



Tularemi: Tedavi Gecikmesi Nelere Neden Olur?

Tularemia: What Happens if Treatment is Delayed?

Şükrü DİRİK^(ID), Cansu TOL^(ID), Meltem TAŞBAKAN^(ID), Hüsnü PULLUKÇU^(ID)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Dirik Ş, Tol C, Taşbakan M, Pullukçu H. Tularemi: Tedavi gecikmesi nelere neden olur? FLORA 2024;29(2):307-312.

ÖZ

Tularemi insanlara artropod ısırıkları, infekte hayvanlarla direkt temas, hayvan leşleri veya hayvan atıklarıyla kontamine olan su ve gıdalarla bulaşabilen zoonotik bir hastalıktır. Farklı klinik seyirleri olan bu hastalık ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Tanısında anamnez önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların tonsillofarenjit kliniğiyle başvurmaları tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Antibiyoterapi başlanması geciktiği takdirde, klinik seyir doğrudan etkilenmekte ve komplikasyon gelişme oranı belirgin artmaktadır. Bu çalışmada, ilk olarak streptokoksik tonsillofarenjit ön tanısı alan, çoklu antibiyotik kullanımı olan, uygun antibiyoterapi alması geciken ve bu nedenle tedavi süresi uzayıp çeşitli komplikasyonlar gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Süpürasyon; Tonsillofarenjit; Tularemi; Zoonotik hastalık

ABSTRACT

Tularemia: What Happens if Treatment is Delayed?

Şükrü DİRİK, Cansu TOL, Meltem TAŞBAKAN, Hüsnü PULLUKÇU

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

Tularemia is a zoonotic disease transmitted to humans through arthropod bites, direct contact with infected animals, or consumption of water and food contaminated with animal carcasses or waste. This disease presents with various clinical courses and is endemic in our country. Anamnesis has an important role in diagnosis. Patients presenting with tonsillopharyngitis may cause a delay in diagnosis. If the initiation of antibiotic therapy is delayed, the clinical course is directly affected and the complication rate increases significantly. In this article, we present a case initially diagnosed with streptococcal tonsillopharyngitis, who underwent treatment with multiple antibiotics. Due to the delayed initiation of appropriate antibiotic therapy, the treatment duration was prolonged, leading to the development of various complications.

Key Words: Suppuration; Tonsillopharyngitis; Tularemia; Zoonotic disease

Geliş Tarihi/Received: 30/01/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 07/03/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



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

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 25.06.2024

GİRİŞ

Tularemide yüksek virülansa sahip, gram-negatif, aerobik kokobasil olan *Francisella tularensis*'in yol açtığı zoonotik bir hastalıktır. *F. tularensis* bilinen en bulaşıcı etkenlerden biri olup sadece 10-25 adet mikroorganizma ile insanlarda enfeksiyona yol açabilmektedir^[1]. İnsanlara bulaş artropod ısırıkları, enfekte hayvanlarla direkt temas, enfekte hayvan dokuları veya sıvılarıyla temas, kontamine su veya besinlerin alınması ya da enfekte aerosollerin inhalasyonu yoluyla olabilmektedir. Doğal konakçılar çoğunlukla tavşan, fare, sincap gibi kemirgen hayvanlardır^[2]. Tularemiye tavşan ateşi, geyik sineği ateşi, pazarcı hastalığı gibi isimler verilmiştir. Ülkemizde çoğu bölgede endemik olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda özellikle Yozgat, Çankırı ve Kütahya'da diğer bölgelere oranla daha yüksek sayıda olgu bildirimi meydana gelmektedir^[3]. Klinik olarak kutanöz ülserasyonlar ve lenfadenopati (LAP) ile seyreden ülseroglandüler hastalık, kutanöz ülser olmadan LAP ile seyreden glandüler hastalık, preauriküler LAP ve konjonktivit ile giden oküloglandüler hastalık, farenjit, stomatit ve servikal LAP'la karakterize orofaringeal hastalık, kusma, karın ağrısı ve ishalin ön planda olduğu gastrointestinal hastalık, pnömoni ve plöritin olduğu respiratuvar hastalık, ateş yüksekliği dışında belirgin klinik bulgu olmadan seyreden tifoid hastalık olmak üzere toplamda yedi tipi mevcuttur^[1]. Hangi klinik tablonun gelişeceğinde bulaş yolu rol oynamaktadır. Ülkemizde en sık görülen form, bakterinin doğrudan orofarenkse teması sonucu gelişen orofaringeal hastalıktır. Bu temas genellikle kontamine su ve gıdaların tüketilmesi yoluyla gerçekleşmektedir^[4]. Son yıllarda ülkemizde görülen olguların çoğu kemirici hayvan atıkları ile kirlenmiş suların tüketilmesiyle gelişmektedir^[5]. İnkübasyon süresi 2-9 gündür. Asemptomatik tablodan sepsis ve ölüme giden bir klinik spektruma yol açabilir. Hastalarda ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü gibi belirtiler başlangıç döneminden itibaren bulunabilir. Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyon olup antibiyotik tedavisine rağmen görülebilir^[4]. Bu çalışmada tanı alması geciken, standart tedaviye cevap vermeyen ve izlemde çeşitli komplikasyonların geliştiği bir tularemide vakası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

