

Salmonelloz Ön Tanısı ile İzlenen Bir Tifoidal Tularemi Olgusu

İrfan Şencan¹, Demet Kaya², Şükür Öksüz²

Özet: 35 yaşında erkek hasta, 4 gün önce başlayan ve giderek artan yüksek ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, üşüme titreme şikayetleri nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bir tavuk çiftliğinde çalışıyordu ve 10 gün kadar önce kümesleri temizlemişti. Fizik muayenede orofarinks hafif hiperemik, akciğer alt alanlarında solunum sesleri kabalaşmış ve kreptan ralleri mevcuttu. Ateş etyolojisi araştırılmak üzere servise yatırıldı. Beyaz küre (BK) 12 700/mm³, PMNL %76, sedimentasyon 86 mm/saat, aspartat aminotransferaz 85 U/lit, alanin aminotransferaz 91 U/lit, γ -glutamil transferaz 53 U/lit, laktat dehidrogenaz 491 U/lit, Gruber-Widal testi *Salmonella typhi* O ve H antijeniyle 1/320 titrede pozitif, CRP 6.3 mg/dl, kan, idrar, boğaz ve dışkı kültürleri negatifti. Karın ultrasonografi bulgusu olarak, karaciğer hafif büyüktü; karaciğer ve dalakta 3-4 mm çapında çok sayıda granülomatöz alan izlendi. Ateşleri 39°C civarında seyretti. Hastaya salmonelloz ön tanısıyla 2x500 mg IV siprofloksasin başlandı. Üçüncü günde ateşi düştü. Bir hafta sonraki kontrolünde karaciğer fonksiyon testleri normal, BK normal, sedimentasyon 82 mm/saat, CRP 3.8 mg/dl, Gruber-Widal testi negatif, hepatit A, B ve C için markırları negatif idi. 10. günde tedavi 14 güne tamamlanmak üzere taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrole geldiğinde yaşadığı köyde boynunda şişlikler olan hastalar olduğunun öğrenilmesi üzerine hastanın çevresinde tularemi epidemisi olduğu tespit edildi. Hastamızdan alınan kan örneği geriye dönük olarak tularemi yönünden test edildi ve pozitif olduğu anlaşıldı. Dört hafta sonra kontrole geldiğinde klinik ve laboratuvar bulguları normale dönmüştü.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, salmonelloz.

Summary: Typhoidal tularemia mimicking salmonellosis. A case report. A 35-year-old farmer man suffered from fever, abdominal pain, headache, cough, and chills for four days. He cleaned the poultry-house ten days before the symptoms. Fever, oropharyngeal hyperemia, bilateral crepitant rales, mild hepatomegaly were found in his physical examination. Patient were admitted to hospital for the evaluation of fever etiology. Laboratory findings were as follows: WBC 12 700/mm³, PMNL 76%, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 86 mm/h, aspartate aminotransferase; 85 U/L (0-38), alanine aminotransferase 91 U/L (0-41), γ -glutamyl transferase 53 U/L (11-49), Lactate dehydrogenase 491 U/L (240-480), Gruber-Widal test positivity in 1/320 titer for *Salmonella typhi* O and H antigens, CRP 6.3 mg/dl (0-0.5). Blood and urine cultures were sterile, throat and feces cultures were negative. Abdominal ultrasonography revealed light enlarged liver, and focal granulomatous lesions (3-4 mm in diameter) in liver and spleen. According to physical and laboratory findings we considered salmonellosis and started IV ciprofloxacin 500 mg bid. Fever was defervesced at third day of treatment. After a week, aminotransferase levels were normal, WBC 6500/mm³, ESR 82 mm/h, CRP 3.8 mg/dl, Gruber-Widal test and markers of hepatitis A, B and C were negative. The patient was discharged at the tenth day and antibiotic treatment was completed to 14 days. In his control examination after one week of his discharge, it was learned that there were many people who had mass on their neck at his village. Therefore we considered tularemia retrospectively in this patient and confirmed the diagnosis with microagglutination test positivity. In his control visit after four weeks, the laboratory and physical findings were normal.

