



TICK BORNE TULAREMIA KENE KAYNAKLI TULAREMİ

Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU ¹, Sevil ALKAN ², Fatma Yekta URKMEZ ³

¹ MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Manisa City Hospital, Manisa / TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0001-9036-0269

² Ass Prof MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale / TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0003-1944-2477

³ MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital, Kırıkkale / TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0002-5438-4623

Corresponding Author:

MD. Mustafa Serhat Şahinoğlu,

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Manisa City Hospital, Manisa / TÜRKİYE,

e-mail: drserhatsahinoglu@gmail.com , **Phone:** +90 506 832 8995



Abstract

Tularemia is a bacterial zoonotic disease that occasionally causes epidemics in our country. This disease is transmitted by contact with infected animals, consumption of contaminated water and food. However, tick-borne transmission has also been reported. However, the literature on this subject is controversial. In this review study, it was aimed to review the subject of tick-borne tularemia in the light of the literature.

Keywords: *Francisella tularensis, tick, tularemia.*

Özet

Tularemi ülkemizde de zaman zaman salgınlar yapan bakteriyal zoonotik bir hastalıktır. Bu hastalık özellikle enfekte hayvanlara temas, kontamine su ve gıdaların tüketilmesi ile bulaşır. Ancak kene kaynaklı bulaş da bildirilmiştir. Ancak bu konuda literatür bilgisi tartışmalıdır. Bu derleme çalışmasında kene kaynaklı tularemi konusunun literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: *Francisella tularensis, kene, tularemi.*

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Francisella tularensis, tularemi enfeksiyonuna neden olan zoonotik bir bakteridir. Yaban hayatı hayvanları ve kemirgenleri sayarak omurgasızları ve omurgalıları kolonize eder (1).

Bu bakteri, sistein ve sistin ile desteklenmiş/zenginleştirilmiş besiyerinde aerobik olarak büyüyen, pleomorfik, gram-negatif bir kokoid çubuktur. Hareketsizdir ve şeffaf, mukoid ve kolayca emülsifiye olmuş kolonilerle yavaş büyür (2-4 gün). Bakteri zayıf bir şekilde katalaz pozitif ve oksidaz negatiftir (2,3). Tularemi, glandüler, ülseroglandüler, okuloglandüler, orofaringeal, solunum ve tifo formları gibi çeşitli klinik formlara yol açar. Hastalık, kültür, seroloji veya moleküler yöntemler kullanılarak teşhis edilir. Tularemi tedavisinde kinolonlar, tetrasiklinler veya aminoglikozidler sıklıkla kullanılmaktadır (4).

Son zamanlarda, dünya çapında birçok ülkede insan tularemi vakalarının sayısında bir artış fark edilmiştir. Çoğunlukla Kuzey Amerika, birkaç İskandinav ülkesi ve bazı Asya ülkelerinden bildirilmiştir (4-7). İnsanlara enfekte hayvanlarla temas, kontamine aerosollerin inhalasyonu, kontamine yiyecek/ suların tüketilmesi ve vektörlerin (sivrisinekler, at sinekleri, geyik sinekleri ve keneler gibi) yoluyla bulaşabilir (4,5).

Diğerlerinin yanı sıra kemirgenler, Avrupa kahverengi tavşanı (*Lepus europaeus*) ve diğer tavşanlar bu bakteri için bir rezervuar oluşturur. Etken madde 100 yıldır bilinmesine rağmen, enzootik döngüleri hakkındaki bilgiler hala yetersizdir. Keneler ve sivrisineklerin vektör ve rezervuar olarak önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (6,7). Bu derleme çalışmasında kene kaynaklı tularemi konusunun literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

