

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DENİZLİ BÖLGESİNDE KAN DONÖRLERİNDE  
BARTONELLA HENSELAE SEROPREVALANSININ  
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. CANSEV YILMAZ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. ÇAĞRI ERGİN

DENİZLİ-2008

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DENİZLİ BÖLGESİNDE KAN DONÖRLERİNDE  
BARTONELLA HENSELAE SEROPREVALANSININ  
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. CANSEV YILMAZ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. ÇAĞRI ERGİN

DENİZLİ-2008

İş bu çalışma, Jürimiz tarafından MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. İknur KALELİ

Üye : Prof. Dr. Hüseyin TURGUT

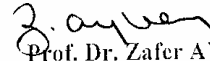
Üye : Doç. Dr. Çağrı ERGİN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nural CEVAHİR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞENGÜL

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

08/07/2008

  
Prof. Dr. Zafer AYBEK  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Çağrı Ergin'e;

Deneyimlerinden faydalandığım Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İlknur Kaleli'ye, deneyimlerini ve bilgisini her fırsatta bizimle paylaşan sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Şengül'e, deneyimleriyle destek olmaya çalışan sayın Yrd. Doç. Dr. Nural Cevahir, Yrd. Doç. Dr. Melek Demir, Yrd. Doç. Dr. Ergun Mete'ye, değerli bilgileri ile bizi aydınlatan Prof. Dr. Hüseyin Turgut'a, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen sayın Dr. Eva Hjelm, Doç. Dr. Candan Çiçek, Dr. N. Lale Tufan ve Dr. A. Çevik Tufan'a, her an desteğini hissettiğim yılmaz dostum sayın Dr. Yüksel Akkaya'ya, değerli arkadaşlarım sayın Dr. Sevgi Yılmaz Hancı, Dr. Rasim Şahin, Dr. Umut Yıldırım, Dr. Yusuf Polat, Dr. Özgün Kiriş Satılmış, Dr. Ayşe Burcu Çam'a, desteklerini içtenlikle hissettiğim sayın Dr. Sefa Gez ve Kan Bankası çalışanlarına, fakülte sekreterimiz sayın Muammer Güngör Erdoğan'a;

Mesaimizi paylaştığımız sayın Dr. Habibe Övet, Dr. Melahat Gürbüz, Dr. Ebru Tepeli, Dr. Soner Tikveşli, Nilgün Arıkan, Nesrin Buluş, Hikmet Dağ, Musa Arıkan, Yasemin Şanal, Alev Çelik, Tuğba Kartal, Utku Taşçı, Mustafa Uysal, Nergiz Keskin, Kubilay Taylan, İbrahim Çırnaz, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın diğer çalışanlarına ve adını yazamadığım yüreğinde "insana davranma stratejisi olmayan" herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

En değerli varlıklarım, hayatım boyunca desteğini her durumda esirgemeyen, bana içtenliği, dürüstlüğü ve açık kalpliliği öğreten, emeklerine minnettar olduğum annem Şenay Yılmaz, babam Abdullah Yılmaz ve canım kardeşim Can Yılmaz'a en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Cansev YILMAZ

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENELBİLGİLER.....	2
<i>BARTONELLA</i> TÜRLERİNİN TAKSONOMİSİ.....	2
<i>BARTONELLA</i> TÜRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
<i>BARTONELLA HENSELAE</i> 'NİN KLİNİK BELİRTİLERİ.....	9
KEDİ TIRMIĞI HASTALIĞI.....	9
ATEŞ VE BAKTEREMİ.....	11
ENDOKARDİT.....	11
PELİYOZ.....	12
BASİLLER ANJİYOMATOZ.....	12
<i>BARTONELLA HENSELAE</i> VE DİĞER <i>BARTONELLA</i> TÜRLERİNİN TESPİTİ, İZOLASYONU VE TANIMLANMASI.....	13
ÖRNEK TİPLERİ.....	13
MORFOLOJİ VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ.....	14
KÜLTÜR.....	14
GRAM BOYAMA VE KOLONİ MORFOLOJİSİ.....	16
TANIMLAMA YÖNTEMLERİ.....	16
BİYOKİMYASAL TESTLER.....	17
GAZ-LİKİD KROMOTOĞRAFİSİ.....	18
MOLEKÜLER YÖNTEMLER.....	18
SEROLOJİK TANI.....	19
İMMÜNOFLUORESANS YÖNTEM.....	21
ENZİM-İMMÜN ASSAY.....	23
HİSTOPATOLOJİK TANI.....	23
İN VİTRO ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	25
TEST LAMLARININ OLUŞTURULMASI.....	26
BAKTERİ KÖKENLERİNİN CANLANDIRILMASI.....	26
VERO VE HELA HÜCRE KÜLTÜRLERİNİN KOKÜLTÜVASYONU.....	27
ANTİJENLERİN İNAKTİVASYONU VE TEFLON LAMLARA KAPLANMASI.....	28
İNDİREKT FLUORESANS ANTİKOR TEKNİĞİ İLE ANTİKOR SAPTANMASI.....	29
FLUORESANS MİKROSKOP İLE DEĞERLENDİRME.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	47
SONUÇLAR.....	60
ÖZET.....	62
YABANCI DİL ÖZETİ.....	64
KAYNAKLAR.....	66

## TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1	: Bazı <i>Bartonella</i> türlerinin epidemiyolojisi.....	7
Tablo-2	: <i>Bartonella</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri ve tanımlanması....	20
Tablo-3	: Antikor dilüsyon titresine göre <i>B.henselae</i> antikor pozitifliği.....	34
Tablo-4	: Cinsiyet özelliklerine göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	35
Tablo-5	: Yaş gruplarına göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	35
Tablo-6	: Meslek gruplarına göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	36
Tablo-7	: Seropozitif saptanan serum örneklerinin mesleki özelliklere göre değerlendirilmesi.....	36
Tablo-8	: Özgeçmiş ve yaşam özelliklerine göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği..	37
Tablo-9	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin özgeçmiş ve yaşam özelliklere göre seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	38
Tablo-10	: Evde hayvan besleme öyküsüne göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği...	39
Tablo-11	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin evde hayvan besleme öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	40
Tablo-12	: Evcil hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	40
Tablo-13	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin evcil hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	41
Tablo-14	: Yabani hayvan temas öyküsüne göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği....	41
Tablo-15	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin yabani hayvan temas öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	41
Tablo-16	: Yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	42
Tablo-17	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	43
Tablo-18	: Artropodlar ile temas öyküsüne göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği....	43
Tablo-19	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin artropod temas öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	43
Tablo-20	: Sulak alan bulunma özelliğine göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	44
Tablo-21	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin sulak alan bulunma öyküsüne göre değerlendirilmesi.....	44
Tablo-22	: Yaşam özelliklerine göre <i>B.henselae</i> seropozitifliği.....	45
Tablo-23	: <i>B.henselae</i> seropozitif saptanan serum örneklerinin yaşam özelliklerine göre değerlendirilmesi.....	46

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1	: Akridin Orange boyası ile <i>B.henselae</i> 'nin floresans mikroskop altındaki görüntüsü.....	27
Şekil-2	: Gram boyama yöntemi ile <i>B.henselae</i> 'nin hücre kültüründe ışık mikroskop altındaki görüntüsü.....	29
Şekil-3	: Floresans boyama yöntemi ile <i>B.henselae</i> seropozitifliğinin floresans mikroskop altındaki görüntüsü.....	32

## KISALTMALAR DİZİNİ

KTH	: Kedi Tırnığı Hastalığı
BA	: Basiller Anjiyomatoz
IFA	: Immunofluorescence Antibody
IFAT	: Immunofluorescence Antibody Technic
EIA	: Enzyme Immunoassay
KS	: Kaposi Sarkomu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetikasit
ATCC	: American Type Culture Collection
BCYE	: Buffered Charcoal Yeast Extract Agar
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
HSP	: Henoch Schonlein Purpurası
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
HSM	: Hepatosplenomegali
SDS-PAGE	: Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
LAP	: Lenfadenopati
PBS	: Phosphate Buffer Saline
EMEM	: Eagle's Medium
FCS	: Fetal Calf Serum
BHI	: Brain-Heart Infusion
HIV	: Human Immunodeficiency Virus



## GİRİŞ

*Bartonella* türü bakteriler, Gram-negatif, kokobasil/basil görünümündedirler. Doğadaki çeşitli rezervuarlardan insanlara vektörler aracılığıyla bulaştığı kabul edilmektedir. Zoonotik infeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenlerdir. Memelilerin endotel ve eritrosit hücrelerini invaze edebilirler. Kronik-aseptomatik infeksiyonların yanında ciddi infeksiyonlara da yol açabilirler. İnsanda kedi tırmığı hastalığı (KTH), basiller anjiyomatoz (BA), basiller peliyoz, ateş, endokardit, özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif olgularda nörolojik sendromlar, Carrion's hastalığı ve siper ateşine neden olabilirler. *B.henselae*'nin doğal rezervuarı kediler kabul edilse de, doğadaki birçok hayvan türünden izole edilmiştir. Etken, kedilerde kronik aseptomatik bakteremi oluşturmaktadır (1, 2).

KTH ilk kez 1889 yılında Dr. Henri Parinaud tarafından tıp literatürüne girmiştir. Hastalığın adı 1950 yılında Dr. Robert Debré tarafından konulmuş, 1991 yılında etkene *Afipia felis* adı verilmiştir. Ancak sonraki çalışmalarda KTH ile *A.felis* arasında ilişki saptanmamıştır (3-5). Slater ve ark., 1990 yılında HIV pozitif bir hastanın kanından *Rochalimaea* benzeri organizma izole etmişlerdir. Dr. Diane Hensel'in onuruna bu organizmaya *Rochalimaea henselae* ismi verilmiştir. Ancak yapılan yeni sınıflandırmada *B.henselae* olarak isimlendirilmiştir (5-7).

Sağlıklı insanlar ve farklı risk gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda *Bartonella* türlerinin epidemiyolojisi önem kazanmıştır. Çalışmalarda sağlıklı kan donörlerinde %2-6 oranlarında *B.henselae* seropozitifliği saptanmıştır (5).

Chomell ve ark., Koehler ve ark. yaptıkları çalışmalarda evcil kedilerin *Bartonella* türleri için rezervuar olduğunu öne sürmüşlerdir (8, 9).

Sunulan çalışmada, Denizli bölgesinde bartonelloz risk faktörlerinin belirlenmesi ve *B.henselae* seroprevalansının saptanması amacıyla, Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi'ne başvuran kan donörlerinden IgG/A/M yapısındaki *B.henselae* (Houston-1) antikor pozitifliği araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Bartonelloz, *Bartonella* cinsi bakterilerin neden olduğu, anjiyomatöz deri lezyonlarıyla karakterize, sistemik tutulumun da eşlik edebildiği sıklıkla immüitesi bozulan kişilerde görülen zoonotik bir hastalıktır (1, 10).

