz, yabancı cisim reaksiyonu, kollajenozlar ve nedeni belli olmayan diğer granüloamatöz hastalıklar sayılabilir.

Enfeksiyöz nedenler arasında tüberküloz, bruselloz, yersinyoz, salmonelloz, kedi tırmığı hastalığı gibi bakteriyel hastalıklar, toksoplazmoz, layşmanyoz gibi paraziter hastalıklar ve sporotrikoz, kandidoz gibi mantar hastalıkları yer alır. Serolojik incelemeler, mikroskopi ve kültürle bu hastalıkların ve tulareminin tanısı konulabilir<sup>25</sup>.

### **Laboratuvar Tanısı**

*Francisella tularensis*'in çok virülan bir bakteri olması ve kültürün duyarlılığının %25 gibi çok düşük düzeylerde olmasından dolayı tulareminin kültürle tanısı daha düşük virülanslı *F.tularensis* subsp. *holarctica* ile hastalığın meydana geldiği İskandinav ülkelerinden bildirilmiştir<sup>26</sup>. Kültürün duyarlılığını artırmak için yapılan çalışmalarda hasta örneğinin taşınması sırasında kullanılan vasatın önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Yara örnekleri için ticari taşıma besiyerleri kullanılarak kültür duyarlılığının %62'ye kadar çıkarılabileceği ifade edilmektedir<sup>26</sup>.

Kültürle doğrulama genellikle başarısız olduğundan tularemi tanısı klinik bulguların yanı sıra serolojik testlerle yapılır. Tularemi antikorları semptomların başlangıcından sonraki 6-10 gün, genellikle 2 hafta içinde serumda saptanmaya başlamakta, 4-7 hafta içinde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bundan sonraki haftalarda giderek azalarak 25 yıl veya daha da uzun bir süre içinde saptanamayacak düzeylere düşmektedir<sup>27,28</sup>.

Serolojik tanıda çeşitli testlerin kullanılabilmesine rağmen, mikroagglütinasyon testi halen en yaygın kullanılan yöntemdir<sup>29</sup>. Agglütinasyon testlerinin tulareminin erken ve özgül tanısı için yararlı olmasına rağmen yıllar sonraki antikorları saptamakta başarısız olabileceğini iddia eden yazarlar<sup>30</sup> olmasına rağmen mikroagglütinasyon testlerinin yüksek güvenilirliğe sahip olduğunu söyleyenler<sup>29</sup> de vardır. Tularemi tedavisinden sekiz yıl sonra yapılan mikroagglütinasyon testinde olguların %64'ünde hala seropozitiflik saptanabilmiştir<sup>31</sup>. Mikroagglütinasyon testlerinin kısa zamanda ve kolay yapılabilmesi, az antijen kullanılması ve kolay değerlendirilebilmesi de bu testlerin tercih edilmesinde önemlidir. Ülkemizde tularemi mikroagglütinasyon testleri için ticari *F.tularensis* antijeni (Becton Dickinson, Sparks, MD., USA) kullanılabildiği gibi yerli suşlardan üretilmiş antijenler de kullanılmaktadır<sup>14,15</sup>. Yerli antijen 2006 yılına kadar sadece Uludağ Üniversitesi'nde üretilirken, 2005 yılında Bolu-Gerede'nin köylerinden gelen örneklerden *F.tularensis* izolasyonundan sonra Trakya Üniversitesi'nde de mikroagglütinasyon testleri için bu suşlardan üretilen yerli antijenler kullanılmaktadır.

Agglütinasyon testlerinde anlamlı titreler, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yapılan olgu tanımlarında  $\geq 1:160$  iken bazı yazarlar  $\geq 1:80$  titreyi de pozitif olarak kabul etmektedirler<sup>12,14,29</sup>. Akut hastalık tanısı için bu titreler kabul edilirken uzun yıllar sonraki antikor takiplerinde daha düşük titreler anlamlı kabul edilmiştir<sup>11,28,31</sup>. Bu sebeplerden dolayı seroprevalans çalışmalarında çoğu yazar tarafından 1/20 ve daha yüksek titreler anlamlı kabul edilir.

*Brucella* spp., *Escherichia coli* O:116 ve O157, bazı *Salmonella* serotipleri, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas* spp. ve *Yersinia enterocolitica* serotip O:9'a karşı oluşan antikorlar indirek immünfloresan veya aglütinasyon testlerinde *F.tularensis* ile çapraz reaksiyonlar verebilir<sup>29,30</sup>. Bunlardan en çok üzerinde durulan ülkemizde de endemik olarak görülen brusellozla ilgili antikorlardır. Türkiye'deki çalışmalarda sadece brusellozla ilgili çapraz reaksiyonlar değerlendirilmiş, diğer çapraz reaksiyonların üzerinde durulmamıştır<sup>14,32,33</sup>. Fazla sayıda örneğin kolayca ve hızlı çalışılabilmesi, uzun süre önce oluşan antikorların tespitinde daha duyarlı olması ve çapraz reaksiyon olasılığının daha düşük olması gibi nedenlerden dolayı bazı araştırmacılar yarı saflaştırılmış lipopolisakaritler ya da bakteriyel sonikatlar ile hazırlanan ELISA yönteminin daha uygun olduğunu savunmaktadırlar<sup>29-31</sup>. Yapılan bir çalışmada ELISA'nın duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %97.1, Western blot testinin duyarlılığı %100'e yakın ve özgüllüğü %99.6 olarak saptanmış ve epidemiyolojik çalışmalarda bu iki testin birlikte kullanılması önerilmiştir<sup>30</sup>.