Tularemi hastalığı ve *Francisella tularensis*

Tularemi, Pahvant Vadisi vebası, tavşan ateşi, geyik sineği ateşi ve Ohara ateşi olarak da bilinir. Tularemiye neden olan organizma insandan ve memeliler, kuşlar, balıklar, amfibiler, eklem bacaklılar ve protozoa dahil çok çeşitli hayvan türlerinden izole edilmiştir. Ayrıca, mikroorganizmanın varlığı herhangi bir hastalık semptomu olmayan hayvanlardan rapor edildiğinden, bu bakterinin izolasyonunun enfeksiyon olmadan kolonizasyonu temsil edebileceği de ortaya çıkmıştır. *F. tularensis*, taksonomik olarak *tularensis* (A tipi olarak da bilinir), *holarctica* (B tipi olarak da bilinir), *mediasiatica* ve *novicida* dahil olmak üzere birkaç alt türe ayrılmıştır. Cottontail tavşanları (*Sylvilagus* spp.) ve keneler A tipinin ana rezervuarlarıdır (4,8). Öte yandan, suda yaşayan kemirgenlerin (miskratlar ve kunduzların) B tipini yaydığına inanılmaktadır. A tipi suşların karasal döngüsü ve B tipi suşların su döngüsü ABD'de tanımlanmıştır, ancak halen tartışılmaktadır (9). İnsan vakalarında, tip A, tip B'den daha öldürücü sonuçlara sahiptir (10,11). Tulareminin klinik sunumu, edinim yoluna bağlıdır. Ayrıca

F. tularensis suşunun virülansı ve konağın bağışıklık durumu ile ilişkilidir. Göze çarpacak şekilde genişlemiş hassas lenf nodu, bu bakteri deri veya oral mukoza yoluyla alındığında ortaya çıkar (11). Tulareminin insanlarda ülseroglandüler, glandüler, pnömonik, orofaringeal, okuloglandüler ve sistemik (tifo, bağırsak) dahil olmak üzere çeşitli klinik biçimleri vardır. Ülseroglandüler formda, lokal bir deri lezyonu genellikle giriş yolu olarak kabul edilir (çizik, kesik, böcek ısırığı) ve hastalık, ülser olabilen ve süpürasyon yapabilen bölgesel lenf düğümünün şişmesine kadar ilerler. Bu hastalığın glandüler formu ülser glandüler formuna benzer, ancak bu vakalarda primer deri lezyonu saptanmaz (2-4,12). Pnömonik form, F. tularensis'in solunmasından kaynaklanır ve bir veya her iki akciğeri etkiler. F. tularensis'in solunması, öncelikle derin mediastinal lenfadenopati ile ilişkili olabilen pnömoni ile sonuçlanır (12,13). Tulareminin orofaringeal formu, kontamine yiyecek veya suyun yutulması ile bağlantılıdır. Tulareminin septik veya tifo gibi diğer klinik sunumları Avrupa'da nadirdir (2-4,12).

Epidemiyolojisi

Tularemi, kuzey yarım küredeki çoğu ülkede ve en sık olarak İskandinav ülkeleri, kuzey Amerika, Japonya ve Rusya'da bildirilmiştir. İnsidans özellikle Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksektir. Ayrıca tularemi son zamanlarda Yugoslavya, İspanya, Kosova ve İsviçre'den bildirilmiştir (5,14). Türkiye'den de farklı bölgelerden tularemi olguları bildirilmiştir (15-19). Nispeten yüksek hastalık insidansına sahip ülkelerde, coğrafi dağılım eşit değildir. Salgınların coğrafi olarak kısıtlanmasının altında yatan nedenler bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu muhtemelen bakterinin küresel yayılmasından ziyade artan farkındalık ve gelişmiş teşhisten kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, tulareminin daha önce düşünülenenden daha yaygın olduğu düşünülmektedir (5,14,15,20).

Kene kaynaklı tularemi konusunda literatürün gözden geçirilmesi

Kene kaynaklı tularemi ilk olarak 1923'te Idaho'daki doktorlar tarafından bir kene ısırmasına yanıt olarak lenf düğümlerinin büyüdüğü fark edilmesi sonrası bildirilmiştir (21). F. tularensis ilk olarak 1924 yılında Montana'da Dermacentor andersoni üzerinde çalışan Parker tarafından kenelerden izole edilmiştir (22). Tulareminin vektör kaynaklı bulaşmasının artık kuzey yarımkürede, farklı coğrafi bölgelerde değişen derecelerde sıklıkta meydana geldiği bilinmektedir. Enfekte bir vektörün ısırığından ülseroglandüler ve glandüler olmak üzere iki ana hastalık belirtisi ortaya çıkabilir (23). Eklembacaklı ısırığıyla ilişkili en yaygın form olan ülseroglandüler tularemi, kene ısırığı bölgesinde bir ülser ve bölgesel lenf düğümlerinin büyümesi ile karakterizedir. Glandüler tularemi, tanımlanabilir bir deri ülseri olmayan bölgesel adenopati ile karakterizedir. Her iki form da uygun antibiyotiklerle tedavi edilmezse, süpürasyon ve deri döküntüleri ve daha az sıklıkla pnömoni ve menenjit dahil olmak üzere ikincil komplikasyonlar ortaya çıkabilir (24).