*Bartonella* genusu küçük, zayıf boyanan, Gram-negatif, aerobik, oksidaz negatif bakterilerdir. *Proteobacteria* sınıfının alfa şubesinin üyeleri olan *Bartonella* cinsi bakterilerin 20'den fazla türü vardır. İnsan sağlığını ilgilendiren 3 önemli tür; *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.bacilliformis*'tir (1, 11). Evcil kediler (*Felis domesticus*), *B.henselae* için rezervuardırlar. Kedi pireleri (*Ctenocephalides felis*) bulaştan yüksek oranda sorumlu vektörlerdir. İnsanlar *B.quintana* için rezervuar kabul edilmektedir. *B.bacilliformis* için, *Lutzomyia verrucarum* türü tatarcıklar bulaştan sorumlu tutulan vektörlerdir. Patojen; vücut biti, kum sineği (tatarcık, yakarca), kene ve pire gibi vektörler yoluyla geçmektedir (3, 5, 12).

### BARTONELLA TÜRLERİNİN TAKSONOMİSİ

''Bergey's Manual of Systematic Bacteriology''nin 1984'teki basımına göre, *Rickettsiales* takımı üç familya içermektedir: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* ve *Anaplasmataceae* (13). *Rickettsiaceae* familyasında *Rickettsia*, *Coxiella* ve *Rochalimaea* genusları bulunmaktadır (14). *Rickettsia* ve *Coxiella*'ların spesifik konak hücrelerinin dışında kültür edilememelerine rağmen, *Rochalimaea* genusu üyeleri hücreden bağımsız besiyerlerinde üretilebilmiştir. *Bartonellaceae* familyasında 1984 yılına kadar sadece bir *Bartonella* türü (*B.bacilliformis*), iki *Grahamella* türü (*G.talpae* ve *G.peromysci*) ve iki *Rochalimaea* türü (*R.quintana* ve *R.vinsonii*) tanımlanmıştır. *B.elizabethae* 1986 yılında yeni bir tür olarak eklenmiştir (15). HIV enfeksiyonu olan bir hastada, 1990'lı yıllarda özellikle BA ve hepatik peliyoz gibi birkaç farklı klinik durumun varlığı bildirilmiştir (1). Warthin-Starry gümüş boyası ile boyanan organizmalar, deri ve visseral organ lezyonlarının biyopsi kesitlerinde görülebilmış 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* genusunun

üyeleri olarak kabul edilmiştir (16, 17). Brenner ve ark., yaptıkları taksonomik çalışmalar ile *Rochalimaea* türlerinin *B.bacilliformis* ile çok yakın ilişkisi olduğunu öne sürerek, *Bartonella* ve *Rochalimaea* türlerinin birleşmesini desteklemişlerdir (18). Sonuç olarak, *Rochalimaea* genusunun tüm üyeleri *B.quintana*, *B.vinsonii*, *B.henselae* ve *B.elizabethae* olarak *Bartonella* genusuna dahil edilmiştir (19).

1995 yılında 16S rRNA analizleri ile üç yeni *Grahamella* türü tanımlanmıştır. Birtles ve ark., genetik ve fenotipik ölçütlere dayanarak Londra'daki "Central Public Health Laboratory"da *Grahamella* genusunun da *Bartonella* genusu ile birleştirilmesini önermişlerdir. Bu birleştirme sonrasında rodentlerde beş *Bartonella* türü daha bulunmuştur: *B.talpae*, *B.peromysci*, *B.grahamii*, *B.taylorii*, *B.doshiae* (20). DNA hibridizasyon teknikleri ve 16S rRNA sekans analizi ile *Bartonella*'nın *Bartonellaceae* familyasında tek genus olduğu saptanmıştır. Bu familya *Proteobacteria* sınıfının  $\alpha_2$  subgrubundaki "Rhizobiales" takımına aittir. *Afipia*, *Brucella* ve *Agrobacterium tumefaciens* ile yakın akrabadır (21). *B.bacilliformis* ve *B.quintana* insana özgül iken; *B.henselae*, *B.clarridgeiae* ve *B.koehlerae* kedilerden izole edilmiş zoonotik türlerdir (22).

Geleneksel kültür ve serolojik yaklaşımlar ile birlikte moleküler ve genetik teknikler kullanılarak birkaç yeni *Bartonella* türü daha tanımlanmıştır. *B.elizabethae* 1993 yılında endokarditli bir hastadan izole edilmiştir (15). Drancourt ve ark., 1996 yılında SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis) ile *B.henselae* izolatlarındaki hücresel proteinleri kemotaksonomik olarak değerlendirmişler ve 16S rDNA sekans analizi yapmışlardır. Bu araştırmacılar, *B.henselae*'yi *B.henselae* Houston (16S tip I) kökeni ve *B.henselae* Marseilles (16S tip II) kökeni olmak üzere iki geno/serogruba ayıran teklifi sunmuşlardır. Bergmans ve ark., Hollanda'da KTH olan kişilerde PCR (Polimerase Chain Reaction) yöntemini kullanarak *B.henselae* Tip I ve Tip II varyantlarını saptanmışlardır (23, 24). Clarridge ve ark., 1995'te Houston'da KTH olan iki hastanın vaka sunumlarını ve kendi laboratuvarlarının yaklaşımını tanımlayan bir açıklama yayınlamışlardır (19). Her iki hastadan *B.henselae* tespit edilmesine rağmen, hastalardan birine ait yavru kedide yeni bir *Bartonella* türü izole edilmiştir. Dr. Jill Clarridge'in onuruna 1996 yılında bu yeni izolata *B.clarridgeiae* adı verilmiştir. Kordick ve ark., 1997

yılında *B.clarridgeiae*'in neden olduğu ilk kedi tırmağı vakasını bildirmişlerdir (25). Droz ve ark. tarafından yapılan bir sürveyans çalışmasında, iki kedide farklı *Bartonella* türü izole edilmiş, bu yeni tür *B.koehlerae* olarak adlandırılmıştır. Utah ve Illinois'teki kedilerden 2000 yılında *B.weissii* izole edilmiş, Kuzey Carolina'daki sığır etlerinde *B.bovis* saptanmıştır (26-28). Son 15 yıl içinde yapılmış çalışmalarda, *Bartonella* türlerinin yabani ve evcilleştirilmiş hayvanların pek çoğunda bulunduğu saptanmıştır. İnfekte hayvanlar rezervuar olarak görev yapabilir, hayvan ve insan infeksiyonlarının potansiyel kaynağı olabilir (5). Kuzey Carolina Devlet Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinde, çeşitli hayvanlar ile temas etmiş olan bir erkek hastanın valvüler dokusunda PCR analizi ile 1995 yılında *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii* tespit edilmiştir (29-31). *B.vinsonii* subsp. *arupensis*, 1999'da belirgin nörolojik semptomları ve ateşi olan sığır otlakçılarının kan kültürlerinden izole edilmiştir (32). Bu organizma *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii* ve *B.vinsonii* subsp. *vinsonii* ile yakın ilişkilidir ve infekte farelerden de izole edilmiştir (33).

#### BARTONELLA TÜRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Son yıllarda risk gruplarının saptanması ve epidemiyolojisi önem kazanmıştır. *B.henselae*'nin insana bulaşmasında kediler rezervuar konumundadır. *B.henselae*'nin insanlara geçişi genellikle kediler tarafından ısırılma ve tırmalanma ile direkt olurken, kedi pireleri tarafından dolaylı yol ile de olabilmektedir (9). Kedi pireleri, *B.henselae*'yı bağırsaklarında barındırmakta ve dışkıları ile salgılayarak etkeni kediler arasında taşımaktadırlar. Kontamine tırnaklar ile tırmalama veya kedilerin kendilerini yalamaları sırasında pire dışkılarının diş aralarına yerleşerek, ısırma sırasında infeksiyonu insanlara taşıma olasılığı artmaktadır. Nadir de olsa köpeklerden insanlara geçiş tanımlanmıştır (34).

Bartonelloz ile sık ilişkilendirilen KTH'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) polikliniğe başvuran hastalar içindeki tahmini prevalansının %0.93 olarak hesaplandığı ve maliyetinin yılda yaklaşık 12 milyon dolar olduğu ifade edilmektedir (35-37). KTH her yaşta ve her iki cinsiyette de görülebilmesiyle birlikte, yaş dağılımını araştıran çalışmalarda olguların yarısından fazlasının 20 yaş altında (10 yaşın altındakilerde daha fazla olmak üzere), %33-43'nün 21 yaş ve üstünde, %17'nin 41 yaş ve üstünde olduğu bildirilmektedir (38, 39).

Son yıllarda *B.henselae*'nin kenelerden insanlara geçtiği yönünde veriler yayınlanmıştır. Lyme tanısı konulan 86 hastanın %26'nda *B.henselae* ko-infeksiyonu PCR ile gösterilmiş ve insanlardan toplanan kenelerin %1.4'nün *B.henselae* taşıdığı belirlenmiştir (40).

Yapılan çalışmalar *B.henselae*'nin dünya genelinde kedilerde en yaygın *Bartonella* türü olduğunu ortaya koymaktadır. Kedilerdeki *B.henselae* pozitifliğinin ılıman ve nemli bölgelerde yüksek, soğuk ve kurak bölgelerde düşük olduğu görülmektedir. Bu farklılığın nedeni, *B.henselae*'nin kediler arası geçişinde vektör konumundaki pirelerin iklimsel etkiler sonucu çoğalma yeteneklerinin etkilenmesi olarak açıklanmaktadır. Genç kedilerdeki *Bartonella* pozitifliği daha fazladır (5, 41-45). Kedilerin barınma ve yaşam şeklindeki farklılıklar pire enfestasyonuna yakalanma olasılığını etkilediğinden, aynı bölgedeki sokak kedilerinin ev kedilerine göre daha yüksek oranda bakteremik ve seropozitif olduğu bildirilmiştir (41).