Tularemili çoğu olguda IgG, IgA ve IgM antikorları eş zamanlı olarak oluştuğundan ELISA testlerinde immunglobulin seçiminin önemli olmadığı ve her izotipin de yüksek tanı skoruna sahip olduğu belirtilmektedir. Bazen hastalığın erken fazında ELISA testi pozitifken IgM antikorlarındaki yükselmenin gecikmesinden dolayı mikroaglütinasyon testleri negatif olabilir<sup>29</sup>.

Bakterinin virülansının yüksek ve kültürün duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıda hızlı, duyarlı ve güvenilir bir yöntem geliştirme çabaları yoğunluk kazanmıştır. Bunun sonucunda, idrar örneği için RNA hibridizasyon ve antijen saptama testleri ile diğer klinik örnekler için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direk immünofloresan ve ELISA testleri geliştirilmiştir. PCR, yara örneklerinde *F.tularensis*'in gösterilmesinde kültürden daha duyarlı (100 bakteriyi saptayabilir) bulunmuştur. Kültür ve serolojisi negatif olan kliniği tularemiyle uyumlu sekiz hastanın dördünde *F.tularensis* DNA'sı PCR ile gösterilmiş ve hastaların serumunda henüz antikor yanıtının saptanamadığı erken dönemlerde bu yöntemin yararlı olabileceği bildirilmiştir<sup>26</sup>. Tularemi tanısı için deri testleri ve in vitro lenfosit stimülasyon testleri de tanımlanmıştır<sup>29</sup>.

### **Tedavi**

Streptomisin ve gentamisin *F.tularensis*'e bakterisidal etkili aminoglikozitlerdir ve tedavide ilk seçenek ilaçlardır<sup>2</sup>. Bazı tularemi olgularında siprofloksasin ve levofloksasinin başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir; ancak beta-laktamlar, makrolidler, linkozamidler ve kotrimoksazollerin tularemi tedavisinde yeri yoktur<sup>2,3</sup>. Bir çalışmada, seftriaksonun mükemmel in vitro minimal inhibitör konsantrasyonlarına sahip olmasına rağmen, in vivo sonuçlarla uyumsuz olduğu rapor edilmiştir<sup>34</sup>. Ayrıca kloramfenikol ve tetrasiklin gibi bakteriyostatiklerle tedavi zorunlu ise, tedavi sürelerinin 2-3 haftaya uzatılmasının gerektiği ifade edilmektedir<sup>2,3</sup>.

Ülkemizde Kasım-Aralık 2005 tarihlerinde Gerede'nin Yazıkara ve Nuhören köylerindeki salgınlar sırasında<sup>36,37</sup> birer hastanın servikal lenf bezi aspiratından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji



Laboratuvarı'nda izole edilen iki *F.tularensis* suşunun duyarlılık çalışmasında, disk difüzyon testi ile ofloksasin, siprofloksasin, kloramfenikol, gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, tetrasiklin, nitrofurantoin ve rifampisine 24 mm'den daha fazla duyarlılık zonları tesbit edilmiştir. Beta-laktam antibiyotikler, eritromisin ve ko-trimoksazol disklerinin etrafında ise hiç duyarlılık zonu oluşmamıştır. E-test ile yapılan çalışmada ise siprofloksasin, doksisisiklin, rifampisin ve gentamisin için 0.5 µg/ml'den daha düşük, streptomisin için 4 µg/ml minimal inhibitör konsantrasyonları tesbit edilmiştir (yayınlanmamış veri). Bursa'daki suşların duyarlılıkları ile ilgili yayınlanmış bir veriye ulaşılammıştır. Ülkemizdeki olguların tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler doksisisiklin, streptomisin ve gentamisinidir<sup>14,15,25,35</sup>.

## DÜNYADA TULAREMİ

Tularemi dünyanın kuzey yarımküresinin geniş bir kısmında tanımlanmış bir hastalıktır (Şekil 1)<sup>2,38</sup>. *F.tularensis*'in insanlar için en virülan alt türü olan *F. tularensis* subsp. *tularensis*'in dağılımı genellikle Kuzey Amerika ile sınırlıdır. *F.tularensis* subsp. *holarctica* Kuzey Amerika'dan başka Asya ve Avrupa'da da saptanan alt türdür<sup>39</sup>. *F.tularensis* subsp. *mediaasiatica* enfeksiyonları sadece Orta Asya'dan, nadiren tularemi benzeri bir tabloya yol açan *F.tularensis* subsp. *novicida* ise Kuzey Avustralya'dan bildirilmiştir.