Tulareminin olası artropod vektörlerinin tanımlanmasına yönelik araştırmaların çoğu, ixodid kenelere ve sivrisineklerle odaklanmıştır, ancak çok az çalışma, Avrupa'daki farklı potansiyel artropod vektörlerinin doğal popülasyonları boyunca F. tularensis subsp holarctica'nın yaygınlığını araştırmıştır.

Avrupa çalışmaları, tulareminin belirli yönlerini veya sınırlı coğrafi bölgelerdeki sunumlarını tanımlamıştır, ancak bugüne kadar, Avrupa'da bu hastalık hakkında bilinen tüm konakçı türleri ve vektörleri kapsayan mevcut bilgilere kapsamlı bir genel bakış bulunmamaktadır (25,26). Kene kaynaklı bulaşma genellikle sporadik vakalarla sonuçlanır, ancak ara sıra salgınlar bildirilmiştir. Geyik sinekleri, at sinekleri ve sivrisineklerin aksine, keneler, *F. tularensis*'i sadece hayvanlar ve insanlar arasında ısırma yoluyla bulaştıramayan, aynı zamanda organizmayı doğada uzun süreler boyunca sürdürebilen önemli biyolojik vektörler olarak kabul edilir (24).

Tularemi, Almanya'da nadir görülen zoonotik bir hastalıktır. *F. tularensis* daha önce güney Almanya'daki kenelerden izole edilmiş olup, bu durum kenelerin (*Ixodes ricinus*) tularemi bulaşmasındaki önemini vurgulamaktadır, ancak bu bölgeden tulareminin kene kaynaklı bulaşmalarına ilişkin tek vakalar veya küçük vaka serileri içeren sadece birkaç rapor bulunmaktadır (7,25,26). Tabanidler ve sivrisineklerin yanı sıra, sert keneler de *F. tularensis* için önemli vektörler ve potansiyel rezervuarlar olarak tanımlanmıştır (25). Borde ve ark. (7) 2010'dan 2016'ya kadar güneybatı Almanya- Baden-Württemberg'de teşhis edilen hayvanlarla ilişkili olmayan beş tularemi vakası bildirmiştir. Bu çalışma Almanya'da tulareminin kene yoluyla bulaşması ve filogenetik çeşitlilik ile ilgili önceki bulguları pekiştirmektedir (27,28).

Gehring ve ark. (28) Almanya'nın bu güneybatı kesiminde (Baden-Württemberg federal eyaletinde) insanlarda ve vahşi yaşamda bildirilen *F. tularensis* enfeksiyonlarında bildirilen artışa kenelerin dahil olup olmadığını belirlemek için, iki farklı yerden 916 *I. ricinus* ve 211 yetişkin *Dermacentor marginatus* ve *D. reticulatus* keneleri toplamıştır. *F. tularensis*'in varlığı için tarama, 16S rRNA geninin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile gerçekleştirilmiştir. 95 *I. ricinus* kene havuzundan 8'inde (%8,4) PCR pozitifliği saptanmıştır. 30-bp silme PCR ise *F. tularensis* spp. *holarctica*'nın mevcut olduğunu doğrulamıştır. FtM24 VNTR analizi, bunların *F. tularensis holarctica*'nın Fransız-İberya alt klon grubuna ait olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma, *I. ricinus* kenelerinin Almanya'da *F. tularensis*'in vektörleri ve/veya rezervuarları olarak hizmet edebileceğini göstermekte ve Baden-Württemberg eyaletinin tulareminin gelişmekte olan endemik odağını temsil ettiği hipotezini desteklemektedir (28).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son 13 yılda 600.000'den fazla vektör kaynaklı hastalık vakası bildirilmiştir ve bunların dörtte üçünden fazlası kene kaynaklı hastalıklardı (29). Lyme hastalığı ABD'deki kene kaynaklı hastalık vakalarının çoğunu oluştursa da tularemi vakaları son on yılda artmaktadır ve yılda 220'den fazla vaka rapor edilmektedir. Bununla birlikte, *Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığına neden olan ajan) ve *F. tularensis* karşılaştırıldığında, düşük enfeksiyöz doz (<10 bakteri), yüksek morbidite ve mortalite oranları ve çoklu kene vektörleri tarafından tulareminin potansiyel bulaşma oranı artmıştır (30,31). Bu endişelere rağmen, *F. tularensis*'in keneler tarafından nasıl edinildiği, kenelerde nasıl kaldığı veya bulaştığı hakkında çok az şey bilinmektedir. Ayrıca, *F. tularensis*'in insanlara bulaşmasında bir veya daha fazla kene vektörünün rolü önemli bir soru olmaya