Çeşitli ülkelerdeki sağlıklı bireylerde ve farklı risk gruplarında *Bartonella* spp. seropozitifliği %0.2-40.0 arasında bildirilmiştir (1, 2, 11, 46-51). Risk grubu olan veterinerler ve ilgili mesleklerde *B.henselae* seroprevalansı ABD'de %7.1, Avrupa'da %5 saptanmıştır (5, 39). Kediler ile teması olan sağlıklı kan donörlerinde *B.henselae* seroprevalansı ABD'de %2-6, İsveç'te %4, Avustralya'da %5 iken; bu oran immün yetmezliği olan hastalarda Japonya'da %9.6, Güney Afrika'da %10, Bahreyn'de %16 olarak saptanmıştır. Türkiye'de raporlanan sporadik KTH ve BA olguları mevcut olmakla birlikte, *B.henselae*'nin sağlıklı insanlardaki seroprevalansına ilişkin bir yayına ulaşılamamıştır (52-54). Şili'de 181 çocuk, yetişkin, teknik ve profesyonel olarak kedi bakımında görevli 107 kişide *B.henselae*'a karşı IgG antikoru immünofluoresans yöntem (IFAT) ile araştırılmış, 24 (%13.3) çocuk ve mesleki olarak risk altında olan 11 (%10.3) kişide seropozitif olarak tespit edilmiştir (55). Polonya'da 1998-2001 yılları arasında 265 hastada *B.henselae* ve *B.quintana* için IgM ve IgG antikoru indirekt mikro-immünofluoresans yöntem ile araştırılmıştır. Lenfadenopatisi (LAP) olan 146 hastada (%57.0) spesifik *B.henselae* antikoru, dört tanesinde de *B.quintana* antikoru pozitif saptanmıştır (56). Almanya'da 116 KTH olmayan çocuk ve 19 KTH olan çocukta 2 ayrı IFAT ile *B.henselae* antikoru araştırılmıştır. Bu araştırmada, KTH

olmayan çocuklardaki antikor titresi  $\geq 1/64$ 'te %3.5 ve %13 oranlarında, KTH olan çocuklarda ise %26 ve %37 oranlarında pozitif saptanmıştır (57). Polonya'da IFAT ile yapılmış çalışmada, *B.henselae*'ya karşı oluşmuş spesifik IgG; evsiz alkoliklerde %48.3, veterinerlerde %45.0 ve kedi sahiplerinde %53.3 olarak saptanmıştır (58). Ürdün'de, randomize seçilen 482 çocukta IFAT ile yapılan çalışmada; %11 *B.henselae* ve %4.1 *B.quintana* seropozitifliği saptanmıştır (59). Yunanistan'da sağlıklı 500 kişide IFAT ile yapılan çalışmada, *B.henselae*'ya karşı %19.8 ve *B.quintana*'ya karşı %15 oranlarında IgG antikorları pozitif olarak tespit edilmiştir (49). İsveç'te 1999 yılında 498 kan donörünün serum örnekleriyle yapılmış bir çalışmada, *B.henselae* (Houston-1 kökeni), *B.henselae* (Marseille kökeni), *B.elizabethae*, *B.grahamii*, *B.quintana* ve *B.vinsonii* subsp. *vinsonii*'ye karşı gelişmiş antikorlar IFAT ile test edilmiştir. Bu çalışmada serum örneklerinin %16.1'nin en az bir *Bartonella* türüne karşı antikor içerdiği saptanmıştır. *B.henselae* (Houston-1 kökeni) %1.2; *B.henselae* (Marseille kökeni) %1.8; *B.quintana* %0.2; *B.elizabethae* %14.1; *B.grahamii* %2.6 oranlarında seropozitiflik saptanırken, *B.vinsonii* subsp. *vinsonii* seropozitifliği saptanmamıştır (11). İsveç'te 1992-1993 yıllarında 322 kan donöründe IFAT ile yapılan diğer çalışmada *Bartonella* spp. seroprevalansı %6.8 oranında saptanmıştır (60). Baltimore'da intravenöz ilaç kullanan 630 kişide IFAT ile yapılan bir çalışmada, *B.henselae*'ya karşı %11, *B.elizabethae*'ya karşı %33 ve *B.quintana*'ya karşı %10 oranında seropozitiflik saptanmıştır (61). Pekin'de 357 sağlıklı kişide yapılmış bir çalışmada, enzyme-linked immun assay ile %34.5 ve IFAT ile %35.6 oranında seropozitiflik saptanmıştır (62). Japonya'da profesyonel olarak hayvancılık yapan 233 kişinin serum örneğinde immünoperoksidaz yöntem ile yapılan çalışmada, *B.henselae* %15.0 seropozitif olarak saptanmıştır (63). *B.henselae* antikorları için Tayland'da 163 sağlıklı kişide yapılan çalışmada, IgG %5.5, IgM %1.2; Japonya'da KTH şüpheli 48 kişide IgG %39.6, IgM %8.3; kardiyovasküler hastalığı olan 159 hastada IgG %3.1; 129 sağlıklı veteriner öğrencide IgG %10.9 ve IgM %0.8 oranlarında seropozitif olarak bildirilmiştir (64, 65). İsveç'te eroin bağımlılığı nedeniyle ölen, 24'nün HIV pozitif olduğu 59 kişinin otopsisinde alınan serum örneklerinde IFAT ile yapılan bir çalışmada, *B.henselae* (Houston-1 kökeni) %14, *B.quintana* %3, *B.elizabethae* %39, *B.grahamii* %3 oranlarında seropozitif saptanmıştır (50).

Tablo 1- Bazı *Bartonella* türlerinin epidemiyolojisi

<i>Bartonella</i> türü	Keşif yılı	İlk kültür yapılan yıl	Rezervuar	Vektör	Şimdiki coğrafik yayılımı	Kaynaklar
<i>B. bacilliformis</i>	1909	1919	İnsanlar	<i>Phlebotomines</i> ( <i>L. verrucarum</i> )	Peru, Ekvador, Kolombiya, Bolivya, Şili, Oand, Guatemala	67, 68
<i>B. quintana</i>	1914	1961	İnsanlar	İnsan vücut biti <sup>a</sup>	Dünyada yaygın	69, 70
<i>B. talpae</i>	1905		Köstebekler		Büyük Britanya	20
<i>B. peromysci</i>	1942		Fareler <sup>b</sup>		Birleşik Devletler	20
<i>B. henselae</i>	1950	1990	Kediler	Pireler <sup>c</sup>	Dünyada yaygın	16
<i>B. clarridgeiae</i>	1995	1995	Kediler	Pireler <sup>c</sup>	Kozmopolit	5, 25, 71
<i>B. koehlerae</i>	1999	1999	Kediler	Pireler	Kaliforniya	26
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>	1946	1996	Tarla fareleri <sup>d</sup>		Kanada	72
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	1995	1995	Köpekler	Pireler ve keneler	Kozmopolit	29, 30
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	1999	1999	Sığırlar			32
<i>B. elizabethae</i>	1986	1993	Sıçanlar	Pireler		15
<i>B. grahamii</i>	1995	1995	Sıçanlar <sup>e</sup>		Büyük Britanya	20
<i>B. taylori</i>	1995	1995	Sıçanlar <sup>f</sup>		Büyük Britanya	20
<i>B. doshiae</i>	1995	1995	Sıçanlar <sup>g</sup>		Büyük Britanya	20
<i>B. tribocorum</i>	1998	1998	Sıçanlar ( <i>Rattus rattus</i> )			73
<i>B. weissii</i>	1999	1999	Karaca, geyik, sığır, büyük baş hayvanlar, kedi		Birleşik Devletler, Fransa	5, 74
<i>B. birtlesii</i>	2000	2000	Sıçanlar <sup>f</sup>		Fransa	75
<i>B. alsatica</i>			Yabani tavşanlar			76
<i>B. schoenbuchii</i>						77
<i>B. bovis</i>						27
<i>B. capreoli</i>						27
<i>B. tribocorum</i>	1998		Sıçanlar			73
<i>B. tamiae</i> sp.				Keneler		78
<i>B. washoensis</i>			Kemirgenler			5
<i>B. australis</i> sp.			Kanguru			79

a: *Pediculus humanis corporis*; b: *Peromyscus* spp.; c: *Ctenocephalides felis*; d: *Microtus pennsylvanicus*; e: *Clethrionomys glareolu*; f: *Apodemus* spp.; g: *Microtus agrestis*

Not: Tabloda boş bırakılan yerler araştırılması tamamlanmamış verileri göstermektedir.

İtalya'nın Toscana bölgesinde sağlıklı 508 bebek, çocuk ve adolesanın serum örneklerinde yapılan bir çalışmada, *B.henselae* IgG seropozitifliği  $\geq 1/64$ 'te %61.6 oranında saptanmıştır (66).

Küçük memeliler, geviş getiren hayvanlar ve diğer yabani hayvanlar arasındaki serolojik sürveyans ve kan kültürü çalışmaları ile *Bartonella* türleri tanımlanmıştır. Fransa'da yabani tavşanlardan (*Oryctolagus cuniculus*) *B.alsatica*, yabani sıçanlardan (*Rattus norvegicus*) *B.tribocorum* türleri izole edilmiştir (76). *B.schoenbuchii*, *B.bovis*, *B.capreoli* ve *B.birtlesii* yeni türlerdir ve sırasıyla karaca, süt ineği, rengineyiği ve küçük memelilerin kanından izole edilmişlerdir (27, 75, 77). Amerika'da yapılan bir çalışmada koyun kanında *Bartonella* spp. izole edilmiştir (80). Hollanda'daki karacalardan toplanmış olan 121 *Ixodes ricinus* kenesinden ve California'da toplanan *Ixodes* ve *Dermacentor* kenelerinden hazırlanan ekstraktlarda *Bartonella* gen dizileri tespit edilmiştir (81, 82). Güneydoğu Amerika'da rodentlerde yapılmış saha çalışmasında %42'nde *Bartonella* türleri saptanmıştır (83). Portekiz ve Amerika'da yakalanan rat türlerinde %11.8-19.0 oranlarında *Bartonella* türleri izole edilmiştir (84). Peru, Louisiana ve Maryland'de yakalanan *R.norvegicus*'lardan elde edilmiş izolatların *B.elizabethae* ile özdeş genetik sekansları olduğu ortaya çıkarılmıştır (15). Ellis ve ark. *Rattus* türleri ve muhtemel diğer kemiricilerin *B.elizabethae* için rezervuar olduklarını belirtmişlerdir (84). Los Angeles şehir merkezinde ücretsiz kliniği kullanan ve kemiriciler ile temas ettiği düşünülen evsiz 200 kişinin serumunda *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.elizabethae*'ye karşı sırasıyla %3.5, %9.5, %12.5 oranlarında seropozitiflik bildirilmiştir (85). California'da yapılan çalışmalarda çeşitli hayvanlardan %15-49 arasında *Bartonella* türlerini izole edilmiştir (74). California'nın farklı coğrafik bölgelerinde yaşayan çakallarda %7-76 oranlarında *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii* seropozitifliği bulunmuştur. Bu çalışmalar, *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii*'nin vahşi hayattaki en önemli rezervuarının çakallar olduğunu düşündürmüştür (86, 87).

Seroprevalans çalışmaları dünyanın çeşitli bölgelerinde yaşayan kediler arasındaki *Bartonella* enfeksiyonu oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Kedilerde *B.henselae*'ya karşı antikor varlığı Baltimore'da %14.7, İsviçre'de %8.3,



Danimarka'da %45.5 saptanırken, İsveç'te *B.elizabethae*'ya karşı %25 oranında tespit edilmiştir (88-91).

