



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİK-YL-2015-0010**

KEDİLERDE *BARTONELLA HENSELAE* VE *BARTONELLA CLARRIDGEIAE* PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

S. Melda ERİNÇ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şükrü KIRKAN**

AYDIN-2015

T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİK-YL-2015-0010

KEDİLERDE *BARTONELLA HENSELAE* VE *BARTONELLA CLARRIDGEIAE* PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

S. Melda ERİNÇ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şükrü KIRKAN**

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi S. Melda ERİNÇ tarafından hazırlanan “KEDİLERDE *BARTONELLA HENSELAE* VE *BARTONELLA CLARRIDGEIAE* PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez, 01/09/2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1- Prof. Dr. Şükrü KIRKAN

ADÜ, Veteriner Fakültesi

2- Doç. Dr. Alper ÇİFTÇİ

OMÜ, Veteriner Fakültesi

3- Doç. Dr. Serap SAVAŞAN

ADÜ, Veteriner Fakültesi



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 09100- AYDIN
Santral : (256) 218 20 00 Direkt Telefon : 218 20 44 Fax : (256) 218 20 44

ÖNSÖZ

Bartonella türleri hayvanlarla temas ile ilişkilendirilen, dünyada oldukça yaygın görülen zoonotik bir patojendir. Genusu küçük, pleomorfik, gram negatif, zayıf boyanan basil veya kokobasil, oksidaz ve katalaz negatif mikroorganizmalardır. Yavaş üremelerinden dolayı identifikasyon için standart biyokimyasal yöntemleri uygun değildir ve tür ayırımında kullanılmaz, bu nedenle tür ayırımında moleküler genetik metodlar kullanılmaktadır. Bunların içinde insan için patojen üç önemli tür mevcuttur. Bunlardan *Bartonella bacilliformis*, Carrion hastalığına (Oroya fever ve verruga peruana); *Bartonella quintana* ise siper ateşine neden olurken; *Bartonella henselae*, doğal rezervuarı olan kedilerden insanlara bulaşarak immun yetmezlikli ve immun yeterli bireylerde kedi tırmığı hastalığına (KTH), immun yetmezlikli bireylerde basiller anjiomatozis (BA), basiller peliozis ve özellikle HIV pozitif olgularda nörolojik sendromlara neden olmaktadır. *B. henselae*, *B. bacilliformis* ve *B. quintana*'nın insanlar için patojen olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ancak son zamanlarda *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella grahamii* de patojen olarak kabul edilmektedir.

Araştırmamızda ise *Bartonella* cinsi için spesifik olan riboflavin sentetaz C gen fragmentlerinin primerleri kullanılarak kedilerde prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece Batı Ege yöresinde zoonotik önemi olan, özellikle pet hayvanı olarak bakılan kedilerde spesifik klinik semptom göstermeyen ve kedilerden insanlara da bulaşarak kardiyovasküler, immunolojik ve lenfadenopatik bozukluklara yol açan *Bartonella* türlerinden olan *B. henselae* ve *B. clarridgeiae*'nin prevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Araştırmamız, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından VTF-15006 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER	vi
ŞEKİLLER	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Taksonomi	3
1.2. Epizootiyoloji	6
1.3. Patogenez	11
1.4. Klinik Belirtiler	16
1.4.1.Kedi Tırmalama Hastalığı	16
1.4.2. Carrion Hastalığı	19
1.4.3. Oroya Ateşi	20
1.4.4.Verruga Peruana	21
1.4.5. Basiller Anjiomatozis	22
1.4.6. Peliozis Hepatitis	22
1.4.7. Nörolojik Komplikasyonlar	23
1.4.8. Oküler Komplikasyonlar	23
1.4.9. Endokardit	24
1.4.10. Nedeni Bilinmeyen Ateş ve Bakteriyemi	24
1.4.11. Siper Ateşi (Trench Fever)	25
1.5. Laboratuvar Tanı	25
1.5.1. Örneklerin Temin Edilme Kriterleri	26
1.5.2. Morfolojik ve Boyama Özellikleri	27
1.5.3. Kültür Özellikleri	30
1.5.4. Tanımlama Yöntemleri	31
1.5.4.1. Histopatolojik Tanı	32
1.5.4.2. Biyokimyasal Tanı	32
1.5.4.3. Gaz Likid Kromatografisi	36
1.5.4.4. Serolojik Testler	36
1.5.4.5. Moleküler Yöntemler	38

1.6. Sağaltım	39
1.7. Korunma	41
2. GEREÇ VE YÖNTEM	44
2.1. Gereç	44
2.1.2. Kullanılan Solusyonlar ve Ayıraçlar	44
2.1.2.1. Solusyonlar	44
2.1.2.1.1. TBE (Tris, Borik Asit, EDTA, pH:8.0) Buffer	44
2.1.2.1.2. Gel Loading Buffer (6X)	45
2.1.2.1.3. Tris (1M)	45
2.1.2.1.4. NaCl (1M)	45
2.1.2.1.5. TE Buffer (10mM tris+ 1mM EDTA)	45
2.1.2.2. Ayıraçlar	45
2.1.2.2.1. Giemsa Boya	45
2.1.3. PCR	46
2.1.3.1. Kullanılan cihazlar	46
2.1.3.2. MgCl ₂ , Taq DNA Polymerase, 10X Taq Buffer, dNTP Set	46
2.1.3.3. Primerler	46
2.1.4. Elektroforez Cihazı	46
2.1.4.1. Agaroz Jel	46
2.1.4.2. Marker	47
2.1.4.3. Etidium Bromür	47
2.1.4.4. Pozitif Kontrol	47
2.1.5. DNA Ekstraksiyon Kiti	47
2.2. Yöntem	47
2.2.1. Örneklerin Alınması	47
2.2.2. Giemsa Kan Bakteriyoskopisi	48
2.2.3. DNA İzolasyonu	48
2.2.3.1. PCR	49
2.2.3.2. Amplikonların Elektroforez Tankına Yüklenmesi	50
2.2.3.3. Jelde Yürütme	50
2.2.3.4. Görüntüleme ve Değerlendirme	50
3. BULGULAR	51
3.1. Materyal Alınan Kedilerin Değerlendirilmesi	51

3.2. Giemsa Boyama Bulguları	52
3.3. PCR Bulgular	52
4. TARTIŞMA	56
5.SONUÇ	61
ÖZET	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	78
TEŞEKKÜR	79

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	<i>Bartonella</i> spp.'nin ilk sınıflandırılması	5
Çizelge 1.2.	<i>Bartonella</i> spp.'nin epizootiyolojik açıdan sınıflandırılması	9
Çizelge 1.3.	<i>Bartonella</i> spp.'nin virulans faktörleri ve fonksiyonları	15
Çizelge 1.4.	<i>Bartonella</i> spp.'nin biyokimyasal özellikleri	34
Çizelge 2.1.	PCR amplifikasyonlarında kullanılan primer çiftleri ve beklenen amplifikasyon boyutları	46
Çizelge 2.2.	Mastermiks hazırlanma oranları	49
Çizelge 2.3.	PCR işlemine ait ısı döngü ve süre diyagramı	50
Çizelge 3.1.	Kedilerin yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve kliniğe geliş nedenlerine göre dağılımı	51
Çizelge 3.2.	PCR pozitiflik elde edilen örnekler ile ilgili bilgiler	53
Çizelge 3.3.	PCR Çalışması Sonunda İzole Edilen Türler	53
Çizelge 3.4.	İzolatların Cinsiyet Bazında Dağılımı	54
Çizelge 3.5.	İzolatların Cinsiyet Bazında Yüzde Dağılımları	54
Çizelge 3.6.	İzolatların Yaşam Şekli Bazında Dağılımı	55
Çizelge 3.7.	İzolatların Yaşam Şekli Bazında Yüzde Dağılımları	55

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Bartonella türlerinde Tip IV sekresyon sistemini kullanarak konak hücreye giriş yolu	13
Şekil 1.2.	KTH nedeniyle bölgesel lenfadenopati	18
Şekil 1.3.	Genç bir kızda görülen Verruga Peruana lezyonları	21
Şekil 1.4.	Giemsa boyama ile boyanan <i>B. bacilliformis</i>	27
Şekil 1.5.	Gram boyamada <i>B. henselae</i> 'nın mikroskopik görünümü	28
Şekil 1.6.	Whartin-Starry boyama ile siyah kümeleşmiş şekilde <i>B. henselae</i> görüntüsü	29
Şekil 1.7.	<i>B. henselae</i> izolatının kanlı agarda genel görünümü	30
Şekil 3.1.	PCR ile elde edilen elektroforez görüntüsü	54

1. GİRİŞ

Bartonella türleri hayvanlarla temas ile ilişkilendirilen, dünyada oldukça yaygın görülen zoonotik bir patojendir (Chmielewski ve ark 2007). Genusu küçük, pleomorfik, gram negatif, zayıf boyanan basil veya kokobasil, oksidaz ve katalaz negatif mikroorganizmalardır (Jacomino ve ark 2002, Guptill 2010). Türleri yüksek oranda hemim bağımlı olduklarından kan içeren besiyerlerinde üreyebilmektedirler. Güç ürediğinden kolonilerin görülebilmesi için % 5-10' luk CO₂ konsantrasyonda 35° C' de uzun süre inkubasyona gereksinim duymaktadırlar. Kandan eritrosit ve lökosit lizisini takiben daha kolay bir şekilde izole edilebilmektedirler (Sığırcı 2011).

Yavaş üremelerinden dolayı identifikasyon için standart biyokimyasal yöntemleri uygun değildir ve tür ayırımında kullanılmaz, bu nedenle tür ayırımında moleküler genetik metodlar kullanılmaktadır (Sığırcı 2011). Son yıllarda, moleküler tekniklerin gelişmesi birçok yeni Bartonella türünün ortaya konulmasına yardımcı olmuştur. Biyomoleküler yöntemlerin devreye girmesi ile birlikte pratik önem kazanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile enfeksiyon hastalıklarının tanısında direkt olarak enfeksiyon ajanına ait nükleik asitler gösterilebilmektedir. Aynı zamanda PZR ile çoğaltılan DNA'nın, Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analizi ile genusa ait farklı türler de belirlenebilmektedir (Anderson ve Neuman 1997). Bu yöntemlerle α -Protobacteria şubesinin alt üyesi olan bu bakterinin günümüzde bilinen 22'den fazla türü saptanmıştır (Guptill 2010, Jacomino ve ark 2002).

Bunların içinde insan için patojen üç önemli tür mevcuttur. Bunlardan *B. bacilliformis*, Carrion hastalığına (Oroya fever ve verruga peruana); *B. quintana* ise siper ateşine neden olurken; *B. henselae*, doğal rezervuarı olan kedilerden insanlara bulaşarak immun yetmezlikli ve immun yeterli bireylerde kedi tırmığı hastalığına (KTH), immun yetmezlikli bireylerde basiller anjiomatozis (BA), basiller peliozis ve özellikle HIV pozitif olgularda nörolojik sendromlara neden olmaktadır (Kordick ve Breitschwerdt 1995, Zangwill ve ark 1993).

B. henselae'nin kedilerdeki doğal taşıyıcısı kedi pireleridir (*Ctenocephalides felis*). Bartonella türlerinin geçişi ile ilgili yapılan çalışmalarda kene, tatarcık, pire ve bitlerin önemli rolü olduğu belirtilmektedir (Anderson ve Neuman 1997, Angelakis ve ark 2010, Guptill 2010). *B. bacilliformis* için bir tatarcık türü (*Lutzomyia verrucorum*); *B. quintana* için vücut biti (*Pediculus humanis corporis*) tanımlanmış olan vektörlerdir (Akkaya 2011).

B. henselae, *B. bacilliformis* ve *B. quintana*'nın insanlar için patojen olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ancak son zamanlarda *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii* de patojen olarak kabul edilmektedir (Chomel ve Kasten 2010, Jacomo ve ark 2002).

Seroepidemiolojik ve bakteriyolojik çalışmalar, *B. henselae*'nin kedilerde dünya genelinde yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Coğrafi lokalizasyon ve kedilerin yaşam koşullarına göre, kedilerde seroprevalans %5-80 arasında değişkenlik gösterir. Bakteriyemi prevalansı ise çok düşük oranlarda olabildiği gibi, kedi popülasyonunun yarısından fazlasında saptanan oranlarda da olabilir. (Boulouis ve ark 2005).

Kediler, *B. henselae*'nin insanlara taşınmasında rezervuar konumundadır (Regnery ve ark 1992, Koehler ve ark 1994, Chomel ve ark 1995, Maruyama ve ark 1996). Kedilerden insanlara *B. henselae*'nin taşınması, genellikle, kedi tırmalaması ve ısırması ile olurken muhtemelen kedi pireleri tarafından indirekt de olabilmektedir (Zangwill ve ark 1993, Flexman ve ark 1995, Koehler ve ark 1997).

Kedi pireleri, *B. henselae*'yi bağırsaklarında barındırmakta ve dışkıları ile etkeni yaymaktadırlar ve kediler arasında enfeksiyonu taşımaktadırlar. Pire ile kontamine tırnakların, tırmalama sırasında veya kedilerin kendilerini yalamaları sırasında pire dışkıları dış aralarına yerleşerek ısırma sırasında enfeksiyonu insanlara taşıma ihtimalini yükseltmektedir (Mehock ve ark 1998). Sander ve arkadaşları (1997), dişeti svaplarında etkeni belirleyemezken, Koehler ve arkadaşları (1994), salyanın diş hastalıklarında, kanama sonucu kontamine olabileceğini de bildirmişlerdir.

1.1. Taksonomi

Bartonella ismi, ilk defa 1905 yılında *B. bacilliformis*'i eritrosit içinde tanımlayan Alberto Barton tarafından verilmiştir, yakın zamandaki sınıflamaya kadar bu cinsteki tek üye olarak kabul edilmiştir (Birtles ve ark 1995, Brenner ve ark 1993).

Warthin-Starry gümüş boyası ile boyanan organizmalar, deri ve visseral organ lezyonlarının biyopsi kesitlerinde görülebilmüş fakat organizmaların kültürde üremeleri son derece zor olmuştur. Bu organizmalar, taze olarak hazırlanmış agar besiyerlerinde veya uzun süre inkübasyona bırakılan hücre kültürlerinde izole edilmiş, moleküler ve genetik yöntemler ile tanımlanmıştır. Bu zor üreyen bakteriler, *Rochalimaea* spp. genusunun üyeleri olarak kabul edilmiştir (Slater ve ark 1992).

HIV enfeksiyonu olan bir hastada, 1990'lı yıllarda özellikle basiller anjiyomatoz ve hepatik peliyoz gibi birkaç farklı klinik durumun varlığı bildirilmiştir (Tomkins ve ark 1998). *Bartonella henselae* (*Rochalimaea henselae*) 1992'de izole edilmiş, 1993 yılında Brenner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Rochalimaea* spp. cinsinde yer alan türlerin *Bartonella*'lar ile sınıflandırılması önerilmiş ve yeni isimlendirmede *R. quintana*, *R. vinsonii*, *R. henselae*, ve *R. elizabethae* türleri *Bartonella* spp. cinsine dahil edilmiştir (Brenner ve ark 1993). Böylece, daha önce *Rickettsiales* takımı *Rickettsiaceae* ailesinde yer alan *Bartonella* spp. cinsi, 1993 yılında *Protobacteria* sınıfı, *Alphaproteobacteria* alt grubu, *Bartonellaceae* ailesi içinde sınıflandırılmıştır.

Birtles ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları genotipik ve fenotipik çalışmalar sonucu *Grahamella* spp. genusunun *Bartonella* spp. genusu ile birleşmesini önermişlerdir (Birtles ve ark 1995).

Daha sonra rodentlerde beş *Bartonella* spp. türü daha tanımlanmıştır. Bunlar; *Bartonella talpae*, *Bartonella peromysci*, *Bartonella taylorii*, *Bartonella grahamii* ve *Bartonella doshiae*'dir (O'Connor ve ark 1991).

Clarridge ve arkadaşları 1995'te iki KTH vakasından *B. henselae* izole ettiklerini, ancak hastalardan birine ait kedide yeni bir *Bartonella* spp. türü izole edildiğini bildirmişlerdir. Bu yeni tür Dr. Jill Clarridge'in onuruna 1996 yılında *B. clarridgeiae* olarak adlandırılmıştır (Winn ve ark 2006).

Drancourt ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları 16S rRNA sekans analizi sonucunda *B. henselae*'nin iki alt türü olan *B. henselae houston* (16S tip I) kökeni ve *B. henselae marseilles* (16S tip II) kökeni olmak üzere iki altgruba ayırmayı önermişlerdir (Drancourt ve ark 1996).

Drancourt ve arkadaşları Hollanda'da KTH olan kişilerden aldıkları örneklerle 16S-23S rRNA gen bölgesi çoğaltılarak 'polimeraz zincir reaksiyonu' (PZR) yapmışlar, DNA pozitif saptanan 27 örnekte AluI 'restriction fragment length polymorphism' (RFLP) paternine bakılmış ve *B. henselae*'nin Tip I ve Tip II varyantlarını saptamışlardır (Bergmans ve ark 1996).

Utah ve Illinois kedilerden 2000 yılında *B. weissii* izole etmiştir. Kuzey Karolina'daki sığır etlerinde ise *B. bovis* bulunmuştur (Breitschwerdt ve ark 2001).

Droz ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir surveyans çalışmasında iki kedide yeni bir tür olarak *B. koehlera*'yı bulmuşlardır (Bermond ve ark 2002).

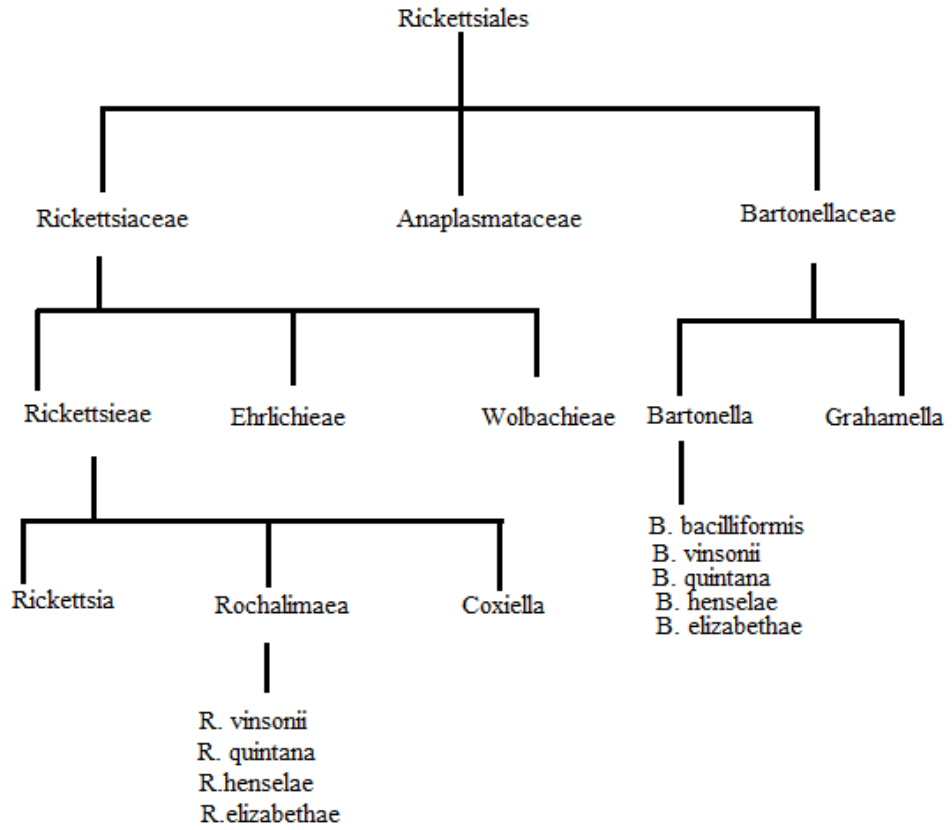
Kuzey Carolina Devlet Üniversitesi Veteriner Fakültesinde, çeşitli hayvanlar ile temas etmiş olan bir erkek hastanın valvüler dokusunda PZR analizi ile 1995 yılında *B. vinsonii subsp. berkhoffii* tespit edilmiştir (Breitschwerdt ve ark 1995, Roux ve ark 2000). *B. vinsonii subsp. arupensis*, 1999'da belirgin nörolojik semptomları ve ateşi olan sığır parazitlerinin kan kültürlerinden izole edilmiştir (Welch ve ark 1999). Bu organizma *B. vinsonii subsp. berkhoffii* ve *B. vinsonii subsp. vinsonii* ile yakın ilişkilidir ve enfekte farelerden de izole edilmiştir (Houpikian ve ark 2001).

Son 15 yıl içinde yapılmış çalışmalarda, *Bartonella* spp. türlerinin yabani ve evcilleştirilmiş hayvanların pek çoğunda bulunduğu saptanmıştır. İnfekte hayvanlar

rezervuar olarak görev yapabilir, hayvan ve insan enfeksiyonlarının potansiyel kaynağı olabilir (Breitschwerdt ve ark 2000).

'Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin 2004'teki basımına göre *Rickettsiales* sınıfı üç aile içermektedir: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* ve *Anaplasmataceae* (Weissve ark 1984). *Rickettsiaceae* genusunda *Rickettsia*, *Coxiella* ve *Rochalimaea* bulunmaktadır. *Rickettsia* ve *Coxiella*'ların spesifik konak hücrelerinin dışında kültür edilememelerine rağmen, *Rochalimaea* genusu üyeleri basil şeklinde organizmalardır ve hücreden bağımsız besiyerlerinde üretilmişlerdir. (Daly ve ark 1993).

Çizelge 1.1. *Bartonella* spp.'nin ilk sınıflandırılması (Hensel ve Slater 1995)



1.2. Epizootiyoloji

Son on yılda *Bartonella* spp. türleri için yapılan seroepidemiolojik çalışmaların sayısı artmıştır. Çalışmalar daha çok endemik olarak yaygın olduğu düşünülen Güney Amerika'da yapılmış olmakla beraber dünyanın her yerinden raporlar bildirilmektedir (Chomel ve Kasten 2010, Lamas 2008, Vorou ve ark 2007). Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Avrupa, Yeni Zelanda, Avustralya ve pek çok ülkede epidemiolojik taramalar yapılmıştır (Anderson ve Neuman 1997, Florin ve ark 2008, Guptill 2010).