devam etmektedir (32). ABD’de yapılan çalışmalarda *Dermacentor andersoni*, köpek keneleri (*Dermacentor variabilis*) ve *Amblyomma americanum* cinsi kenelerde *F. tularensis*'in tespit edildiği ve insanlara bu etkenin bulaşında rol oynadığı bildirilmiştir (24). *F. tularensis*'in sert kenelerde lokalizasyonu, hemolenfin yanı sıra bağırsaktaki mikroorganizmayı tanımlamıştır. Petrov, *F. tularensis*'in bağırsak yoluyla *Dermacentor marginatus* türünün hemolimf ve tükürük bezlerine girdiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, insan ısırın kenelerin tükürük bezlerinde *F. tularensis* enfeksiyonu belgelenememiştir (33).

Tularemi gibi kene kaynaklı hastalıkların kontrol edilmesi, aşilar olmadığı için zor olmuştur (34). Ek olarak, kenelerin coğrafi aralığının genişlemesi ve keneleri destekleyen yaban hayatı popülasyonlarındaki artış raporları, kene kaynaklı hastalık kontrol çabalarını daha da karmaşık hale getirmiştir (32).

Ayrıca, iklimsel ve çevresel değişikliklerin, artan kene popülasyonunun, birçok virus ve bakteri bulaşmış kenelerin göçmen kuşlar aracılığıyla taşınması, kene kaynaklı hastalıkların görülme sıklığında artışta rol oynadığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (35,36). Tularemi vakalarının da bu bağlamda artması mümkün görünmektedir.

Markowitz ve ark. (37) 1 Haziran ve 15 Temmuz 1984 arasında, Güney Dakota'daki Aşağı Brule ve Crow Creek Kızılderili yerleşim yerlerinde glandüler tularemili yirmi kişiden oluşan bir salgın bildirmiştir. Bu çalışmada hastaların ortanca yaşı 6 idi (2-20 yıl). Bu hastalarda ateş, baş ağrısı ve lenfadenopatiden oluşan hafif bir klinik tablo bildirmiştir. Lenfadenopatilerin tümü baş ve boyun bölgesindeydi. Vektör olarak *Dermacentor variabilis* keneleri saptanmıştı. Hafif klinik hastalık etkenin *F. tularensis*, tip B olduğunu düşündürse de, *F. tularensis*'in hem tip A hem de tip B suşları bölgedeki köpeklerden toplanan kenelerden izole edilmişti. Bu salgın, bunun hafif bir hastalık olabileceğini ve hem A tipi hem de B tipi suşların kene kaynaklı olabileceğini ve aynı ekosistemde bir arada bulunabileceğini göstermektedir (37).

Sert kenelerin çoğunun yaşam döngüsünün tamamlanması için iki yıl gerekir ve yumurta, larva, nimf ve yetişkin olmak üzere dört aşamayı içerir. *F. tularensis*'in larvadan erişkine transtadial geçişi, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis* ve *Amblyomma americanum* dahil olmak üzere bir dizi kene türü için laboratuvar koşullarında gösterilmiştir. Yaşam döngüsünün her aşamasında (larva, nimf ve yetişkin), morfogenez veya yumurtlama için bir kan ile beslenme dönemi gereklidir. Sonuç olarak, sert keneler iki yıllık yaşam döngüleri boyunca üç defaya kadar beslenirler ve bu da tek bir kenenin her ısırıkta hastalık bulaştırma olasılığını sağlar. Doğal olarak enfekte bulunan ve insan vakaları açısından önemli kabul edilen ısırın insan keneleri arasında *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis* ve *Amblyomma americanum* bulunur (24).