Hastalık, Amerika kıtasında Kanada, Meksika ve ABD'nin hemen tüm eyaletlerinden yıllık ortalama bir milyonda 0.5-5 insidansında bildirilmektedir<sup>38</sup>. Japonya'da 1950'lerde yabani tavşan tüketimine bağlı olarak görülen bir pikten sonra hastalık bildirimi yıllık 10 olguya kadar gerilemiştir<sup>40</sup>. Avrasya kıtasında ise eski Sovyetler Birliği'nde yüksek prevalansta bildirilirken yine 2005 Ağustos ayında Rusya'nın değişik bölgelerinde 334 kişinin etkilendiği tularemi salgını meydana gelmiştir<sup>41</sup>. İkinci Dünya Savaşı sırasında Doğu Avrupa ülkelerinde yıllık 10.000-100.000 olguluk su kaynaklı büyük salgınlar olmuştur<sup>38</sup>. Kosova Savaşı sonrasında da 1999-2000 yıllarında 327 kişinin etkilendiği kemiricilerin kirlettiği su ve yiyecekler aracılığı ile bir salgın ortaya çıkmıştır<sup>42</sup>. İsveç, İsviçre, Finlandiya, İspanya, Almanya gibi Avrupa ülkelerinden de olgular bildirilmiştir<sup>38</sup>. Komşumuz Bulgaristan'da iki salgın patlak vermiş olup 1998-2003 yıllarında meydana gelen son salgında su kaynaklı 262 tularemi olgusu saptanmıştır<sup>39</sup>.

Kuzey Amerika ve İsveç'te genel popülasyondaki tularemi seroprevalansı %0-1.8 arasında iken Avrupa'da salgının olduğu toplumlarda bu oranın %9.7-19.7 arasında olduğu tahmin edilmektedir<sup>10,38</sup>. İspanya'da daha önceden hiç tularemi olgusunun bildirilmediği ancak 1997-1998 yıllarında 559 kişinin etkilendiği Castilla y Leon'da salgın henüz çıkmadan önce alınan serumlarda daha sonradan yapılan seroprevalans çalışmasında 4825 kişiden %0.2'sinde antikor pozitifliği bildirilmiştir<sup>43</sup>.

## TÜRKİYE'DE TULAREMİ

### Salgın ve Olgu Bildirimleri

Tularemi Türkiye'de ilk defa 1936 yılında Trakya'da saptanmıştır<sup>44</sup>. Dirik<sup>18</sup> 1937'de Konya, 1938'te Doğu Anadolu'da olgular bulunduğundan bahsetmiş ve 1938 yılında Tatvan'ın Reşadiye Köyü'nde beşi çocuk toplam altı kişiyi



Şekil 1. Dünyada tulareminin endemik olarak görüldüğü bölgeler (koyu renkli alanlar)<sup>2</sup>.

etkileyen tularemi salgını bildirmiştir. Yazar salgının tavşan eti yenmesine bağlı olduğunu düşünmüştür. Trakya'daki ilk salgından dokuz yıl sonra Lüleburgaz'da salgın tekrarlamıştır<sup>19</sup>.

Türkiye'deki en büyük tularemi salgını İbrahim Etem Utku tarafından bildirilmiştir. Antalya Bademağacı Köyü'nde 1953 Ocak-Eylül arasında meydana gelen salgından yerel sağlık kuruluşlarına göre 154, araştırmacıya göre 300'e yakın olgunun salgından etkilendiği belirlenmiştir<sup>20</sup>. Utku, salgına tavşan ve sıçanların suyu kirletmesinin ve bu suların tüketilmesinin neden olabileceğini düşünmüş ancak sularda etken varlığını gösterememiştir.

1953'ten sonra 1988 yılına kadar başka tularemi olguları bildirilmezken 1988 yılında Bursa'nın Karacabey ilçesinde birçok köyü etkileyen ve iki aylık bir sürede süren 64 kişilik yeni bir salgın ortaya çıkmıştır<sup>32,45</sup>. Köylülerden alınan bilgilere göre salgın döneminde farelerde bir artış olduğu belirlenmiş ve salgının farelerin kirlettiği sularla olabileceği düşünülmüştür<sup>32</sup>. 1988 yılından bu yana Bursa Bölgesi'nde tularemi olguları sporadik olarak bildirilmeye devam etmiştir<sup>13</sup>.

1997 yılının Kasım-Aralık aylarında Ankara'nın Ayaş ilçesine bağlı Yağmurdere Köyü'nde su kaynaklı olduğu düşünülen ve 16 kişiyi etkileyen bir salgın bildirilmiştir<sup>46</sup>. Düzce-Akçakoca'da 2000 yılında 22 hastanın saptandığı bir salgından sonra 2005 yılında önceki köylere komşu başka bir köyde 11 olgunun eklenmesiyle Düzce salgınlarından toplam 33 kişi etkilenmiştir<sup>47</sup>. 2001 yılında ise Bolu'nun Gerede İlçesi'nin Yazıkara Köyü'nde 21 kişinin etkilendiği ve yine su kaynaklı olduğu düşünülen bir salgın patlak vermiştir<sup>14</sup>. İlk olgulardan birkaç ay sonra dört olgunun daha eklendiği bu salgın söndükten beş yıl sonra aynı köyde ve yakın bir köyde (Nuhören) yeni tularemi salgınları olmuştur<sup>36,37</sup>. Daha sonra



salgın yine Karadeniz Bölgesi'nde Zonguldak, Bartın ve Kastamonu'da 2004 ve 2005 yıllarında meydana gelmiş ve 61 kişiyi etkilemiştir<sup>6,28</sup>. Ülkemizden bildirilen son salgın 250 kişinin etkilendiği Kocaeli'nin Gölcük Bölgesi'ndedir<sup>21,22</sup>.