Yapılan bu çalışmalarda birçok sonuca varılmıştır. Örneğin; *B. bacilliformis*'in vektörü olan kum sineği *Lutzomyia verrucarum*, sadece Güney Amerika'da bulunan Andes Dağları'nda yaşadığı için, *B. bacilliformis*'e daha çok bu bölgede rastlandığı saptanmıştır. Ayrıca *B. henselae* ve *B. elizabethae* gibi diğer türlerin ise tüm dünyada görüldüğü anlaşılmıştır.

B. quintana'nın neden olduğu salgınlar ile ilgili en önemli raporlar I. ve II. Dünya Savaşları sırasında Avrupa'dan bildirilmiştir. Bu yıllarda özellikle *B. quintana*'nın neden olduğu siper ateşi vakaları sık görülmüştür. Bu salgınlar savaş yıllarında sanitasyon ve kişisel hijyenin yeterli olmaması ile yakın ilişkilidir (Jacomino ve ark 2002). Özellikle evsiz ve sokakta yaşayan kişilerde insan vücut biti *Pediculus humanus* ile enfestasyon sonucunda artropodun salgısında bulunan *B. quintana*'nın bütünlüğü bozulmuş deriden girebileceği ve enfeksiyona neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (Chomel ve ark 1996, Jacomino ve ark 2002, Ketring ve ark 2004).

B. henselae'da kedilerin rezervuar konumunda olduğu bilinmektedir. Hastalık daha çok kış ve sonbahar aylarında görülmektedir (Florin ve ark 2008). Yapılan çalışmalar *B. henselae*'nin dünya genelinde kedilerde en yaygın *Bartonella* türü olduğu ortaya koymaktadır. Ayrıca moleküler yöntemler ile kedi pirelerinde *B. quintana*, *B. koehlerae* ve *B. clarridgeiae* saptanmış; bu verilere dayanarak bu organizmalar için kedi piresinin vektör görevi gördüğü söylenmektedir (Rolain ve ark 2003).

Kedilerdeki pire yoğunluğu nem oranı yüksek ılıman iklim kuşaklarında artmaktadır. *B. bacilliformis*'in görülme sıklığı yine iklimle yakından ilişkilidir. El-Nino

kasırgasından sonra *B. bacilliformis* vektör popülasyonunda ve enfeksiyonlarında yüksek nem ve yüksek sıcaklığa bağlı olarak artış görülmüştür (Anderson ve Neuman 1997, Maguina ve ark 2009, Zangwill 1997).

B. henselae'nin insanlara bulaşmasında kenelerin de vektör olabileceği bildirilmektedir. *B. vinsonii subsp. berkhoffi* için en önemli kaynağı, tropik bölgelerde evde beslenen ve doğada yaşayan köpekler oluşturmaktadır. *B. vinsonii subsp. berkhoffi* 'nin köpeklerdeki yüksek antikor prevalansı bu bilgiyi desteklemektedir, keneler *B. vinsonii subsp. berkhoffi* 'nin köpeklere bulaşmasında rol alabilir (Boulouis ve ark 2005).

Ayrıca Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada *Ixodes pacificus* kenelerinde Bartonella DNA'sı saptanmıştır. İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada da *Ixodes ricinus* kenelerinde ise *B. henselae* DNA'sı saptanmıştır (Chang ve ark 2001, Sanogo ve ark 2003).

Memeli rezervuarlarının bulunduğu alanlarda birçok Bartonella türünün uzun yaşama konusunda iyi adapte olduğu gözlenir. Klinik olarak normal rezervuarların bulunduğu alanlarda, uzun süreli bakteriyemi yaygın olarak kabul edilir (Chomel ve ark 2009, Jacomo ve ark 2002).

B. henselae ve *B. quintana*'nın oluşturduğu basiller anjiyomatoz için insanlardaki riskli gruplar ve risk faktörleri kronik alkolizm, HIV enfeksiyonu, intravenöz ilaç kullanımı, eroin bağımlılığı, düşük sosyoekonomik durum, vücut ve saç bitine maruz kalma, evsiz sokakta yaşam, kedi sahibi olma, kedi ısırması ve kedi tırmalmasına maruz kalma, kronik lenfositik lösemi, kemoterapi ve transplantasyon öyküsünün oluşturduğu bildirilmiştir. Genellikle immun yetmezlikli bireylerde görülmesine karşın immunitesi sağlam kişilerde de görülebilmektedir (Windsor 2001).

Etkenlerin yüksek oranda görülme sıklığı; kediler için *B. henselae*, büyükbaş hayvanlar için *B. bovis* ve *B. chomelii*, çakallar için *B. vinsonii subsp. berkhoffii*, köpekler için *B. vinsonii subsp. berkhoffii* ve *B. henselae*'dir (Guptill 2010). Prevalans değeri genç hayvanlarda daha yüksek olduğu için, seroprevalans değeri yaşlı hayvanlarda genç

hayvanlara göre daha yüksektir (Chang ve ark 2000, Chomel ve ark 1995, Maillard ve ark 2006).

Kediler önemli zoonotik türler için (*B. henselae* ve ayrıca *B. clarridgeiae* ve muhtemelen *B. koehlerae*) birincil memeli rezervuar olarak görülür (Chomel ve ark 2004). Çakallar ve köpekler *B. vinsonii subsp. berkhoffii* için, yine köpekler ve tilkiler *B. rochalimae* için memeli rezervuarı olabilir (Chomel ve ark 2003a, Henn ve ark 2009). Rezervuar diğer türler arasında sığırlar, *B. bovis* için; California zemin sincapları, *B. washoensis* için ve insanlar, *B. quintana* ve *B. bacilliformis* için yer alır (Bermond ve ark 2002, Kosoy ve ark 2003).

Yaklaşık on dört Bartonella türü zoonoz ya da potansiyel zoonoz olarak kabul edilir. Zoonotik türlerin birçoğu hayvanlarla iç içe yaşama ya da hayvanların bir arada yaşamasıyla aktarılmaktadır. Bunlara *B. henselae* (kediler ve muhtemelen köpekler aracılığıyla), *B. vinsonii subsp. berkhoffii* (köpekler aracılığıyla), *B. koehlerae* (muhtemelen kediler aracılığıyla) dahildir. *Bartonella clarridgeiae* ve *B. rochalimae* kediler (*B. clarridgeiae* için) ve köpekler (potansiyel olarak iki tür içinde) aracılığıyla zoonoz olarak kabul edilir (Chomel ve ark 2009a). *B. rochalimae* de uygun rezervuara ev sahipliği ile tilki ve köpeklerle zoonotik olabilir (Chomel ve ark 2009a). *B. clarridgeiae*'nin gerçekte insan hastalığı ile ilgili olup olmadığı halen tartışmalıdır. *B. quintana* rezervuara ev sahipliği yapan insanlar için patojen olduğu anlaşılmış ve daha önce zoonoz olarak kabul edilmemiştir. Ancak, son raporlar kedi ve köpeklerde *B. quintana* varlığı kaydetmiştir ve hayvanlardan insanlara *B. quintana* iletimi fikrini ortaya atan bir rapor hazırlanmıştır (Breitschwerdt ve ark 2007, Kelly ve ark 2006, La ve ark 2005).

Çizelge 1.2. *Bartonella* spp.'nin epizootiyolojik açıdan sınıflandırılması (Guptill 2010, Jacomo ve ark 2002)

<i>Bartonella</i> spp.	Bulunum Yılı	İlk kültüre Alındığı Yıl	Rezervuar	Vektör	Coğrafi Konumu
<i>B. baciliformis</i>	1905	1919	İnsanlar	Tatarcıklar (<i>L. verrucarum</i>)	Peru, Ekvador, Kolombiya, Bolivya, Şili, Guatemala
<i>B. quintana</i>	1914	1961	İnsanlar	İnsan vücut biti	Dünya çapında
<i>B. talpae</i>	1905		Köstebekler		Büyük Britanya
<i>B. peromysci</i>	1942		Fareler (<i>Peromyscus</i> spp.)		Amerika Birleşik Devletleri
<i>B. henselae</i>	1950	1990	Kediler	Pireler	Dünya çapında
<i>B. clarridgeiae</i>	1995	1995	Kediler	Pireler	Kozmopolit
<i>B. koehlerae</i>	1999	1999	Kediler (Varsayılan rezervuar)	Pireler (Varsayılan vektör)	Kaliforniya
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>	1946	1996	Tarla faresi		Kanada
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	1995	1995	Köpekler ve Çakallar	Pireler ve keneler	Kozmopolit
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	1999	1999	Büyükbaş hayvanlar		
<i>B. elizabethae</i>	1986	1993	Sıçanlar	Pireler	Avrupa
<i>B. grahamii</i>	1995	1995	Sıçanlar		Büyük

<i>B. taylori</i>	1995	1995	Sıçanlar (<i>Apodemus</i> spp.)		Britanya Büyük Britanya
<i>B. doshiae</i>	1995	1995	Sıçanlar (<i>Microtus</i> <i>agrestis</i>)		Büyük Britanya
<i>B. tribocorum</i>	1998	1998	Sıçanlar (<i>Rattus</i> <i>rattus</i>)		
<i>B. alsatica</i>	1999	1999	Tavşan	Pireler ve Keneler	Fransa
<i>B. weissii</i>	1999	1999	Karaca, Geyik, Sığır, Büyükbaş hayvanlar, kedi		Amerika Birleşik Devletleri, Fransa
<i>B. birtlesii</i>	2000	2000			Fransa
<i>B. bovis</i>			Büyükbaş Hayvanlar		
<i>B. rochalimae</i>			Köpekler, tilkiler		
<i>B. washoensis</i>			Kemirgenler		
<i>B. australis</i>			Kanguru		
<i>B. schoenbuchii</i>					
<i>B. capreoli</i>					
<i>B. tamiiae</i>				Keneler	
<i>B. chomelii</i>			Büyükbaş Hayvanlar		

1.3. Patogenez

Bartonella türleri insanlara insan vücut biti, kedi piresi, tatarcık sineği ve kenelerin kan emmesi ile ya da rezervuar hayvanların tırmalaması, ısırması sonucu travmaya bağlı olarak bulaşır. Dolaşım sistemine geçen Bartonella'lar ikincil odaklara giderler, bu odaklar kalp kapakçıkları, karaciğer, dalak (*B. quintana*, *B. henselae*) ve derinin damar yatakları (*B. bacilliformis*)'dır (Billeter ve ark 2008, Minnick ve Battisti 2009).

Özellikle *B. henselae* doğal olarak kediler arasında kedi pireleri aracılığıyla iletilir (*Ctenocepholides felis felis*). Kronik tekrarlayan bakteriyemiler enfekte kedilerde yaygındır ve kan ile beslenen arthropotlar aracılığıyla bulaştığı belgelenmiş diğer patojenlere benzer şekilde, vektörler iletimi kolaylaştırır (Breitschwerdt ve Kordick 2000, Schulein ve ark 2001).

Yapılan çalışmalarda, specific pathogen-free (SPF) kediler arasında doğal enfekte kedilerle beslenen pireler aracılığıyla ve bu etken ile enfekte kedilerin üzerindeki pire dışıklarının intradermal inokulasyonu ile aktarıldığı anlaşılmıştır (Chomel ve ark 1996, Finkelstein ve ark 2002). Pire tükürüğü yoluyla bulaşmadığı belgelenmiştir (Foil ve ark 1999). Pire bulunduran ortamdaki enfekte kediler ve enfekte olmayan kediler arasında kedi ısırıkları, çizikleri, tırmıkları, yemek alanları ve çöp kutuları yoluyla geçişi yoktur. Ayrıca; aynı ortamlarda çiftleşme sırasında enfekte dişi kediden, enfekte olmayan erkek kediye veya gebelik sırasında ya da yenidoğan döneminde enfekte anneden yavruya geçiş olmaz (Abbott ve ark 1997).

Bartonella türlerinin memelilere bulaşması artropodların kan emmesi ya da direk teması ile olmaktadır. Patogenezde eritrosit, endotelial hücre ve makrofajlarla olan etkileşim önemlidir (Dehio 2004).

Bartonella'lar enfeksiyon esnasında esas olarak eritrositleri ve kan damarlarının cidarındaki vasküler endotelial hücreleri etkiler ancak ekstraselüler olarak da görülmüştür (Guptill ve ark 2000). Ayrıca, kemik iliği progenitör hücrelerin Bartonella'ların patogenezinde sığınak bölge olarak rol oynadığı bildirilmiştir. Eritrosit invazyonu ve uzun süreli kolonizasyon yalnız normal rezervuarlarında olur. Vasküler endotelial

hücreler ise hem rezervuarlarında hem de rastlantısal konakçıda hedefdir ve Bartonella'lar vasküler dokunun kontrolsüz büyümesini uyarma kabiliyetine sahiptir (Greub ve Raoult 2002).

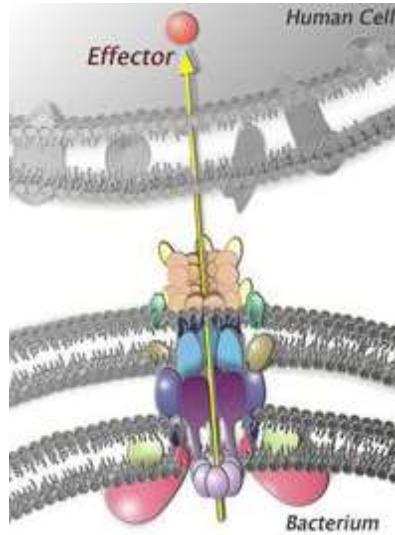
Bartonella türleri eritrositlerde tropizme neden olur. Eritrosit tropizmini sağlayan faktörler flagella ilişkili hareket ve *trw* gen bölgesi ile kodlanan tip IV sekresyon sistemi ile ilişkili yüzey proteinleridir. Flagella ilişkili hareketi daha çok *B. bacilliformis* kullanırken, flagellasız *B. henselae* ve *B. quintana* *trw* ile kodlanan Tip IV sekresyon sistemi ilişkili yolu kullanırlar (Dehio 2008, Saenz ve ark 2007). *B. bacilliformis* ve *B. henselae* eritrosit hücre membranında hasar oluşturup, içine girmeyi sağlayan hidrofobik faktör deformin salgırlar. Eritrosit invazyonuna aracılık eden diğer proteinler, *B. bacilliformis* ile yapılan bir çalışmada *iaIA* ve *iaIB* genlerince kodlanan protein yapıdaki invazinler olarak bulunmuş ancak tam rolleri anlaşılamamıştır (Coleman ve Minnick 2001). İlginç bir şekilde, *B. quintana*'daki saflaştırılmış liposakkaritlerin, immün kaynaklı artrit olan ratlarda TLR-4 aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla inflamatuvar değişiklikleri engellediği görülmüştür (Abdollahi ve ark 2007). Ayrıca eritrositlere invazyonda hemolitik proteinler hemolizin ve kohemolizinler de rol oynar. Hemolizin konak hücrelerden ve vakuollerden korunmayı sağlarken, kohemolizin hemoliz reaksiyonunu artırıcı sinerjistik etki gösterir (Hendrix 2000).

Bartonella'lar endotel hücrelerde de tropizme neden olur. Endotel hücrelerine tutunup girmesinde etkili protein '*trimetric autotransporter adhesins*' (TAAs) olarak adlandırılan dış membran proteinleridir. *Bartonella henselae*'de bulunan TAA (BadA) endotel hücrelerinde bulunan $\beta 1$ -*integrinlere* ve birçok ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanan adezinlerdir. BadA proteini ayrıca makrofajlarda fagositozu inhibe eder ve otoagregasyona neden olur (Riess ve ark 2004). *Bartonella quintana*'da bulunan TAA' lar ise tip IV kollajene bağlanırlar, otoagregasyona ve kronik bakteriyeminin artışına neden olurlar (MacKichan ve ark 2008).

Bartonella türleri konak hücre hasarına neden olmaktadır. Bartonella'ların virulansında Tip IV sekresyon sistemi (T4SSs), bakteriyel efektör proteinlerin (Bep) konak hücreye girmesinde etkilidir (Juhás ve ark 2008). Tip IV sekresyon sistemi, gram negatif bakterilerde bulunan, bakteriler arası DNA aktarımına konjugasyonla aracılık eden ve

ökaryotik konak hücrelere virulans faktörlerinin geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemdir. Multiprotein kanalları içeren T4SSs, bu bakterilerden salınan bakteriyel proteinleri enfekte endotelial hücrelere taşırlar (Dehio 2004).

B. henselae ve *B. quintana* T4SSs'ni kullanarak Bep'lerin konak hücreye geçişine neden olurlar. Bu proteinler konak hücreye geçerek endotelial hücrelerin aktin iskeletinde değişikliğe neden olurlar ve bu hücrelerin ölümünü inhibe ederler (Schmid ve ark 2004). Tip IV sekresyon sistemi Bartonella'larda *virB*, *virD*, *trw* gen bölgelerinde kodlanmaktadır (Dehio 2004).



Şekil 1.1. Bartonella türlerinde Tip IV sekresyon sistemini kullanarak konak hücreye giriş yolu (Dehio 2004).

Patogeneizde anjiogenez de önemlidir. Anjiogenez yeni kan damarlarının oluşumu demektir, vücutta üretilen bazı kimyasalların etkisi ile ya hasar görmüş kan damarları onarılır ya da yenileri oluşturulur (Garcia ve ark 1990). *Bartonella bacilliformis*'in insan umbilical ven hücrelerinin (HUVECs) çoğalmasını uyaran çözülebilir protein sentezlediği in vivo olarak gösterilmiştir. Bu protein GroEL olarak adlandırılmaktadır, ekstraselüller GroEL proteinin HUVECs çoğalmasını uyardığı, intraselüler olarak ise apoptozisi tetiklediği saptanmıştır (Garcia ve ark 1992). *Bartonella henselae* ise TAA aracılığıyla 'hypoxiainducible factor' (HIF)-1'ü aktive eder ve proanjiogenik regülatör olan BadA ekspresyonuna neden olur (Riess 2004).

Bartonella'lar bakteriyel replikasyon ve persistansa neden olur. İhtiyacı olan protoporfirin IX (PPIX) ve hem (Fe+2–PPIX)'i sentezleyemedikleri için bunları hemoglobin ve hemi içeren eritrositlerden alırlar. Bu nedenle konak hücre olarak eritrositleri seçerler. Konak hücre hemine bağlanan Hbps (Hem binding proteins) bakteri yüzeyine hemi bağlar ve yüzeyde antioksidan bir bariyer oluşmasını sağlar (Battisti ve ark 2007). Oluşan bu bariyer sayesinde hücre içine giren Bartonella'lar ortamın ısı değişikliklerinden, reaktif oksijen ürünlerinden, ph değişikliklerinden ve osmolarite dalgalanmalarından korunmuş olur. Hemine bağlanmayı sağlayan Hbps *B. bacilliformis*'de üç, *B. quintana* ve *B. henselae*'de beş olmak üzere Bartonella grup 3 omp gen ailesi tarafından kodlanır (Dehio 2004).

Çizelge 1.3. Bartonellalar'ın virulans faktörleri ve fonksiyonları (Dehio 2004).

Virulans faktörleri	Fonksiyonları
Anjiogenik faktör	Endotelial hücre proliferasyonunu stimüle eder
Deformin	Eritrosit membranında deformasyon oluşturur
Flagella	Hareket, eritrositlere bağlanma ve invazyon
Hemolizin	Hemoliz
Hbp/Pap 31	Omp ailesi, hemin bağlayan proteinler
IalA-B	Eritrosit invazinleri
Iba	Ototransporterler, adhezinler
LPS	Lipopolisakkarit
Omp43	Endotel hücreleri için adezin
Pili	Type IV–like pili, seyirme hareketi, hücre adezyonu
Trw	T4SS, eritrositik hücre enfeksiyonu
VirB-D4-Bep	T4SS, endotel hücre fonksiyonlarının tahribi

Bartonella enfeksiyonları tekrarlayan bakteriyemi ile de ilişkilendirilmiştir (Guptill 2010). Deneysel olarak enfekte kedilerde tekrarlayan *B. henselae* ve *B. clarridgeia* bakteriyemilerinin 454 gün boyunca sürdüğü görülmüştür (Kordick ve ark 1999). Yapılan çalışmalarda enfekte kedilerde Bartonella homolog suşları ile tehdit enfeksiyonlarına karşı bağışıklık olduğu görülmüştür, fakat heterolog Bartonella izolatları ile tekrarlayan enfeksiyonlara karşı koruma eksikliği olduğu saptanmıştır (Yamamoto ve ark 1997).

Bakteriyemi düzeyi ve tehdit edici inokulasyonu takip eden tekrarlayan enfeksiyonların hassasiyet derecesi, *Bartonella* spp. suş ve türleri için değişkendir. *B. henselae* 16S rRNA Tip I veya II ile enfekte kediler, *B. clarridgeia* için ve *B. koehlerae* veya *B. clarridgeia* ile enfekte kediler *B. henselae* 16S rRNA Tip I veya II için duyarlı bulunmuştur. Daha önce *B. henselae* 16S rRNA Tip II ile enfekte kediler aynı *B. henselae* suşu ile tekrarlayan enfeksiyona karşı dirençli olup, *B. henselae* 16S rRNA Tip I enfeksiyonuna karşı duyarlı bulunmuştur (Yamamoto ve ark 1997). Bunun aksine, *B. henselae* 16S rRNA Tip I ile enfekte kediler beklenildiği gibi aynı suşun yeniden enfeksiyonlarına karşı korunur, fakat *B. henselae* 16S rRNA Tip II ile enfekte kedilere karşı da tamamen ya da kısmen koruma sağlar (Yamamoto ve ark 2003).

B. tribocorum ile enfekte ratlarda tekrarlayan bakteriyemi tanımlanmıştır ve insanlardaki tekrarlayan hastalıkların çeşitli Bartonella türlerinin enfeksiyonuyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Dehio 2001, Maguina ve ark 2009, Schulein ve ark 2001).

1.4. Klinik Belirtiler

1.4.1. Kedi Tırmalama Hastalığı

Kedi tırmığı hastalığı ilk kez 1889 yılında Dr. Henri Parinaud tarafından tanımlanmış, hastalığın adı 1931 yılında Dr. Robert Debré tarafından konulmuş, ancak etken 1980'li yılların sonuna kadar belirlenememiştir (Anderson ve Neuman 1997).