İsviçre’de yapılan bir çalışmada (37) İsviçre'nin beş bölgesindeki İsviçre Ordusu eğitim alanlarında toplam 6071 *I. ricinus* kene toplanmıştır. Anketin amacı, insan patojenleri *F. tularensis*,

Ehrlichia phagocytophila genogroup üyeleri, Borrelia burgdorferi sensu lato ve Avrupa kene kaynaklı ensefalit virüsü ile enfekte olmuş kenelerin prevalansını değerlendirmektir. Cinsiyete göre gruplandırılmış on keneden oluşan havuzlardan ekstrakte edilen DNA ve RNA üzerinde TaqMan PCR (PE Biosystems, ABD) ve TaqMan RT-PCR (PE Biosystems) analizleri yapıldı. Burada ilk kez kenelerin İsviçre'de %0,12 oranında F. tularensis barındırabileceği gösterilmiştir. Ayrıca sonuçlar, kene kaynaklı patojenler içeren kenelerle kontamine olmuş belirli eğitim alanlarındaki ordu personeli de dahil olmak üzere açık alanlarda çalışan kişilerin kene kaynaklı farklı hastalıklar için risk altında olduğunu ortaya koymaktadır (38).

Macaristan'da tularemi salgınları arası bir dönemde enzootik bir alanda F. tularensis'in ekolojik döngüsüne ilişkin bir yıllık bir çalışma yapılmıştır. Çalışma, hastalık döngüsünün tüm ana bileşenlerinin çoklu örneklemesine dayanıyordu. Avrupa kara tavşanı (Lepus europaeus) popülasyonunda tularemi seroprevalansı, düşük antikor titrelerinde (1/10 ve 1/20) ile %5,1 (10/197) saptamışlardır ve F. tularensis ssp. holarctica dört tavşandan izole edilmiştir. Bitki örtüsünden toplam 1106 I. ricinus ve 476 Haemaphysalis concinna kene toplandı ve 404 I. ricinus, 28 H. concinna kene ve 15 Ctenophthalmus assimilis ve 10 Nosopsyllus fasciatus pire küçük memelilerden tarandı. Bitki örtüsünden toplanan bir H. concinna'da TaqMan polimeraz zincir reaksiyonu ile F. tularensis ssp. holarctica saptanmıştır (2/476). Çevresel su örneklerinde F. tularensis'e özgü DNA saptanmamıştır ve incelenen 100 koyun, 50 inek ve çalışma alanında otlatılan 50 manda seronegatif. Sonuç olarak, salgınlar arası dönemlerde, F. tularensis ssp. holarctica sadece dört Avrupa kahverengi tavşanında ve yalnızca bir artropodda saptanmıştır (39).

F. tularensis'in kene canlılığı üzerindeki etkisi ve F. tularensis'in transovarial olarak bulaşım bulaşmadığına ilişkin çelişkili sonuçlar kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda F. tularensis ile enfeksiyondan sonra kenelerde önemli ölüm oranı kaydedilmiştir, oysa diğer durumlarda ölüm oranı üzerinde herhangi bir etki kaydedilmemiştir (30,40,41).

Ülkemizdeki durum

Yeşilyurt ve ark. (42) 2011 yılında Yozgat ilinden iki kene kaynaklı tularemi olgusu bildirmiştir. Sunulan bu iki olgudan ilki keneyi hasta çıkartmış ve atmıştır. İkinci olgu ise kendisi tarafından çıkartılan keneyi bir kap içerisine alarak saklanmıştır. Bu çıkartılan kene sonrasında dişi Dermacentor spp. olarak tanımlanmıştır. Bu olgu ülkemizde kene kaynaklı tulareminin ilk doğrulanmış verisi olma özelliğindedir (42).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada (43) kene ısırığı ile başvuran hastalarda tularemi seroprevalansı araştırılmıştır. Haziran-Eylül 2011 tarihleri arasında kene ısırığı ile başvuran 134 hastanın 1. ve 28. gün serum örnekleri alınmıştır ve F. tularensis için mikroaglutinasyon testi (MAT) yapılmıştır. Olguların hiçbirinde F. tularensis için anlamlı MAT testi pozitifliği saptanmamıştır (43).