Key Words: Tularemia, salmonellosis.

Giriş

Tularemi, etkeni *Francisella tularensis* olan bir zoonozdur. Primer olarak vahşi hayvanların hastalığı olup kontamine çevrede, ektoparazitlerde ve taşıyıcı hayvanlarda bulunur. 100'den fazla hayvan türünün infekte olduğu bildirilmiştir (1-4).

İnsan infeksiyonları, infekte hayvanlar ya da dokuları ile direkt temas, kan emen insektlerin ısırması, kontamine çevre ile temas, kontamine gıda ya da suların tüketilmesi ve kontamine tozların solunması sonucu ortaya çıkar (3,5,6).

Tularemi, Amerika'nın bazı bölümleri, İskandinavya, Doğu Avrupa ve Sibiry'a'da yaygındır. Türkiye'de 1936-1953 yılları arasında farklı bölgelerde ortaya çıkan küçük epidemiler bildirilmiş, uzun bir aradan sonra Bursa yöresinde 1988 yılında epidemi ortaya çıkmış ve daha sonra küçük epidemiler ve sporadik vakalar olarak devam etmiştir (1,2,7).

Hastalığın etkeni 0.2-0.7 μ m büyüklüğünde Gram-negatif, hareketsiz, sporsuz, zorunlu aerop kokobasil biçiminde bipolar boyanan bir bakteridir. İnce bir kapsülü vardır,

(1) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konuralp-Düzce

(2) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp-Düzce

XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya)'nde bildirilmiştir.

pilusları yoktur. Üremesi için sistein gibi besleyici maddeler gerektirir. Seri pasajlar ile virülansını kaybeder, çoğu suşları β -laktamaz oluştururlar (2,8). Biyokimyasal özellikleri ve virülansları farklı iki biyotipi tanımlanmıştır. *F.tularensis* var. *tularensis* (Jellyson tip A) Kuzey Amerika'da yaygın tip olup daha ağır seyrederek, mortalite oranı tedavi uygulanmayanlarda %5-10 kadar olabilir. *F.tularensis* var. *paleoartica* (Jellyson tip B), Avrupa, Asya kıtalarında daha yaygın olarak ve Kuzey Amerika'da bulunur, daha hafif seyirli hastalığa yol açar. Tedavi edilmediğinde bile %1 den daha az mortaliteye sahiptir, daha çok su kaynaklı hastalık nedeni olur (1-3,8,9). *F.tularensis* suşları spesifik antiserumları ile aglütinasyon özelliklerine göre, ya da PCR yöntemi ile tiplendirilebilirler (9).

F. tularensis doğal ortamda oldukça dayanıklıdır, toz, su ve ölmüş hayvan dokularında haftalar veya aylarca canlılığını sürdürebilir, en önemli rezervuarı keneler ve yabani tavşandır. İnsana en sık bütünlüğü bozulmuş deri ve mukoz bölümlerinden direkt yolla, ya da kene veya diğer artropodların ısırması ile bulaşır (10,11). Oral yoldan alındığında 10^8 veya daha fazla bakteri ile infeksiyon gelişirken, deriden girmesi ya da inhalasyon yoluyla alınması durumunda bu sayı 10^4 kadar düşebilir (9).

F.tularensis organizmada bölgesel lenf kanalikülleri aracılığıyla yayılır; lenfadenomegali yapar ve/veya bakteriyemi ile uzak organlara yayılır. Tulareminin histopatolojik bulgusu tüberküloz ile çok benzerlik gösterecek şekilde mononükleer hücre infiltrasyonu ve pyogranülomatöz patoloji ile karakterizedir (12).