Literatürde KTH uzun yıllar bölgesel lenfadenopati ve ateşli bir sendrom olarak bildirilmiştir. Tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle beraber KTH'da etken *B. henselae* olarak tanımlanabilmiştir. KTH klinik sendrom olarak ilk kez 1950 yılında Debre ve

arkadaşları tarafından raporlanmıştır. Daha önceki yıllarda ise Parinaud 1889 yılında oküloglandüler sendrom yaklaşımı içerisinde benzer semptomları tanımlamıştır. Çok sayıda rapor ve KTH çalışmalarına rağmen, etken 1983 yılına kadar saptanamamıştır (Florin ve ark 2008).

Wear ve arkadaşları (1983), KTH hastalığı ile enfekte bir hastanın lenf nodlarından Warthin-Starry boyama yöntemi ile Gram negatif küçük pleomorfik bir basil tanımlamışlardır. Brenner ve arkadaşları başarılı bir şekilde etkeni *Afipia felis* olarak adlandırmışlar ve 1992 yılında, HIV'le enfekte hastalarda ateş, peliosis hepatis, BA'de *Rochalimaea henselae* izole etmiştir. 1990'larda yapılan ilave çalışmalarla KTH etkeni olarak *A. felis*'in rolü *Rochalimaea* lehine yorumlanmaya başlanmıştır (Brenner ve ark 1993, Florin ve ark 2008).

Hastalığın geçişi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen daha çok pire (*C. felis*) ile enfekte tırnaklarla tırmalama, enfekte kedi pireleri feçesinin deriye inokülasyonu, kedi veya kedi yavrularıyla temas ile bulaşır. Hastaların % 95'inde kedi ile temas % 75'inde ise kedi tırmalama öyküsü vardır (Breitschwerdt ve Kordick 2000, Chu BC, Tam 2009).

Amerika'da KTH çocuklarda ve 21 yaş altı genç adölesanlarda primer LAP'ın en yaygın nedenidir (Zangwill 1997). İnsidansı yaklaşık olarak yılda 100.000'de 3-4'tür. Hastalık dünyada her yerde görülmekle birlikte ailesel ve coğrafik kümelenmeler gösteren çalışmalar bildirilmiştir; kış aylarında sık görülmekte ve coğrafik farklılıklara rağmen yılda 2000 hasta yatarak tedavi almaktadır (Chu ve Tam 2009, Zangwill 1997).

Bu hastalık tipik ve atipik form olmak üzere iki formda gelişir. Tipik formda tırmalama veya ısırma yerinde 3-12 gün içinde 2-10 mm çapında ağrısız eritematöz papül veya püstül şeklinde bir primer lezyon ortaya çıkar ve genellikle iz bırakmadan 2-4 hafta içinde iyileşir. Takiben gelişen bölgesel lenfadenopati (LAP) en önemli klinik belirtidir (Krauss ve ark 2003). Hastalık sırasında ağır belirtiler görülebilmesine karşın kendiliğinden sınırlanan bir klinik seyir ortaya çıkmaktadır. İmmün yeterli bireylerde KTH spontan olarak 2-5 ay içerisinde nadiren bir sekel bırakarak iyileşmektedir. Ancak AIDS, malignite, immün süpresif ilaç kullanımı gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda yaygın

lenfadenopati ve yaşamı tehdit eden klinik tablolar gelişebilir (Anderson ve Neuman 1997).

Temaslıların % 90'ından fazlasında etkenle teması izleyen 1-7 hafta içinde gelişen LAP'ler, tek taraflı ve sıklıkla ağrısızdır. LAP, primer olarak aksiller bölgede ve daha az oranda servikal ve inguinal bölgede görülmektedir. LAP, olguların % 50'sinde tek, % 30'unda birden çok bölgede ve % 20'sinde aynı bölgede birden fazla LAP şeklinde görülmektedir. Lenfadenit genellikle 2-4 ay kadar devam eder ancak bazı olgularda daha uzun süre kalabilir. Olguların % 10-30'nda lenf bezlerinde süpürasyon gelişir, jeneralize LAP nadiren görülür (Krauss ve ark 2003).



Şekil 1.2. KTH nedeniyle bölgesel lenfadenopati (Maguina ve ark 2009)

KTH'da düşük derece ateş, titreme, halsizlik, anoreksi, bulantı ve baş ağrısı gibi semptomlar meydana gelebilir. Bazı KTH olgularında tanımlanan abdominal ağrının hastalık esnasında gelişen kendiliğinden sınırlı granülomatöz karakterdeki hepatit/splenite bağlı olduğu düşünülmektedir (Krauss ve ark 2003).

Son yıllarda etkenle temas eden olgularının % 10-25'inde KTH'nın atipik formunun geliştiği bildirilmiştir (Windsor 2001). Bu form, uzun süreli ateş, oküloglandüler sendrom (% 5-6), nöroretinit, endokardit, ensefalit, eklem ağrısı, artrit, sinoviyit, osteomyelit (% 0-3), pnömoni (% 0-2) ve granülomatöz hepatit olarak ortaya çıkabilir (Gouriet ve ark 2007, Hipp ve ark 2005). KTH olgularının % 1-7'sinde nörolojik

semptomlar görülmektedir (Jacomó ve ark 2002). En sık tanımlanan nörolojik komplikasyon olan ensefelopati, KTH hastalarının % 2-4'ünde bildirilmiştir. Genellikle LAP geliştikten 1-3 hafta sonra görülen ensefalit tablosu, baş ağrısı, konvülsiyon, konfüzyon, huzursuzluk, irritasyon, dezoryantasyon, kranial sinir felci, ataksi ve koma gibi nörolojik bozukluklarla seyretmektedir. Nörolojik muayenede ense sertliği sıklıkla saptanabilir. BOS kültürü ve biyokimyası ise tanıya yardımcı değildir. Genellikle, ensefalit kendini sınırlayan bir tablo olduğu için özgül tedaviye gerek yoktur. Nadiren kalıcı kas güçsüzlüğü ve zayıflık görülebilir (Anderson ve Neuman 1997).

KTH hastalarının % 1-2'sinde sıklıkla LAP veya influenza benzeri bir tabloyu takiben gelişen nöroretinit, ağrısız, tek taraflı ani görme kaybı ile karakterizedir. Göz dibi muayenesinde yıldız patlaması görünümü ile birlikte papil ödemi gözlenir. Ancak bu bulgular KTH için patognomonik olmadığından *B.henselae*'ya karşı antikor titre artışının gösterilmesiyle tanı doğrulanabilir. Nöroretinit, immun sistemi yeterli olgularda kendiliğinden iyileşir. KTH'nda panüveit, subakut orbital apse, koriodit, optik sinir büyümesi, retinal arter tıkanması ve peripapiller anjioma gibi oküler patolojiler de bildirilmiştir (Hipp ve ark 2005, Windsor 2001).

1.4.2. Carrion Hastalığı

Carrion hastalığı, Peru'nun And dağlık bölgesinde ırnak kenarındaki kıyılarda yaygındır ve Kolomb öncesindeki dönemlerde bulunduğu kabul edilmiştir. Değişen epidemiyolojisiyle beraber artık önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Maguina ve ark 2009). Hastalık son zamanlarda artarak Ekvator ve Kolombiya'da görüldüğü gibi bağışıklığa sahip olmayan pediyatrik yaş grubunda görülmektedir (Alexander 1995, Huarcaya ve ark 2004).

1885 yılında Perulu bir tıp öğrencisi olan Daniel Alcides Carrion bir sınıf arkadaşından hastanede yatan bir hastanın siğilinden elde ettiği aşırı yapmasını istemiştir. Birkaç gün sonra Carrion'da akut belirtiler ve anemi gelişmiş, dahası Carrion'u ölüme götürmüştür (Leonard 1992). Daha sonra, *B. bacilliformis* olan etken 1905 yılında Dr. Alberto Barton tarafından tespit edilmiştir (Maco ve ark 2004, Schultz 1968).

B. bacilliformis için bilinen tek rezervuar insandır. Etken konağa alındıktan sonra aylarca sessiz kalır sonra bakteriyemi ile akut hastalık meydana gelir. Peruda bulunan vektörü *Lutzomyia verrucorum* ile taşınır. Vektör 500-3200 metre yükseklerde yaşar. Peru'da yapılan bir çalışmada % 0,5 gibi genel bir yaygınlık bulunmuş ve 2 yıl içinde seroprevalansı % 12,7 olarak saptanmıştır (Chamberlin ve ark 2002, Maco ve ark 2004, Maguina ve ark 2009).

Carrion hastalığının akut form Oroya Ateşi ve kronik form Verruga Peruana olmak üzere iki formu vardır. İnfekte kum sineklerinin (*Lutzomyia verrucarum*) insanlardan kan emerken *B. bacilliformis*'i bulaştırmasıyla, kapiller endotel hücrelerinde lokal enfeksiyon sonucu asemptomatik primer enfeksiyon oluşur (Chamberlin ve ark 2002). Asemptomatik bakteriyemi 15 aya kadar uzayabilir. Bazı vakalarda ise bakterilerin eritrositlere girip, ekstrasvasküler hemolizlerine yol açmasına ve eritrositlerin makrofajlarca fagositozuna bağlı hemolitik anemiyle karakterize Oroya Ateşi gelişir. Oroya ateşinde bakteri bulunan eritrositlerin oranı ile ilişkili derin anemi ve nadiren ölüm görülür. Mortalite tedavi edilmeyen hastalarda % 40'lara kadar çıkmaktadır (Chamberlin ve ark 2002). Hastalığın Verruga Peruana olarak da adlandırılan kronik döneminde verrugalar ve nodüler anjiyoproliferatif kutanöz lezyonlar görülür. Lezyonlar mukozal ve visseral olabilir, aylarca kalabilir, ancak prognoz iyidir. Bu hastalar bakterinin olası rezervuarlarıdır (Ricketts 1949).

1.4.3. Oroya Ateşi

Hastalığın etkeni *B. bacilliformis*'tir ve Carrion Hastalığı'nın akut formunda ortaya çıkar (Schultz 1968). İnkübasyon süresi yaklaşık 60 (10-210) gündür.

Halsizlik, uyku hali, iştahsızlık, kas ağrısı, baş ağrısı, omurga ve ekstremitelerde eklem ağrısı gibi nonspesifik prodromal belirtiler, titreme ile başlayan hastalık ateş, sarılık ve dispne ile birlikte hızlı bir klinik kötüleşme olur. Klinikte hakim olan tablo hemolitik anemidir. Ağır vakalarda, hepatosplenomegali, perikardiyal efüzyon, miyokardit, endokardit, deliryum, konvülziyon, koma, akut solunum sıkıntısı ve multiorgan yetmezliği oluşabilir. Oroya ateşi 1 ila 4 hafta sürer. Tedavi edilmemiş vakalarda mortalite oranı %

44-88 arasında değişir. Yatarak tedavi edilen hastalarda ise bu oran % 0,7 olarak bulunmuştur (Chamberlin ve ark 2002, Rolain ve ark 2004).

B. bacilliformis'in etken olduğu Oroya ateşini 1869-1873 yılları arasında deniz seviyesinden 4900 metre yüksekte çalışmakta olan 7000 demiryolu işçisinde akut hemolitik anemi ile ölümlere neden olmuştur. Tibet'te yapılan bir çalışmada yüksek dağlarda çalışan demir yolu işçilerinin Oroya ateşini ile ilişkilendirilen hastalıklara sahip olduğu belirlenmiştir (Maguina ve ark 2009).

1.4.4.Verruga Peruana

Hastalığın etkeni *B. bacilliformis*'tir ve Carrion Hastalığı'nın kronik formunda ortaya çıkar (Schultz 1968). Hastalık esas olarak kollar ve bacaklarda görülen düğüntülü lezyonlarla karakterize olmasına rağmen aynı lezyonlar yüz ve gödede de görülebilir. Lezyonların boyutları değişkendir. Kırmızı ya da mor; saplı, sapsız ya da plak benzeri şekilde olabilir. Bu lezyonlara sık sık ateş, halsizlik, baş ağısı, osteoartiküler ağrılar eşlik eder (Maguina ve ark 2006).



Şekil 1.3. Genç bir kızda görülen Verruga Peruana lezyonları (Maguina ve ark 2009)

1.4.5. Basiller Anjiomatozis

Hastalığa *B. henselae* veya *B. quintana*'ya bağlı kronik enfeksiyonların neden olduğu saptanmıştır (Relman ve ark 1991). San Francisco'da 1997'de BA'lu hastaların vaka kontrol çalışmasında hastaların % 53'ünde *B.henselae*, % 47'sinde *B.quintana* etken olarak saptanmıştır (Koehler ve ark 1997).

Basiller anjiomatoz sıklıkla AIDS ve diğer immünsüpresif hastalarda tanımlanan vasküler proliferatif bir hastalıktır. Kutenöz tümörlerle seyretmekle beraber diğer organ tutulumları da eşlik edebilir. Basiller anjiomatoz olarak adlandırılan hastalık basilin indüklediği reaktif vasküler proliferasyonla karakterizedir. Vasküler proliferasyona bağlı olarak gelişen BA, deri ve deri altı dokuda etrafı normal deri renginde veya açık-parlak kırmızı renkte, boyutları mm'den cm'ye kadar değişen seröz veya kanlı sıvı içeren tek veya çok sayıda (>100) nodülle karakterizedir. Nodüller ülserlenebilirler. Benzer lezyonlar muköz membranlar ve yumuşak dokularda da görülebilir (Anderson ve Neuman 1997, Windsor 2001).

Nadir de olsa benzer vasküler proliferasyonlar karaciğerde (peliosis), dalak, lenf nodu, akciğer, kemik, gastrointestinal sistem, beyin, ağız, burun ve anal bölgede gelişebilir. Ülserasyon ve kanamalar meydana gelebilir. Kemik tutulumu bulunan olgularda genellikle ağrısız, litik radius ve tibiada yerleşen üzerinde selülit bulunabilen lezyonlar saptanmıştır. Periton ve anüste de benzer lezyonlar tarif edilmiştir (Jacomio ve ark 2002, Wong ve ark 1997).

1.4.6. Peliozis Hepatitis

Peliozis hepatitis, karaciğeri etkileyen BA'de AIDS ile birlikteliği saptanan farklı bir klinik formudur. Kronik enfeksiyonlar, kanser, immünsüpresif ilaçların kullanımı ile BA ilişkilidir (Bonatti ve ark 2006).

Peliozis hepatitis karaciğer parankimine yayılan kan dolu kitlelerle karakterizedir. Hepatosplenomegali, ateş, karın ağrısı ve hepatik parankim kaybı vardır (Koehler ve ark 1997).

1.4.7. Nörolojik Komplikasyonlar

Bartonella türlerinin oluşturduğu nörolojik komplikasyonlar nadirdir. Enfekte hastaların % 2'sinde meydana gelen en yaygın belirti ensefalopatidir. Sıklık sırasına göre; ensefalopati, status epileptikus, koma, nöroretinit, asemptomatik menenjit, transvers miyelit, radikülitis, serebral arterit, akut hemipleji ve demans görülür (Baylor ve ark 2007). Tüm bu nörolojik belirtiler KTH'larında % 1-2 oranındadır (Noah ve ark 1995).

B.henselae'da HIV ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalık tablosu da tanımlanmıştır. HIV pozitif bazı olgularda akut veya kronik meningoensefalit, ensefalopati ve ilerleyici demans gibi merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları bildirilmiştir (Krauss ve ark 2003).

1.4.8. Oküler Komplikasyonlar

Bartonella'ların oluşturduğu göz enfeksiyonları sıklıkla unilaterale nöroretinit şeklindedir. Nöroretinite en sık *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae* ve *B. grahamii* neden olur. Nadir olarak retina ya da optik diskin fokal inflamatuvar tutulumu da görülebilir (Massimo 2009).

Ayrıca son zamanlarda immunokompetent bir kedinin serum ve göz sıvısında organizma antikorlarının saptanmasına dayanarak Bartonella enfeksiyonunun kedilerde üveit nedeni olduğu bildirilmiştir (Lappin ve Black 1999). Bunu takip eden çalışmada uveitli 49 kedinin 7'sinin göz sıvısında anti-Bartonella IgG'si, deneysel olarak enfekte edilen 9 kedinin 4'ünün göz sıvısında IgG antikorları bulunmuştur. Ticari satıcıdan alınmış ve 1 yıl içinde doğal olarak Bartonella ile enfekte olan SPF kedilerde açıklanamayan kataraktlar bildirilmiştir. Katarakt ve enfeksiyon arasındaki ilişki bilinmemektedir ve rastlantısal olabileceği düşünülmektedir (Ketring ve ark 2004).

Genel olarak bakıldığında Bartonella enfeksiyonlarının kedilerde, üveit, koryoretinit, konjunktivit, keratit, blepharitis; insanlarda, üveit, nöroretinit, konjunktivit, diskiform keratit, blepharitis, Parinaud's okuloglandular sendrom yaptığı tespit edilmiştir (Chomel ve ark 2003).

1.4.9. Endokardit

Kan kültürü negatif, Bartonella antikor titresi yüksek bir kedinin öldükten sonra yangılı aort kapağında *B. henselae* DNA'sı belirlenerek, bir kedide ilk defa *B. henselae* endokarditis vakası bildirilmiş ve kedilerde uzun süreli Bartonella enfeksiyonunun kronik etkilerinin daha fazla araştırılması önerilmiştir (Chomel ve ark 2003).

Bunun dışında *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae* ve *B. vinsonii*'ye ait iki alt tür (*B. vinsonii subsp. berkhoffii* ve *B. vinsonii subsp. arupensis*) insanlarda endokardit ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bartonella endokardit olgusu olarak düşünülen valvulopatili olan 22 hasta tespit edilmiştir. Beş olguda *B. quintana* ve dört olguda *B. henselae* etken olarak saptanmıştır (Rolain ve ark 2004).

1.4.10. Nedeni Bilinmeyen Ateş ve Bakteriyemi

Yapılan farklı çalışmalar bakteriyeminin gelişmesi ve devam süresi konusunda farklılıklar ortaya konulmuştur. Abbott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inokülasyon yolu olarak intradermal (İD) ve intravenöz (İV) yol kullanılmış ve İD inokülasyon ile 8 kedinin 8'inde bakteriyemi geliştiği, İV inokülasyon ile 16 kediden 2'sinde bakteriyemi geliştiğini gözlenmiştir. Bu kedilerde bakteriyemi süresi en fazla 8 ay gözlenirken, doğal enfekte bir kedide 24 aylık bir bakteriyemi süresi gözlenmiştir. Kedilerde gözlenen bakteriyemi süresine ilişkin 454 gün, 213 gün, 32 hafta, 7 hafta, 12 ay gibi zaman süreleri çalışmalarda bildirilmiştir (Abbott ve ark 1997, Kordick ve ark 1999).

B. henselae, çocuk ve yetişkinlerde serolojik olarak nedeni bilinmeyen ateşin nedeni olarak gösterilmiştir. Tsukahara ve arkadaşları, bir hastada uzun süreli nedeni bilinmeyen ateş varsa ve özellikle kedi ve köpek sahibi ise ya da kedi ve köpek teması

öyküsü varsa, lenfadenopatiye bakılmaksızın *B. henselae* enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğini bildirmektedirler (Jacobs ve Schutze 1998, Tsukahara ve ark 2000).

1.4.11. Siper Ateşi (Trench Fever)

B. quintana'nın neden olduğu bu semptom nükseden ateş, kırgınlık, titreme, iştahsızlık, terleme, baş ağrısı, konjunktivit, şiddetli miyalji ve artralji ile birlikte ilerleyen bir klinik tablo izler (Tuli ve Cockerell 2000). Siper ateşi *Bartonella quintana*'nın neden olduğu, başağrısı ve peritibial ağrı ile akut olarak başlar, tekrarlayan ateş epizodlarıyla seyreden klinik tablo oluşturur. Epizod sayısı üç ile beş, bazen daha fazla olabilir. Ateş epizodları dört ile beş gün sürmekte ve her epizod 15-25 günlük inkübasyon süresi sonunda meydana gelmektedir. Akut belirtiler genellikle kendiliğinden geçer (Spach ve Koehler 1998).

İnfeksiyonun hafif formu ve asemptomatik taşıyıcılar rapor edilmiştir. Siper ateşi vücut biti *Pediculus humanus*'un bağırsaklarına geçen bakterinin burada çoğalması, dışkıında yüksek konsantrasyona ulaşması ve bitin insanları ısırıldığı yerlerdeki kaşıntı ile oluşan çiziklerden deriyi geçmesiyle insanlara bulaşmaktadır (Broqui ve ark 1999).

Birinci Dünya Savaşı sırasında yaklaşık 1 milyon insan etkene maruz kalmış, İkinci Dünya Savaşı'nda ise nadir olarak bildirilmiştir. Günümüzde çoğunlukla HIV ile enfekte hastalarda bildirilmektedir (Anderson ve Neuman 1997).

1.5. Laboratuvar Tanı

Bartonella türleri doğal enfekte hastalarda genelde asemptomatik klinik seyir sergilerler. Bu yüzden hastaların pozitifliğinin belirlenmesi seroloji, kültür ve moleküler tekniklerle olmaktadır. Ancak; hastalar enfeksiyonu geçirdikten uzun süre sonra bile, serum antikor titreleri pozitif düzeyde kalabilmektedir. Bu nedenle yapılan serolojik çalışmalarda hastada antikor varlığı belirlense dahi bu durum tek başına hastanın etkeni taşıdığı anlamına gelmeyebilir.

Bakteriyemik bir hastada enfeksiyonun başlangıcında antikor yanıtı hemen gelişmediği gibi ayrıca hastada, bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olan bir enfeksiyonun olması immun yanıtı geciktirebilmekte ve/veya düşük yoğunlukta bakteriyemik olan hastalarda antikor yanıtı belirlenemeyecek seviyede kalabilmektedir. Buna bağlı olarak da her zaman, seronegatif olan hastanın da etkeni taşımadığı anlamı çıkmamaktadır (Chomel ve ark 1995, Guptill ve ark 2004).

Kedilerden izole edilen *Bartonella* spp. şüpheli izolatların biyokimyasal testlerin çoğunda negatif sonuç vermesi, biyokimyasal testlerle tür tayini yapılmasını engellemektedir. Çoğunlukla sonuç *Bartonella* spp. şeklinde kalmaktadır. Bu nedenle tür tayini belirlenmesinde moleküler tekniklerden yardım alınması uygun görülmektedir (Koneman ve ark 1997).