SUMMARY / SONUÇ

Ülkemizden ve Dünya'da kene kaynaklı tularemi konusunda bilimsel veriler sınırlıdır. Özellikle küresel iklim değişikliklerinin bu hastalığın seyrini de değiştirmesi mümkündür. Kene ısırıklarında diğer hastalıklar kadar tularemi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Acknowledgements / Teşekkürler

Funding: None

Conflict of interest: None

References / Referanslar

1. Haulrig MB, Mathiasen G, Nielsen RM, Kromann CB, Krogfelt KA, Wiese L. Two cases of tick-borne transmitted tularemia on Southern Zealand, Denmark. *APMIS*. 2020;128(1):61-64. doi: 10.1111/apm.13008.
2. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol*. 2010;140:332-338.
3. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:631-646.
4. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*. 2021;66(1):1-14. doi: 10.1007/s12223-020-00827-z.
5. Harik NS. Tularemia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Ann*. 2013;42:288-292.
6. Tomaso H, Otto P, Peters M, Süß J, Karger A, Schamoni H, et al. Francisella tularensis and other bacteria in hares and ticks in North Rhine-Westphalia (Germany). *Ticks Tick Borne Dis*. 2018;9(2):325-329. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.11.007.
7. Borde JP, Zange S, Antwerpen MH, Georgi E, von Buttler H, Kern WV, et al. Five cases of vector-borne Francisella tularensis holarctica infections in south-western Germany and genetic diversity. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(5):808-812. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.06.009.
8. Telford SR, Goethert HK. Ecology of Francisella tularensis. *Annu Rev Entomol*. 2020;65:351-372. doi: 10.1146/annurev-ento-011019-025134.
9. Hansen CM, Vogler AJ, Keim P, Wagner DM, Hueffer K. Tularemia in Alaska, 1938-2010. *Acta Vet Scand*. 2011;53(61):1-7.
10. Ellis J, Oyston P, Green M, Titball R. Tularemia. *Clin Microbiol*. 2002;15:631-646. doi: 10.1128/CMR.15.4.631-646.2002.
11. Mörner T. The ecology of tularemia. *Rev Sci Tech*. 1992;11:1123-1130. doi: 10.20506/rst.11.4.657.
12. Anda P, Pearson A, Tärnvik A (2007) WHO guidelines on tularemia, clinical expression in humans. https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf?ua=1
13. Durgun M, Dindar Demiray EK. Tularemi Pnömoni Yapar mı?. *Phnx Med J*. 2022; 4(3): 105-107.

14. Gürçan Ş. Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J.* 2014;31:3-10. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.13117.
15. 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.
16. Ulu-Kilic A, Gulen G, Sezen F, Kilic S, Sencan I. Tularemia in central anatolia. *Infection.* 2013;41;391-399.
17. 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.
18. Ugur M, Gurcan S, Eskiocak M, Karadenizli A. Investigation of tularemia incidence and presence of *Francisella tularensis* in streams/mains water in a risky region of Thrace. *Klimik Derg.* 2019;32(1):78-83.
19. 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'. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2021;41(2):145-149.
20. Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.2590.
21. Jellison WL. 1974. Tularemia in North America 1930-1974. University of Montana Foundation, Missoula, MT.
22. Parker RR, Spencer R, Francis E. Tularaemia infection in ticks of the species *Dermacentor andersoni* Stiles in the Bitterroot Valley. *Mont., Public Health Rep.* 1924;39:1057-1073.
23. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(2):289-311. doi: 10.1016/j.idc.2006.03.002.
24. Petersen JM, Mead PS, Schriefer ME. *Francisella tularensis*: an arthropod-borne pathogen. *Vet Res.* 2009;40(2):7. doi: 10.1051/vetres:2008045.
25. Hennebique A, Boisset S, Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1027-1042.
26. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* 2015;143(10):2137-2160. doi: 10.1017/S0950268814002398.
27. Boone I, Hassler D, Nguyen T, Splettstoesser WD, Wagner-Wiening C, Pfaff G. Tularaemia in southwest Germany: Three cases of tick-borne transmission. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(5):611-614. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.05.004.
28. Gehringer H, Schacht E, Maylaender N, Zeman E, Kaysser P, Oehme R, et al. Presence of an emerging subclone of *Francisella tularensis holarctica* in *Ixodes ricinus* ticks from southwestern Germany. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013;4(1-2):93-100. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.09.001.
29. Rosenberg R, Lindsey NP, Fischer M, Gregory CJ, Hinckley AF, Mead PS, et al. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases - United States and Territories, 2004-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(17):496-501. doi: 10.15585/mmwr.mm6717e1.
30. Molaei G, Little EAH, Williams SC, Stafford KC. Bracing for the Worst - Range Expansion of the Lone Star Tick in the Northeastern United States. *N Engl J Med.* 2019;381(23):2189-2192. doi: 10.1056/NEJMp1911661.