Uludağ Üniversitesi'ne değişik illerimizden tularemi mikroaglütinasyon testi için gönderilen serum örnekleri arasında Bilecik'ten 21 (Mart 1998), Samsun-Havza'dan 34 (Aralık 1999), Yalova'dan 22 (Nisan 2000), Sinop-Yeşilyurt'tan 27 (Ekim 2000) olguda pozitiflik saptanmıştır<sup>48</sup>. Yayınlanmış sporadik olgu sunumları da vardır<sup>37,49-52</sup>. Daha önceden bildirimi zorunlu olmayan tularemi olgularının 2005 yılında bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar (Grup C) içine alınmasıyla daha sağlıklı veriler alma olanağı elde edilmiştir. Bu uygulamadan sonra alınan 2005 yılına ait verilere göre Kocaeli'de 136, Samsun'da 51, Konya'da 45, Sinop'ta 43, Çorum'da 34, Balıkesir ve Kastamonu'da 25'er, Amasya'da 23, Sakarya'da 16, Bartın'da sekiz, Düzce ve Edirne'de yedişer, Bolu ve Bursa'da üçer ve Çankırı, İstanbul, Kayseri, Van ve Kırıkkale'de birer olmak üzere toplam 431 kesin tularemi olgusu bildirilmiştir<sup>53</sup>. Olguların ve salgınların bildirildiği yerlere bakıldığında, Karadeniz Bölgesi tulareminin en çok saptandığı bölge olarak dikkati çekmektedir. Dağlık ve ormanlık alanlar, yağışlı mevsimler gibi coğrafi özellikler ve yayla kültürü, dağ çileği, böğürtlen, mantar gibi doğadan toplanan besinlerle beslenme gibi sosyal yaşamı açısından bundan sonra da aynı bölge yeni tularemi salgınlarına adaydır.

### **Seroprevalans Çalışmaları**

Türkiye'de tularemi seroprevalansı ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1988 yılında Bursa Bölgesi'nde çıkan salgından sonra yapılmış ve incelenen 393 serum örneğinin %20.9'unda tularemi antikorları saptanmıştır<sup>32</sup>. Sonraki çalışmada Bolu-Gerede-Yazıkara Köyü'ndeki salgın sırasında tüm köylülerin (108 kişi) serumları incelenmiş ve seroprevalansın %16.7 olduğu hesaplanmıştır<sup>14</sup>. Edirne-Lalapaşa-Demirköy'de 2005 yılında çıkan salgın sırasında 400 köylünün 266'sı ve köydeki ilköğretim okuluna devam eden çevre köylerden 124 öğrencinin serolojik incelemesinde toplam 390 kişinin %2.6'sında seropozitiflik bildirilmiştir<sup>54</sup>.

Türkiye'de seroprevalans çalışmaları 2006 yılına gelinceye kadar hep salgın bölgesi ve yakın çevresiyle ilgili yapılmış, daha geniş bölgeleri temsil eden seroprevalans çalışmaları yapılmamıştır. 2006 yılında Kılınç<sup>33</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, Trakya Bölgesi'nde (Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illerinin 90 köyünde) 1782 kişinin beşinde (%0.3) 1/20-1/160 arasında değişen titrelerde tularemi antikorları saptanmıştır. Bu durum Trakya Bölgesi'nde etkenin hala var olduğunu düşündürmektedir.

## **TRAKYA'DA TULAREMİ**

### **Salgın ve Olgu Bildirimleri**

Tulareminin Türkiye'de ilk teşhisini Çorlu Askeri Hastane'sinden Dr. Ömer Bican, Dr. İrfan Titiz ve Dr. Mustafa Fevzi Kurtaran, İstanbul Gülhane Hastanesi'nden Prof. Dr. Kemal Hüseyin Plevnelioğlu koymuştur<sup>23,44</sup>. İlk tularemi

olguları Haziran 1936'da Lüleburgaz Askeri Hastanesi'nde askerlerde ve Silivri, Çatalca ve Tekirdağ köylerinden sporadik olgu olarak saptanmıştır. Eylül 1936 tarihinde bölgeye giden araştırma ekibi 133'ü asker, 17'si Lüleburgaz Turgutbey Köyü'nden sivil halktan olmak üzere 150 kişinin salgından etkilendiğini belirlemiştir<sup>23</sup>.

Önceki salgınlar sırasında geçmişe yönelik sorgulamada 1935 yazında Lüleburgaz'da lenf bezi şişliği olan 26 şüpheli asker olduğu bilgisi üzerine askerliği biten beş askerin memleketlerinden alınıp gönderilen serumlarında da seroloji pozitif saptanmıştır<sup>23</sup>. Dr. Talat Vasfi Öz<sup>55</sup> tulareminin Trakya'da daha önceki yıllarda da var olduğunu köylülerin ifadesinden belirlemiş, hatta bazı köylerde köylülerin hastalığa "top hastalığı, şiş hastalığı, pirinç hastalığı" isimlerini verdiklerini ifade etmiştir. Aynı araştırmacı 1930'da hastalanan iki olguda nedbe izi saptamış ve serolojik olarak olgunun tularemi geçirdiğini kanıtlamıştır. Bir olgunun 1928'te hastalığı geçirdiğini öğrenmiş, bu olguda seropozitiflik ve nedbe izinin tesbit edildiğini belirtmiştir. Hatta 1924'te serolojisi 1/20 dilüsyonda pozitif olan ve tularemi kliniği tarif eden bir kişinin saptanmasıyla tulareminin çok daha eskiden beri Trakya Bölgesi'nde var olduğunu ifade etmiştir<sup>55</sup>.