Tifoidal tularemi terimi, giriş yeri veya yayılım yoluna bakılmaksızın ciddi bakteriyemik hastalığı tanımlamak için kullanılır. Tifodal tularemi hastalığının en sık fatal seyreden formudur (13).

Giriş yerinde ülser gelişir, sonra bu alandan bölgesel lenf gangliyonlarına kanaliküller aracılığıyla mikroorganizmaların yayılımı aylarca sürebilir. Bu gangliyonlar büyür ve nekrotik hale gelirse, kan akımına karışan mikroorganizmalar ile endotoksemi semptomları ortaya çıkar. Klinik bulgular giriş ve yayılım yolu ile ilişkilidir.

Mikroorganizmanın kültür incelemesi spesifik besin gereksinimlerinden dolayı özel besiyeri gerektirdiğinden güçtür. İnfektivitesi yüksek bir bakteri olan *F.tularensis* laboratuvar personeli için yüksek risk oluşturur ve kültürü için biyogüvenlik seviyesi 3 olan laboratuvar şartlarında çalışmayı gerektirir (14,15).

Tularemi tanısında sıklıkla tüp aglütinasyon, MA, EIA gibi serolojik testler kullanılır. Aglütinasyon testlerinde uygun klinik bulgular ile birlikte 1/20'nin üzerindeki seropozitiflik tanı için yeterli kabul edilirken, bazı araştırmacılar tek serumda 1/160 ve üzeri, ve/veya çift serumda 4 kat artışı tanı için kriter kabul ederler. *F.tularensis*'e karşı oluşan antikorlar *Brucella* türleri, *Yersinia* türleri, *Proteus* OX19 ile çapraz reaksiyon verebilir, ancak *F.tularensis*'e karşı olan antikorlar her zaman daha yüksektir. Yalancı pozitif heterofil antikorlar nadiren bulunabilir (1,3,5,11,15,16).

F.tularensis antibiyotik duyarlılığını araştırmada inhibisyon zonları ve MIC değerleri arasındaki çelişkili bulgular nedeniyle disk difüzyon yöntemi önerilmez (4).

Tedavi alan hastalarda bile geç dönemde lenf gangliyonlarının %40'ı süpüre olur. Bu gangliyonlarda tipik olarak aktif infeksiyon bulguları olmaksızın steril nekroz var-

dır. Semptomlar tedavi almayanlarda aylarca sürebilir. Mortalite, tedavisiz bırakılmış pnömonik ya da tifodal formda %30'a kadar çıkabilirken diğer formlarda %8'in altındadır. Uygun tedavi ile genelde %1'in altında kalır (11).

Vaka

35 yaşında erkek hasta, 4 gün önce başlayan ve giderek artan yüksek ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, üşüme ve titreme şikayetleriyle İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Bir tavuk çiftliğinde çalışıyordu ve 10 gün kadar önce kümesleri temizlemişti. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede farinks mukozası hiperemik, akciğer oskültasyonunda alt alanlarda solunum seslerinde kabalaşma ve ince raller mevcuttu.

Beyaz küre (BK) $12\ 700/\text{mm}^3$, nötrofil %74, hemoglobin 3.4 mg/dl, hematokrit %42.5, trombosit $193\ 000/\text{mm}^3$, sedimentasyon hızı 86 mm/saat bulundu. Biyokimyasal testlerden aspartat aminotransferaz (AST) 85 U/lit (0-38), alanin aminotransferaz (ALT) 91 U/lit (0-41), γ -glutamil transferaz (GGT) 53 U/lit (7-49), laktik dehidrogenaz (LDH) 491 U/lit (240-480), diğerleri normaldi. İdrar tetkikinde bir özellik yoktu.

Gruber-Widal testi *Salmonella typhi* O ve H antijeni ile 1/320 titrede pozitif, *Brucella* aglütinasyonu negatif, C-reaktif protein (CRP) 6.3 mg/dl (0-0.5), ASO <200 Todd ünitesi bulundu. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Dışkı kültüründe *Salmonella-Shigella* cinsi bakteri üremedi.