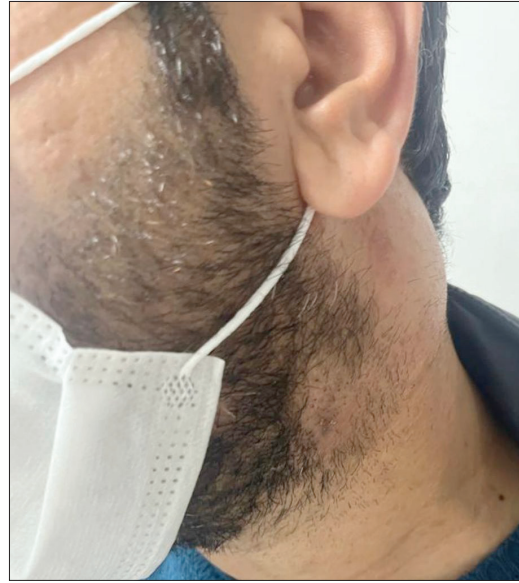
Otuz altı yaşında, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, Bodrum'da yaşayan erkek hasta iki ay önce Yozgat'a seyahat etmiş ve bu sırada 39 °C'ye varan ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı şikayetleri başlamış. Hastaya üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile amoksisilin/klavulanik asit reçete edilmiş. Antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin devam etmesi üzerine başka bir merkeze başvuran hastaya seftriakson ve klaritromisin tedavisi başlanmıştır. Ateş yüksekliği devam eden ek olarak boyunda şişlik gelişen hasta dış merkezde enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Yapılan boyun ultrasonografide sol submandibuler bölgede en büyüğü 26 x 18 mm boyutlarında, kalın korteksli, hiler tarzda vaskülarizasyon gösteren birkaç lenf nodu saptanmıştır. Anamnezi ve mevcut kliniği doğrultusunda tularemide ön tanısı ile hastaneye yatırılı yapılarak intramusküler streptomisin 2 x 1 gr ve peroral doksisisiklin 2 x 100 mg tedavisi başlanmıştır. Antibiyotik tedavisinin dördüncü gününde ateş yanıtı alınmıştır. Halk sağlığı laboratuvarına gönderilen *F. tularensis* mikroaglutinasyon testi tedavisinin altıncı gününde 1/640 pozitif saptanmıştır. Boyun ultrasonografide 38 x 20 mm'lik lenfadenit ile uyumlu bulgular saptanan ve şikayetleri gerileyen hastanın tedavisi 21 güne tamamlanarak taburcu edilmiştir. Bir hafta sonra hastanın boynundaki şişliğinde artış meydana gelmiş, baş dönmesi ve sabahları beyaz köpük şeklinde kusma şikayeti gelişmiştir. Taburculuğundan iki hafta sonra bu şikayetlerle polikliniğimize başvurdu. Anamnezi derinleştirildiğinde tavşan avladığı ve şebeke suyu kullandığı öğrenildi. Taburcu olduktan sonraki dönemde ateş yüksekliği olmadığını belirtti. Sistemik muayenesinde sol servikal gölgede yaklaşık 6 x 5 cm'lik ağrılı LAP dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı (Şekil 1). CRP= 4.58 mg/L (n= 5 mg/L), sedimentasyon= 96 mm/saat, lökosit= 9730/µL (nötrofil= %70.5) saptandı. Hasta tularemide tanısıyla servise yatırıldı ve intravenöz gentamisin 1 x 160 mg ve peroral doksisisiklin 2 x 100 mg tedavisi başlandı.