Lüleburgaz'da 1945'te ikinci bir tularemi salgını olmuştur<sup>19</sup>. Olguların tanısı yine Çorlu Askeri Hastanesi'nde konmuştur. Salgından Lüleburgaz garnizonuna ait 15 asker ve sivil halktan üç kişi etkilenmiştir. Altmış yıl boyunca Trakya Bölgesi'nden tularemi olgusu bildirilmezken Şubat 2005'te Edirne'nin Bulgaristan sınırına yakın ilçesi olan Lalapaşa'nın bir köyünde (Demirköy) 10 kişinin etkilendiği küçük bir salgın bildirilmiştir. Etraftaki köylerde olguların olmadığı öğrenilmiştir. Tanı bir olguda hem serolojik hem de TaqMan-PCR ile, diğerlerinde tularemi mikroaglutinasyon testi ile konmuştur<sup>15,25</sup>.

### **Bulaş Yolları**

İlk tularemi salgınından etkilenen köylülerde yabani tavşan avlama ve yüzmenin bulaşmada risk faktörleri olabileceği, ancak askerlerin hayvanlarla temas öyküsünün bulunmadığı belirtilmiştir. Hastalığın ilk haftasında hastaların yüzlerinde böcek sokma izlerinin bulunması gözlemine dayanarak askerlere hastalığın bulaşmasında kene ve sokucu sineklerin rolünün olabileceği ifade edilmiştir<sup>23</sup>. Salgın bölgesindeki yerleşim yerlerinden geçen Kaynarca Deresi'nin de kaynak olabileceği düşünülmüştür. İkinci salgında da olguların Kaynarca Deresi ile temasının olduğu belirlenmiştir<sup>19</sup>.

Talat Vasfi Öz<sup>55</sup> yapmış olduğu geniş kapsamlı incelemede, Kırklareli ve Tekirdağ'a bağlı 34 köy ile birlikte Lüleburgaz'da olgular tesbit etmiştir (Şekil 2). Bulaş yolları ile ilgili araştırmalarda hastalığın dere köylerinde ortaya çıkması, sulu senelerde kurak senelere göre fazla olması, özellikle pirinç tarlalarında çalışanlarda, dere ve ark suları içenlerde ve bu sulara yıkananlarda görülmesinden dolayı hastalık kaynağının sular olabileceği üzerinde durulmuştur. Öz<sup>55</sup> köylülerin anlattığı bir olayın bu görüşünü desteklediğini belirtmiştir: "Olguların biri arktan su içmekle hastalığa yakalanmayacağını iddia edip su içmiş, iki gün sonra bademcik iltihabını takiben beşinci günde lenf bezi

büyümüş ve sonrasında abseleşmiş, serolojisi de pozitif olarak bulunmuştur. Bu olgunun üç oğlu da arktan su içerek hastalanmıştır.”

Turgutbey ve Yenitaşlı dere suyunun içirildiği fareler hastalanarak ölmüş ve otopside tularemi bulguları saptanmıştır. Dere suyunun enjeksiyonundan sonra ölen farenin karaciğerini yiyerek ölen bir farenin kanından etken izole edilmiştir. Hamzabey Deresi ve Ceylanköy suyundan da bakteri izole edilerek suların kaynak olabileceği kanıtlanmıştır<sup>55</sup>. Öz<sup>55</sup> suların hastalık etkeniyle kontamine olmasında da fareleri suçlamıştır. Lüleburgaz'da 1930 ve 1936 yıllarında kemiricilerde ve özellikle su sıçanlarında ölümlerin hissedilir derecede artmasından sonra tularemi salgınları tesbit edilmiştir. Daha sonraki yıllarda kemiricilerin azalması ve piring ekiminin yasaklanmasıyla olgular da azalmıştır<sup>19</sup>.