Akciğer arka-ön grafisinde özellikle sağda belirgin olmak üzere bronşiyal dallanmada artış dikkati çekti. Karın ultrasonografisinde karaciğer hafif büyük, karaciğer ve dalakta çok sayıda küçük (3-4 mm) çaplı granülomatöz lezyonları düşündürülecek hipoekojen alanlar mevcuttu.

Ateşi 39°C civarında seyretti. Hastaya salmonelloz ön tanısıyla 2x500 mg İV siprofloksasin başlandı. Üçüncü günde ateşi düştü. Bir hafta sonraki tekrarlanan laboratuvar incelemesinde karaciğer fonksiyon testleri normal, BK normal, sedimentasyon 82 mm/saat, CRP 3.8 mg/dl, Gruber-Widal testi negatif, hepatit markırları negatifti. Onuncu günde, dört gün daha oral 2x500 mg siprofloksasin tedavisi almak üzere taburcu edildi. Hasta kontrole geldiğinde yaşadığı köyde boynunda şişlikler olan bazı hastalar olduğunu öğrenilmesi üzerine yapılan incelemede, çevresinde o sıralarda bir tularemi epidemisinin olduğu tespit edildi. Hastadan 14. günde alınan kan örneğinde tularemi yönünden tüp aglütinasyon testi 1/80 titrede pozitif bulundu. Dört hafta sonra kontrole geldiğinde BK, sedimentasyon ve CRP normale döndü; hastanın tüm şikayetleri kayboldu.

İrdeleme

Tularemi 2-10 günlük inkübasyon periyodunu takiben aniden yükselen ateş, halsizlik, baş ağrısı ve yaygın kas ağrıları ile başlar (7,10,17,18). Bizim hastamızın şikayetleri de kontamine tozlu bir ortamda çalıştıktan 8 gün sonra başlamıştı. Tularemili hastaların çoğunda giriş yeri, deri lezyonlarıdır. Bulgular, mikroorganizmanın giriş yerine göre değişir (3). İnfeksiyonun akut fazında primer olarak etkilenen deri, lenf gangliyonları, karaciğer ve dalak gibi organlarda başlangıçta nötrofil lökositler ile çevrili fokal nekroz alanları bulunur. Bunu takiben granüloma oluşur ve daha sonra bunlar birleşerek apseleşirler (11). 1991 yılında Bur-

sa'nın iki köyünde su kaynaklı olduğu düşünülen bir epide-mi sırasında 98 hastada glandüler ve ülseroglandüler form-da tularemi tespit edilmiş ve vakalardan ikisinde bakteri izole edilebilirken diğerlerine serolojik olarak tanı konulmuştur. Vakalar genellikle sonbahar veya kış aylarında göz-lenmiştir (12).

Bir çalışmada %84'ü serolojik olarak doğrulanmış, 1000 vakalık seride ancak %10 oranında bakteri izole edilebilmiştir (5). ABD'nin orta güneybatı bölgesinde 1981-1987 arasında görülen 1041 vakanın hiçbirinde bakteri izole edilememiştir (3). Syrjala ve arkadaşları (18) inhalasyon yoluyla bulaşmış 53 vakalık bir seri bildirmiştir. İnsanlara inhalasyon ile bulaşabileceği ilk olarak 1931'de bildirilmiş, daha sonra da bu hipotezi doğrulayan deneysel ve klinik raporlar yayımlanmıştır (5). Bizim hastamızda da herhangi bir deri lezyonu olmaması, servikal lenfadenopati bulunma-yışı ve anamnezde kirli ve tozlu bir ortamı temizlemiş ol-ması, etkenin inhalasyon yoluyla alınmış olduğunu düşün-dürmektedir.