Yapılan boyun ultrasonografide 6 x 4.5 cm boyutunda, düzensiz konturlu, çevre dokularla sınırı belirlenemeyen solid kitle ve lateral komşulukta kalın korteksli hiperplazik lenf nodları



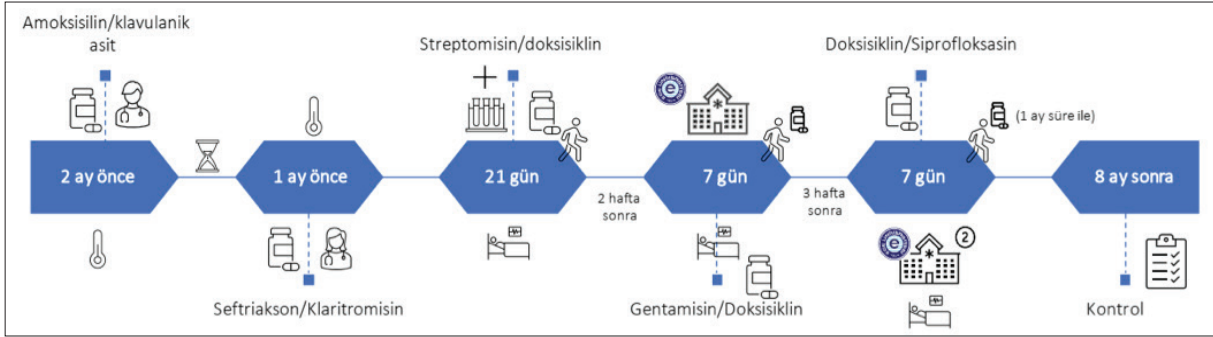
Şekil 1. Hastanın ilk yatışı sırasında boynundaki şişliğin görüntüsü.

saptandı. Toksoplazma, HIV ve brusella serolojileri negatif sonuçlandı. Kulak burun boğaz hekimi tarafından ponksiyon yapılarak bakteriyoloji, patoloji ve mikobakteriyolojiye örnek gönderildi. Anatomik lokalizasyon nedeniyle apse tamamen drene edilemedi. Baş dönmesi ve kusma şikayetleri streptomisin yan etkisi olarak değerlendirildi. Tekrardan halk sağlığı laboratuvarına tularemi için seroloji örneği gönderildi. Servikal bölgedeki apse izleminin yedinci gününde spontan drene oldu. Apsenin bakteriyoloji kültüründe üreme olmadı. *F. tularensis* mikroaglutinasyon testi 1/1260 pozitif sonuçlandı. Mikobakteriyolojiye gönderilen örneğe asidorezistan boyama yapıldı ve asidorezistan basil (ARB) görülmedi. İnterferon gama salınım testi (IGRA) negatif saptandı. Çekilen akciğer grafisinde tüberküloz ile uyumlu lezyon görülmedi. Patoloji örneğinde nekrotik ve debrili zeminde polimorf nüveli lökosit popülasyonu varlığı izlendi ve bulgular süpüratif yangı ile uyumlu bulundu, tüberküloz lehine bulgu saptanmadı. Daha önce kombine tedavi öyküsü olan ve genel durumda düzelme sağlanamayan hastanın antibiyoterapisinin dört



Şekil 2. Hastanın ikinci yatışı sırasında boynundaki şişliğin görüntüsü.