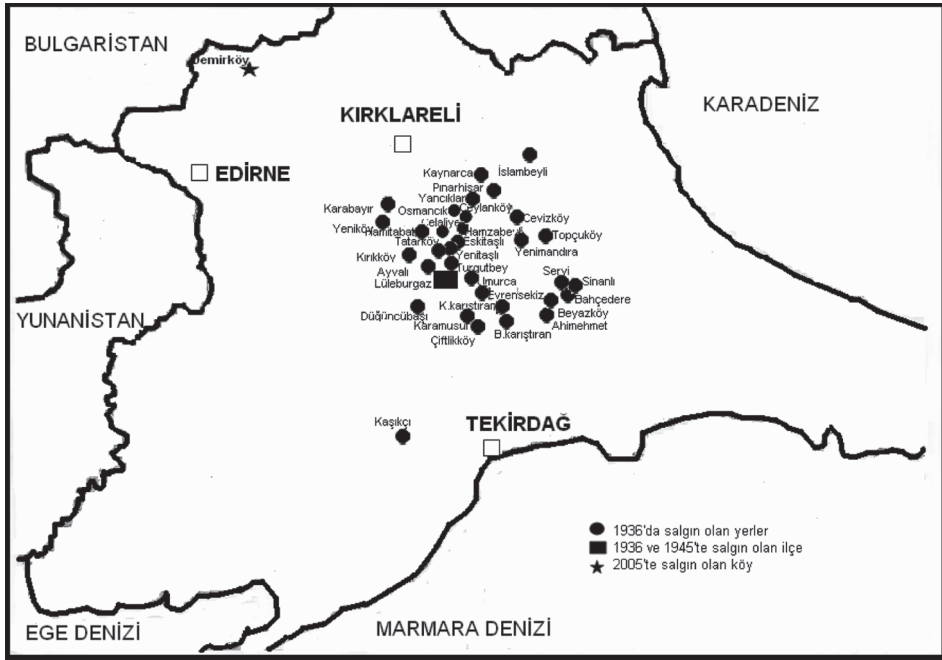
Talat Vasfi Öz<sup>55</sup> farelerle ilgili şüphelerini bir hastadan aldığı öyküye dayanarak yazısında şöyle açıklamaktadır: “Halil İbrahim tulareminin köylerinde 1934'te başladığını, beş altı kişiyi öldürdüğünü ve teşhis ve tedavisinden aciz kalındığını yana yakıla anlattıktan sonra kendi hastalığının başlayışını şöyle izah ediyordu. Bostan bozumunda kavunları evine taşıyıp asıyor. Bir gün bu kavunların bir çoklarını farelerin oyduğunu görüyor. Sekiz nüfustan ibaret efradı ailesinin bunları yemediklerini, kendisinin acıdığından atamadığını ve yedikten bir kaç gün sonra sağ taraf mültekayı şefetanda bir yara çıkardığını, arkasından ateş geldiğini, ağır bir şekilde yatakta yattığını ve -buccinateur- sağ mübevvika bezinin şiştiğini ve bunu çenealtı bezlerinin takip ettiğini anlatıyordu. Şişler üç ay kadar devam ediyor, deliniyor, akıyor ve kapanıyor.”

Demirköy salgınında da farelerin ve suların kaynak olabileceği düşünülmüştür. Salgından önceki yaz mevsiminde tüm Trakya Bölgesi'nde tarla farelerinde çok büyük bir artış olmuştur. Farelerle mücadele için ilaçlamalar yapılmış ve kış aylarına kadar sorun devam etmiştir. Bol yağışlı bir sonbahar ve kış mevsiminden sonra salgın patlak vermiştir. Köylüler şebeke suyundan çok, içiminin güzel olduğunu düşündükleri köy içindeki üç kaynak suyunu içtiklerini belirtmişlerdir. Hatta Edirne Merkez'de oturan köylüler bile içme sularını bu kaynak sularından getirmekte olup bunlardan birinde de olgularla aynı dönemde tularemi tesbit edilmiştir. Köylülerden şebeke suyunun 2-3 ayda bir klorlandığı öğrenilmiştir. Suların bakteriyolojik incelemesinde tümünde sağlığa zararlı sayıda koliform basil saptanmıştır. Kaynak sularının birinde PCR ile pozitiflik saptanmış, bir diğer kaynak suyu kullanımının ise hastalık riskini iki kattan fazla artırdığı hesaplanmıştır. Alınan boğaz, lenf aspirasyonu ve su örneklerinde etken üretilmemiştir<sup>15</sup>.

Demirköy'deki evcil hayvanlardaki hastalık araştırmalarında 27 Angora Tavşanı'nın birinde, 27 sığırın 19'unda 1/20-1/80 dilüsyonlarda tularemi antikorları tesbit edilmiş, ancak 18 koyunun hiçbirinde antikor saptanmamıştır. Köy içindeki tavşan çiftliğinde bazı tavşanların hastalanarak öldüğünün öğrenilmesi üzerine ölen bir tavşandan alınan karaciğer ve dalak örneklerinin kültürlerinden etken üretilmemiştir. Ölü olarak yakalanan sekiz ev faresinde (*Rattus rattus*) de etken üretilmemiştir<sup>15</sup>.

### Aşı Araştırmaları

İlk Trakya salgınından sonraki dönemde hastalığın tedavisi ile ilgili araştırmalar da yapılmıştır. Trakya salgınından elde edilen Gülhane suşunun Berlin 38 ve Stockholm 4 suşundan daha virülen olduğu belirtilmiştir. Tularemiye çok hassas olduğu bilinen beyaz farelerle yapılan bağışıklık oluşturma çalışmalarında düşük virülanslı tularemi basili ile immünize edilenlerin biri dışında hepsinin yüksek virülanslı suşlara direnç gösterdikleri bildirilmiştir. İmmünize edilmeyenlerin ise hepsi ölmüştür<sup>56</sup>. Hazırlanan tularemi aşısı iki kişiye subkütan olarak birer hafta ara ile üç kez verilmiş ve serokonversiyonun geliştiği (1/200-1/400) izlenmiştir. Kobaylarda yapılan çalışmalarda ise aktif immünizasyon için virülans çok düşük olan Berlin 38 suşunun subkütan olarak kullanılabileceği belirtilmiş, ancak pasif immünizasyon için hazırlanan serumlar farelerde koruyucu bulunmamıştır<sup>57,58</sup>.



Şekil 2. Trakya Bölgesi'nde tularemi salgını saptanan yerler.