Klinik bulgularına göre tulareminin ülseroglandüler, glandüler, pulmoner, orofaringeal, oküloglandüler ve tifo-idal olmak üzere başlıca 6 formu vardır. En sık ülseroglan-düler ve glandüler form görülürken en az oküloglandüler ve tifoidal form görülür. Tifoidal tularemi hastalığın en fatal seyreden formudur (5,9,13,17). Tularemi pnömonisi, atipik pnömonilerle; tifoidal tularemi ise enterik ateş, riketsiyoz, bruselloz, infeksiyöz mononükleoz, toksoplazmoz, miliyer tüberküloz, sarkoidoz, mantar infeksiyonları, endokardit, ve uzamış ateşle seyreden diğer infeksiyonlar, hematolojik maligniteler veya lenforetiküler sistem maligniteleriyle karışabilir (15,18).

Tifoda O ve H antikorları birinci haftanın sonunda art-maya başlar, üçüncü haftada en yüksek seviyesine ulaşır. Gruber-Widal testinin çapraz reaksiyonlara bağlı yalancı pozitiflikler verebilmesi ve tifolu her hastada pozitif bulun-maması nedeniyle değeri düşüktür (14,19). Hastamızda kültürlerde *Salmonella* üremesi olmayışı, Gruber-Widal testi titresinde artış olmaması nedeniyle salmonelloz ön ta-nısından vazgeçilmiştir. *Brucella* aglütinasyon ve monospot testleri negatif sonuçlanmıştır.

Tularemidde antikor oluşumu ikinci haftadan sonra baş-lar ve 4-8. haftada en yüksek seviyesine ulaşır, bazı çalış-malarda 10 günden önce tüp aglütinasyon testi ile tespit edi-lemeyeceği gösterilmiştir (6,16). Bizim hastamızda dördüncü günde antibiyotik başlanmış olup 14. günde alınan serumda tüp aglütinasyon testi 1/80 titrede pozitif bulunmuştur.

Tedavide streptomisin, gentamisin, tetrasiklin kullanılır. Kloramfenikol ve tetrasiklin tedavisi ile %20'nin üzerinde relaps bildirilmektedir. Relaps gelişmesinde bakterinin ila-ca karşı direnç geliştirmesinden çok, intraselüler yaşaması etkilidir. Bakteriyostatik ajanlar kullanıldığında ve tedavi süresi 7 günden kısa olduğunda relaps oranı yüksek olma-tadır. β -laktam antibiyotikler ve birçok yeni sefalosporin tu-laremidde etkisiz bulunmuştur. Penisilin, ampisilin ve sefa-lotin genellikle infeksiyöz ajan izole edildiğinde kullanı-lmış ve efektif olmadığı görülmüştür. Sülfonamid ve makro-lid grubu antibiyotikler yeterli klinik veri olmadığından tav-siye edilmezler (4,13).

Günümüzde kinolonlar *Salmonella* infeksiyonlarının te-davisi ve taşıyıcılığın önlenmesinde kullanılan etkili ilaç-lardır (20). Siprofloksasin ile günde iki kez 750 mg, 10 gün

kullanılarak tedavi edilmiş 3 pulmoner tularemi ve 1 ülse-rogländüler tularemi vakasında tedaviye 48 saat içinde yanıt alınmış ve 6 ay boyunca relaps ortaya çıkmamıştır (21). Fluorokinolonların düşük toksisite ve oral kullanımları ile tularemi tedavisi için potansiyel olarak etkili ajanlar olduğu bildirilmektedir (13). Tedavi klasik olarak 7-10 gün sürdü-rülür. Tedaviye hastalığın ilk birkaç gününde başlanmazsa hastalığın gerilemesi uzun sürebilir. Ateşin süresi tedaviye yanıt için iyi bir indikatördür. Genelde 3 gün içinde, fakat 1-40 güne kadar değişebilen sürede normale döner (13,21).