*Bartonella* türleri, özellikle de *B.henselae* kedi pirelerinden (*Ctenocephalides felis*) araştırılmıştır. Chomel ve ark. %89'u *B.henselae* ile bakteremik olan 47 kediden alınan 132 pirenin %34'ünde *B.henselae* DNA'sını tespit etmişlerdir (92, 93). Bu kişiler aynı zamanda bakteremik kedilerden alınan kedi pirelerinin sağlıklı kedilere *B.henselae* geçişini sağlayabildiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, pire olmadan bakteremik kediler ile birlikte aynı eve konulan yavru kediler, *B.henselae* ile infekte olmamışlardır (94).

*B.henselae* veya *B.clarridgeiae* ile bakteremisi olan kediler genellikle asemptomatiktir. Kordick ve ark. 18 adet spesifik patojenden yoksun kediye *B.henselae* ve *B.clarridgeiae*'i inoküle etmiş ve persistan bakteremiye rağmen klinik belirti ve semptomların minimal olduğunu saptamışlardır (95).

#### BARTONELLA TÜRLERİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ

*Bartonella* bakterileri; LAP, santral sinir sistemi bozuklukları (ensefelopati, hemipleji, epilepsi ve subkortikal frontoparietal lezyonlar), basiller anjiyomatoz, basiller peliyoz, ateş, adenit, endokardit, hepatosplenik tutulum, kutanöz vaskülit, şiddetli görme kaybı ve osteomyelit oluşturabilir. Hastalık, tedavi edilmediği durumda komplikasyonları nedeniyle fatal olmaktadır (1, 6, 96, 97).

*Bartonella* türleri, özellikle HIV-1 ile infekte kişileri içeren immüdüştükün konaktaki infeksiyonlar ile ilişkilidir. Deri ve/veya sistemik tutulum ile birlikte BA, klasik ve kentsel siper ateşi, bakteremi ile birlikte nüks eden ateş, KTH, endokardit, hepatik peliyozu içeren iyi tanımlanmış çeşitli klinik durumları içermektedir. *B.henselae* öncelikli olarak KTH, ateş ve bakteremi, endokardit, peliyoz, BA kliniklerinde etkindir (19, 98).

#### 1-KEDİ TIRMIĞI HASTALIĞI

KTH, *B.henselae*'yi içeren kedi piresi (*Ctenocephalides felis*) feçesinin deriye inokülasyonu sonucu gelişmektedir. *B.henselae*'nin insana kesin geçiş yolu

bilinmemekle birlikte, kedi piresi feçesiyle kontamine olmuş kedi tırnakları ya da dişleri ile yaralanma sonrası geçişin olabileceği öne sürülmektedir (5). KTH, Özellikle çocuk ve adolesanlardaki LAP'ın yaygın nedenidir. Dünyanın her yerinde görülmektedir; en çok vakalar eylül-mart ayları arasında olup ılıman iklimlerde temmuz ve ağustos aylarında sık rastlanır. Hastaların %90'ı kediyile temas ve yaklaşık olarak %75-80'nde kedi tırmalaması veya ısırması öyküsü vardır. KTH tipik ve atipik olmak üzere iki formda gelişir. Tipik formda tırmalama ve ısırma yerinde eritematöz papül veya püstül şeklinde primer lezyon ortaya çıkar ve genellikle iz bırakmadan 2-4 hafta içinde iyileşir. Takiben gelişen bölgesel LAP en önemli klinik belirtidir (34, 99). Malignensi ile karışabilen LAP ve HSM (Hepato-splenomegali) olabilir (100, 101). Warthin-Starry gümüşleme baskı boyası ile boyanmış lenf nodu biyopsi kesitlerinde organizma sıklıkla küme halinde görülür (19). Yaygın olmamasına rağmen, KTH atipik seyir ve komplikasyonlar oluşturabilir. Bu belirtiler hepatik ve splenik mikroabseler, rabdomiyosarkomu taklit eden epitroklear kitle, osteomyelit, preaurikular LAP ile birlikte konjonktivit veya oküler granülom olarak kendini gösteren Parinaud'un oküloglandüler sendromunu içerir (102-105). Ensefelopati, aseptik menenjit, retinit KTH'nin nadir komplikasyonlarıdır. (106-109). Sistemik KTH aynı zamanda tırmalama veya ısırma yerinden uzakta multifokal osteomyelite neden olabilir (110, 111). KTH'nin pulmoner göstergeleri çok nadirdir (112). KTH genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. *B.henselae*'nin invitro olarak birçok antimikrobik ajana duyarlı olmasına rağmen, antimikrobiklerin KTH tedavisinde kullanımı yararlı olmamıştır. KTH'nin süpüratif komplikasyonlarının tedavisinde sadece aminoglikozitler, özellikle de gentamisin etkili olarak gösterilmiştir (99).

Regnery ve ark. 1992'de, IFAT kullanarak asemptomatik kedilerin kanından *B.henselae*'yi izole etmişlerdir. Aynı grup, KTH olan hastaların %88'nin *A.felis* antijenlerine karşı değil, *B.henselae* antijenlerine karşı yüksek oranda antikorlara sahip olduğunu saptamışlardır (113). KTH olan hastaların süpüratif lenf nodlarından alınan pürülan materyalde *B.henselae* DNA'sının varlığını göstermek için PCR ve benzeri teknikler kullanılmıştır (114-116). Zangwill ve ark. 112 kontrol hastasının %3'ünde ve KTH olan 45 hastanın %84'ünde IFAT ile *B.henselae*'ya karşı antikor saptamışlardır (117). Dolan ve ark. 1993'te, KTH olan immünitesi sağlam iki

hastanın lenf nodlarından *B.henselae*'yı tespit etmişlerdir (118). Min ve ark. yaptıkları çalışmada süpüratif lenf nodlarında hastalık etkenini *B.henselae* olarak tanımlamışlardır (119). Diğer çalışmalarda *A.felis*'in KTH'daki rolü tamamen karakterize edilmemesi ile birlikte, *B.henselae*'nın KTH'da predominant etken olduğu savunulmuştur (120, 121). Diğer *Bartonella* türü olan *B.clarridgeiae* de 1997'de KTH vakası ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (25).

## 2-ATEŞ VE BAKTEREMİ

*B.henselae* bakteremisi HIV'li, AIDS'li, farmakolojik olarak immün süprese allojenik organ alıcıları ve immünitesi sağlam kişilerde tespit edilmiştir (7, 16). *B.henselae* bakteremisi, BA veya fokal peliyoz ile birlikte olan veya olmayan AIDS'li hastalarda tespit edilmiştir. Organizma lenf nodları, kemik iliği, kalp, karaciğer, dalaktaki nekrotik inflamatuvar lezyonlardan histopatolojik olarak veya moleküler teknikler ile saptanabilir (122). İmmünitesi sağlam HIV negatif bireylerde kemik ve kas ağrısına eşlik eden ani başlangıçlı ateş ile kendini gösterir. *B.henselae*, çocuk ve yetişkinlerde serolojik olarak "nedeni bilinmeyen ateş"nin nedeni olarak gösterilmiştir (123, 124). Spach ve ark. Seattle'da kronik alkolizmi olan HIV negatif 10 kişide, Brouqui ve ark. çeşitli çalışmalarda evsiz insanlarda *B.quintana* bakteremisi saptamışlardır (46, 47, 125, 126). İnfeksiyon immünitesi sağlam hastalarda genellikle tedaviye hızlı yanıt verir ve genellikle tekrarlamaz. Bazı durumlarda antimikrobiyal kemoterapiye gerek kalmadan infeksiyon düzelebilir (127). Bununla birlikte Lucey ve ark. *B.henselae* için pozitif kan kültürü olup hastalığın relaps ettiği immünitesi sağlam iki hastayı bildirmişlerdir (128). Bu hastaların ikisinin de hastalanmadan önce kene tarafından sokulduğu tespit edilmiştir. Drancourt, Raoult ve diğer araştırmacılar kan ve kemik iliği kültürlerinden *B.quintana* izole edilen hastalardan ikisinde kronik granülomatöz mediastinal LAP ve bakteremi olduğunu bildirmişlerdir (19).

## 3-ENDOKARDİT

Hadfield ve ark. 1993'te alkolizm öyküsü olan 57 yaşındaki HIV negatif bir inşaat işçisinde *B.henselae*'nın neden olduğu ilk endokardit vakasını tanımlamışlardır. Diğer *B.henselae* endokarditi vakası 1995'te önceden sağlıklı olan 41 yaşındaki bir erkekte bildirilmiştir (129, 130). Bu hastaların ikisinin de kapak

replasman cerrahisi gerektirdiği bildirilmiştir. Sonraki yıllarda *B.henselae* çeşitli immünitesi sağlam hastalardaki doğal ve prostetik kapak endokarditinin nedeni olarak tanımlanmıştır (131-133). *Bartonella* türleri, özellikle *B.quintana* birkaç kültür negatif endokardit vakasında izole edilmiştir (125). *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii* zamanlarda insanlardaki asemptomatik endokarditin nedeni olarak da bildirilmiştir (31, 134).

#### 4-PELİYOZ

Hepatik peliyoz, karaciğer parankimine dağılan kistik, kan ile dolu lezyonlar ile karakterizedir (135). Karaciğer ve dalağı tutan peliyoz vakalarının sayılarının artması, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak bildirilmiştir (136). Diğer iç organların parankimal basiller peliyozu (dalak, kalp, larinks, akciğerler, adrenal bezler, serviks, overler, pineal bez ve koroid pleksus gibi) de bildirilmiştir. Hepatik peliyoz yalnızca *B.henselae* enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir ve BA'un diğer bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır (1, 17, 19).