### Vektörler

*Francisella tularensis* 250'den fazla hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilir, ancak küçük kemiriciler esas doğal rezervuarlarıdır<sup>16,59</sup>. Keneler, özellikle Amerikan köpek kenesi *Dermacentor variabilis* başta olmak üzere diğer *Dermacentor*'lar, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* cinsi keneler enzootik enfeksiyonların doğada devamını sağlarlar. Kenelere ilaveten sivrisinekler ve

diğer sinekler insanlara hastalığın bulaştırılmasında en yaygın vektörlerdir<sup>59</sup>. Eski Sovyetler Birliği'nde bakterinin *Aedes*, *Culex* ve *Anopheles* cinsi sivrisineklerle ve *Ixodes* cinsi kenelerle bulaşabileceği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Yabani tavşanlar, sincap, kunduz, fare ve diğer küçük kemiricilerle temas insan enfeksiyonlarının büyük bir kısmında söz konusudur<sup>2,59</sup>. ABD'nin güneydoğusunda ve Kayalık Dağlar bölgesinde çoğu tularemi olgularının kaynağı keneler ve vahşi tavşanlardır. Nevada ve California'da en yaygın vektörler tabanid sineklerdir. Dolayısıyla kırsal alanlarda yaşayanlar, endemik alanlarda çiftçilik, avcılık, orman alanlarında çalışma ve yürüyüş yapanlar hastalık için riskli gruplardır.

Hayvan rezervuarları arasında vahşi tavşanlar, sincaplar, kuşlar, koyunlar, kunduzlar, misk sıçanları, ev hayvanları ve kediler yer alır. Ayrıca çeşitli lagomorflar, böcek yiyen hayvanlar, ot yiyen hayvanlar, toynaklı hayvanlar, kuşlar, amfibianlar, balık ve vertebrasız hayvanlarda da hastalık tanımlanmıştır<sup>28,38</sup>. Nemli ve soğuk ortamlara oldukça dayanıklı olan bakteri kontamine su ve çamur gibi çevresel kaynaklarda bir yıldan daha uzun süre canlılığını korumaktadır<sup>17,28</sup>.

Tokgöz'ün<sup>57</sup> hayvan çalışmalarında, tavuk, civciv, hindi, kaz, bıldırcın ve ördeklerin enfeksiyona dirençli oldukları gözlenmiş; eşek, koyun ve keçinin intramusküler enjeksiyona duyarlı ancak oral ve subkütan uygulamaya dirençli oldukları ve serokonversiyon geliştirdikleri saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Nano FE. *Francisella*, pp: 1347-50. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds), Microbiology and Microbial Infections. 1998, 9<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Oxford University Press Inc, New York.
2. Ellis J, Oyston PC, Green M, et al. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 631-46.
3. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. Eur Respir J 2003; 21: 361-73.
4. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001; 285: 2763-73.
5. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. J Clin Microbiol 2002; 40: 2278-81.
6. Gedikoğlu S. *Pasteurella*, *Francisella*, *Bordetella*, pp: 1658-67. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
7. U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 1999, 4th ed. U.S. Government Printing Office, Washington.
8. Whipp MJ, Davis JM, Lum G, et al. Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. J Med Microbiol 2003; 52: 839-42.
9. Johansson A, Forsman M, Sjostedt A. The development of tools for diagnosis of tularemia and typing of *Francisella tularensis*. APMIS 2004; 112: 898-907.
10. Feldman KA, Stiles-Enos D, Julian K, et al. Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalence and occupational risk. Emerg Infect Dis 2003; 9: 350-4.
11. Levesque B, De SG, Higgins R, et al. Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia) among trappers in Quebec, Canada. Clin Diagn Lab Immunol 1995; 2: 496-8.
12. CDC. Case Definitions for Infectious Conditions Under Public Health Surveillance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep Recommendation and Reports 1997; 46:1-55.

13. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, et al. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16: 271-6.
14. Gürcan Ş, Otkun MT, Otkun M, et al. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. Yonsei Med J 2004; 45: 17-22.
15. Gürcan Ş, Eskiocak M, Varol G, et al. Tularemia re-emerging in European Part of Turkey after 60 years. Jpn J Infect Dis 2006; 59: 391-3.
16. Johansson A, Ibrahim A, Goransson I, et al. Evaluation of PCR-based methods for discrimination of *Francisella* species and subspecies and development of a specific PCR that distinguishes the two major subspecies of *Francisella tularensis*. J Clin Microbiol 2000; 38: 4180-5.
17. Broekhuijsen M, Larsson P, Johansson A, et al. Genome-wide DNA microarray analysis of *Francisella tularensis* strains demonstrates extensive genetic conservation within the species but identifies regions that are unique to the highly virulent *F.tularensis* subsp. tularensis. J Clin Microbiol 2003; 41: 2924-31.
18. Dirik K. Van Gölü havzasında Tularémie. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1939; 2:193-5.
19. Golem SB. Lüleburgaz'da yeni bir tularemi epidemisi. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1945; 5: 27-40.
20. Utku İE. Antalya'da tularemi epidemisi ve hususiyetleri. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1954; 14: 288-93.
21. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, et al. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand J Infect Dis 2005; 37: 712-6.
22. Meriç M, Wilke A, Finke J ve ark. Kocaeli'nde saptanan tularemi olgularının değerlendirilmesi: Klinik, laboratuvar ve iyileşme sürecinin incelenmesi. XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Klimik Derg (Kongre Kitabı Özel sayı) 2005; 18: 210-11.
23. Gotschlich E, Berkin T. 1936 yılında Trakya'da Tüla remiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1938; 1: 115-23.
24. Gürcan Ş, Tatman-Otkun M, Otkun M ve ark. Bolu-Gerede-Yazıkara Köyü'nde Tularemi Epidemisi. İnfeksiyon Derg 2003; 17:145-9.
25. Gürcan Ş, Uzun C, Karagöl A, et al. The first tularemia case in Thrace Region of Turkey in the last 60 years. Turk J Med Sci 2006; 36: 127-8.
26. Johansson A, Berglund L, Eriksson U, et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. J Clin Microbiol 2000; 38: 22-6.
27. Ericsson M, Sandstrom G, Sjostedt A, et al. Persistence of cell-mediated immunity and decline of humoral immunity to the intracellular bacterium *Francisella tularensis* 25 years after natural infection. J Infect Dis 1994; 170: 110-4.
28. Porsch-Ozcurumez M, Kischel N, Priebe H, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, microagglutination, indirect immunofluorescence assay, and flow cytometry for serological diagnosis of tularemia. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 1008-15.
29. Bevanger L, Maeland JA, Naess AI. Agglutinins and antibodies to *Francisella tularensis* outer membrane antigens in the early diagnosis of disease during an outbreak of tularemia. J Clin Microbiol 1988; 26: 433-7.
30. Schmitt P, Splettstosser W, Porsch-Ozcurumez M, et al. A novel screening ELISA and a confirmatory Western blot useful for diagnosis and epidemiological studies of tularemia. Epidemiol Infect 2005; 133: 759-66.
31. Bevanger L, Maeland JA, Kvan AI. Comparative analysis of antibodies to *Francisella tularensis* antigens during the acute phase of tularemia and eight years later. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1: 238-40.
32. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Bursa'daki tularemi epidemisinin özellikleri. İnfeksiyon Derg 1990; 4: 9-15.