haftaya tamamlanması planlanarak intramusküler gentamisin 1 x 160 mg ve peroral doksisisiklin 2 x 100 mg tedavisiyle taburcu edildi. Tedavisinin dördüncü haftasını dolduran hasta boynunda geçmeyen ve yer değiştiren şişlik nedeniyle tarafımıza tekrar başvurdu (Şekil 2). CRP= 9.94 mg/L (n= 5 mg/L), sedimentasyon= 54 mm/saat, lökosit= 8310/μL (nötrofil= %57.5) saptandı. Kliniğimize ikinci kez yatırılan hastanın boyun ultrasonografisinde sol submandibuler bölgede multipl LAP ve kapsüle olmamış yoğun içerikli sıvılar izlendi. Tedavisi peroral doksisisiklin 2 x 100 mg ve peroral siprofloksasin 2 x 750 mg olarak düzenlendi. KBB tarafından tekrar ponksiyon yapılarak alınan örnekler bakteriyoloji, mikoloji ve mikobakteriyolojiye gönderildi. Bakteriyolojiye gönderilen kültürde üreme saptanmadı. İlk yatışı sırasında ponksiyon sıvısından mikobakteriyolojiye gönderilen kültürde üreme saptanmadığı görüldü. Hasta bir haftalık servis izleminin ardından peroral doksisisiklin 2 x 100 mg ve peroral siprofloksasin 2 x 750 mg reçete edilerek taburcu edildi. Bir ay süreyle tedavisini almasının ardından poliklinik kontrolü planlandı. Bir ay sonra kliniğinde düzelme saptanan, CRP ve sedimentasyon değerlerinde gerileme meydana gelen hastanın tedavisi sonlandırıldı. Sekiz aydır takibi yapılan hastanın herhangi bir şikayeti bulunmamaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Olgunun klinik seyrini gösteren zaman çizelgesi.

TARTIŞMA

Tularemide tanısında hastanın yaşadığı yer, seyahat öyküsü, kemirici hayvan teması ve avcılıkla uğraşması gibi faktörlerin sorgulanmasını içeren ayrıntılı anamnez almak son derece önemlidir. Hastamızın yakın zamanda seyahat öyküsünün olması ve avcılıkla uğraşması tanıda yol göstermiştir. Hızlı tanı ve doğru tedavi hastalığın seyrini belirlemede ve komplikasyonları önlemede en etkili unsurlardır. Olguların boğaz ağrısı ve ateş yüksekliği kliniğiyle başvurması streptokoksik tonsillofarenjit ön tanısıyla antibiyotik reçete edilmesine ve tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Nitekim hastamızın da hastalığının ilk döneminde yanlış tanı alması tedavisinde gecikmeye yol açmıştır. Hastalığın ilk haftasında uygun antibiyotik tedavisi verildiği takdirde lenf nodlarındaki şişliklerin tamamına yakını gerilemektedir. Uygun tedavi alan olgularda da lenf nodunda spontan süpürasyon gelişebilmekle birlikte tedaviye iki haftadan geç başlanması yaklaşık %40 oranında lenf nodu süpürasyonuna neden olmaktadır^[2]. Hastamızda da spontan lenf nodu süpürasyonu meydana gelmiştir. Hastalarda süpürasyon meydana gelmezse lenfadenopatilerin tamamen gerilemesi yaklaşık üç yıla kadar sürebilmektedir. Lenf nodu süpürasyonu dışında menenjit, endokardit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlar da meydana gelebilir. Menenjit oldukça nadir ortaya çıkan bir komplikasyon olup doğru tedavi verilmediği takdirde yüksek oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Seftriakson, ampicilin, vankomisin gibi menenjit tedavisinde ampirik olarak verilen ajanların hiçbiri tularemide etkili değildir^[6]. Rombensefalit, serebral mikroadpseler ve santral sinir sistemi vaskülitide literatürde