1.5.1. Örneklerin Temin Edilme Kriterleri

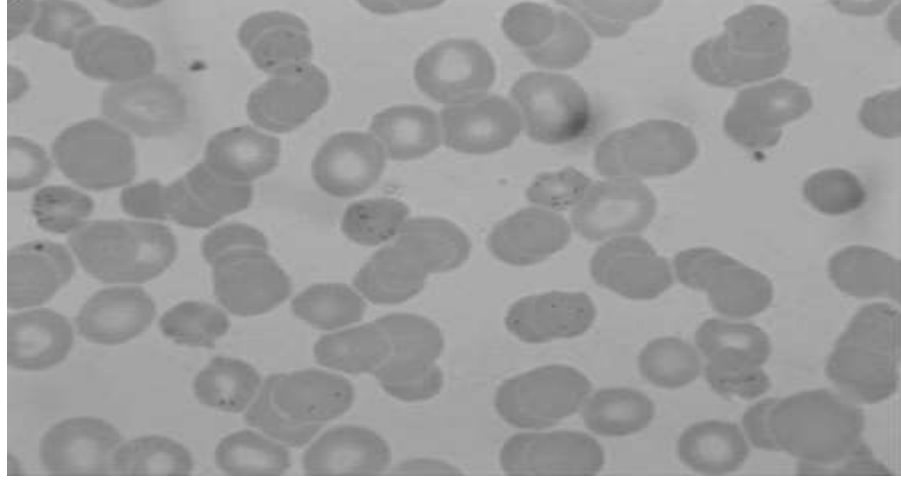
Kan örneğinden *Bartonella* türlerinin izolasyonu için izolatör kan lizis tüplerinden ve EDTA'lı tüplerden yararlanılmaktadır. *Bartonella* örneklerinin hemen ya da 24 saat içinde besiyerlerine ekimleri yapılacaksa İzolatör sistem EDTA'lı tüplerden daha duyarlıdır. Eğer örnekler uzun süre saklanacaksa -70° C'de dondurmak etkeni saptamada kolaylık sağlar (Brenner ve ark 1997).

İzolatör tüp sodyum polyanetholsulfonat, kanın antibakteriyel etkisini inhibe eden antikoagülan, eritrositleri ve lökositleri lizise uğratan saponin içerir. EDTA'lı tüplere alınan kan hücreleri lizise uğramaz. Etken intraselüler bir bakteri olduğu için kan hücreleri saponin ile ya da dondurularak parçalanmalıdır (Schmidt 1998).

Bartonella etkenini tespit etmede doku örneklerinden, kutanöz lezyonlardan, büyümüş lenf nodlarından, karaciğer, dalak, kalpten, çeşitli organlardan da yararlanılabilir. Alınan doku örnekleri homojenize edildikten sonra kültürü yapılabildiği gibi, bu örnekler ile moleküler testler de çalışılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) amplifikasyonu için taze doku örnekleri uygundur; ayrıca parafinde saklanmış doku örnekleri de bu amaçla kullanılabilir (Fenollar ve Raoult 2004).

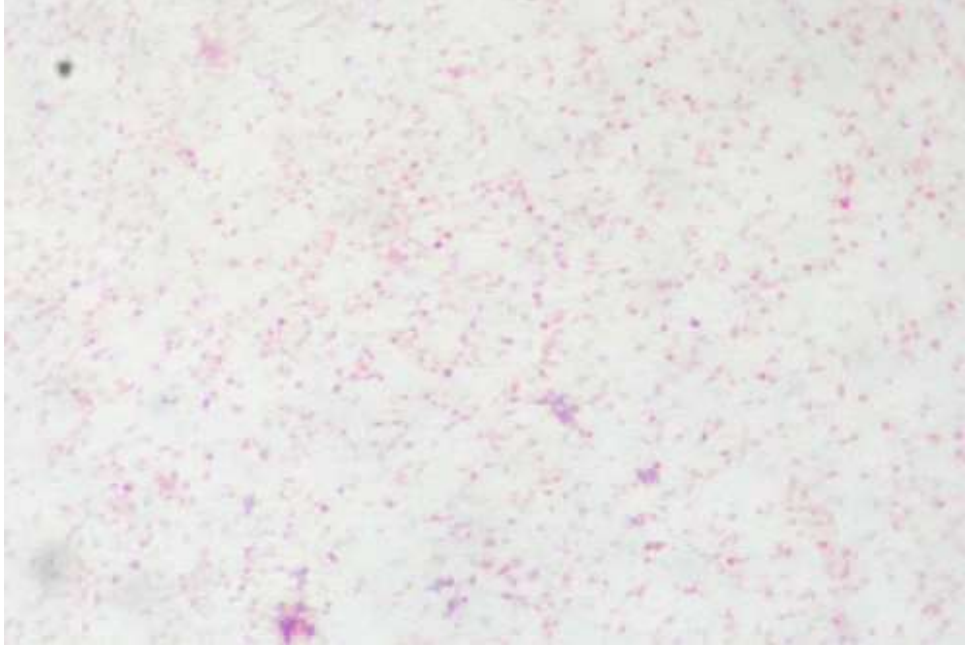
1.5.2. Morfolojik ve Boyama Özellikleri

Bartonella cinsi bakteriler gram-negatif, hafif kıvrık, 0,5-1 µm boyutlarında, pleomorfik, genellikle kokobasil morfolojide, hücre içi bakterilerdir. Gram boyası ile zayıf, Romanowsky ve Giemsa boyası ile iyi boyanırlar (Welch ve ark 1992).



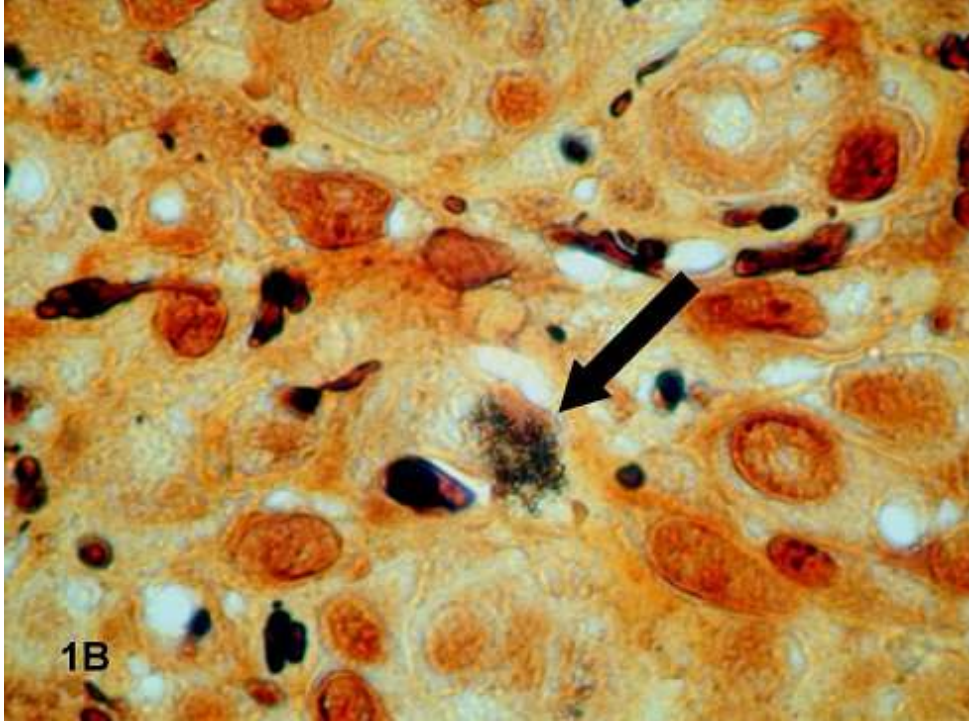
Şekil 1.4. Giemsa boyama ile boyanan *B. bacilliformis* (Maguina ve ark 2001)

Gram boyamada *B. henselae* ve *B. quintana* gram negatif, hafif yuvarlak çomak, *B. elizabethae*, *B. bacilliformis* ve *B. vinsonii* daha büyük ve düzgün şekilli görünürler. Otoaglutinasyon özelliklerinden dolayı gram boyamada bir araya toplanarak kümeler şeklinde görülmektedirler (Clarridge ve ark 1995).



Şekil 1.5. Gram boyamada *B. henselae*'nin mikroskopik görünümü (Çelebi 2007)

Kanın yayma preparatlarında eritrositler içinde tek tek veya kümeler halinde yuvarlak, elips, silindir, düz veya eğri basiller olarak görünürler. Doku kesitlerinde Whartin- Starry gümüş boyası ile kümeler halinde görünürler. Eritrositik formları birçok anilin boyası ile parlak beyaz olarak görülür. Asidorezistan boyanma özellikleri yoktur (Aydın ve ark 2008).



Şekil 1.6. Whartin-Starry boyama ile siyah kümeleşmiş şekilde *B. henselae* görüntüsü (Clarridge 1995)

Bartonella organizmaları salin ile hazırlanmış süspansiyonlarda seyirme şeklinde motilite gösterirler (Winn ve ark 2006). Bazı türlerde flagella bulunmaktadır. *B. bacilliformis* ve *B. clarridgeiae*'de hareket flagella ile sağlanırken, *B. henselae*'da titreme hareketi gösterdiği bilinmektedir (Regnery ve ark 1992).

B. henselae, *B. quintana* ve *B. elizabethae*'nin bazı kökenleri büyümeleri sırasında agar yüzeyinde çukur oluşturabilir. Karakteristik olarak, *B. henselae* kolonileri beyaz, kuru, yapışkan, karnıbahar benzeri, agar içine gömülmüş ve morfolojik olarak heterojendir (Winn ve ark 2006, Wong ve ark 1997).

Çok sayıda pasaj ile koloniler daha az kuru, daha az yapışkan, daha geniş ve daha hızlı üremeye eğilimli olmaktadır. *B. elizabethae* kolonileri % 5'lik tavşan kanı eklenmiş kalp infüzyon agarda büyüyen kolonilerin etrafında hafif veya parsiyel hemolizler görülebilmemesinin dışında *B. henselae*'ya benzemektedir. *B. bacilliformis* kolonileri başlangıçta düzgün, küçük, saydamdır ve subkültürlerde de aynı şekilde kalırlar. Bu nedenle kolonileri diğer türlerden farklıdır (Winn ve ark 2006).

1.5.3. Kültür zellikleri

Bartonella türleri zor üreyen bakterilerdir. İnraseller mikroorganizmalar oldukları için kanla zenginleştirilmiş katı besiyerinde ve hücre kültüründe üreyebilirler. En iyi % 10 koyun kanı eklenmiş beyin-kalp infüzyon agar ve Kolombiya agarda rerler. Katı besiyerinde üremeleri, nemli ortam, % 5-10 CO₂ ve hemine bağımlı olması nedeniyle yavaş ve güçtür. Hücre kültüründen izolasyonları kanlı agarda üremelerine göre daha hızlı ve daha duyarlıdır (Boulouis ve ark 2005).

Bartonella'ların retilmelerinde besiyeri olarak tavşan, at ya da koyun kanı eklenmiş beyin kalp infüzyon agar, Kolombiya agar, okolata agar ve kanlı agar kullanılabilir. Ancak reme süreleri oldukça uzundur, ilk kültürlerde 10-12 günde görülürler, süre bazen 45 güne kadar uzayabilir. (Jacomino ve ark 2002, Welch ve ark 1992). Yavaş büyüyen primer kültürlerden iyi bir gelişme elde edilene kadar 15-20 gün subkltrler gerekebilir. Çoğu Bartonella türleri anaerobik şartlar altında, 25 °C veya 42 °C'de veya hemin ve CO₂ yokluğunda remez. Ancak *B. bacilliformis* remek için CO₂'e ihtiyaç duymaz ve düşük ısıyı (25-28 °C) tercih eder (Winn ve ark 2006).



şekil 1.7. *B. henselae* izolatının kanlı agarda genel görünümü (Çelebi 2007)

Kan örneklerinin EDTA ve lizis solüsyonu içeren izolatör santrifüj tüplerinde -70 °C'de 24 saat dondurulup çözdürüldükten sonra kanlı agara inoküle edilmesi ile kandan *Bartonella* spp. türlerinin izolasyon oranı artmıştır (Koehler ve ark 1992, La ve ark 1999).

Besiyerleri ekimler yapıldıktan sonra 35-37 °C de % 5 CO₂'li ortamda inkübe edilir. Yaklaşık 5-15 gün sonra koloniler görülmeye başlar ancak yavaş büyüyen bir bakteri olduğu için 45 gün gibi uzun bir süre beklendikten sonra üremenin negatif olduğu kabul edilmelidir. Yavaş üreme özelliği ve kültür süresinin uzunluğundan dolayı kontaminasyonlara dikkat edilmelidir. Üreme sonrasında gram negatif, hafif kıvrık, kok veya kokobasil şeklinde kümeler yapan oksidaz ve katalaz negatif mikroorganizmaların görülmesi *Bartonella* türlerinin ayırt edilmesini sağlar (Guptill 2010, Koehler ve ark 1992).

Bartonella türlerinin izolasyonunda BACTEC ya da Bact/Alert kan kültür sistemleri de kullanılmaktadır. BACTEC şişesine inoküle edilen örnekte mikroorganizma varsa, organizma şişe içerisindeki substratları metabolize ederken CO₂ üretmektedir. Şişeler de üretilen CO₂ konsantrasyonuna ya da mikroorganizmanın üremesi için gerekli oksijen tüketimine duyarlı bir sensör içermektedir. BACTEC floresan serisi cihazındaki bu sensör floresans artışını her on dakikada bir kontrol etmekte ve sesli pozitif uyarısı şişedeki mikroorganizmaların varlığını göstermektedir (Sığırcı 2011).

1.5.4. Tanımlama Yöntemleri

Son yıllara kadar *Bartonella* spp. türlerinin oluşturduğu enfeksiyonların tanımlanması için özgül olarak geliştirilmiş tanı yöntemleri olmadığından klinik bulgular ile tanı konulmuştur. *Bartonella* enfeksiyonlarının tanısında rutin laboratuvar testleri spesifik ve anlamlı değildir. Enfeksiyon varlığında lökosit sayısı normal veya artmış, trombosit sayısı artmış, azalmış veya normal olabilir. BOS incelemesi normal olabileceği gibi hafif bir protein artışı gözlenebilir (Çelebi 2008, Florin ve ark 2008).

Bu sebeple *Bartonella* spp. türlerinin neden olduğu enfeksiyonların kesin olarak tanımlanmasında kan, doku ve lenf nodu gibi bölgelerden alınan örneklerin kültüre edilmesi, histopatolojik inceleme, serolojik testler ve PZR ile etken izolasyonu gibi testlerin birlikte yapılması gereklidir.

Ayrıca insanlarda KTH tanısında *B. henselae* antijenlerinin deri içine inokülasyonu ile yapılan deri testi önemlidir. Bu testin değerlendirilmesinde sürecinde 48-96 saat sonra hipersensitivitenin görülmesi % 95-98 tanı koydurur. (Anderson ve Neuman 1997, Angelakis ve ark 2010).

1.5.4.1. Histopatolojik Tanı

KTH'nın neden olduğu lenfadenopatinin histopatolojik incelemesinde, epitelioid, eozinofil ve dev hücrelerin çevrelediği merkezi nekrozlu çok sayıda uydu abselerin görülmesi karakteristiktir. Brown-Hopp doku boyama ve Warthin-Starry gümüş boyama yöntemleriyle küçük, kıvrık, çomak şeklinde bakteriler görülebilir (Çelebi 2008).

BA hastalarının histopatolojik incelemesinde ise yeni vasküler proliferasyonların görülmesi tanıda önemlidir (Anderson ve Neuman 1997, Maguina ve ark 2009).

Basiller peliozide karakteristik olarak karaciğer ve dalak parankiminde içi kanla dolu lezyonlar bulunur. "Stellate" (nörofillerle ve dev hücrelerle çevrelenmiş nekroz alanları) abseleri vardır (Wong ve ark 1997).

1.5.4.2. Biyokimyasal Tanı

Kedilerden izole edilen *Bartonella* şüpheli izolatların biyokimyasal testlerin çoğunda negatif sonuç vermesi, biyokimyasal testlerle tür tayini yapılmasını engellemekte ve sonucu olası *Bartonella* spp. düzeyinde bırakmaktadır. Bu nedenle tür tayini belirlenmesinin moleküler teknikler yardımı ile yapılması gerektiği ileri sürülmektedir (Brenner ve ark 1997, Regnery ve ark 1992).

Genel olarak *Bartonella* türlerinin biyokimyasal özellikleri *Rochalimaea* ile benzerdir. Kimyasal olarak "inert"tirler. Katalaz, oksidaz, üreaz, indol, dekarboksilaz ve nitrat redüksiyon testleri biyokimyasal testlerdir ve nonreaktifirler.

Bartonella türlerini tanımlamak için laboratuvarlarda kullanılan fenotipik yöntemler, yağ asitlerinin ayırdılması için kullanılan kemotaksonomik yöntemler ve moleküler yöntemler (PZR, RFLP, RT-PZR) gibi yöntemleri içermektedir (Daly ve ark 1993, Solano ve ark 2006, Welch ve ark 1992).

Çizelge 1.4. Bartonella türlerinin biyokimyasal özellikleri (Winn ve ark 2006)

Özellik	<i>B. bacilliformis</i>	<i>B. quintana</i>	<i>B. henselae</i>	<i>B. elizabethae</i>	<i>B. clarridgeiae</i>	<i>B. grahamsi</i>	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>
O.B.S.	25-30°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C	35-37°C
Hemoliz	-	-	-	+h	-	-	-	-	-
Oksidaz	-	D	-	-	-	-	D	-	-
Katalaz	+	D	-	-	-	-	D	D	-
Nitrat redüksiyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Üreaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İndol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aseton	-	-	-	-	-	+	-	VY	VY
O/F Glukoz	-/-	-/-	/	-/-	-/-	/	-/-	-/-	-/-
Flagella	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Hareket	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Major hücre yağ asitleri	C18:1_7c C16:0 C16:1_7c C12:0	C18:1_7c C16:0 C18:0	C18:1_7c C17:0 C16:0 C18:0 C16:0	C18:1_7c C17:0 C16:0 C18:0	C18:1_7c C16:0 C18:0	V Y	C18:_7c C18:0,C17:0 C16:0,C15:0	C18:1_7c C18:0 C16:0,C15:0	C18:1_7c C16:0,C17:0 C18:0
Bis-p Nitrofenilfosfat	+	D	+	+	V Y	V Y	+	+	+

L-Arginin- β - naftilamidaz	+	+	+	+	+	V Y	+	+	+
Glisin- β - naftilamidaz	+	+	+	+	+	V Y	+	+	+
Glisil-glisin- β - naftilamidaz	+	+	+	+	V Y	V Y	+	+	+
L-lösin- β - naftilamidaz	+	+	+	+	V Y	+	+	+	+
L-lizin- β - naftilamidaz ^a	+	-	+	+ ^h	V Y	V Y	-	+	-
L-lizin- β - naftilamidaz ^e	+	+	+	+	V Y	V Y	+	+	+
DL- metyonin- β - naftilamidaz	+	+	+	+	V Y	V Y	+	+	+ ^h
L-prolin- β - naftilamidaz	-	+	+	-	+	D	D	+	-
L-prolidonil- β - naftilamidaz	-	-	-	-	V Y	-	-	-	-
L-triptofan- β - naftilamid- asetilamid	+	+	+	+	V Y	V Y	+	+	+

O.B.S: Optimal büyüme sıcaklığı O/F: Oksidasyon/Fermantasyon; +: pozitif reaksiyon; -: negatif reaksiyon; D: değişken reaksiyon; +h: hafif pozitif reaksiyon; VY: veri yok; e: esas; a: asidik

1.5.4.3. Gaz Likid Kromatografisi

Welch ve arkadaşları 1992 yılında *B. henselae*'nin tanımlanmasında gaz-likid kromatografisini kullanmıştır (Welch ve ark 1992).

Bartonella türlerinin biyokimyasal özellikleri türlerin ayrılmasında kullanılmaktadır. Optimal büyüme sıcaklıkları, katalaz, hemoliz, oksidaz, üreaz, nitrat redüksiyonu, indol reaksiyonları, oksidasyon/fermentasyon yapımlarına göre ayrılırlar. Aminoasit kullanımlarına göre içerdikleri enzimler önemlidir (Winn ve ark 2006).

1.5.4.4. Serolojik Testler

Bartonella enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında, kültür ve diğer izolasyon tekniklerinin zaman alıcı ve zor olması, ayrıca sonuçların alınabilmesi için haftalar süren bir zamana gerek duyulmasından dolayı, serolojik yöntemler daha faydalıdır. Ancak, serolojik testler kullanıldığında Bartonella türleri arasında çapraz reaksiyonlar olabildiği gibi, *C. burnetti* ve *Chlamydoiphilia* spp. türleri gibi diğer patojenik bakterilerle de çapraz reaksiyonlar oluşabileceği bildirilmiştir (Foucault ve ark 2004, Rolain ve ark 2002).

Bartonella'lara karşı oluşan antikorların saptanması için sıklıkla indirekt floresan antikor (IFA) yöntemi ve enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA), yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle IFA yöntemi BA tanısı için geliştirilmiştir (Regnery ve ark 1992, Windsor 2001). Bartonella türleri için IFA testinin duyarlılığı % 84-88, özgüllüğü % 94-96 olarak bildirilmiş, ELISA yönteminin ise IgM \geq 1/250 titreleri için duyarlılığının % 83-95, özgüllüğünün % 95'e ulaştığı belirtilmektedir (Bergmans ve ark 1997).

Kedilerde serolojik testler, birçok kedinin (özellikle sokak kedileri) *B. henselae*'ye karşı seropozitif olması muhtemel olduğundan sınırlı tanısal değere sahiptir (Chang ve ark 2002). Test yavru kediler ya da evlere yakın tarihlerde alınan kedilerde uygulanır çünkü seronegatif kedilerin bakteriyemik olmaması daha muhtemeldir. Benzer olarak, immun sistemi baskılanmış kişiler *B. henselae*'ye karşı antikorları saptayan IFA testini kediyi evine almadan önce yaptırmalıdır. Ancak seronegatif kedilerde bakteriyemi az sayıda örnekte rapor edilmiştir ve antikorlar genellikle çeşitli Bartonella anijenleri ile kros

reaksiyon vermektedir (Chomel ve ark 2004). Bartonella antijenleri için serolojik görüntüleme bakteriyemik kedilerin identifikasyonu için kullanışlı olmayabilmekte (pozitif değer % 46,4) ancak bakteriyemi olmadığında *B. henselae*'ya karşı antikorun bulunmaması normal kabul edilmektedir (% 89,7) (Chang ve ark 2002).