31. Sonenshine DE. Range Expansion of Tick Disease Vectors in North America: Implications for Spread of Tick-Borne Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3):478. doi: 10.3390/ijerph15030478.
32. Tully BG, Huntley JF. Mechanisms Affecting the Acquisition, Persistence and Transmission of *Francisella tularensis* in Ticks. *Microorganisms*. 2020;8(11):1639. doi: 10.3390/microorganisms8111639.
33. Hopla CE. The ecology of tularemia. *Adv Vet Sci Comp Med*. 1974;18(0):25-53.
34. Reif KE, Ujczó JK, Alperin DC, Noh SM. *Francisella tularensis* novicida infection competence differs in cell lines derived from United States populations of *Dermacentor andersoni* and *Ixodes scapularis*. *Sci Rep*. 2018;8(1):12685. doi: 10.1038/s41598-018-30419-4.
35. Gürbüz E, Ekici A, Ünlü AH, Yılmaz H. Evaluation of seroprevalence and clinical and laboratory findings of patients admitted to health institutions in Gümüşhane with suspicion of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Med Sci*. 2021;51: 1825-1832. doi:10.3906/sag-2001-82
36. Ekici A, Gürbüz, E, Halidi AG, Ünlü AH, Aydemir S. Kene Isırığı Şikâyetiyle Hastaneye Başvuran Hastalardan Çıkarılan Kenelerde *Coxiella burnetii* ve *Ehrlichia canis*'in Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. *Commagene Journal of Biology*. 2021;5(2):199-203. doi: 10.31594/commagene.1037939
37. Markowitz LE, Hynes NA, de la Cruz P, Campos E, Barbaree JM, Plikaytis BD, et al. Tick-borne tularemia. An outbreak of lymphadenopathy in children. *JAMA*. 1985;254(20):2922-2925. doi: 10.1001/jama.254.20.2922.
38. Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A, Enzler T, Pusterla N, et al. Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of *Francisella tularensis*, members of the *Ehrlichia phagocytophila* genogroup, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(6):427-432. doi: 10.1007/s100960000283.
39. Gyuranecz M, Rigó K, Dán A, Földvári G, Makrai L, Dénes B, et al. Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(8):1031-1035. doi: 10.1089/vbz.2010.0091.
40. Burgdorfer W, Varma MG. Trans-stadial and transovarial development of disease agents in arthropods. *Annu Rev Entomol*. 1967;12:347-376. doi: 10.1146/annurev.en.12.010167.002023.
41. Philip CB, Jellison WL. The American dog tick, *Dermacentor variabilis* as a host of *Bacterium tularense*. *Public Health Rep*. 1934;49:386-392.
42. Yeşilyurt M, Kılıç S, Çağışar O, Celebi B, Gül S. Yozgat İlinde Kene Kaynaklı İki Tularemi Olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(4):746-54.
43. Yahyaoğlu M, Karabay O, Gürçan Ş, Tuna N, Orkun Ö. Kene Isırığı Sonrası Tularemi Seroprevalansının Araştırılması. *OTJHS*. 2016; 1(2): 1-5