Hastamızda 15 gün süre ile günde iki kez 500 mg sip-rofloksasain kullanıldı; üçüncü günde ateşi normale döndü ve kısa süre içinde relaps ortaya çıkmadı. Literatürde ben-zer şekilde çeşitli fluorokinolonlar ile tulareminin başarıyla tedavi edildiğini bildiren vaka takdimleri vardır.

Sonuç olarak tularemi akla getirilmediğinde tanısı güç olan ve pek çok klinik sendrom ve patoloji ile ayırıcı tanı-sı yapılması gereken nadir bir infeksiyon hastalığıdır. Tu-laremi tedavisinde kinolonların kullanımı ve süresi ile ilgi-li daha fazla sayıda hastayı içeren klinik çalışmalara ihti-yaç vardır.

Teşekkür

Çalışmamıza katkılarından dolayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Ana-bilim Dalı Başkanlığına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Helvacı S, Akalın H, Oral HB, Gedikoğlu S. İkiyüzbeş tula-remi olgusunun incelenmesi. *Bursa Devlet Hast Bül* 1999; 15(1): 1-6
2. Tarnvik A, Sandström G, Sjöstedt A. Infrequent manifestati-on of tularemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:443-6
3. Taylor JP, Istre GR, McChesney TC, Satalowich FT, Parker RL, McFarland LM. Epidemiological characteristics of hu-man tularemia in the southwest-central states, 1981-1987. *Am J Epidemiol* 1991;133: 1032-8
4. Baker CN, Hollis DG, Thornsberry C. Antimicrobial suscep-tibility testing of Francisella tularensis with a modified Mu-eller-Hinton broth. *J Clin Microbiol* 1985;22:212-5
5. Maranan MC, Schiff D, Johnson DC, Abrahams C, Wylam M, Gerber SI. Pneumonic tularemia in a with chronic granu-lomatous disease. *Clin Infect Dis* 1997;25:630-3
6. Gerçeker D. Francisella. In: Ustaçelebi Ş, ed. *Temel ve Kli-nik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:567-70
7. Christenson B. An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden. *Scand J Infect Dis* 1984;15: 285-90
8. Kılıçturgay K. Tularemi. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabev-leri, 1996:566-9
9. de la Puente-Redondo VA, Del Blanco NG, Gutierrez-Martin CB, Garcia-Pena FJ, Rodriguez E. Comparison of different PCR approaches for typing of Francisella tularensis strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:1016-22
10. Byrd RP, Vasquez J, Roy M. Respiratory manifestation of tick-borne diseases in the southeastern United States. *South Med J* 1997;90:1-5
11. Jacobs RF. Tularemia. In: Fauci SA, Braunwald E, Isselbach-her KJ, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill, 1998:971-5
12. Akdiş AC, Kılıçturgay K, Helvacı S, Mısıktır R, Oral B. Im-munological evaluation of erythema nodosum in tularemia. *Br J Dermatol* 1993;129:275-9

13. 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
14. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. Ninth ed. St. Louis: Mosby, 1994:153-68, 362-86, 406-29
15. Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Vol 2. New York: Churchill Livingstone, 1995:2060-8
16. Sato T, Fujita H, Ohara Y, Homma M. Microagglutination test for early specific serodiagnosis of tularemia. *J Clin Microbiol* 1990;28:2372-4
17. Ohara Y, Sato T, Ueno T, Homma M. Clinical manifestations of tularemia in Japan: analysis of 1355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 1991;19:
18. Syrjala H, Kujala P, Mylly V, Salminen A. Airborne transmission of tularemia in farmers. *Scand J Infect Dis* 1985;17:371-375
19. Topçu AW. Tifo ve tifo dışı salmonellozlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:491-505
20. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Topic T1): 17-24
21. Syrjala H, Schildt R, Raisainen S. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* to fluoroquinolones and treatment of tularemia with norfloxacin and ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:68-70