Bartonella tanısında indirekt floresan antikor tekniğinden de yararlanılır. Bu teknikte yüzeyi spesifik antijenle kaplanmış lamaların üzerine antikor içeren serum örneği eklenir, daha sonra bağlanmayan immunglobinleri uzaklaştırmak için yapılan yıkama işleminden sonra oluşan antijen-antikor kompleksine bağlanıp görünür hale getirilebilmesi için floresanla işaretlenmiş anti-human globülin eklenir ve immunfloresan mikroskopta inceleme yapılır. Antijen olarak bakteri suşuyla enfekte Vero hücreleri ya da Vero hücrelerinde üretilmiş bakteriler kullanılmaktadır. Bu yöntemde serum örnekleri sulandırılarak uygulanmalıdır. En yüksek dilüsyondaki pozitifliğe göre pozitiflik saptanır, elma yeşili renginde basil morfolojisinin görülmesi pozitifliği göstermektedir (Anderson ve Neuman 1997).

İnsanlarda serolojik test (başlıca IFA testi) KTH' nin tanısı için referans testtir (Jacomino ve ark 2002). Şüphelenilen hastalıktan en az 2-3 hafta sonra test edilen hastalarda IgG anti-*B. henselae* antikor titresi 1/64'e eşit ya da büyükse pozitif olarak kabul edilmektedir. Ulusal Riketsia Referans Merkezi tarafından, 1/100 üzeri IgG titresi kısa sürede oluşan KTH' nin tanısı için belirtici, 1/800 ve üzeri titre endokardit tanısı için belirtici olarak kabul edilmektedir.

KTH'nin tanısında kullanılan önemli bir serolojik testte "Enzim İmmun Ölçüm Yöntemi" dir. EIA solid faz antijeni olarak agarda üretilmiş olan *B. henselae* bakterilerini kullanılarak, spesifik IgG, IgA ve IgM' nin tespiti için geliştirilmiştir.

EIA, PZR ve IFA'nın karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. IgM, PZR ve EIA' da duyarlılık yönünden karşılaştırılmıştır. ELISA'da IgM duyarlılık % 71,4, PZR'da % 80,6 olarak saptanmıştır. Hollanda'da serolojik testlerle yapılan 56 KTH'nin olduğu bir çalışmada IFA, EIA ile duyarlılık açısından değerlendirildiğinde IFA'nın duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda EIA duyarlılığı (% 40-100) olarak bildirilmiştir. IFA'da IgG duyarlılık % 14-100, özgüllük % 34-100, IgM'nin

duyarlılığı % 2-50, özgüllüğü % 86-100. ELISA'da IgG duyarlılık % 10-97, IgM duyarlılığı % 60-85 özgüllüğü % 98-99 olarak belirlenmiştir (Bergmans ve ark 1997a, Herremans ve ark 2009).

Tüm bunların yanında insanlarda serolojik testlerin bazı sakıncaları bulunmaktadır: 1) Antikor titreleri antijenin hazırlanma yoluna göre değişir (besiyerinde ya da hücre kültüründe üreyen bakteriler); 2) HIV ile kontamine ve pelioz ya da anjiomatoza yakalanan bireyler çok düşük antikor titresine sahiptirler; 3) KTH' na yakalanan hastaların yaklaşık % 10' u saptanabilir düzeyde antikor üretmezler; 4) *B. henselae* suşları arasında antijenik farklılıklar vardır. Marseille serovar suşu ile enfekte hastalar Houston serovar suşu ile hazırlanan antijen ile saptanamazlar. 5) *B. henselae* ve *B. quintana* arasında antijenik ortaklık vardır. 6) Özellikle *Coxiella burnettii*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* ve *Chlamydophila psittaci* ile *Bartonella* spp. arasında birçok antijenik reaksiyona girme kabiliyeti vardır (Sığırcı 2011).

1.5.4.5. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler, direkt klinik örneklerden hızlı tanı, kültürden etkenin tanımlanması ve izolatların tür tayininin yapılması amacıyla kullanılmaktadır. İnsan ve kedilerden izole edilen *Bartonella* şüpheli izolatlarda PZR ile tür tayini uygulanmaktadır (Kordick ve Breitschwerdt 1995, Regnery ve ark 1992).

Doku örneklerinde veya kanda PZR yöntemi daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen rutin olarak kullanılmamaktadır. Dondurulmuş ve taze biyopsi örnekleri PZR için uygun örnekler iken, parafinlenmiş doku örnekleri tercih edilmemektedir (Boulouis ve ark 2005). PZR teknikleri direkt olarak biyopsilerden (deri, lenf nodülleri, karaciğer), kandan ya da pirelerden de yapılabilmektedir (Sığırcı 2011).

Bu sistemlerde kullanılan hedef gen bölgeleri; sitrat sentazı kodlayan gen bölgesi (glt A), ısı şok proteinleri (gro EL), riboflavin sentazı kodlayan gen bölgesi (rib C), hücre bölünme proteini (fts Z) sayılabilir (Battisti ve ark 2007, Houpijian ve ark 2001). Ayrıca *Bartonella* türlerinin tanımlanmasında 16S r RNA ve 23S r RNA arasında kalan gen bölgesinin sekansı da kullanılabilir (Roux ve Raoult 1995, Qian ve ark 2005).

Multilocus sequence typing' (MLST) sistemi, *B. henselae* izolatlarında farklı genlerdeki polimorfizm dağılımını saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistem ile çeşitli sekans tipleri belirlenmiş ve üç farklı köken olduğu saptanmıştır. Bu verilere dayanarak tür içinde bulunan klonal popülasyon yapıları çözümlenmiştir (Foucault ve ark 2005, Iredell ve ark 2003).

1.6. Sağaltım

Bartonella spp. bakterilerine bağlı enfeksiyonların farklı olması nedeniyle, her bir tür için farklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir (Krauss ve ark 2003).

Özellikle *B. henselae* ile enfekte hastalar için immun sistemi kuvvetli ve klasik belirtiler veren hastalara uygulanan tedavi ile immun sistemi zayıf anjimatöz poliferatif hastalığa sahip hastalara uygulanan tedavi farklılık göstermektedir (Koehler ve Tappero 1993). *B. henselae*'ya bağlı hafif ve orta dereceli semptom verenlerde, immun sistemi normale antibiyotik tedavisi önerilmemekte, analjezik ve antipiretikler ile destek tedavisi yeterli görülmektedir (Jacomo ve ark 2002).

İnsanlarda atipik kedi tırmalama hastalığı olgularında hastalığın şiddetine göre antibiyotik seçiminin yapılması; hafif ve orta şiddetli enfeksiyonlarda azitromisin, siprofloksasin ve trimetoprim sulfometoksazol (TMP-SMZ), ağır olgularda ise gentamisin tedavisi önerilmektedir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya nöroretinit varlığında kan-beyin bariyeri aşan ve oküler dokulara penetre olan doksisisiklin veya azitromisin ile rifampin kombinasyonu, klaritromisin veya yeni kinolon antibiyotikler kullanılabilir. Tek ilaç kullanımıyla başarı sağlanamaması ve daha hızlı klinik iyileşmenin sağlanması amacıyla kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi süresi en az 3 hafta olarak önerilmektedir. Nöroretinitli veya hepatosplenik KTH olgularında, antibiyotik tedavisine ek olarak steroid uygulamasının etkili olduğu da gösterilmiştir (Kordick ve ark 1997, Pendle ve ark 2006).

İnsanlarda *Bartonella* enfeksiyonlarının neden olduğu endokarditte antibiyotik tedavisi iki hafta boyunca en az seviyede aminoglikozid içermektedir (Raoult ve ark 2003). Basiller anjiomatozis veya basiller peliozis tarafından immun sistemi baskılanmış olan

hastalarda çeşitli antimikrobiyal maddelerin tedavideki etkinliği değerlendirilmiştir (Koehler ve Tappero 1993). Genel olarak; tetrasiklin, eritromisin, rifompin, azitromisin, doksisisiklin ve bunların kombinasyonları hastalara 6 hafta boyunca uygulanmalıdır ve kötüye giden hastalarda 4-6 aya kadar devam edilmelidir (Rolain ve ark 2004).

Çeşitli araştırmacılar tarafından kedilerde *B. henselae* enfeksiyonlarının antimikrobiyal eliminasyonu denenmiş ancak enfeksiyonu ortadan kaldırmak için uygun antimikrobiyal kür henüz belirlenememiştir (Baylor ve ark 2007). *Bartonella* spp. türlerinin beta laktam antibiyotiklere (oksasilin, sefalotin hariç) aminoglikozidlere, makrolidlere (klindamisin hariç) tetrasiklinlere ve rifampisine çok duyarlı oldukları bulunmuştur. Florokinolonlara duyarlılığı ise değişken olarak kabul edilmiştir (Paracıkoğlu 2006). Çalışmalarda enrofloksasin, doksisisiklin ve amoksisilin koloni sayısını azalttığı aynı zamanda bakteriyemi de yok ettiği görülmüştür. Tetrasiklin, eritromisin, doksisisiklin, amoksisilin, ya da enrofloksasin ile antimikrobiyal tedavi bakteriyemi düzeyini azaltmakta ancak deneysel olarak inokule kedilerin kanından *B. henselae*'yı tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Kedilerde *B. henselae* bakteriyemisi günde 2 kez 25-50 mg doksisisiklin ya da günde 2 kez 100 mg linkomisin gibi oral antibiyotik kullanımı ile baskılanabilmektedir (Baylor ve ark 2007).

Enrofloksasin uygulanarak (5,4–7,9 mg/kg, oral, 12 saate bir) yapılan bir çalışmada ilaç 14 veya 28 gün boyunca uygulanmış ve 12 haftalık takip sonrası *B. henselae* için 6 kediden 4'ünde, *B. carridgeiae* için 7 kediden 5'inde başarılı olduğu görülmüştür (Kordick ve ark 1997). Ancak; enrofloksasin kedilerde retina dejenerasyonuna yol açar ve günlük 5 mg/kg'dan fazla kullanımı kontendikedir (Wiebe 2002).

Doksisisiklin kullanılarak (4–12 mg/kg, oral, 12 saate bir) yapılan başka bir çalışmada, 14 günde 6 kediden sadece 1'inde, 28 günde 2 kediden 1'inde bakteriyeminin azaldığı görülmüştür (Kordick ve ark 1997). Ayrıca, eritromisin (11-22 mg/kg, 8 saate bir), amoksisilin (11-22 mg/kg, 8 saate bir) ve tetrasiklin hidroklorid (13,75 mg/kg, 6 saate bir) kedilerde bakteriyemi düzeyini hızlıca azaltmıştır (Regnery ve ark 1996).

Sağaltımın kesilmesinden birkaç hafta sonra bakteriyemi düzeyi başlangıç seviyesini aşabilmektedir (Wiebe 2002). Ayrıca antibiyotiklerle tedavi edilmiş kedilerde

bakteriyemi süresinin tedavi edilmemiş kedilerinki ile benzer olduğu bildirilmiştir. Zayıf antimikrobiyal etki bakterinin intraeritrositik varlığı ile açıklanabilmektedir (Schmidt 1998).

Bartonella spp. enfeksiyonunun giderilmesindeki zorluk yüzünden ve enfeksiyon elimine edilmiş bazı kedilerin yeniden enfekte olabilmesinden dolayı *Bartonella* pozitif sağlıklı kedilerde tedavinin hiçbir yararı olmadığı kanıtlanmıştır. Kronik hücre içi enfeksiyonunu temizlemede başarısız olan antibiyotik uygulaması antimikrobiyal direnç ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi, hayvan sahibine gereksiz bir güven verebilmekte ve pire kontrolünün aksamasına ya da ısırık ve tırmıklardan daha az kaçınmasına neden olabilmektedir. Antibiyotikler pahalı olabilir ve toksisite ihtimali vardır (Brunt ve ark 2006).

Köpeklerde, *Bartonella* sağaltımı konusunda antibiyotikler için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Fakat, doksisisiklin (10 mg/kg/günde) veya tetrasiklin gibi antibiyotikler kronik enfeksiyonlar sırasında bakteriyemi seviyesini azaltır, ancak 4-6 hafta gibi uzun süre tedavi gerektirir. Florokinonun tek başına veya amoksisilin ile kombinasyonu olumlu bir terapötik ajan olduğu gibi (Breitschwerdt ve ark 2004) tekrarlanan *B. vinsonii subsp. berkhoffi* antikor titrelerinin negatif olduğu görülür. Fakat, antibiyotik tedavisi endokardit için yararlı olmayabilir (Boulouis ve ark 2005).

1.7. Korunma

İmmun sistemi yetersiz bireyler, çocuklar ve genç erişkinler kedilerle temaslarında tırmalama ve ısırığa yol açacak davranışlardan kaçınmalıdırlar. Pireli kedilerle temastan sonra ellerin yıkanması önemlidir. İmmün sistemi yetersiz bireyler, kedi sahibi olmak istediklerinde seronegatif kedileri tercih etmelidirler. Kediler arasında etkenin taşınmasında pireler önemli rol oynadığından, pire mücadelesi kedilerin enfeksiyondan korunmasında esas önlem olmalıdır. Ev kedilerinde tırmakların kesilmesi etkenin özellikle pirelerle taşınmasından dolayı sınırlı etkisi olmasına rağmen tırmalamaya bağlı etkenin aktarılma olasılığını kısmen azaltacaktır (Çelebi 2008).

Siper ateşi etkeni olan *B. quintana* insan vücut bitiyle (*Pediculus humanus*) bulaştığından, evsizlerde daha sık görülmektedir. Bu nedenle vücut bitiyle karşılaşma durumunda Dünya Sağlık örgütü (WHO) tedavi için erişkinlerde % 1 permetrin (30-50 g/kg erişkin dozu) giysiler için ise soğuk suda, (125-205 mg/m²) % 1 permetrin önerilmiştir. Tedavi altı haftada bir tekrarlanmalıdır (Foucault ve ark 2006).

Bartonella spp. enfeksiyonlarına karşı aşılama kedilerde enfeksiyonu önleme ve insanların hastalığa maruz kalmasını sınırlamada yararlı olabilir. Ancak aşı geliştirmesi, enfeksiyona karşı bağışıklık yavaş geliştiğinden ve enfekte kedilerin düşük bir yüzdesinin uzun vadede taşıyıcı olmasından dolayı zor olabilmektedir (Abbott ve ark 1997). Araştırmacılar tedaviye alternatif olarak kedilerde *Bartonella* spp. enfeksiyonlarını koruyabilecek bir aşı geliştirme peşindedir (Schmidt 1998). İnsanlardaki enfeksiyonu önlemek için kedilere yönelik bir aşı geliştirilecekse serotipler ve genotipler arasındaki önemli farklılıktan dolayı aşı suşu seçiminin kritik olacağını bildirmiş (Yamamoto ve ark 2002) ve etkili bir aşısı için multivalan olması gerektiğini belirtmişlerdir (Yamamoto ve ark 1997).

Bartonella türleri hayvanlarla temas ile ilişkilendirilen, dünyada oldukça yaygın görülen zoonotik bir patojendir. *Bartonella* generusu küçük, pleomorfik, gram negatif, zayıf boyanan basil veya kokobasil, oksidaz ve katalaz negatif mikroorganizmalardır (Jacomino ve ark 2002, Guptill 2010).

Son yıllarda, moleküler tekniklerin gelişmesi birçok yeni *Bartonella* türünün ortaya konulmasına yardımcı olmuştur. Biyomoleküler yöntemlerin devreye girmesi ile birlikte pratik önem kazanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile enfeksiyon hastalıklarının tanısında direkt olarak enfeksiyon ajanına ait nükleik asitler gösterilebilmektedir. Aynı zamanda PZR ile çoğaltılan DNA'nın, Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analizi ile genusa ait farklı türler de belirlenebilmektedir (Anderson ve Neuman 1997). Bu yöntemlerle α -Protobacteria şubesinin alt üyesi olan bu bakterinin günümüzde bilinen 22'den fazla türü saptanmıştır.

Araştırmamızda ise *Bartonella* generusu için spesifik olan riboflavin sentetaz C gen fragmentlerinin primerleri kullanılarak kedilerde prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece Batı Ege yöresinde zoonotik önemi olan, özellikle pet hayvanı olarak bakılan

kedilerde spesifik klinik semptom göstermeyen ve kedilerden insanlara da bulaşarak kardiyovasküler, immunolojik ve lenfadenopatik bozukluklara yol açan Bartonella türlerinden olan *B. henselae* ve *B. clarridgeiae*'nin prevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. İzolasyon Örnekleri

Bu çalışma için kullanılan kedi kan örnekleri, Eylül 2013 ile Eylül 2014 tarihleri arasında İzmir'deki özel bir veteriner kliniğine kontrol, kısırlaştırma ve çeşitli sağlık problemlerinin tedavisi amacıyla gelen ev ve sokak geçmişi olan 50 kediden alınmıştır. Örnek alınan kedilerin özgeçmişleri ve yaşam koşulları hakkındaki bilgiler, hastaları kliniğimize getiren sahiplerinden alınmıştır. Araştırmamız için ADÜ-HADYEK'den 12.08.2014 tarih ve VI. Oturum 64583101/2014/094 sayılı yazı ile etik kurul izni alınmıştır.

2.1.2. Kullanılan Solusyonlar ve Ayıraçlar

2.1.2.1. Solusyonlar

2.1.2.1.1. TBE (Tris, Borik Asit, EDTA, pH:8.0) Buffer

10X TBE Stok Solusyonu

Tris Base	121,1 g
Borik Asit	61,83 g
EDTA	5,84 g

Distile su ile hacim 1000 ml'ye tamamlanarak 121 °C'de 15 dk otoklav edilip, pH 8.0 ayarlanarak buzdolabında saklanmıştır.

0,5X TBE Kullanma Solusyonu

10X TBE	50 ml
Distile su	950 ml

Karıştırılarak solusyon hazırlanmıştır.

2.1.2.1.2. Gel Loading Buffer (6X)

Bromfenol Mavisi	25 mg
Sükroz	4 g
H ₂ O	10 ml

Karıştırılarak solusyon hazırlanmıştır.

2.1.2.1.3. Tris (1M)

Tris Base	121 g
-----------	-------

Tris Base 800 ml distile suda eritilip, yaklaşık olarak 60 ml HCl asit ilave edilerek pH: 7.6'ya ayarlanarak karışım 1000 ml'ye tamamlanmıştır. 121 °C'de 15 dk otoklav edilmiştir.

2.1.2.1.4. NaCl (1M)

NaCl	58,44 g
Distile Su	800 ml

NaCl distile suda çözüldükten sonra son hacim 1000 ml' ye tamamlanmıştır.

2.1.2.1.5. TE Buffer (10mM tris+ 1mM EDTA)

Tris (1M)	10 ml
EDTA(0,5 M)	2 ml

Karıştırıldıktan sonra karışım 1000 ml distile su ile tamamlanmıştır.

2.1.2.2. Ayıraçlar

2.1.2.2.1. Giemsa Boya

Giemsa Azur Eosin Metilen Mavisi stok solüsyonu kullanılmıştır.

2.1.3. PCR

2.1.3.1. Kullanılan cihazlar

PCR 25 örnek kapasiteli Eppendorf Master Cycler kademeli termal döngüleme cihazında gerçekleştirilmiştir.

2.1.3.2. MgCl₂, Taq DNA Polymerase, 10X Taq Buffer, dNTP Set

25 mM MgCl₂, Taq DNA polimeraz (5U), 10X Taq Buffer 1 (100 mM (Tris-HCl, pH 8,3, 500 mM KCl), 10X Taq Buffer 2 ((NH₄)₂ SO₄ -MgCl₂) 100mM deoksinükleotid trifosfat (dNTP) set (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Fermentas®) kullanılmıştır.

2.1.3.3. Primerler

PCR yöntemiyle *B. henselae* ve *B. clarridgeiae*'nin belirlenmesinde kullanılan primerler Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. PCR amplifikasyonlarında kullanılan primer çiftleri ve beklenen amplifikasyon boyutları (Rodrigo ve ark. 2010)

Primer Çifti	Oligonükleotiddizisi (5'-3')	Target Gen	Büyükük (bp)	Patojen
BARTON-1	TAACCGATATTGGTTGTGTTGAAG		585 (<i>B. clarridgeiae</i>)	<i>Bartonel la</i> spp.
BARTON-2	TAAAGCTAGAAAGTCTGGCAACATAACG	Riboflavin Sintaz	588 (<i>B. henselae</i>)	

2.1.4. Elektroforez Cihazı

Elektroforez işlemi Thermo marka, elektroforez tankında, görüntüleme işlemi VilberLourmat marka görüntüleme cihazında gerçekleştirilmiştir.

2.1.4.1. Agaroz Jel

Agaroz (Sigma)	2 g
TBE (0,5X)	100 ml

Buffer, şişe içerisindeki agarozun üzerine ilave edilip, karıştırılmış ve mikrodalga fırında yaklaşık 3-5 dk kaynatılan karışım, 40-50 °C'ye kadar soğutulmuştur. Halen sıvı halde olan karışım, jel kalıbının içerisine yavaşça, kabarcık bırakmayacak şekilde

dökülmüş ve içerisine yükleme kuyucuklarını oluşturacak olan taraklar yerleştirilerek, 15-20 dakika oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Soğutulan jel, kalıptan çıkarılarak, elektroforez tankına dikkatlice yerleştirilmiştir.

2.1.4.2. Marker

Marker olarak 100 bp'lik DNA ladder (Fermentas) kullanılmıştır.

2.1.4.3. Etidium Bromür

Görüntüleme için jelin boyanmasında elektroforez işleminden önce Sigma marka %1' lik Ethidium Bromür 100 ml 0,5X TBE ile hazırlanan %2' lik agaroz jelin içerisine 5 µl miktarında eklenerek kullanılmıştır.

2.1.4.4. Pozitif Kontrol

Polimeraz Zincir Reaksiyonu çalışmalarının aşamalarında kullanılan *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* türlerinin standart suşlarından purifiye edilen pozitif kontrol DNA'ları, Dr. Bekir Çelebi (Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara)'den temin edilmiştir.

2.1.5. DNA Ekstraksiyon Kiti

DNA ekstraksiyonu amacıyla birçok mikroorganizmadan yüksek kaliteli genomik DNA'nın izolasyonu için dizayn edilmiş genomik DNA ekstraksiyon kiti (Fermentas®) kullanılmıştır.