#### 5-BASİLLER ANJİYOMATOZ

Basiller anjiyomatoz ilk olarak 1983'te tanımlanmıştır (137). Genellikle immüdüşkün kişilerde görülmesine karşın immünitesi sağlam kişilerde de olabilmektedir. HIV enfeksiyonu, kronik alkolizm, intravenöz ilaç kullanımı, eroin bağımlılığı, düşük sosyo-ekonomik durum, vücut ve saç bitine maruz kalma, evsiz-sokakta yaşam, kedi sahibi olma, kedi ısırığı ve kedi tırmalmasına maruz kalma, kronik lenfositik lösemi, sitotoksik kemoterapi ve transplantasyon öyküsünün de *B.henselae*'nin oluşturduğu basiller anjiyomatoz yönünden risk grubunu oluşturduğu bildirilmiştir (65, 138, 136, 140, 141). BA, *B.henselae* ve *B.quintana*'nın neden olduğu olağan dışı yaygın vasküler proliferasyon ile sonuçlanan bakteriyel enfeksiyondur. Çoğunlukla ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda görülmektedir (138, 142-146). Aynı zamanda kanser kemoterapisi alan, uzun süre kortikosteroid tedavisi alan ya da transplantasyon geçirmiş immün süprese hastalarda da bildirilmiştir (140, 146, 147). BA, aynı zamanda immünitesi sağlam bireyler ve çocuklarda da görülmüştür (148). Kutanöz BA en sık görülen formdur. BA ve Kaposi sarkomu aynı hastada birlikte bulunabilir (149, 150). Geniş osteolitik lezyonlar oluşturarak kemik ve kemik iliğini tutabilir (151). Visseral tutulumda

basiller hepatik peliyoz veya dissemine vasküler lezyon oluşabilir. BA'un lezyonları konjonktiva, orbita, kalp, diyafram, biliyer sistem, kaslar, karaciğer, dalak, lenf nodları, genital yol, santral sinir sistemi, üst ve alt solunum yolu, gastrointestinal yolun mukozal yüzeylerinde de gösterilmiştir (152-157). BA'un histopatolojik tanısı kutanöz ve subkutanöz lezyonlar için parça biyopsisi veya eksizyonel biyopsilerin alınmasını gerektirir (19).

*B.henselae*, bazı vakalarda da *B.quintana* kan, deri lezyonları, kemik, visseral organlar ve BA'lu hastaların beyninden izole edilmiştir (6, 17, 151, 158). San Francisco'da 1997'de, 49 BA'lu hastanın bir vaka kontrol çalışmasında, hastaların %53'ü *B.henselae* ile ve %47'si de *B.quintana* ile infekte olarak saptanmıştır (136). Bazı araştırmacılar ve klinisyenler, BA'un kedi tırmığı hastalığının immüdüşkün konakta görülen bir göstergesi olduğuna inanmaktadırlar (159). *Bartonella*'nın invitro çalışmaları, bu organizmanın anjiyogenezisi uyurabileceğini göstermiştir. Fizyolojik süreç, yeni kan damarlarının oluşumu ile sonuçlanır ve endotelial hücrelerin çoğalmasını ve göçünü etkilemektedir (160). Kutanöz BA, oral ya da parenteral tedavi ile sağaltılabilir. Eritromisin, rifampin, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol, vankomisin, norfloksasin, siprofloksasin, gentamisin tedavide kullanılmaktadır. Ancak tedavinin kesilmesini takiben relapslar sık oluşmaktadır (1, 135). Lezyonların deri ile sınırlı olduğu durumda, cerrahi olarak eksizyon ile çıkarılabilir (19).

## *BARTONELLA HENSELAE* VE DİĞER *BARTONELLA* TÜRLERİNİN TESPİTİ, İZOLASYONU VE TANIMLANMASI

### ÖRNEK TİPLERİ

Örnekler, lenf nodu biyopsileri ve aspiratları, şüpheli kutanöz veya sistemik BA lezyonlarının biyopsi örnekleri ve kanı içerir. Bu örnekler *Bartonella* türlerinin izolasyonu ve tanımlanması için kullanılabilir. Şüpheli KTH olan hastalardan alınan örneklerin, klinik seyirin erken döneminde özellikle lenf nodu biyopsi örneklerinin toplanması tercih edilmektedir (19). Doku örnekleri homojenize edilerek petride kültüre edilmelidir. Bu zor üreyen bakterilerin kan örneklerinden elde edilmesini geliştirmek için lizis santrifüj yöntemleri bildirilmiştir. Heparinize edilmiş kan

örneklerinin dondurulması ve daha sonra oda ısısında eritilmesi, kanın direkt olarak besiyerine ekiminden daha önce organizmanın saptanmasını sağlayabilmektedir. Organizmaların büyümesi sırasında az miktarda CO<sub>2</sub> üretmesi veya hiç üretmemesi nedeniyle, otomotize kan kültürü sistemlerindeki *Bartonella* türlerinin tespiti zor olabilir. Üremeyi kolaylaştırmak için ticari olarak sağlanan BACTEC PLUS 26 şişeleri kullanılabilir. Bu şişeler içine inoküle edilmiş örneklerin sekiz gün inkübasyonundan sonra hazırlanan yaymaların akridin oranj fluoresans boyama ile incelenmesi önerilmektedir (161, 162).

### MORFOLOJİ VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ

*B.henselae*, 1-2x0.5-0.6 µm boyutlarında, Gram-negatif, hafif kıvrık, pleomorfik, genellikle kokobasil morfolojide, flagellasız, mikroaerofilik, fakültatif hücre içi bir bakteridir. Otoaglutinasyon özelliğinden dolayı Gram boyamada bir araya toplanarak kümeler halinde görülmektedir (6, 7, 163). *B.bacilliformis* ve *B.clarridgeiae*'de hareket flagella ile sağlanırken, *B.henselae*'da titreme hareketi görülmektedir (34).

### KÜLTÜR

*B.henselae*, eritrosit içi yerleşim gösterdiğinden kan kültürü yapılabilir. Ancak insanda nadiren bakteremi yaptığı için kandan izolasyonu zordur. Kan kültürü, nedeni belli olmayan ateş, nöretinit, ensefalit, endokardit, peliyoz ve basiller anjiyomatozlu hastalarda yararlı olabilir ancak LAP'lı olgularda önerilmemektedir (37, 164). İnsanlarda kültür için karaciğer, dalak, lenf nodu ve deri biyopsi örnekleri kullanılabilir (22). Diğer örneklerle birlikte endotelial hücre kültürünün hem izolasyon oranını arttırdığı hem de izolasyon süresini kısalttığı için oldukça yararlıdır ancak sık kullanılan bir yöntem değildir (34).

*B.henselae*'nın kedilerde hücre içi yerleşimi nedeniyle eritrosit ve lökositlerin lizisini takiben kandan izolasyon oranı daha yüksektir. Lizis solüsyonu içeren izolatör santrifüj tüpleri veya EDTA (etilendiamin tetraasetikasit)'lı kan örneklerinin -70°C'de 24 saat dondurup çözdürüldükten sonra kanlı agara inoküle edilmesi ile kandan *B.henselae* izolasyon oranı yükselmiştir (41, 42, 45).

Besiyerleri ekimler yapıldıktan sonra 35-37°C'de %5'lik CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edilir. Yaklaşık 5-15 gün arasında koloniler görülmeye başlar ve 45 günlük inkübasyondan sonra üreme yoksa negatif olarak kabul edilir. Yavaş üreme özelliği ve biyokimyasal testler ile diğer Gram-negatif mikroorganizmalardan ayrılır (6, 7, 16). Kültür yöntemi ve biyokimyasal testlerin zaman alıcı ve tür düzeyinde tanımlamanın zor olması gibi nedenlerle hızlı tanı amacıyla direkt floresans antikor yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak bu yöntem sadece referans merkezlerde uygulanmaktadır (34). *Bartonella* türleri, uygun bir petri kültürü veya hücre kültüründe ko-kültüvasyon ile izole edilebilir. Hücre kültüründe insan endotelial hücre tabakası (ECV 304 hücre dizisi vb) veya diğer hücre tiplerini (örn: Vero hücreleri, HELA hücreleri, L292 hücreleri) içeren "shell vial" veya "flask" içinde uygulanır (11, 139, 151, 165).

Koehler ve ark. BA lezyonlarının doğranmış doku biyopsilerinden *B.henselae* ve *B.quintana*'yı izole etmek için, sığır endotelial hücre dizisini (CPA hücreleri, ATCC hücre dizisi #207) kullanmışlardır (151). Bu araştırmacılar, 9-30 günlük inkübasyon sonrası bulanık kültür süpernatantlarını gelişme ve tanımlama için agar besiyerine subkültüre etmişlerdir. Drancourt ve ark. *B.quintana*'yı üretmek için ECV 304 (devamlı insan endotel hücre dizisi) hücrelerini kullanmışlardır (139). Bu teknik ile organizmalar, shell vial içinde immüno Floresans yöntem ile tespit edilebilir. Ayrıca PCR ve diğer moleküler teknikler ile tanımlanabilir. *Bartonella* türlerinin et suyu ile zenginleştirme sonrası keşfi, piruvat, aminoasitler ve hemin eklenmiş RPMI 1640 (doku kültürü tipi likid besiyeri) içeren besiyeri ile yapılmaktadır (166).

Agar temelli kültür yöntemleri, %5'lik at kanı ya da tavşan kanı içeren kalp infüzyon agar kültürünü içerir. Kan eklenmiş beyin-kalp infüzyon (BHI) agar, triptik soy agar, Columbia agar ve zenginleştirilmiş çukulata agar, Brusella agar, BCYE agar (buffered charcoal yeast extract agar), MacConcey agar, aerobik BACTEC şişesi de büyümeyi destekleyebilir. Antibiyotik duyarlılık testi için Columbia agar , kanlı Muller Hinton agar tercih edilmektedir. Taze olarak hazırlanmış besiyeri, optimal keşif için esansiyeldir. Selektif besiyeri yoktur. Antimikrobiyal ajanları içeren besiyeri kullanmaya gerek yoktur. Bazı *Bartonella* türlerinin büyümesi için 45 güne kadar inkübasyonu gerekmesine rağmen, inoküle edilmiş petri besiyerleri 35-37

°C’de nemli atmosferde en az 21 gün inkübe edilir (98). Yavaş büyüyen primer kültürlerden iyi bir gelişme elde edilene kadar 15-20 gün subkültürler gerekebilir. Çoğu *Bartonella* türleri anaerobik şartlar altında, 25°C veya 42°C’de veya hemin ve CO<sub>2</sub> yokluğunda üremez. Ancak *B.bacilliformis* üremek için CO<sub>2</sub>’e ihtiyaç duymaz ve düşük ısıyı (25-28°C) tercih eder (19).

#### GRAM BOYAMA VE KOLONİ MORFOLOJİSİ

Primer izolasyonda, *Bartonella* türleri başlangıçta beyaz, büyüklük ve şeklinde çeşitlilik gösteren küçük yapışkan koloniler olarak görünmektedir. *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.elizabethae*’nin bazı kökenleri büyümeleri sırasında agar yüzeyini çukur yapabilir. Karakteristik olarak, *B.henselae* kolonileri beyaz, kuru, yapışkan, karnabahar benzeri, agar içine gömülmüş ve morfolojik olarak heterojendir. 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 (15). *B.bacilliformis* kolonileri başlangıçta düzgün, küçük, saydamdır ve subkültürlerde de aynı şekilde kalırlar. Bu nedenle kolonileri diğer türlerden farklıdır (19).