33. Dedeoğlu Kılınc G, Gürcan Ş, Eskiocak M, Kılıç H, Kunduraçlar H. Investigation of tularemia seroprevalence in the rural area of Thrace region in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 411-8.
34. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 976-80.
35. Celebi G, Baruonu F, Ayoglu F, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 229-34.
36. 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, Kyrgy Republic. Program and Abstracts Book, p: 80.
37. Karabay O, Yılmaz F, Gurcan S, et al. Medical image. Tularaemic cervical lymphadenopathy. *N Z Med J* 2007; 120: U2403.
38. Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Vet Res* 2005; 36: 455-67.
39. Christova I, Velinov T, Kantardjiev T, et al. Tularaemia outbreak in Bulgaria. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 785-9.
40. Ohara Y, Sato T, Homma M. Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 13: 185-9.
41. Tularemia-Russia (European). ProMED-mail, 20050831.2577, 31 August 2005. <http://www.promedmail.org/pls/promed>
42. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 69-73.
43. Gutierrez MP, Bratos MA, Garrote JI, et al. Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y Leon (Spain) prior to 1997. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 165-9.
44. Plevnelioğlu KH. Memleketimizde tularemi. *Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı Derg* 1936; 6: 119-35.
45. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Gedikoğlu S ve ark. Bursa'da tularemi epidemisi. *İnfeksiyon Derg* 1989; 3: 149-56.
46. Erbay A, Dokuzoğuz B, Baykam N ve ark. Ankara yöresinde tularemi. *İnfeksiyon Derg* 2000; 14: 453-8.
47. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 51-2.
48. Gedikoğlu S. Bakteriyel Zoonozlar: Tularemi. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın. Kongre Kitabı, s: 123-4. 2004. 19-9-2004.
49. Hatipoğlu CA, Bayız U, Fırat SK, et al. Case report: a case of tularemia with delayed diagnosis. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 89-94.
50. Senol M, Ozcan A, Karıncaoglu Y, et al. Tularemia: a case transmitted from a sheep. *Cutis* 1999; 63: 49-51.
51. Şencan İ, Kaya D, Öksüz Ş. Salmonelloz ön tanısı ile izlenen bir tifoidal tularemi olgusu. *Klinik Derg* 2000; 13: 113-6.
52. Arikan OK, Koc C, Bozdoğan O. Tularemia presenting as tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 298-300.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların (Grup C) İllere Göre Dağılımı, Türkiye, 2005. <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/temel2005/tablo-64devam3.htm>. 2006.
54. Gürcan Ş, Eskiocak M, Varol G, et al. Re-emerging tularemia In European part of Turkey after 60 years. FEMS Symposium on Vector Borne Emerging and Re-emerging Pathogens and Their Infections. June 4-6, 2005, Istanbul, Turkey. Abstract Book, p: 36.

55. Öz TV. Dr. Talat Vasfi Özel'in 1937 yılı yazında Trakya'da Tüla remi tetkikatı. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1938; 1: 1-30.
56. Gotschlich E, Golem SB, Berkin T. Virüsiyeti azaltılmış tularemi bakterisi ile laboratuvar hayvanları üzerinde muafiyet tecrübeleri. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1940; 2: 133-43.
57. Tokgöz SK, Golem SB. Tularemid e laboratuvar araştırmaları. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1938; 1: 137-53.
58. Gotschlich E, Golem SB. Virülansı azalmış hayattar tularemi suşları ile muafiyet tecrübeleri. Turk Hij Tecr Biyol Derg 1938; 1: 157.
59. Grunow R, Splettstoesser W, McDonald S, et al. Detection of *Francisella tularensis* in biological specimens using a capture enzyme-linked immunosorbent assay, an immunochromatographic handheld assay, and a PCR. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 86-90.