2.2.Yöntem

2.2.1.Örneklerin Alınması

Çalışma için kullanılan kan örnekleri alınırken öncelikle kedilerin boyun kısımları tıraş edilip alkol ve iyot ile temizlenmiştir. Kedilerin vena jugularis'inden vakumlu iğne ucu kullanılarak alınan yaklaşık 2 ml kan EDTA'lı tüplere aktarılmıştır. Alınan örnekler Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rutin Teşhis Laboratuvarına soğuk zincir altında getirilmiştir.

2.2.2. Giemsa Kan Bakteriyoskopisi

Laboratuvara getirilen kan örneklerinden oda sıcaklığına getirildikten sonra frotiler hazırlama prosedüründe belirtildiği şekilde sürme frotiler hazırlanmıştır. Hazırlanan frotiler öncelikle 5 dk metil alkolde tespit edilmiştir. Daha sonra, %5'lik Giemsa boya solüsyonunda oda ısısında 40 dk süreyle boyanmıştır. Sonra, distile su ile hafifçe yıkanıp kuruması sağlanmıştır. Preparatlar üzerine immersiyon yağı damlatılıp, mikroskopta incelenmiştir (100X).

2.2.3. DNA İzolasyonu

Elli adet kedi kan örneklerinden izole edilen saf *Bartonella* spp. suşları bakteri hücreleri toplanmış ve DNA ekstraksiyonu aşamasına geçilmiştir. İzole edilen suşların DNA izolasyonu genomik DNA ekstraksiyon kiti (Fermentas®) ile prosedüre uygun olarak yapılmıştır. Ayrılan DNA'lar PCR çalışmaları yapılana kadar cryo tüplerde -20 °C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

Fermentas® DNA İzolasyon Kiti Prosedürü:

*200 µl EDTA'lı kan örneği 400 µl lizis solusyonu ile süspanse edildi. 65°C'de 5 dk inkübe edildi.

*600 µl kloroform ilave edildikten sonra 10.000 rpm.de 2 dk santrifüj yapıldı. Süpernatant atıldı.

*800 µl presipitasyon solusyonu pelet üzerine ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 1-2 dakika karıştırıldı.

*10.000 rpm'de 2 dk santrifüj edildikten sonra DNA içeren pelet 1.2 M NaCl solusyonunda çözdürüldü.

*300 µl etanol eklendikten sonra 10 dk -20°C'de bekletildi. 10.000 rpm'de 3 dk santrifüj edildikten sonra %70'lik etanol ile yıkandı. Daha sonra 100 µl steril distile suda çözüldü. Her bir PCR reaksiyonu için 10 µl template DNA kullanıldı.

2.2.3.1. PCR

Master Miksin Hazırlanışı: Araştırmamızda *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* türlerinin identifikasyonu için yapılan PCR reaksiyonlarında bir örnek için PCR amplifikasyonu 50 µl toplam hacimde olacak şekilde, 5 µl 10X PCR Buffer, 25 mM MgCl₂'den 5 µl, 10 mM deoksinükleotid triphosphate (dNTP)'den 1µl, 25 pmol primerler BARTON-1 ve BARTON-2'den 1'er µl, Taq polymerase (5 U) 0,5 µl, template DNA 10 µl ve 26,5 µl distile su (ddH₂O) ilavesi ile hazırlanmıştır (Johnson ve ark 2003) (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. Mastermiks hazırlanma oranları (Johnson ve ark 2003)

Malzeme (Ticari)	İstenen Son Miktar (µl)
PCR Buffer	5 µl
Taq polymerase (5 U)	0,5 µl
MgCl ₂ (25 mM)	5 µl
dNTP (10 mM)	1 µl
BARTON-1 (25 pmol)	1 µl
BARTON-2 (25 pmol)	1 µl
Template DNA	10 µl
ddH ₂ O	26,5 µl
TOPLAM	50 µl

Mastermiks hazırlandıktan sonra 200 µL'lik tüpler, örnek adedi kadar numaralandırılıp, içlerine hazırlanılan mastermiksten 40'ar µl ilave edilmiştir. Daha sonra, ekstraksiyonu yapılan template DNA'dan 10'ar µl alınıp, ilgili tüplerin içerisine eklenmiş ve ağızları sıkıca kapatılmıştır. Hazırlanan tüpler daha sonra termal döngüleme cihazlarına yüklenip, programlanmıştır. *BARTON-1* ve *BARTON-2* primerlerine özgü hazırlanan mastermiks PCR analizlerinde kullanılan ısıl döngü ve süre diyagramı (Johnson ve ark 2003) Çizelge 2.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3.PCR işlemine ait ısıl döngü ve süre diyagramı (Johnson ve ark 2003)

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süresi
Başlangıç Denatürasyon	1	95°C	5 dk
Denatürasyon	37	96°C	20 sn
Bağlanma		55°C	30 sn
Uzama		72°C	1 dk
Son Uzama	1	72°C	3 dk
Bekletme	1	4°C	∞ dk

2.2.3.2. Amplikonların Elektroforez Tankına Yüklenmesi

PCR işlemi üzerine elde edilen ürünlerden 10' ar µl pipet yardımıyla alınıp, 3 µl 6x loading dye solusyonu ile karıştırılmıştır. Oluşturulan karışımın tamamı alınarak, % 2'lik agaroz jeldeki uygun pozisyonadaki kuyucuğa yüklenmiştir.

2.2.3.3. Jelde Yürütme

Hazırlanmış olan jele, istenilen örnekler ve markerların yüklemesi yapıldıktan sonra, elektroforez tankının kapağı kapatılıp, elektrotlar uygun pozisyonda bağlandıktan sonra 80V 500A akımda 15 dakika ve sonrasında 40V 500A akımda 60 dakika yürütülmüştür.

2.2.3.4. Görüntüleme ve Değerlendirme

Elektroforez işleminin ardından elde edilen jel, dikkatli bir şekilde elektroforez tankından çıkarılmıştır. Süre sonunda yürütülen jel, bilgisayara bağlı durumdaki transilluminatör cihazındaki odacığa yerleştirmiştir. UV ışığı altında fotoğraflandıktan sonra, bant büyüklükleri her PCR için ayrı değerlendirilmiştir.

Değerlendirme daha önce bildirilen şekilde yapılmıştır. PCR analizinde, *B. henselae* için 588 bp uzunluğundaki ve *B.clarridgeiae* için 585 bp uzunluğundaki bant oluşumları aranmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Materyal Alınan Kedilerin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda İzmir’de özel bir veteriner kliniğine sahipleri tarafından getirilen sokakta ve evde beslenen 50 adet kediden alınan kan örnekleri Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rutin Teşhis Laboratuvarına soğuk zincirde getirilmiştir. Kedilerin yaş aralığı 7 aylık ile 19 yaş arasında dağılım göstermektedir. Kedilerin 27 (%54)’si dişi, 23 (%46)’ü erkektir. Bu kediler yaşam şekillerine göre değerlendirildiğinde, 27 (%54)’si ev kedisi, 23 (%46)’si sokak kedisi olmaktadır (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Kedilerin yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve kliniğe geliş nedenlerine göre dağılımı

NO	YAŞ	CİNSİYET	YAŞAM ŞEKLİ	KLİNİĞE GELİŞ NEDENİ
1	19 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
2	3 yaş	Erkek	Ev kedisi	Sistit
3	7 ay	Dişi	Sokak kedisi	Gastrointestinal enfeksiyon
4	6 yaş	Dişi	Ev kedisi	Zayıflama ve halsizlik
5	4 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
6	4 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
7	3 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
8	1 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
9	4 yaş	Erkek	Ev kedisi	Stomatitis
10	1 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
11	1 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
12	2 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
13	1 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
14	1 yaş	Erkek	Ev kedisi	Kısırlaştırma
15	8 ay	Erkek	Ev kedisi	Kontrol
16	8 ay	Erkek	Ev kedisi	Kontrol
17	1 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
18	9 yaş	Erkek	Ev kedisi	FIV
19	6 yaş	Erkek	Ev kedisi	Kontrol
20	2 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Dermatit
21	5 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Otitis media
22	17 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
23	8 ay	Dişi	Ev kedisi	Kısırlaştırma
24	4 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
25	4 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Otitis media
26	2 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Travmatik ağız yarası
27	1 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
28	1 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
29	2 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Travmatik boyun yarası
30	5 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol

31	1 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
32	1 yaş	Erkek	Ev kedisi	Kontrol
33	5 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kısırlaştırma
34	1 yaş	Erkek	Ev kedisi	Kısırlaştırma
35	4 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Felin viral rhinotreatitis
36	2 yaş	Dişi	Sokak kedisi	Travmatik kuyruk yarası
37	2 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
38	1 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kısırlaştırma
39	2 yaş	Erkek	Ev kedisi	Kontrol
40	2 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Stomatitis
41	8 ay	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
42	9 ay	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma
43	9 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
44	2 yaş	Dişi	Ev kedisi	Kontrol
45	9 yaş	Dişi	Ev kedisi	Sarılık
46	3 yaş	Erkek	Ev kedisi	Üre değeri yüksek
47	12 yaş	Erkek	Ev kedisi	Enfeksiyon değerleri yüksek
48	11 yaş	Dişi	Ev kedisi	Enfeksiyon değerleri yüksek
49	3 yaş	Erkek	Sokak kedisi	Kontrol
50	6 ay	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma

3.2. Giemsa Boyama Bulguları

Bartonella spp. yönünden incelenecek olan 50 kan örneğinden presedürüne uygun olarak sürme frotiler hazırlanmıştır. Giemsa boyama uygulanması ardından preparatlar mikroskop altında incelenmiştir. *Bartonella* enfeksiyonu varlığını düşündüren intraeritrositik kan hücresi varlığı 6 örnekte saptanmıştır.

3.3. PCR Bulguları

Bu tez çalışmasında kliniğimize gelen 50 adet kediden toplanan kan örneklerinden yapılan PCR çalışmalarında 4 adet (% 8) *B. henselae* ve 2 adet (% 4) *B. clarridgeiae* belirlenmiştir. PCR pozitiflik elde edilen örnekler ile ilgili bilgiler Çizelge 3.2.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2. PCR pozitiflik elde edilen örnekler ile ilgili bilgiler

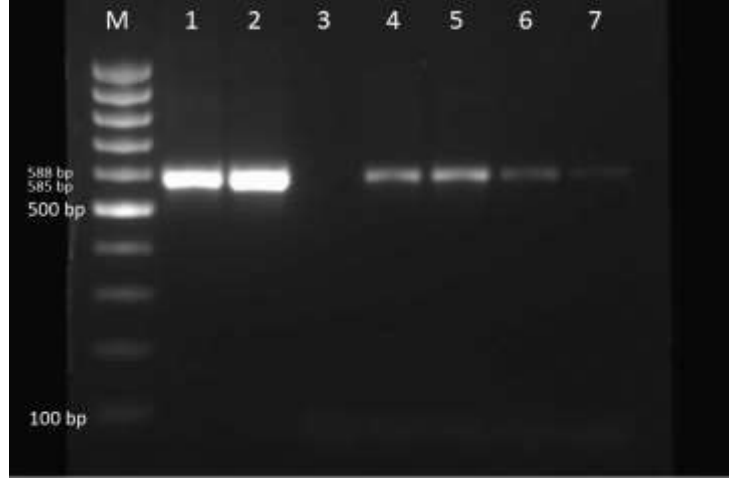
NO	YAŞ	CİNSİYE T	YAŞAM ŞEKLİ	KLİNİĞE GELİŞ NEDENİ	GİEMSA BOYAMA SONUCU	PCR SONUCU	
						<i>B. henselae</i> <i>B. clarridgeiae</i>	
2	3	Erkek	Ev kedisi	Sistit	Pozitif	Pozitif	Negatif
4	6	Dişi	Ev kedisi	Zayıflama ve halsizlik	Pozitif	Pozitif	Negatif
21	5	Erkek	Sokak kedisi	Otitis media	Pozitif	Pozitif	Negatif
27	1	Dişi	Sokak kedisi	Kısırlaştırma	Pozitif	Pozitif	Negatif
32	1	Erkek	Ev kedisi	Kontrol	Pozitif	Negatif	Pozitif
36	2	Dişi	Sokak kedisi	Travmatik kuyruk yarası	Pozitif	Negatif	Pozitif

Elde edilen bulgular doğrultusunda PCR pozitif olan örneklerin Giemsa boyamalarında da intraeritrositik kan hücreleri varlığı tespit edilmiştir. Giemsa boyama ile şüphelenilen örneklerden PCR pozitifliği elde edilmesi araştırma bulgularımızı daha da güçlendirmiştir.

Çizelge 3.3. PCR Çalışması Sonunda Belirlenen Türler

PCR Hedef Patojenler	Belirlenen Suş Sayısı (adet)	Belirleme Yüzdeleri (%)
<i>B. henselae</i>	4	8
<i>B. clarridgeiae</i>	2	4

PCR ile elde edilen elektroforez görüntüsü Şekil 3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. PCR ile elde edilen elektroforez görüntüsü
M: 1000 bp'lik DNA ladder, 1:*B. henselae* pozitif kontrol, 2:*B. clarridgeiae* pozitif kontrol, 3:Negatif Kontrol, 4-5: *B. clarridgeiae* pozitif örnek, 6-7: *B. henselae* pozitif örnek

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* türlerinin cinsiyet bazındaki dağılımları incelendiğinde, 27 adet dişi kediden 2 adet *B. henselae* ve 1 adet *B. clarridgeiae* identifiye edilmiştir. 23 adet erkek kediden ise *B. henselae* 2 adet, *B. clarridgeiae* ise 1 adet identifiye edilmiştir (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Saptanan Türlerin Cinsiyet Bazında Dağılımı

İzolatlar	Dişi	Erkek	Toplam
<i>B. hensela</i>	2	2	4
<i>B. clarridgeiae</i>	1	1	2
Toplam	3	3	6

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* türlerinin cinsiyet bazındaki % dağılımları incelendiğinde, dişi kedilerde % 7.4 oranında *B. henselae* ve % 3.7 oranında *B. clarridgeiae* belirlendiği görülmektedir. Erkek kedilerde ise % 8.6 oranında *B. henselae* ve % 4.3 oranında *B. clarridgeiae* saptanmıştır (Çizelge 3.5.).

Çizelge 3.5. Saptanan Türlerin Cinsiyet Bazında Yüzde Dağılımları

İzolat	Dişi	Erkek
<i>B. hensela</i>	% 7,4	% 8,6
<i>B. clarridgeiae</i>	% 3,7	% 4,3

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* turlerinin yaşam şekli bazındaki dağılımları incelendiğinde, 27 adet ev kedisinden 2 adet *B. henselae*, 1 adet *B. clarridgeiae* identifiye edilmiştir. 23 adet sokak kedisinden ise 2 adet *B. henselae*, 1 adet *B. clarridgeiae* identifiye edilmiştir (Çizelge 3.6.).

Çizelge 3.6. Belirlenen Turlerin Yaşam şekli Bazında Dağılımı

İzolatlar	Ev Kedisi	Sokak Kedisi	Toplam
<i>B. hensela</i>	2	2	4
<i>B. clarridgeiae</i>	1	1	2
Toplam	3	3	6

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* turlerinin yaşam şekli bazındaki % dağılımları incelendiğinde, ev kedilerinden % 7.4 oranında *B. henselae* ve % 3.7 oranında *B. clarridgeiae* belirlenmiştir. Sokak kedilerinden ise % 8.6 oranında *B. henselae* ve % 4.3 oranında *B. clarridgeiae* saptanmıştır (Çizelge 3.7.).

Çizelge 3.7. Belirlenen Turlerin Yaşam şekli Bazında Yüzde Dağılımları

İzolat	Ev Kedisi	Sokak Kedisi
<i>B. hensela</i>	% 7,4	% 8,6
<i>B. clarridgeiae</i>	% 3,7	% 4,3

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* turlerinin yaş bazındaki dağılımları incelendiğinde, *B. henselae* tespit edilen kedilerin yaş dağılımının 1, 3, 5 ve 6 olduğu görölmektedir. *B. clarridgeiae* tespit edilen kedilerde ise yaş dağılımının 1 ve 2 olduğu görölmektedir.

4. TARTIŞMA

Kediler, *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* türlerinin başlıca rezervuarı olarak kabul edilmektedir (Anderson ve Neuman 1997, Kordick ve ark 1997). *B. henselae* için yapılan seroepidemiyolojik ve bakteriyolojik çalışmalar sonucunda dünya genelinde kediler üzerinde yaygın olduğunu kabul edilmiştir. Coğrafik lokalizasyon ve kedilerin yaşam koşullarına göre, kedilerde seroprevalans % 5-% 80 arasında, bakteriyemi prevalansı ise çok düşük oranlardan, % 50'nin üzerine çıkacak oranlara kadar dalgalanmaktadır (Boulouis ve ark 2005). Kedilerde, çalışmalar arasındaki oldukça farklı prevalans oranları coğrafi yerleşim, kedi popülasyonu, kedi yaşı ve pire enfestasyon düzeyine bağlı olarak değişmektedir (Rolain ve ark 2004).

Kedi popülasyonlarında *B. henselae*'yi kediler arasında taşımakta olan ana vektör pirelerdir. Söz konusu olan bu pirelerin yaygınlık derecesi, *B. henselae*'nin kedilerdeki seroprevalansı ve bakteriyemi prevalansını etkileyen en önemli faktördür. Pireler üreme ve gelişme açısından iklimsel özelliklerden önemli şekilde etkilenmektedir. Ilıman ve nemli iklim bölgeleri kedilerde pire enfestasyonunun yaygın olduğu bölgelerdir (Jameson ve ark 1995). Bu sebepten dolayı ülkeler içindeki bölgesel iklim değişiklikleri dahi kedilerde *B. henselae* seroprevalansı ve bakteriyemi prevalansında farklılıklara neden olmaktadır (Jameson ve ark 1995, Maruyama ve ark 2000). Bu bilgi doğrultusunda, Guptill ve arkadaşlarının (2004) Amerika'da yaptıkları çalışmada bakteriyemi oranını Florida'da % 33, Kuzey Kaliforniya'da % 28, Washington'da % 12 ve Şikago'da % 6 olarak bulmuşlardır. *B. henselae* enfeksiyonlarının soğuk iklimlerden, yüksek sıcaklık ve nemli iklimlere göre farklılık gösterdiğini doğrulayan diğer verilerde de *B. henselae*'nin Norveç'te % 0 oranında bulunmasına rağmen Filipinler'de % 68 oranında saptanmıştır. (Boulouis ve ark 2005).

B. henselae bakteriyemi prevalans ve seroprevalansına ilişkin yapılan diğer çalışmalarda Fransa'da, Gurfield ve arkadaşları (1997) ev kedilerinde PCR metodu ile *B. henselae* bakteriyemi prevalansını % 16.5 seroprevalansı % 41 bulurken, Heller ve arkadaşları (1997) sokak kedilerinde bakteriyemi prevalansını % 34, Rolain ve arkadaşları (2004) ise ev kedilerinde % 8.1 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. İtalya'da Fabbi ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada PCR ile sokak kedilerinde bakteriyemi prevalansını % 18, seroprevalansı ise % 38, diğer bir çalışmada ise (Fabbi ve ark 2004a) bakteriyemi

prevalansını % 23, seroprevalansı ise % 39 oranında bulmuşlardır. Cabassi ve arkadaşları (2002) bakteriyemi prevalansını % 9.7 olarak belirlerken, İspanya’da Pons ve arkadaşları (2005) bakteriyemi prevalansını % 7 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, İsrail’de Baneth ve arkadaşları (1996) ev kedilerinde *B.henselae* seroprevalansını % 39.5 olarak bildirmişlerdir. PCR kullanılarak dünyanın diğer bölgelerinde bulunan sonuçlarda ise; Hollanda’da % 22 (Bergmans ve ark 1997a), Tayland ‘da %16.3 (Inoue ve ark 2009), Güney Kore’de % 33.3 (Kim ve ark 2009), Brezilya’da % 90 (Souza 2009), Filipinler’de % 61 (Chomel ve ark 1999) Brezilya’da yapılan başka bir çalışmada ise %17(Staggemeier ve ark 2010) ve Çin’de % 12.7 (Yuan ve ark 2011) olarak bildirilmiştir.

Ankara’da Çelebi ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada bakteriyemi prevalansını % 8.2 olarak bildirilmiştir. Aydın ve arkadaşları (2011) Aydın ilinde yaptıkları PCR destekli çalışmada, toplam 131 kedi ve köpek sahibi, 105 kedi, 45 köpek olmak üzere toplam 281 örnekte *B. henselae* IgG seroprevalansı risk grubu insanlarda (kedi/köpek sahibi) ortalama %11.5, evde kedi/köpek besleyenlerde %26.47, pet kedilerinde %22.8, ev kedilerinde ise %52 oranında bildirmişlerdir. Sığırcı (2011) tarafından İstanbul bölgesinde bulunan kedilerde yapılan çalışmada bakteriyemi prevalansı % 28.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise bakteriyemi prevalansı % 12 olarak bulunmuştur. Prevalans değerinin farklı olmasının nedeni Çelebi ve arkadaşlarının (2009) bildirdiği gibi bölgesel iklim farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Ankara’da karasal iklim görülmesine karşın İstanbul’un Karadeniz iklimi ile Akdeniz iklimi arasında geçiş özelliği gösteren ılıman bir iklime sahip olması ve bunlara karşın İzmir’in tamamen Akdeniz iklimi etkisinde olması, prevalans değerlerinde değişikliklere yol açmaktadır. Dolayısıyla ülkemizde Akdeniz ikliminin etkisinde bulunan, şehirleşmenin ve nüfus yoğunluğunun daha fazla olduğu kıyı bölgelerimizdeki kedi popülasyonlarında bu oranların daha yüksek olması, beklenen bir durum olabilmektedir.