*Bartonella* organizmaları salin ile hazırlanmış süspansiyonlarda seyirme şeklinde motilite gösterirler (19). *B.bacilliformis* ve *B.clarridgeiae*’in *flagellası* vardır. *B.bacilliformis*’te flagellanın olması, eritrosit invazyonunu kolaylaştırır. *B.tribocorum*’da fimbria benzeri polar yapılar vardır. *B.henselae*’nin *flagellası* yoktur. Pitassi ve ark. yaptığı bir çalışmada *B.henselae*’nin eritrositi invazyonu gösterilmiştir (167).

#### TANIMLAMA YÖNTEMLERİ

KTH için özgül tanımlama yöntemlerinin geliştirilememiş olması nedeniyle son yıllara kadar tanı klinik bulgular ile konulmuştur. LAP ile başvuran olguların anamnezinde kedi sahibi olmak veya kedilerle temas halinde olup tırmalama ve ısırılmayı takiben gelişen semptomların varlığı *B.henselae*’nin neden olduğu hastalıkları düşündürmektedir (3). KTH şüpheli olgularda rutin laboratuvar testleri tanıya yardımcı değildir. Olguların tam kan analizinde sıklıkla lökositoz ve



sedimentasyon hızında artış gözlenir. BOS incelemesi genellikle normaldir, ancak hafif pleositoz veya protein düzeylerinde yükselme saptanabilir. Laboratuvar sonuçları tanıyı doğrulamak veya dışlamak için yeterli değildir (34). Eskiden beri KTH tanısında *B.henselae* antijeni içeren deri testi kullanılmaktadır. Antijen inokülasyonundan 48-96 saat sonra oluşan hipersensitivite reaksiyonuna göre değerlendirme yapılmaktadır (3).

*B.henselae*'nın laboratuvar tanısı, klinik örneklerden bakterinin izolasyonu, genetik materyalin gösterilmesi ve histopatolojik inceleme yöntemleriyle direkt olarak ve/veya serumda *B.henselae*'ya karşı özgül antikorların gösterilmesiyle indirekt olarak konulmaktadır (37). İnsan infeksiyonlarının tanısında sıklıkla IFAT ve PCR tercih edilmektedir. Doğal enfekte kediler genelde asemptomatik seyir sergilediklerinden kedilerde hastalığın tanısında seroloji, kan kültürü ve moleküler yöntemler uygulanabilir (168).

#### Biyokimyasal testler

Genelde *Bartonella* türleri biyokimyasal olarak inerttir ve oksidaz, katalaz, indol, üreaz, dekarboksilaz ve nitrat redüksiyon testlerini içeren rutin biyokimyasal tanımlama testleri ile nonreaktiftir. *Bartonella* türlerini tanımlamak için fenotipik yöntemler, yağ asiti analizleri için kullanılan kemotaksonomik yöntemler ve moleküler tetkikleri (PCR, nükleik asit sekanslama vb.) içeren çeşitli varsayımaya dayalı ve tanımlayıcı yöntemler vardır. Türe spesifik monoklonal antikorlar, *B.quintana*'nın hızlı tanımlanması için kullanılır (169-174). *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.vinsonii*'yi içeren *Bartonella* türlerinin varsayımaya dayalı tanımlanması, yapılan bakteriyel enzimleri tespit etmek için kromojenik enzim substratları kullanılarak ticari tanımlama sistemleri ile birlikte tespit edilebilir (örn: Microscan Rapid Anaerob Panel, Vitek Neisseriae-Haemophilus tanımlama kartı, IDS Rapid ANA II Panel, API AnIDENT panel, Microscan HNID Panel) (175). Sadece Microscan Rapid Anaerobe Panel *B.henselae* ve *B.quintana*'yı tür düzeyinde birbirinden ayırabilmektedir (Tablo 2).

### Gaz-likid kromatografisi

*Bartonella* türleri hücresel yağ asitlerinin gaz-likid kromatografik analizi ile tanımlanabilir (Tablo 2) (6). Tüm *Bartonella* türleri, küçük bir miktarda C13:1 ve C17:0 yağ asitleri ile birlikte, %50'den daha büyük miktarda C18:1 izoasitleri, %16-25 C18:0 ve %16-22 C16:0 içermektedir (15). Çeşitli *Bartonella* türlerinin yağ asiti içeriğindeki farklılıklar tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

### 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 PCR ile tür tayini uygulanmaktadır (7, 96). Doku örneklerinde veya kanda PCR yöntemi daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen rutin olarak kullanılmamaktadır. Dondurulmuş ve taze biyopsi örnekleri PCR için uygun örnekler iken, parafinlenmiş doku örnekleri tercih edilmemektedir (164). *Bartonella* türlerinin ayırımında nükleik asit amplifikasyonu ve değişik genlerin sekans analizi kullanılmaktadır. *Bartonella* türlerinin tiplendirilmesinde, filogenik özelliklerin sınıflandırılmasında ve tanımlanmasında 16S/23S rRNA intergenik ara bölgesinin sitrat sentaz geni (gltA), riboflavin sentez geni (RibC), ısı şok protein geni (groEL) ve pap31 geni dizileri kullanılmıştır (164, 166). Çeşitli genlerin (ısı şok proteinleri, sitrat sentaz, riboflavin sentez genleri, hücre bölünme genleri) PCR ile amplifikasyonu veya amplikonların 16S-23S rRNA intergenik spacer bölgeleri ve restriksiyon endonükleaz analizi tür tanımında uygulanır (171-174). Matar ve ark. AluI ve HaeIII restriksiyon enzim kırmasının sonrasında PCR ile *B.henselae*'nin izolatlarının subtiplemesinde bu yöntemi önermişlerdir (176). Sitrat sentaz geni parçası (gltA) da *Bartonella* türlerinin tanımlanması için kullanılmaktadır (7, 172, 177). Sitrat sentaz kodlayan genin (gltA) 940 bp'lik fragman dizileri ve 60 k-DA olan ısı şok proteininin gen dizi analizi (groEL) ile *Bartonella* türlerinin filogenetik analizi yapılmıştır (173, 178). Primer oligonükleotidler, ribC DNA bölgesi (riboflavin sentez geni) tür spesifik PCR yöntemleri geliştirmek için kullanılmıştır (179). Handley ve Regnery; restriksiyon endonükleaz ile ayrılmış segmentlerin amplifikasyonuna dayalı PCR bağımlı tanımlama yöntemini bildirmişlerdir (180). Çeşitli PCR temelli tanımlama yöntemleri ile 16SrRNA operonu içinde tür spesifik temel sekans varyasyonları

tanımlanmıştır (21, 23, 181-184). Matar ve ark. klinik örneklerdeki *Bartonella*'nın direkt olarak tanımlanması için PCR-RFLP yöntemini kullanmışlardır (185). Sander ve Penno, 16SrRNA geni bölgesinin biyotinlenmiş ampliconlarını üretmek için PCR kullanmışlardır. Sonradan modifiye edilmiş enzyme immunoassay (EIA) formatındaki antidioksijenin peroksidazın eklenmesi, *B.henselae* ve *B.quintana*'nın hızlı tanımlanmasını sağlamıştır (184). Avidor ve ark. klinik örneklerdeki *B.henselae*'nin direkt tespiti için ampliconların RFLP analizi tarafından takip edilen ya *gltA* (sitrata sentaz) geni ya da *htrA*'nın (ısı şok protein genleri) PCR temelli amplifikasyonu ile, PCR aracılı 16SrRNA gen amplifikasyonunu değerlendirmişlerdir. Bu araştırmacılar, *gltA*/RFLP ile direkt test yapılmasının kolay ve tercih edilir olduğunu öne sürmüşlerdir (171).

#### SEROLOJİK TANI

*Bartonella* infeksiyonunda klinik tanının doğrulanmasında kültür ve moleküler yöntemlerin zaman alıcı, pahalı ve belli merkezlerde uygulanabilir olması nedeniyle seroloji en çok tercih edilen tanı yöntemidir. *B.henselae*'ya karşı oluşan antikorların saptanması için sıklıkla IFAT ve EIA yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle IFA yöntemi CDC tarafından BA tanısı için geliştirilmiştir (3, 113, 117, 190). Regnery ve ark. KTH serolojisinde *B.henselae* ile enfekte Vero hücrelerini antijen olarak kullanmışlardır. Vero hücrelerinin kullanılması ile etkenin otoaglutinasyonunun engellendiğini ve test alanına yayıldığını gözlemişlerdir. Bu yöntemi kullanarak hazırlanan antijen ile yapılan IFAT ile  $\geq 1/64$  değerlerini pozitif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışma temel alınarak bir çok araştırmacı IFAT antijen olarak *B.henseale* ile enfekte Vero hücrelerini kullanmışlardır (186). Ayrıca Maurin ve ark. da laboratuvarında hazırladıkları antijen kaplı lamlar ile ticari olarak aldıkları antijen kaplı lamları IFAT kullanarak karşılaştırmışlardır (187).

Akut KTH'da IgM titrelerinin  $\geq 1/16$  olması infeksiyonun erken döneminin göstergesidir. IgG için  $\geq 1/256$  titreler geçirilmekte olan infeksiyonu ifade ederken  $1/64$  ve  $1/128$  titreler şüpheli kabul edilmektedir. Genel olarak uygun anamnez ve klinik bulgu ve belirtilerin varlığında IFAT ile  $\geq 1/64$  titreler tanı koydurucudur (164). Akut infeksiyon tanısı, akut ve konvelesan serum örneklerindeki IgG titre artışının gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak hastaların ilk başvurusunda

Tablo 2- *Bartonella* türlerinin biyokimyasal özellikleri ve tanımlanması (19)

Özellik	<i>B.bacilliformis</i>	<i>B.quintana</i>	<i>B.henselae</i>	<i>B.elizabethae</i>	<i>B.clarridgeiae</i>	<i>B.grahami</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	-	-	-	+ <sup>h</sup>	-	-	-	-	-
Oksidaz	-	D	-	-	-	-	D	-	-
Katalaz	+	D	-	-	-	-	D	D	-
Nitrat redüksiyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Üreaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İndol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aseton	-	-	-	-	-	+	-	VY	VY
O/F Glukoz	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Flagella	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Hareket	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Major hücre yağ asitleri	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>16:0</sub> C <sub>16:1ω7c</sub> C <sub>12:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>16:0</sub> C <sub>18:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>18:0</sub> C <sub>16:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>17:0</sub> C <sub>16:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>16:0</sub> C <sub>18:0</sub>	VY	C <sub>18:ω7c</sub> C <sub>18:0</sub> ,C <sub>17:0</sub> C <sub>16:0</sub> ,C <sub>15:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>18:0</sub> C <sub>16:0</sub> ,C <sub>15:0</sub>	C <sub>18:1ω7c</sub> C <sub>16:0</sub> ,C <sub>17:0</sub> C <sub>18:0</sub>
Bis-p nitrofenilfosfat	+	D	+	+	VY	VY	+	+	+
L-Arginin-β-naftilamidaz	+	+	+	+	+	VY	+	+	+
Glisin-β-naftilamidaz	+	+	+	+	+	VY	+	+	+
Glisil-glisin-β-naftilamidaz	+	+	+	+	VY	VY	+	+	+
L-lösin-β-naftilamidaz	+	+	+	+	VY	+	+	+	+
L-lizin-β-naftilamidaz <sup>a</sup>	+	-	+	+ <sup>h</sup>	VY	VY	-	+	-
L-lizin-β-naftilamidaz <sup>c</sup>	+	+	+	+	VY	VY	+	+	+
DL-metyonin-β-naftilamidaz	+	+	+	+	VY	VY	+	+	+ <sup>h</sup>
L-prolin-β-naftilamidaz	-	+	+	-	+	D	D	+	-
L-prolidonil-β-naftilamidaz	-	-	-	-	VY	-	-	-	-
L-triptofan-β-naftilamid-asetilamidaz	+	+	+	+	VY	VY	+	+	+