bildirilen komplikasyonlar arasındadır^[7]. Endokardit de nadir görülmekte olan bir komplikasyon olup menenjitte olduğu gibi ampirik tedavide kullanılan ajanlar tularemide tedavisinde etkili değildir. Tulareminin endemik olarak görüldüğü bölgelerde kültür negatif endokarditler de klinisyenlerin aklına gelmelidir. Endokarditte çoğu zaman cerrahi gerekmekte olup yüksek hemodinamik instabilite riski varsa cerrahi tedavi düşünülebilir^[7]. Pnömoni direkt olarak tulareminin bir kliniği olarak veya başta ülseroglandüler ve tifoid form olmak üzere bazı formların bir komplikasyonu olarak gelişebilir^[8]. Nadir görülen bir tip olan oküloglandüler tipte ise kornea ülserasyonu ve perforasyon oluşabilir^[9]. Tularemiden şüphelenildiğinde uygun antibiyoterapinin en kısa sürede başlanması morbiditede belirgin miktarda azalmaya neden olur^[10]. Tedavide aminoglikozidler, tetrasiklinler, florokinolonlar ve kloramfenikol kullanılabilir. Klinik olarak ağır hastalık tablolarında hastanede yatırılıp streptomisin veya gentamisin tedavisi önerilmekte olup daha hafif olgularda florokinolonlar ve doksisisiklin önerilen tedaviler arasında yer almaktadır^[2]. Streptomisin ile gentamisin, tetrasiklin ve kloramfenikol gibi ilaçların karşılaştırıldığı yayınlarda streptomisin verilen hastalarda hem klinik başarı oranının daha yüksek olması hem de relaps oranının daha düşük olması nedeniyle streptomisin tedavide ilk tercih olarak önerilmektedir^[11]. Siprofloksasin ile diğer tedavi seçeneklerini karşılaştıran çalışmalarda ise siprofloksasinin tedavi başarı oranlarının streptomisine eş değer, doksisisiklinde ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında vaka sayıları çok yüksek olmasa da moksifloksasinin orofarengeal tularemide başarılı bir seçenek olabileceği belirtilmiştir^[12-14]. Pnömoni veya sep-

sis gibi ciddi durumlarda tedavi rejimine mutlaka aminoglikozidlerin eklenmesi önerilmektedir. Doksisiklin tedavide tercih edilen bir ilaç olmakla birlikte, tedavinin 21 güne kadar uzayabilmesi ve nüks oranını artırması kullanımını kısıtlayan faktörlerdir^[15]. Yapılan çalışmalar tedavi başarısını etkileyen ana faktörün seçilen antibiyotik rejimi değil, etkenle infekte olduktan sonra tedavi başlanana kadar geçen süre olduğunu göstermektedir^[16]. Tularemi tedavisinde antibiyotik direnci önde gelen bir sorun olmamakla birlikte literatürde kinolon direnci bildiren makaleler mevcuttur^[17]. Hastamıza ilk olarak streptomisin ve doksisiklin, şikayetlerinin nüksmesi üzerine gentamisin ve doksisiklin başlanmış, özellikle boyundaki şişlik şikayeti geçmeyen hastaya son olarak doksisiklin ve siprofloksasin tedavisi verilmiş ve klinik iyileşme sağlanmıştır. Klinik iyileşme sağlanamayan, boyunda koleksiyonu gerilemeyen hastaya tulareminin önerilen tedavi süresinden daha uzun bir tedavi uygulanmıştır. Tularemi tedavisinde farklı ilaçları ve kombine tedavileri değerlendiren prospektif klinik çalışmalar yeterli oranda bulunmamaktadır. Literatürde streptomisin ile tetrasiklin veya kinolonun kombinasyonunu öneren yayınlar mevcuttur^[5]. Tarafımıza ilk başvurusu sırasında örnekleme amacıyla ponksiyon yapılan ve sonrasında koleksiyonu sebat edip en son düzenlenen doksisiklin ve siprofloksasin tedavisiyle yanıt alınan hastada sekonder bakteriyel infeksiyon ihtimali de düşünülmüştür fakat bakteriyolojik kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Hastalara uygun antibiyoterapi başlandığı zaman mortalite oldukça nadir olarak görülmektedir. Mortalite özellikle şiddetli kliniğe sahip olan ve uygun tedavi almayan hastalarda meydana gelmektedir. Hastalıktan korunmak için alınabilecek önlemler arasında kene ısırıklarını önlemek amacıyla vücuttaki açık yerleri kapatan kıyafetler tercih etmek, hasta veya ölü tavşan ve kemirgenler ile temasın engellenmesi, avcılıkla uğraşanların av etine dokunurken eldiven gibi bariyer önlemleri kullanması ve etin iyice pisirilmesi yer almaktadır^[9]. Temas sonrası profilakside doksisiklin veya siprofloksasin kullanılabilir.