Bartonella enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında çeşitli yöntemler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kültür ve diğer izolasyon tekniklerinin zaman alıcı ve zor olması, ayrıca sonuçların alınabilmesi için haftalar süren bir zamana gerek duyulmasından dolayı, serolojik yöntemler daha pratik bulunmuştur. Ancak, serolojik testler kullanıldığında Bartonella türleri arasında çapraz reaksiyonlar olabildiği gibi, *C. burnetti* ve Chlamydia türleri gibi diğer patojenik bakterilerle de çapraz reaksiyonlar oluşabileceği bildirilmiştir (Foucault ve ark 2004, Rolain ve ark 2002). Bergmans ve

arkadaşları (1997a) Bartonella türlerinin kedi kanından kültür ile identifikasyonunun, kandan PCR ile DNA izolasyon ve identifikasyonunun daha başarılı bir yol olduğunu bildirmişlerdir. Heller ve arkadaşları (1997) kedilerden aldıkları kan örneklerinden kanlı agara ekimin yanında, bakteri izolasyon ihtimalini arttırmak için sıvı besiyerlerine (BACTEC medium) ekimler yapmışlardır. Kordick ve arkadaşları (1995) ile Regnery ve arkadaşları (1992) Bartonella türlerinin biyokimyasal testlerle negatif sonuç vermelerinden dolayı sadece cins düzeyinde identifikasyon yapılabileceğini ve tür tayininin moleküler metodlarla yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Engvall ve arkadaşları (2003) İsveç’de sağlıklı kedilerden aldıkları kanlardan kültür sonrası elde ettikleri *Bartonella* spp. izolatlarını Jensen ve arkadaşlarının tek adım PCR yöntemi ile identifiye etmişler ve 91 kedinin 2’ sinden *B. henselae* izole etmişlerdir. Çalışmamızda da riboflavin sintaz geni hedeflenerek *BARTON-1* ve *BARTON-2* primerlerine spesifik olarak yapılan PCR çalışması sonucunda Bartonella türleri % 12 oranında saptanmıştır.

Kedilerin bakteriyemi prevalansı yaşam koşullarına göre değerlendirildiğinde sokak kedilerinin ev kedilerine oranla bakteriyemik olma olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Arvand ve ark 2001). Arvand ve arkadaşları (2001) Berlin’ de bakteriyemi oranını ev kedileri için % 1 sokak kedileri için % 18.7 olarak bildirmişlerdir. Gurfield ve arkadaşları (1997) Fransa’ da yaptıkları çalışmada sokak kedileri % 23.6 oranında, ev kedileri ise % 14.2 oranında bakteriyemik olarak saptanmış ve sokak kedilerinin bakteriyemik olma olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Chomel ve arkadaşları (1995), ev kedilerinde % 24 oranında, sokak ve sahipsiz kedilerde ise % 61 oranında bakteriyemi düzeyi bildirmişlerdir. Childs ve arkadaşları (1994) *B. henselae* seroprevalansını ev kedilerinde % 12, sokak kedilerinde % 44 oranında bulmuşlardır. Barnes ve arkadaşları (2000) *B. henselae* seroprevalansını ev kedilerinde % 40.6, sokak kedilerinde % 41.8 oranında belirlerken, sokak ve ev kedileri arasında pozitiflik yönünden önemli bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir. Çelebi ve arkadaşları (2009) Ankara’daki kedilerin bakteriyemi oranını ev kedileri için % 10.7 sokak kedileri için % 2.9 olarak bulmuş ve istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmiştir. Sığırcı (2011)’nın yaptığı çalışmada *B. henselae* bakteriyemi prevalansı ev kedilerinde % 20, ev dışı ile ilişkisi bulunan kedilerde % 17.1, sokak kedilerinde ise % 39.1 olarak belirlenirken istatistiksel olarak önemli bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bakteriyemi prevalansı ev kedilerinde % 6, sokak kedilerinde % 6 olarak belirlenerek, istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Kediler cinsiyete göre değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda erkek kedilerin dişi kedilerden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu bildirilirken, (Bergmans ve ark 1997a, Maruyama ve ark 1998, Zangwill ve ark 1993) bazı çalışmalarda da dişilerde daha yüksek bir prevalans elde edilmiştir (Sander ve ark 1997). Çelebi'nin çalışmasında (2007) Sokak kedilerinde dişilerde % 13.8, erkeklerde % 2.7 *B. henselae* bakteriyemisi gözlenmiştir. Sığırcı (2011)'nin çalışmasında dişi kedilerin bakteriyemi pozitifliği % 24.4, erkek kedilerin % 31.4 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada dişi kedilerdeki bakteriyemi oranı % 6, erkek kedilerdeki bakteriyemi oranı ise % 6 olarak bulunmuştur. Sonuçlar istatistiki açıdan önemli olarak saptanmamıştır. Bu çalışma, iki cinsiyet arasındaki pozitiflik oranında önemli bir fark olmadığını ve cinsiyetin bakteriyemi ile ilişkili bir risk faktörü olarak bulunmadığını bildiren diğer çalışmaları (Fabbi ve ark 2004, Glaus ve ark 1997) desteklemektedir.

Kedilerde rastlanan *Bartonella* türleri olan *B. henselae*, *B. clarridgeiae* ve *B. koehlerae*'nin prevalansı değerlendirildiğinde, kedilerden izole edilen *Bartonella* türlerinin çoğunluğunu *B. henselae* oluşturmaktadır. Bazı kedilerde hem *B. henselae* hem de *B. clarridgeiae* bakteriyemisi birlikte görülebilmektedir (Çelebi 2007). İsrail'de kedilerden izole edilen, 48 *Bartonella* türünün 40 (% 83) adedinin *B. henselae*, 7 (% 15) adedinin ise *B. clarridgeiae* ve 1 (% 2) adedinin *B. koehlerae* olduğu tespit edilmiştir (Boulouis ve ark 2005). Filipinlerde kedilerden izole edilen 19 *Bartonella* türünün 13 (% 68,4) adedinin *B. henselae*, 2 adedinin (% 10.5) *B. clarridgeiae* ve 4 (% 21) adedinin de *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* olduğu belirlenmiştir. (Chomel ve ark 1999). Gurfield ve ark (2001) 436 kedide % 1.1 oranında *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* bir arada, diğer çalışmalarında 436 kedide % 50 oranında *B. henselae*, % 21 oranında *B. clarridgeiae*, % 11 oranında *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* birlikte tanımlanmış (Gurfield ve ark 1997), Heller ve arkadaşları (1997) 94 kedide % 70 oranında *B. henselae*, % 30 oranında *B. clarridgeiae* tanımlanmış, Maruyama ve arkadaşları (2001) 275 kedide % 82.9 oranında *B. henselae*, % 11.8 oranında *B. clarridgeiae*, % 5.3 oranında ise *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* birlikte tanımlanmış, Marston ve arkadaşları (1999) 54 kedide % 43 oranında *B. henselae*, % 21 oranında *B. clarridgeiae* tanımlanmış, Çelebi ve arkadaşları (2009) 256 kedide % 77 oranında *B. henselae*, % 23 oranında *B. clarridgeiae* izole etmişlerdir. Ayrıca Çelebi (2007) 102 sokak kedisinin 13 adedinde izole ettiği *Bartonella* türünün 10 (% 77) adedinin *B. henselae*, 3 (% 23) adedinin ise *B. clarridgeiae* ve 154 ev kedisinin 11

adedinden izole ettiği Bartonella türünün 11 (% 100) adedinin de *B. henselae* olduğunu belirlemiştir.

Guptil ve arkadaşları (2004) 271 kedide % 24 oranında, Chomel arkadaşları (2002) 93 kedide % 22.6 oranında, Fabbi ve arkadaşları (2004) 769 kedide % 18 oranında *B. henselae* izole ederken, *B. clarridgeiae* izolasyonuna rastlamamışlardır. Sığırcı (2011)'nin çalışmasında 96 kedinin 27 adedinden (% 28.1) *B. henselae* izole edilirken *B. clarridgeiae* izole edilememiştir. Bu çalışmada 50 kedinin 4 adedinde (% 8) *B. henselae* izole edilirken, 2 adedinde (% 4) *B. clarridgeiae* izole edilmiştir. Bu sonuçlar diğer çalışmaları da destekleyerek *B. henselae*'nin yaygınlığını gösterirken *B. clarridgeiae*'nin kedi popülasyonlarında görülme sıklığının azlığı ve varyasyon düzeyinin yüksekliğinden, izole edilemediğini göstermektedir.

5. SONUÇ

Bartonella türleri hayvanlarla temas ile ilişkilendirilen, dünyada oldukça yaygın görülen zoonotik bir patojendir (Chmielewski ve ark. 2007). Küçük, pleomorfik, gram negatif, zayıf boyanan basil veya kokobasil, oksidaz ve katalaz negatif mikroorganizmalardır (Jacomino ve ark. 2002, Guptill 2010). Yavaş üremelerinden dolayı identifikasyon için standart biyokimyasal yöntemleri uygun değildir ve tür ayırımında kullanılmaz, bu nedenle tür ayırımında moleküler genetik metodlar kullanılmaktadır (Sığırcı 2011). Bunların içinde insan için patojen üç önemli tür mevcuttur. Bunlardan *B. bacilliformis*, Carrion hastalığına (Oroya fever ve verruga peruana); *B. quintana* ise siper ateşine neden olurken; *B. henselae*, doğal rezervuarı olan kedilerden insanlara bulaşarak immun yetmezlikli ve immun yeterli bireylerde kedi tırnağı hastalığına (KTH), immun yetmezlikli bireylerde basiller anjiomatozis (BA), basiller peliozis ve özellikle HIV pozitif olgularda nörolojik sendromlara neden olmaktadır (Kordick ve ark. 1995, Zangwill ve ark. 1993). *B. henselae*, *B. bacilliformis* ve *B. quintana*'nın insanlar için patojen olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ancak son zamanlarda *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii* de patojen olarak kabul edilmektedir (Chomel ve ark. 2010, Jacomino ve ark. 2002).

Araştırmamızda, İzmir'de bulunan özel bir veteriner kliniğine getirilen sokak ve ev kedilerinde *B. henselae* ve *B. clarridgeiae* varlığı giemsa boyama sonrası PCR ile ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, İzmir bölgesinde zoonotik bir karakter taşıdığından, varlığı insanlar için de önem taşıyan *Bartonella* türleri tespit edilmiştir.

ÖZET

Kedilerde *Bartonella henselae* ve *Bartonella clarridgeiae* Prevalansının Araştırılması

Araştırmamızda İzmir'deki özel bir veteriner kliniğine gelen 50 ev ve sokak kedisinden alınan kan örnekleri PCR yöntemi ile incelenmiştir.

PCR çalışması sonucunda toplam örneklerin % 12'sinden *Bartonella* spp. identifikasyonu gerçekleştirilmiştir. 50 adet örnekten yapılan PCR identifikasyonu sonucundaki tür bazındaki yüzde dağılımları, *B. hensela* % 8 ve *B. clarridgeiae* % 4'tür.

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* türlerinin cinsiyet bazındaki yüzde dağılımları incelendiğinde, dişi kedilerde % 7.4 oranında *B. henselae* ve % 3.7 oranında *B. clarridgeiae* (2 adet *B. henselae* ve 1 adet *B. clarridgeiae*) belirlendiği görülmektedir. Erkek kedilerde ise % 8.6 oranında *B. henselae* ve % 4.3 oranında *B. clarridgeiae* (2 adet *B. henselae* ve 1 adet *B. clarridgeiae*) saptandığı görülmektedir.

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* türlerinin yaşam şekli bazındaki % dağılımları incelendiğinde, ev kedilerinden % 7.4 oranında *B. henselae* ve % 3.7 oranında *B. clarridgeiae* (2 adet *B. henselae* ve 1 adet *B. clarridgeiae*) belirlendiği görülmektedir. Sokak kedilerinden ise % 8.6 oranında *B. henselae* ve % 4.3 oranında *B. clarridgeiae* (2 adet *B. henselae* ve 1 adet *B. clarridgeiae*) saptandığı görülmektedir.

PCR pozitifliği elde edilmiş *Bartonella* türlerinin yaş bazındaki dağılımları incelendiğinde, *B. henselae* tespit edilen kedilerin yaş aralığının 1 ile 6 yaş arasında (1, 3, 5, 6) değiştiği görülmektedir. *B. clarridgeiae* tespit edilen kedilerde ise yaş aralığı 1 ile 2 (1 ve 2) arasında değişmektedir.

Araştırmamızda, zoonotik önemi de olan *Bartonella* türlerinin İzmir bölgesinde varlığı tespit edilmiştir. Özellikle kedi pirelerinden insana taşınan *B. henselae* türünün yaygınlığı, koruyucu pire ilaçlamaları konusunda hasta sahiplerinin bilgilendirilmesi gerektiğini doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Bartonella* spp., *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, kedi tırmalama hastalığı, PCR.

SUMMARY

Investigation of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* Prevalance in Cats

In this study, 50 blood samples taken from urban and stray cats which were examined in a private veterinary clinic in İzmir province were investigated by PCR method.

PCR studies revealed that *Bartonella* spp. was identified from a total of % 12 of the samples. PCR identification results were 8 % for *B. henselae* and 4 % for *B. clarridgeiae* for spesies based distribution.

Gender based percentage distribution for the samples which were detected as PCR positive are in the ratio of % 7.4 for *B. henselae* in female cats, and 3.7 % for *B. clarridgeiae* (2 *B. henselae* and 1 *B. clarridgeiae*). In male cats, the determination percentages are 8.6 % for *B. henselae* and 4.3 for *B. clarridgeiae* (2 *B. henselae* and 1 *B. clarridgeiae*).

The results indicate that *B. henselae* was determined in the ratio of 7.4 % and *B. clarridgeiae* (2 *B. henselae* and 1 *B. clarridgeiae*) was determined in the ratio of 3.7 % from urban cats. *B. henselae* was determined in the ratio of 8.6 % and *B. clarridgeiae* (2 *B. henselae* and 1 *B. clarridgeiae*) was determined in the ratio of 4.3 % from stray cats.

The results indicate that age range varies between 1 and 6 years of age (1, 3, 5, 6) for the cats which *Bartonella* species were detected as PCR positive. that age range varies between 1 and 2 years of age (1, 2) for the cats which *B. clarridgeiae* was detected.

In our study, *Bartonella* species which have zoonotic importance were detected. Especially, it is confirmed the necessity of the distribution of *B. henselae* which transmit to human from cat fleas and importance of preventive flea medication to pet owners for feedback.

Keywords: *Bartonella* spp., *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, cat scratch disease, PCR.

KAYNAKLAR

Abbott RC, Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kikuchi Y, Koehler JE, Pedersen NC. Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in cats. *Comparative Immunology Microbiology Infectious Diseases* 1997; 20(1), 41–57.

Abdollahi-Roodsaz, S, Joosten L, Roelofs MF, Radstake TR, Matera G, Popa C, Van der Meer JW, Netea MG, Van den Berg WB. Inhibition of Toll-like receptor 4 breaks the inflammatory loop in autoimmune destructive arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2007; 56(9), 2957–2967.

Akkaya Y. Kırsal bölgelerde risk oluşturan meslek gruplarında çalışan yetişkinlerde *Bartonella bacilliformis*'e karşı antikor seroprevalansının araştırılması. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye 2011.

Alexander B. A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 52: 354-9.

Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 203-219.

Angelakis E, Billeter SA, Chomel BB, Raoult D. Potential for tick borne Bartonellosis. *Emerging Infectious Diseases Journal* 2010; 16: 385-391.

Arvand M, Klose AJ, Schwartz-Porsche D, Hahn H, Wendt C. Genetic variability and prevalence of *Bartonella henselae* in cats in Berlin, Germany and analysis of its genetic relatedness to a strain from Berlin that is pathogenic for humans. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39(2): 743-746.

Avidor B, Graidy M, Efrat B, Leibowitz C, Shapira G, Zimhony O, Giladi M. *Bartonella koehlerae*, a new cat-associated agent of culture-negative human endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(8), 3462– 3468.

Aydın N. *Bartonella* türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları Mikrobiyolojisi kitabı, 3.baskı. İstanbul; 2008: 2266-73.

Aydın N, Gültekin B, Kırkan Ş, Aksoy M, Telli M, Eyigör M, Tekbıyık S. Seroprevalence of serum antibodies against *Bartonella henselae* in human population and domestic cats and dogs. 111th General meeting American society for microbiology 2011.

Baneth G, Kordick DL, Hegarty BC, Breitschwerdt EB. Comparative seroreactivity to *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among cats from Israel and North Carolina. *Veterinary Microbiology* 1996; 50: 95–103.

Barnes A, Bell SC, Isherwood DR, Bennets M, Carter SD. Evidence of *Bartonella henselae* infection in cats and dogs in the United Kingdom. *Veterinary Record* 2000; 147:673–677.

Battisti JM, Smitherman LS, Sappington KN, Parrow NL, Raghavan R, Minnick MF. Transcriptional regulation of the heme binding protein gene family of *Bartonella quintana* is accomplished by a novel promoter element and iron response regulator. *Infection and Immunity* 2007; 75: 4373-4385.

Baylor P, Garoufi A, Karpathios T, Lutz J, Mogelof J, Moseley D. Transverse myelitis in 2 patient with *Bartonella henselae* infection (cat scratch disease). *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 42-45.

Bergmans AM, De Jong CMA, Van Amerongen G, Schot CS, Schouls LM. Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in the Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 1997a; 35(9): 2256-2261.

Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzymelinked immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35: 1931-7.

Bergmans AM, Schellekens JF, Embden JD, Shoulds LM. Predominance of two *Bartonella henselae* variants among cat-scratch disease patients in Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34: 254-60.

Bermond D, Boulouis HJ, Heller R. *Bartonella bovis* sp. nov. and *Bartonella capreoli* sp. nov. isolated from European ruminants. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2002; 52: 383-90.

Billeter SA, Levy MG, Chomel BB, Breitschwerdt EB. Vector transmission of *Bartonella* species with emphasis on the potential for tick transmission. *Medical and Veterinary Entomology* 2008; 22: 1-15.

Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, Molyneux DH. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov. *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov. *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1995; 45: 1-3.

Bonatti H, Mendez J, Guerrero I, Krishna M, Ananda-Michel J, Yao J. Disseminated *Bartonella* infection following liver transplantation. *Eur Org Trans* 2006; 19: 683-687.

Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Veterinary Research* 2005; 36: 383-410.

Breitschwerdt EB, Blann KR, Stebbins ME, Munana KR, Davidson MG, Jackson HA, Willard MD. Clinicopathological abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to *Bartonella vinsonii* (*berkhoffii*) antigens. *Journal of American Animal Hospital Association* 2004; 40: 92-101.

Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33: 154-60.

Breitschwerdt EB, Kordick DL. Bartonella infection in animals: Carriership, reservoir potential, pathogenicity and zoonotic potential for human infection. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 428-38.

Breitschwerdt EB, Sontakke S, Cannedy A. Infection with *Bartonella weissi* and detection of Nanobacterium antigens in North Carolina beef herd. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 879-82.

Breitschwerdt EB, Maggi RG, Sigmon B, Nicholson WL. Isolation of *Bartonella quintana* from a woman and a cat following putative bite transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45(1), 270–272.

Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb.nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov, *Bartonella henselae* comb. nov, and *Bartonella elizabethae* comb. nov, and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1993; 43: 777-78.

Brenner SA, Rooney JA, Manzewitsch P, Regnery RL. Isolation of *Bartonella (Rochalimaea) henselae*: effects of methods of blood collection and handling. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(3): 544–547.

Broqui P, La Scola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 184-189.

Brunt J, Guptill L, Kordick DL, Kudrak S, Lappin MR. American Association of Feline Practitioners. Panel report on diagnosis, treatment, and prevention of *Bartonella* spp. infections. *Journal of Feline Medicine Surgery* 2006; 8: 213-226.

Cabassi CS, Farnetti E, Casali B, Taddei S, Donofrio G, Galvani G, Cavirani S. Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats in an Italian urban area. *The New Microbiologica* 2002; 25(2): 253-257.

Chamberlin J, Laughlin LW, Romero S, Solórzano N, Gordon S, Andre RG. Epidemiology of endemic *Bartonella bacilliformis*: A prospective cohort study in a Peruvian Mountain Valley community. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 983-990.

Chang CC, Chomel BB, Kasten RW, Romano V, Tietze N. Molecular evidence of *Bartonella* spp. In questing adult *Ixodes pacificus* ticks in California. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 1221-1226.

Chang CC, Hayashidani H, Pusterla N, Kasten RW, Madigan JE, Chomel, BB. Investigation of Bartonella infection in ixodid ticks from California. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious* 2002; 25: 229-236.

Chang CC, Kasten RW, Chomel BB, Simpson DC, Hew CM, Kordick DL, Heller R, Piemont Y, Breitschwerdt EB. Coyotes (*Canis latrans*) as the reservoir for a human pathogenic *Bartonella* sp: molecular epidemiology of *Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii* infection in coyotes from central coastal California. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38(11), 4193–4200.

Childs JE, Rooney JA, Cooper JL, Olsen JG, Regnery RL. Epidemiologic observations on infection with *Rochalimaea* species among cats living in Baltimore. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994; 204(11) :1775-1778.

Chmielewski T, Podsiadły E, Tylewska-Wierzbanowska S. Presence of *Bartonella* spp. in various human populations. *Polish Journal of Microbiology* 2007; 56: 33-38.

Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kass PA, Glaser CA, Pedersen NC, Koehler JE. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33(9), 445–2450.

Chomel BB, Boulouis HJ, Petersen H, Kasten RW, Yamamoto K, Chang CC, Gandom C, Boullin C, Hew CM. Prevalence of *Bartonella* infection in domestic cats in Denmark. *Veterinary Research* 2002; 33: 205-213.

Chomel BB, Carlos ET, Kasten RW, Yamamoto K, Chang CC, Carlos RS, Abenes MV, Pajares CM. *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* Infection in Domestic Cats from The Philippines. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999; 60(4): 593-597.

Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins A, Chi B, Yamamoto K, Roberts-Wilson, Gurfield AN, Abbott RC. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34: 1952-1956.

Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Clinical impact of persistent *Bartonella* bacteremia in humans and animals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003a; 990: 267–278.

Chomel BB, Kasten RW. Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis. *Journal of Applied Microbiology* 2010; 10: 1-8.

Chomel BB, Wey AC, Kasten RW, Stacyb A, Labelle P. Fatal Case of Endocarditis Associated with *Bartonella henselae* Type I Infection in a Domestic Cat. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(11): 5337-5339.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2004; 224(8): 1270–1279.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB, Kasten RW, Vayssier- Taussat M, Birtles RJ, Koehler JE, Dehio C. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. *Veterinary Research* 2009; 40 (2): 29.

Chomel BB, Henn JB, Kasten RW, Nieto NC, Foley J, Papageorgiou S, Allen C, Koehler JE. Dogs are more permissive than cats or guinea pigs to experimental infection with a human isolate of *Bartonella rochalimae*. *Veterinary Research* 2009a; 40 (4): 27.

Chu BC, Tam VT. A serologically proven case of cat-scratch disease presenting with neuroretinitis. *Medical Journal of Hong Kong* 2009; 15: 391-393.