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

yüksek düzeyde IgG antikorlarının varlığı, IgG antikorlarının uzun süre yüksek düzeylerde kalabilmesi ve bazı hastalarda antikor yanıtının gelişmemesi enfeksiyonun tanısını güçleştirebilir. *Bartonella* sp. için IFAT'ın duyarlılığı %84-88, özgüllüğü %94-96 olarak bildirilmiş olmakla birlikte, EIA yönteminin ise IgM için  $\geq 1/250$  titrelerinde duyarlılığının %83-95, özgüllüğününün %95'e ulaştığı belirtilmiştir (37, 188). Atipik KTH formlarında serolojik testler tanıda oldukça faydalıdır. *B.henselae* antikorları ile *B.quintana*, *Chlamydia* spp. ve *Coxiella burnetii* antikorları arasındaki çapraz reaksiyonlar nedeniyle yalancı pozitiflikler söz konusudur (3). KTH şüpheli olgularda *B.henselae* antikorlarının negatif bulunması durumunda, etkenin *B.clarridgeiae* veya *A.felis* olabileceği düşünülmelidir (164).

#### İmmünofluoresans Yöntem

*B.henselae* doku örneklerinde immünofluoresans (IF) yöntemle saptanabilmektedir. IF yöntemin duyarlılığı değişken olmakla birlikte özgüllüğün yüksek olması tanı problemi olan olgularda önem kazanmasını sağlamaktadır (189). Monoklonal antikorların kullanıldığı immünohistokimyasal yöntemler gelecek için ümit göstermektedir (19).

*Bartonella* türlerinin kültürde güç üremeleri nedeniyle, enfeksiyonun saptanmasında serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Regnery ve ark. *B.henselae* için IFAT geliştirmişler ve KTH olan hastaların %88'nde *B.henselae* antikor titrelerinin  $\geq 1/64$  olduğunu tespit etmişlerdir (113). Rolain ve ark. PCR'ın referans laboratuvarlarında uygulanabileceğini öne sürerek, *B.henselae* enfeksiyonlarının tanısında, indirekt ve direkt immünofluoresans yöntemlerinin kullanılması ile tanının daha kolay, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu belirtmişlerdir (189). Dalton ve ark. 1995'te, *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.elizabethae*'yi Vero hücre kültüründe üretmişler ve IFA ile test etmek için bu organizmaları kullanarak laboratuvarında antijen hazırlamışlardır (190). KTH olan 91 hastada yapılan bir çalışmada *B.henselae* ya da *B.quintana* için IFA ile  $\geq 1/64$ 'te %95 oranında seropozitiflik saptanmıştır. *B.quintana* KTH ile ilişkili bulunmadığından dolayı, *B.quintana*'ya karşı gelişmiş olan antikor titrelerinin her iki tür arasında serolojik olarak çapraz reaksiyon gösterdiği düşünülmüştür. *B.elizabethae* ve diğer iki *Bartonella* türü arasında olan çapraz reaksiyon, sadece *B.henselae* veya

*B. quintana*'ya karşı yüksek antikor titrelerine sahip olan örneklerde gösterilmiştir. Vero hücreleri ile ko-kültüve olmuş *B. bacilliformis* organizmaları, Güney Amerika'nın endemik bölgelerindeki bartonellozun tanısı için de IFA prosedürü geliştirmek için kullanılmıştır. Bartonellozun akut döneminde, PCR pozitif veya kültür ile doğrulanmış lam pozitifliği (Giemza ince yaymasında eritrositlerde gösterilen organizmalar vb.) olan 106 hastanın serumundaki antikorların saptanmasında IFA yöntemi %82 oranında duyarlı bulunmuştur (191). Çalışmada IFA testinin pozitif prediktif değeri %89 olarak hesaplanmıştır. Bergmans ve ark. Hollanda'da KTH'nin tanısı için EIA ve IFA yöntemlerinin her ikisini de kullanarak Vero hücreleriyle ko-kültüve edilmiş ve edilmemiş *B. henselae* antijenlerine karşı IgM ve IgG antikorlarının tespitini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, IFA lamalarının hazırlanması için bakteriyel antijenlerin kaynağına dayanan belirgin farklılıklar bulmuşlardır (188). Sağlıklı kan donörlerinin serum örnekleri kullanılmasıyla, IgG ve IgM testlerinin her ikisinin de özgüllüğü %95-100 olarak saptanmıştır. Bu araştırmacılar, KTH'nin serolojik tanısı için kullanılan IFA'nın güvenilir bir yöntem olması için, yöntemin kullanımından önce bir çok işlem gerektiğinin sonucuna varmışlardır. Ticari olarak satılan IFA lamaları, ya kanlı agardan ya da hücrelerden elde edilmiş *B. henselae*'nin antijen olarak kullanılması ile hazırlanmıştır. Zbinden ve ark. iki ticari IFA kitini kullandıkları bir çalışmada, Vero hücrelerinde ko-kültüve edilmiş *B. henselae*'yi antijen olarak kullanarak laboratuvarında hazırladıkları IFA lamaları ile ticari kitleri karşılaştırmışlardır (192). Fransa'da yapılan bir çalışmada, laboratuvarında ECV 304 endotel hücre dizileri kullanılarak hazırlanan *Bartonella* antijenleri ile IgG için *Bartonella* antijen eldesinde Vero hücre dizisini ve IgM tespiti için agar temelli besiyerleri kullanan ticari firmadan hazır olarak satın alınan kitler IFAT ile duyarlılık ve özgüllük yönünden karşılaştırılmıştır. Her iki kit için de IgM  $\geq 1/20$ 'de, IgG ise  $\geq 1/64$ 'de pozitif olarak değerlendirilmiştir. KTH olanlarda *B. henselae*'ya karşı antikor saptanmasında Vero IFA kitinin laboratuvarında hazırlanan kitten daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada KTH tanısında EIA ve Western Blot yöntemlerinin IFAT'tan üstün olmadığı belirtilmiştir (187).

### Enzim işaretli immün yöntem

EIA testi de KTH'nın serolojik tanısında serolojik yöntem olarak değerlendirilmektedir. Barka ve ark. özelleşmiş laboratuvarlarda (Santa Monica, CA) solid faz antijeni olarak agarda üretilmiş *B.henselae* bakterilerini kullanarak, spesifik IgG, IgM ve IgA'nın tespiti için EIA'yı geliştirmişlerdir (19).

### Histopatolojik Tanı

KTH'da LAP histopatolojik incelemesinde, epiteloid, 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 (34). BA'da mikroskopik olarak yeni vasküler proliferasyonların görülmesi tanıda önemlidir. İmmüdüşkün bireylerde anjiyogenez olmaksızın çeşitli iç organlarda lenfositik infiltrasyonlar ve merkezi nekroz odakları gözlenir (22). Peliyozda içi kanla dolu milimetrik çaptaki lezyonların karaciğerde veya dalakta bulunması karakteristiktir. Elektron mikroskopik inceleme ile doku örneklerinde de bakteri saptanabilir (3).

### İN VİTRO ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK

Maurin ve Raoult, agar dilüsyon yöntemi ile *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.vinsonii*'nin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı invitro duyarlılığını test etmişlerdir (193). Bu organizmalar ampisilin, 3. kuşak sefalosporin, tetrasiklinler, makrolidler, rifampisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve aminoglikozit grubundaki antibiyotiklere karşı duyarlı olarak saptanmıştır. Çeşitli *Bartonella* türlerinin invitro duyarlılığını saptamak için kanlı-Columbia agar ile agar dilüsyon yöntemi uygulanmıştır (194). Fluorokinolonlara karşı duyarlılık değişkenlik göstermiştir (195). *Bartonella* türlerinin diğer duyarlılık çalışmalarında hücre kültüründe büyüme inhibisyonu öne çıkmıştır. Ives ve ark. Vero hücrelerinin ko-kültüvasyon yöntemini kullanarak, eritromisin ve doksisisiklinin fagositik hücrelerde serum konsantrasyonundan daha yoğun konsantrasyona ulaştıklarına dikkati çekmişlerdir (196, 197). Kordick ve ark. bakteremik kedilerden elde edilen *B.henselae* ve *B.clarridgeiae*'in tüm kökenlerinin doksisisiklin, enrofloksasin ve siprofloksasine duyarlı olduklarını saptamışlardır (198). Başka bir çalışmada *Bartonella* türleri için amoksisilin, sefotaksim, seftriakson, doksisisiklin, eritromisin, rifampin ve

siprofloksasinin bakteriyostatik olduğu, sadece aminoglikozitlerin bakterisidal olduğu gösterilmiştir (199). Pendle ve ark. yaptıkları bir çalışmada *Bartonella* spp.'nin E test yöntemi ile antibiyotik duyarlılığının çalışılmasının tekrarlanabilir ve güvenilir olduğunu öne sürmüşlerdir (200).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunun oluşturulması

Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nda, Denizli ili çevresinde yaşayan sağlıklı kan donörlerinden *B.henselae* seroprevalansının saptanmasını amaçlayan çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (Ek-1). Ağustos 2006-Mayıs 2007 döneminde Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki Kan Merkezi'ne kan vermek için başvuran 800 sağlıklı kişi çalışma grubunu oluşturdu. Bartonelloz için risk grubunu oluşturan hayvan sağlığı çalışanları ve hayvanlar ile ilişkili mesleklere sahip olan kişiler, evde hayvan besleyenler, evcil ve yabani hayvanlar tarafından ısırılmış veya tırmalanmış olanlar, evcil ve yabani hayvanlar ile temas edenler, rezervuarlar ve vektörler ile temasın yoğun olarak bulunduğu sulak yerleşim bölgelerinde yaşayan veya çalışan kişiler, arthropod vektörler ile temas öyküsü olanlar, yurt dışına seyahat öyküsü olanlar, ev dışında açık alanlarda spor yapanlar ve yaralanması olanlar, hayvancılık yapanlar, avcılık yapanlar alt gruplar olarak değerlendirildi.