Sonuç olarak günlük hekimlik pratiğinde hastalar ateş yüksekliği, tonsillerde hiperemi, eksuda veya membranöz görünüm ve servikal lenfadenopati ile başvurduğunda, özellikle beta-laktam antibiyotiklere tedavi yanıtı da mevcut değilse olası tularemi tanısı açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi başlanana kadar geçen süre hastalığın kliniğinin süresine ve şiddetine yön vermektedir. Klinik seyirde özellikle ilk haftada tedaviye başlanması kritik olup, ilk iki haftada tedaviye başlanmayan olgularda komplikasyon gelişme oranı belirgin artmaktadır. Komplikasyon geliştiği takdirde hasta kulak burun boğaz hastalıkları, göz hastalıkları, nöroloji ve kardiyoloji gibi branşlar ile multidisipliner bir şekilde yönetilmelidir. Hekimler tularemiye ayırıcı tanıda mutlaka akıllarına getirmeli ve anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle araştırmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: ŞD, HP

Veri Sağlama: ŞD, MT

Yazım: ŞD, CT

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MT, HP

Onaylama: MT, HP

KAYNAKLAR

1. Snowden J, Simonsen KA. Tularemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430905/> (Erişim tarihi: 28.01.2024).
2. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on tularaemia [Internet]. World Health Organization; 2007. Erişim adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/43793> (Erişim tarihi: 28.01.2024).
3. Üskül H, Dalgıç N, Aksoy Ş, Doğan D, Kafadar İ, Özkaya F. A disease to remember in differential diagnosis of granulomatous lymphadenitis: Tularemia. *J Pediatr In* 2015;9:81-4. <https://doi.org/10.5152/ced.2013.1520>
4. Willke A. Tularemi. *ANKEM Derg* 2006;20:222-6.
5. Helvacı S, Gedikoğlu S, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000;16:271-6. <https://doi.org/10.1023/A:1007610724801>
6. Venkatesan S, Johnston C, Mehrizi MZ. A rare case of tularemic meningitis in the United States from aerosolized Francisella tularensis. *J Am Coll Emerg Physicians* 2020;1:238-41. <https://doi.org/10.1002/emp2.12037>

7. Maurin M, Pond rand L, Hennebique A, Pelloux I, Boisset S, Caspar Y. Tularemia treatment: Experimental and clinical data. *Front Microbiol* 2024;14:1348323. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1348323>
8. Auwaerter PG, Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia), in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier 2020;2595-601.
9. ClinicalKey. *Francisella tularensis* (Tularemia). Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323482554002277> (Erişim tarihi: 28.01.2024).
10. Wawszczak M, Banaszczak B, Rastawicki W. Tularemia - a diagnostic challenge. *Ann Agric Environ Med* 2022;29:12-21. <https://doi.org/10.26444/aaem/139242>
11. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994;19:42-7. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.1.42>
12. P rez-Castrill n JL, Bachiller-Luque P, Mart n-Luquero M, Mena-Mart n FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: Clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis* 2001;33:573-6. <https://doi.org/10.1086/322601>
13. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: The role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116:66-73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00901.x>
14. Binay UD, Barkay O, Karake ili F. Tularemia in the differential diagnosis of lymphadenitis: A retrospective analysis of 16 cases. *Cureus* 15:e38920.
15. Red Book (2021): Report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. American Academy of Pediatrics 2021. Erişim adresi: <https://publications.aap.org/aapbooks/book/663/Red-Book-2021-Report-of-the-Committee-on> (Erişim tarihi: 28.01.2024).
16.  elebi G, Baru n  F, Ayo lu F,  ınar F, Karadenizli A, U ur MB, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: Epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:229-34. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2006.229>
17. Siebert C, Lindgren H, Ferr  S, Villers C, Boisset S, Perard J, et al. *Francisella tularensis*: FupA mutation contributes to fluoroquinolone resistance by increasing vesicle secretion and biofilm formation. *Emerg Microbes Infect* 2019;8:808-22. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1615848>

Yazıřma Adresi/Address for Correspondence

Dr. S kr  D R K

Ege  niversitesi Tıp Fak ltesi,
 nfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 zmir, T rkiye

E-posta: sukru.dirik@gmail.com