Clarridge JE III, Raich T, Pirwani D, Simon B. Strategy to detect and identify Bartonella species in routine clinical laboratory Yields *Bartonella henselae* from human immunodeficiency virus-positive patient and unique Bartonella strain from his cat. Journal of Clinical Microbiology 1995; 33: 2107–2113.

Coleman SA, Minnick MF. Establishing a direct role for the *Bartonella bacilliformis* invasion associated locus B (IaIB) protein in human erythrocyte parasitism. Infection and Immunity 2001; 69: 4373–4381.

Costa PS, Brigatte EM, Greco BD. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2005; 100: 853-859.

Çelebi B. Ankara bölgesi kedilerinde *Bartonella henselae* seroprevalansı ve izolatların pır ile belirlenmesi. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 2007.

Çelebi B. *Bartonella henselae* ve enfeksiyonları. Mikrobiyoloji Bülteni 2008; 42: 163-175.

Çelebi B, Kılıç S, Aydın N, Tarhan G, Carhan A, Babur C. Investigation of *Bartonella henselae* in Cats in Ankara, Turkey. Zoonoses and Public Health 2009; 56: 169–175.

Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant, RS. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. Journal of Clinical Microbiology 1993; 31: 872-881.

Dehio C. Infection-associated type IV secretion systems of Bartonella and their diverse roles in host cell interaction. Cellular Microbiology 2008; 10: 1591–1598.

Dehio C. Molecular and celular basis of Bartonella Pathogenesis. Annual Review of Microbiology 2004; 58: 365-90.

Dehio C. Bartonella interactions with endothelial cells and erythrocytes. Trends in Microbiology 2001; 9(6): 279–285.

Drauncourt M, Birtles R, Chaumentin G. New serotype of *Bartonella henselae* inendocarditis ve cat-scratch disease. The Lancet 1996; 347: 441.

Engvall EO, Fasth C, Brändström B, Fermér C, Blomqvist G, Englund L. Prevalence of Bartonella henselae in young, healthy cats in Sweden. Veerinaryt Research 2003; 152: 366-369.

Fabbi M, DeGiuli L, Tranquillo M, Bragoni R, Casiraghi M, Genchi C. Prevalence of Bartonella henselae in Italian stray cats: evaluation of serology to assess the risk of transmission of Bartonella to humans. Journal of Clinical Microbiology 2004; 42(1): 264-268.

- Fabbi M, Vicari N, Tranquillo M, Pozzi C, Prati P, De Meneghi D, Bertoletti I, Lauzi S, Guiso P, Genchi C. Prevalence of *Bartonella henselae* in stray and domestic cats in different Italian areas: evaluation of the potential risk of transmission of *Bartonella* to human. *Parassitologia* 2004; 46(1-2):127-129.
- Fenollar F, Raoult D. Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *Apmis* 2004; 112:785-807.
- Finkelstein JL, Brown TP, O'Reilly Jr. KL, Wedincamp J, Foil LD. Studies on the growth of *Bartonella henselae* in the cat flea. *Journal of Medical Entomology* 2002; 39(6), 915-919.
- Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 2008; 121: 1413-1425.
- Foil L, Andress E, Freeland R, Roy AF, Rutledge R, Triche PC, O'Reilly KL. Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae) feces. *Journal of Medical Entomology* 1999; 35(5), 625-628.
- Foucalt C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* Characteristics and Clinical Management. *Emerging Infectious Diseases Journal* 2006; 12: 217-223.
- Foucalt C, Rolain JM, Raoult D ve Brouqui P. Detection *Bartonella quintana* by direct immunofluorescence examination of blood smears of a patient with trench fever. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42: 4904-4906.
- Foucault C, La Scola B, Lindroos H, Anderson SG, Raoult D. Multispacer typing technique for sequence-based typing of *Bartonella quintana*. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43: 41-48.
- Garcia FU, Wojta J, Broadley KN, Davidson JM, Hoover RL. *Bartonella bacilliformis* stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *American Journal of Pathology* 1990; 136: 1125-1135.
- Garcia FU, Wojta J, Hoover RL. Interactions between live *Bartonella bacilliformis* and endothelial cells. *The Journal of Infectious Diseases* 1992; 165: 1138-1141.
- Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(11): 2883-2885.
- Gouriet F, Lepidi H, Habib G, Collart F, Raoult D. From cat scratch disease to endocarditis, the possible natural history of *Bartonella henselae* infection. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7: 30.
- Greub G, Raoult D. *Bartonella*: new explanations for old diseases. *Journal of Medical Microbiology* 2002; 51: 915-923.

Guptill L, Wu CC, Hogenesch H, Slater LN, Glickman N; Dunham A, Syme H, Glickman L. Prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(3): 652-659.

Guptill L, Wu CC, Glickman L, Turek J, Slater L, Hogenesch H. Extracellular *Bartonella henselae* and artifactual intraerythrocytic pseudoinclusions in experimentally infected cats. *Veterinary Microbiology* 2000; 76: 283-290.

Guptill L. Bartonellosis. *Veterinary Microbiology* 2010; 140: 347-359.

Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, Heller R, Kasten RW, Yamamoto K, Piemont Y. Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(8): 2120-2123.

Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, Kasten RW, Heller R, Bouillin C, Gandoin C, Thibault D, Chang CC, Barrat F, Piemont Y. Epidemiology of *Bartonella* infection in domestic cats in France. *Veterinary Microbiology* 2001; 80: 185-198.

Heller R, Artois M, Xemar V, De Briel D, Gehin H, Jaulhac B, Monteil H, Piemont Y. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in stray cats. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(6): 1327-1331.

Hendrix LR. Contact-dependent hemolytic activity distinct from deforming factor of *Bartonella bacilliformis*. *FEMS Microbiology Letters* 2000; 182: 119-124.

Henn JB, Gabriel MW, Kasten RW, Brown RN, Koehler JE, MacDonald KA, Kittleson MD, Thomas WP, Chomel BB. Infective endocarditis in a dog and the phylogenetic relationship of the associated “*Bartonella rochalimae*” strain with isolates from dogs, gray foxes, and a human. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; 47(3): 787-790.

Hensel D, Slater L. *Clinical Microbiology Newsletter*. 1995; 17(2): 9-16.

Herremans M, Bakker J, Vermeulen MJ, Schellekens JF, Koopmans MPI. Evolution of an in-house cat scratch disease IgM ELISA to detect *Bartonella henselae* in a routine laboratory setting. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009; 28: 147-152.

Hipp SJ, O’Shield A, Fordham LA, Blatt J, Hamrick HJ, Henderson FW. Multifocal bone marrow involvement in cat-scratch disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24: 472-475.

Houpikian P, Fournier PE, Raoult D. Phylogenetic position of *Bartonella vinsonii subsp. arupensis* based on 16 S rRNA and *gltA* gene sequences. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2001; 51: 179-82.

Huarcaya E, Maguina C, Torres R, Rupay J, Fuentes L. Bartonellosis (Carrión's disease) in the pediatric population of Peru: an overview and update. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8: 331.

Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Kawanami K, Yanai K, Jitehum S, Jittaparapong. Prevalence of *Bartonella* Infection in cats and dogs in a metropolitan area, Thailand. *Epidemiology and Infectious* 2009; 137: 1568-1573.

Iredell J, Blanckenberg D, Arvand M, Grauling S, Feil EJ. Characterization of the Natural Population of *Bartonella henselae* by Multilocus Sequence Typing. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 5071-5079.

Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever of unknown origin in children. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 80-124.

Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology* 2002; 9: 8-18.

Jameson P, Greene C, Regnery R, Dryden M, Marks A, Brown J, Cooper J, Glaus B, Greene R. Prevalence of *Bartonella henselae* Antibodies in Pet Cats throughout Regions of North America. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 172: 1145-1149.

Johnson G, Ayers M, McClure SC, Richardson SE, Tellier R. Detection and identification of *Bartonella* species pathogenic for humans by PCR amplification targeting the riboflavin synthase gene (*ribC*). *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 1069-1072.

Juhas M, Crook DW, Hood DW. Type IV secretion systems: tools of bacterial horizontal gene transfer and virulence. *Cellular Microbiology* 2008; 10: 2377-2386.

Kelly P, Rolain JM, Maggi R, Sontakke S, Keene B, Hunter S, Lepidi H, Breitschwerdt KT, Breitschwerdt EB. *Bartonella quintana* endocarditis in dogs. *Emerging Infectious Diseases Journal* 2006; 12(12), 1869-1872.

Ketring K, Zuckerman E. *Bartonella* A New Etiological Agent of Feline Ocular Disease. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2004; 40-70.

Kim YS, Seo KW, Lee JH, Choi EW, Lee HW, Hwang CY, Shin NS, Youn HJ, :Youn HY. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats and dogs in Korea. *Journal of Veterinary Science* 2009; 10: 85-87.

Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *Jama* 1994; 271(7): 531-535.

Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17: 612-624.

Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *The New England Journal of Medicine* 1992; 325: 1625-1631.

Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG, et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1876-1883.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Tenover FC, Tenover MC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Washington C. Winn, Jr, USA. 1997; 5: 440-447.

Kordick DL, Breitschwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. Journal of Clinical Microbiology 1995; 33: 1655-6.

Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin and doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997; 41: 2448-55.

Kordick DL, Brown TT, Shin K, Breitschwerdt EB. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37(5): 1536–1547.

Kordick DL, Wilson KH, Sexton DJ, Hadfield TL, Berkhoff HA, Breitschwerdt EB. Prolonged Bartonella bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. Journal of Clinical Microbiology 1995; 33(2): 3245-3251.

Kosoy M, Morway C, Sheff KW, Bai Y, Colborn J, Chalcraft L. *Bartonella tamiae* sp. nov, a new recognized isolated from three human patients from Thailand. Journal of Clinical Microbiology 2008; 46: 772-775.

Kosoy M, Murray M, Gilmore Jr RD, Bai Y, Gage KL. Bartonella strains from ground squirrels are identical to *Bartonella washoensis* isolated from a human patient. Journal of Clinical Microbiology 2003; 41(2), 645–650.

Krauss H, Weber A, Appel M. Bartonelloses, including cat scratch disease, In Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. ASM Press, Washington DC. 3(2003); 176-179.

La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5 year experience (1993 to 1998). Journal of Clinical Microbiology 1999; 37: 1899-1905.

La VD, Tran-Hung L, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. *Bartonella quintana* in domestic cat. Emerging Infectious Diseases 2005; 11(8), 1287– 1289.

Lamas C. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil. A review. Rev Mem Inst Oswaldo Cruz 2008; 103: 221-235.

Lappin MR, Black JC. *Bartonella* spp. infection as a possible cause of uveitis in a cat. Journal of the American Veterinary Medical Association 1999; 214(8): 1205-1207.

Leonard J. Daniel Carrión and Carrión's disease. Bull Pan Am Health Org 1992; 1131: 35-44.

MacKichan JK, Gerns HL, Chen YT, Zhang P, Koehler JE. A SacB mutagenesis strategy reveals that the *Bartonella quintana* variably expressed outer membrane proteins are required for bloodstream infection of the host. Infection and Immunity 2008; 76: 788-795.

Maco V, Maguiña C, Tirado A, Maco CV, Vidal JE. Carrión's disease (*Bartonellosis bacilliformis*) confirmed by histopathology in the High Forest of Perú. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2004; 46: 171-174.

Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrión's Disease) in the Modern Era. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 772-9.

Maguina C, Gotuzzo E. Bartonelose. In: Focaccia R, editor. *Tratado de infectologia*. 3rd ed. Sao Paulo: Atheneu; 2006. p. 759-62.

Maguina C, Humberto G, Palmira V. Bartonellosis. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 271-280.

Maillard R, Grimard B, Chastant-Maillard S, Chomel B, Delcroix T, Gandoin C, Boullin C, Vayssier-Tassout M, Boulouis HJ. Effects of cow age and pregnancy on Bartonella infection in a herd of dairy cattle. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44(1), 42-46.

Marston EL, Finkel B, Regnery RL, Winoto IL, Graham RR, Wignall S, Simanjuntak G, Olson JG. Prevalence of Bartonella henselae and Bartonella clarridgeiae in an Urban Indonesian cat population. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1999; 6(1): 41-44.

Maruyama S, Hiraga S, Yokoyama E, Naoi M, Tsuruoka Y, Ogura Y, Tamura K, Namba S, Kameyama Y, Nakamura S, Katsube Y. Seroprevalence of Bartonella henselae and Toxoplasma gondii Infections among Pet Cats in Kanagawa and Saitama Prefectures. *The Journal of Veterinary Medical Science* 1998; 60(9): 997-1000.

Maruyama S, Nakamura Y, Kabeya H, Tanaka S, Sakai T, Katsube Y. Prevalence of Bartonella henselae, Bartonella clarridgeiae and the 16S rRNA Gene Types of Bartonella henselae among Pet Cats in Japonya. *The Journal of Veterinary Medical Science* 2000; 62(3): 273-279.

Maruyama S, Nogami S Inoue I, Namba S. Isolation of Bartonella henselae from Domestic Cats in Japonya. *The Journal of Veterinary Medical Science* 1996; 58(1); 81-83.

Maruyama S, Sakai T, Morita Y, Tanaka S, Kabeya H, Boonmar S, Poapolathep A, Chalermchaikit T, Chang CC, Kasten RW, Chomel BB, Katsube Y. Prevalence of Bartonella species and 16S rRNA Gene Types of Bartonella henselae from Domestic Cats in Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 65(6): 783-787.

Massimo A. Ocular Bartonellosis. *International Journal of Medical Sciences* 2009; 6: 131-132.

Mehock JR, Greene CE, Gherardini FC, Hahn TW, Krause DC. Bartonella henselae invasion of feline erythrocytes in vitro. *Infection and Immunity* 1998; 66(7): 3462-3466.
Minnick MF, Battisti JM. Pestilence, persistence and pathogenicity: infection strategies of Bartonella. *Future Microbiology* 2009; 4: 743-758.

Noah DL, Bresee JS, Gorenssek MJ, Rooney JA, Cresanta JL, Regnery RL. Cluster of five children with acute encephalopathy associated with cat-scratch disease in South Florida. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14: 866-869.

O'Connor SP, Dorsch M, Steigerwalt AG. 16S r RNA sequences of *Bartonella bacilliformis* and cat-scratch disease bacillus reveal phylogenetic relationships with the alfa-2 subgroup of the class Proteobacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 1991; 29: 2144-2150.

Paracıkoğlu J. *Bartonella* enfeksiyonları. Aydın N, editör. *Veteriner Mikrobiyoloji. İlke emek Yayınları* Ankara, Türkiye 1. baskı 2006; 167-172.

Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antimicrobial susceptibility of *Bartonella henselae* using Etest methodology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 761-3.

Pons I, Sanfeliu I, Quesada M, Anton E, Sampere M, Font B, Pla J, Segura F. Prevalence Of *Bartonella henselae* in cats in Catalonia, Spain. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005; 72(4): 453-457.

Qian X, Jin L, Hayden RT, Macon WR, Lloyd RV. Diagnosis of cat scratch disease with *Bartonella henselae* infection in formalin-fixed paraffin-embedded tissues by two different PCR assays. *Diagnostic Molecular Pathology* 2005; 14: 146-51.

Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemerrier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Archives of Internal Medicine* 2003;163: 226–230.

Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE, Barradas MCR, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R.henselae* sp. nov, isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *Journal of Clinical Microbiology* 1992; 30: 265-74.

Regnery RL, Rooney JA, Johnson AM, Nesby S.L, Manzewitsch P, Beaver K, Olson J.G. Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57(12): 1714–1719.

Relman DA, Falkow S, LeBoit E, Perkocha LA, Min KW, Welch DF. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1514.

Ricketts WE. Clinical manifestations of Carrion's disease. *Archives of Internal Medicine* 1949; 84: 751-781.

Riess T, Andersson SGE, Lupas A. *Bartonella* adhesin A mediates a proangiogenic host cell response. *The Journal of Experimental Medicine* 2004; 200: 1267-1278.

Riess T, Raddatz G, Linke D, Schäfer A, Kempf VAJ. Analysis of *Bartonella* adhesin A expression reveals differences between various *B. henselae* strains. *Infection and Immunity* 2007; 75: 35-43.

Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48: 1921-1933.

Rolain JM, Foucault R, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana in human erythrocytes. The Lancet 2002; 360: 226-228.

Rolain JM, Franc M, Davous B, Raoult D. Molecular detection of Bartonella quintana, B. koehlerae, B. henselae, B. clarridgeiae, Rickettsia felis and Wolbachia pipiensis in cat fleas, France. Emerging Infectious Diseases 2003; 9: 338-342.

Roux V, Eykyn SJ, Wyllie S. Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii as an agent of afebrile blood culture-negative endocarditis in a human. Journal of Clinical Microbiology 2000; 38: 1698-700.

Roux V, Raoult D. The 16S-23S r RNA intergenic spacer region of Bartonella (Rochalimae) species is longer than usually described in other bacteria. Gene 1995; 156: 107-111.

Saenz HL, Engel P, Stoeckli MC. Genomic analysis of Bartonella identifies type IV secretion systems as host adaptability factors. Nature Genetics 2007; 39: 1469–1476.

Sander A, Bühler C, Pelz K, Cramm Ev, Bredt W. Detection and identification of two Bartonella henselae variants in domestic cats in Germany. Journal of Clinical Microbiology 1997; 35(3): 584-587.

Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola E, Shpynov S, Broqui P, Raoult D. Bartonella henselae in Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province. Emerging Infectious Diseases 2003; 9: 329-332.

Schmid MC, Schulein R, Dehio M, Denecker G, Carena I, Dehio C. The VirB type IV secretion system of Bartonella henselae mediates invasion, proinflammatory activation and antiapoptotic protection of endothelial cells. Molecular Microbiology 2004; 52: 81-92.

Schmidt A. Bartonella and Afipia Species Emphasizing Bartonella henselae. Contributions to Microbiology 1998; 1: 98-112.

Schulein R, Seubert A, Gille C, Lanz C, Hansmann Y, Pie'mont Y, Dehio C. Invasion and persistent intracellular colonization of erythrocytes: a unique parasitic strategy of the emerging pathogen Bartonella. The Journal of Experimental Medicine 2001; 193(9), 1077–1086.

Schultz MG. A history of Bartonellosis (Carrión's disease). The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1968; 17: 503-15.

Sığırcı B. İstanbul yöresindeki kedilerde Bartonella henselae'nın bakteriyolojik ve Polymerase chain reaction tekniği ile araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilimdalı, İstanbul, Türkiye 2011.

- Slater LN, Welch DF, Min KW. *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. Archives of Internal Medicine 1992; 152: 602-6.
- Solano-Gallego L, Hegarty B, Espada Y, Llull J, Breitschwerdt E. Serological and molecular evidence of exposure to arthropod-borne organisms in cats from Northeastern Spain. Veterinary Microbiology 2006; 118: 274-277.
- Souza AM. Frequência de infecção por Bartonella spp e alterações sanguíneas em gatos domésticos no estado do Rio de Janeiro-Brasil, PhD Thesis, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2009; 98 pp.
- Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. Infectious Disease Clinics of North America 1998; 12: 137-155.
- Staggemeier R, Venker CA, Klein DH, Petry M, Spilki FR, Cantarelli VV. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats in the south of Brazil: a molecular study. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2010; 105(7): 873-878.
- Tomkins LS. Bartonella Infections, including cat-scratch disease. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 14th ed. McGraw-Hill 1998; 983-6.
- Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, et al. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. Journal of Clinical Microbiology 2000; 38: 1990-1.
- Tuli M, Cockerell C. Rickettsial and Bartonella infections. In: Farmer E, Hood A, editors. Pathology of the skin. New York: McGraw & Hill; 2000. p. 530-42.
- Vorou RM, Papavassilou VG, Tsiodras S. Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe. Epidemiology and Infection 2007; 135: 1231-1247.
- Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL, Fischer GW, Schlagel CJ, King FM. Cat scratch disease: a bacterial infection. Science 1983; 30: 1403-1405.
- Weiss E, Moulder JW. Genus II. Rochalimaea (Macchiavello 1947) Krieg 1961. In: Krieg NR, Holt JG, eds. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 698-701.
- Welch DF, Carroll KC, Hofmeister EK. Isolation of a new subspecies, *Bartonella vinsonii subspecies arupensis* from a cattle rancher; identify with isolates found in conjunction with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* among naturally infected mice. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37: 2598-601.
- Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. Journal of Clinical Microbiology 1992; 30: 275-805.
- Wiebe V. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. Journal of the American Veterinary Medical Association 2002; 221(11): 1568-1571.

Windsor J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 101-10.

Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Miscellaneous Fastidious Gram-Negative Bacilli. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6. Edition. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, A Wolters Kluwer Company. 2006; 497-510.

Wong R, Tappero J, Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and other Bartonella species infections. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 188-99.

Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI. Experimental infection of specific pathogen free (SPF) cats with two different strains of *Bartonella henselae* type I: A comparative study. *Veterinary Research* 2002; 33: 669–684.

Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Chang, CC, Tseggai T, Decker PR, Mackowiak M, Floyd-Hawkins KA, Pedersen NC. Homologous protection but lack of heterologous protection by various species and types of Bartonella in specific pathogen-free cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1997; 65: 191–204.

Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI, Koehler JE, Pedersen NC. Infection and re-infection of domestic cats with various Bartonella species or types: *B. henselae* type I is protective against heterologous challenge with *B. henselae* type II. *Veterinary Microbiology* 2003; 92: 73–86.

Yuan C, Zhu C, Wu Y, Pan X, Hua X. Bacteriological and Molecular Identification of Bartonella Species in Cats from Different Regions of China 2011; 5(9): 1301.

Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA. Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 8-13.

Zangwill KM. Bartonella infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 8: 57-63.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İzmir’de doğdum. İlk ve orta öğrenimim sonrası lise öğrenimimi İzmir 60. Yıl Anadolu Lisesinde tamamladım. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi’nde lisans eğitimime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2011 yılından itibaren İzmir’de özel bir veteriner kliniğinde Veteriner Hekim olarak görev almaktayım.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana destek olan danışman hocam Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şükrü KIRKAN'a ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, yüksek lisans öğrenimim sırasında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen meslek büyüğüm Vet. Hek. Birhan BAŐAK'a, laboratuvar çalışmalarımnda desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Uğur PARIN'a, ve Uzm. Vet. Hekim NeŐe UÇAN'a, pozitif kontrol DNA'ların tedarik edilmesini sağlayan Dr. Bekir ÇELEBİ'ye, beni bugünlere getiren, sabır ve emeklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.