Gönüllü kan donörleri kendilerine yapılacak işlem ve sonuçları hakkında bilgilendirildi ve serum örneklerinin alınması için bilgilendirilmiş gönüllü onay formu okutularak, kendi istekleri ile çalışmaya katıldıkları için imzaları alındı (Ek-2). Çalışmaya dahil edilen donörlerin protokol numarası, adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, ev ve iş adresleri, telefon numarası kaydedildi. Bartonelloz yönünden risk grubunu belirlemek için kendi istekleriyle araştırmaya katılan bireylere bilgi verilerek etik kurulca onaylanmış anket formlarını doldurmaları istendi (Ek-3). Ankette bartonelloz yönünden risk gruplarına yönelik hazırlanan sorular yöneltildi.

Gönüllü kan donörlerinin sağ ön kol yüzeyel venlerinden 10 ml'lik steril enjektörler ile intravenöz yolla 6 ml kan örnekleri alındı. Steril alınan kanlar enjektör yardımıyla 10 ml'lik tüplere konuldu. Alınan tüm kan örnekleri oda sıcaklığında 1-2 saat içinde Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Laboratuvara getirilen tüm kan örnekleri

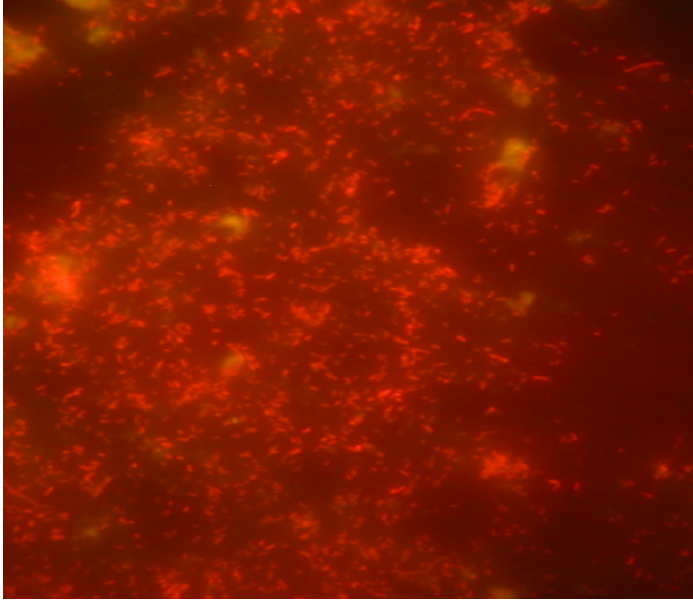
3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 ml’lik steril eppendorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar -20°C’de saklandı.

#### Test lamlarının oluşturulması

Liyofilize *B.henselae* ATCC 49882 (Houston-1) kökeni, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında LGC Promochem firmasından satın alınarak İngiltere’den temin edildi. Çalışma süresine kadar +4°C’de saklandı.

#### Bakteri kökenlerinin canlandırılması

Liyofilize *B.henselae* ATCC 49882 (Houston-1) kökeni Pamukkale Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda Tip II güvenlik kabini içinde steril fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile süspansiyon edildi. Bakteri süspansiyonu taze olarak hazırlanmış %5 defibrine at kanlı Columbia agar ve %5 defibrine at kanlı BHI agar besiyerlerine ekim yapıldı. Ekim yapılan besiyerleri nem ve %5-10’luk CO<sub>2</sub> sağlayan etüvde 30 gün süresince inkübe edildi. Ekimin başlangıcından itibaren bir hafta aralıklar ile *B.henselae*’ya ait koloni oluşumunun varlığı araştırıldı. İnkübasyonun 30. gününe doğru koloni oluşumu gözlemlendi. Oluşan kolonilerin "Acridine-Orange" fluoresans boyası ve Gram boyası ile *B.henselae* yönünden üreme kontrolü yapıldı. "Acridine-Orange" fluoresans boyası ile sarı-turuncu refle veren basiller ve Gram boyası ile Gram-negatif basillerin görülmesi ile üremenin olduğu saptandı (Şekil 1).



Şekil 1: Akridin Orange boyası ile *B.henselae*'nin floresans mikroskop altındaki görüntüsü

#### Vero ve HeLa hücre kültürü serilerinin ko-kültürasyonu

Vero ve HeLa hücreleri Ege Üniversitesi Viroloji Laboratuvarı'ndan temin edildi. Güvenlik kabini içinde, önceden 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklar içinde üremiş Vero ve HeLa hücrelerinin içinde bulunduğu besiyeri ortamı steril bir enjektör yardımıyla boşaltıldı. Flasklar içindeki hücreler steril PBS ile çalkalanarak yıkandı. Ölü olan hücreler yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Flask yüzeyine tutunmuş olan sağlıklı hücreler, flask içine 2 ml tripsin ilave edilerek 3 dakika boyunca tripsin etkisine maruz bırakıldı. Flask yüzeyine tutunmuş olan sağlıklı hücrelerin besiyeri ortamı içine dökülmesi sağlandı. Besiyeri ortamındaki sağlıklı hücreler üzerindeki tripsin maruziyetinin giderilmesi için, EMEM (Eagle's Medium), FCS (Fetal Calf Serum), L-glutamin, kullanıma hazır HEPES solüsyonu ve amforetisin-B kullanılarak hazırlanan hücre büyüme solüsyonundan 4 ml alınarak 25 cm<sup>2</sup>'lik flask içine konuldu. Hücrelerin içinde bulunduğu süspansiyon sıvısı steril kapaklı bir tüpe aktarıldı ve 25 °C'de 1000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant sıvı, güvenlik kabini içinde steril pasteur pipeti yardımıyla dışarı atıldı. Geri kalan hücre pelleti üzerine önceden hazırlanan 2 ml büyüme solüsyonu konuldu. Vortekslenerek hücre pelleti resüspanse edildi. Resüspanse edilmiş olan hücreler

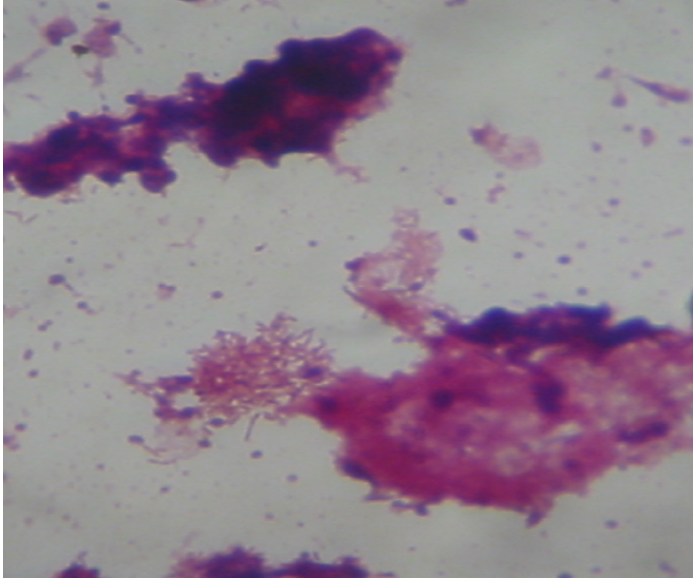
steril pasteur pipeti yardımıyla 2 adet 25 cm<sup>2</sup>'lik ve 2 adet 75 cm<sup>2</sup>'lik steril flasklar içerisine aktarıldı. Hücre süspansiyonu konulan 75 cm<sup>2</sup>'lik flasklara 25'er ml, 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklara 5'er ml önceden hazırlanan büyüme solüsyonu konuldu. Hücrelerin bir kısmı EMEM, FCS ve dimethyl sulfoxide kullanılarak hazırlanan koruyucu solüsyon içine konularak -80 °C'de saklandı. Flasklar içine alınan hücreler 37 °C'de %5-10 CO<sub>2</sub> içeren, nemli ortam sağlayan etüvde 24. ve 48. saate kadar inkübe edildi. Hücreler invert mikroskop altında X400 büyütmede incelenerek tek tabakalı hücre dizisi oluşuna kadar inkübasyona devam edildi.

Hücrelerin tek tabaka oluşumu sağlandıktan sonra, %5 at kanlı BHI agar besiyerinde canlandırılmış olan *B.henselae* ATCC 49882 (Houston-1) kökeni, BHI buyyonu ile süspansiyon edildi. Hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 100 µl alınarak tek tabaka halinde hücre içeren 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklar içinde (Ege Üniversitesi-İzmir) ko-kültüvasyona alındı. Hücreler 37 °C'de %5-10'luk CO<sub>2</sub> ve nem sağlayan etüvde bir hafta inkübe edildi.

#### Antijenlerin inaktivasyonu ve teflon lamlara kaplanması

Ticari olarak satın alınmış olan teflon kaplı lamlar deterjan ve musluk suyu ile uygun şekilde yıkandıktan sonra %96'lık etanol içeren şale içinde 10 dakika bekletildi. Hava akımı altında uygun şekilde kurutulan lamlar kullanıma hazır hale getirildi.

İnkübasyonda bırakılmış hücreler, *B.henselae*'nin üreme kontrolü ve olası bakteri ve küf kontaminasyonunu değerlendirmek için güvenlik kabininde (Tip II) steril pasteur pipeti yardımıyla lam üzerine alındı. Gram boyama ile değerlendirildi. Bakteri ya da küf kontaminasyonunun olmadığı görüldü (Şekil 2).



Şekil 2: Gram boyama yöntemi ile *B.henselae*'nin hücre kültüründe ışık mikroskop altındaki görüntüsü

Hücreler güvenlik kabini (Tip II) içinde steril pasteur pipeti yardımıyla steril cam tüplere alındı. Benmaride 56 °C'de 30 dakika su banyosunda bekletilerek *B.henselae* antijenlerinin inaktivasyonu sağlandı. Güvenlik kabininde 100 µl'lik pipet yardımıyla inaktive edilmiş antijen süspansiyonundan 10'ar µl alınarak, her birinde on kuyucuk bulunan 2.5x7.5 cm boyutlarındaki teflon kaplı lamlar üzerine antijenler konuldu. Lamlar hava akımı yardımıyla oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kurutulmuş olan lamlar, soğutulmuş aseton kullanılarak -20 °C'de 15 dakika tespit edildi. Antijen kaplı lamların aseton ile tespitinden sonra lamlar saklama kabı içinde -70 °C'de çalışma süresine kadar saklandı.

#### IFAT ile antikor saptanması

Çalışma kapsamına alınan serum örneklerine Regnery ve ark.'nın oluşturduğu protokol uygulandı (113). *B.henselae*'ya karşı antikor varlığı indirekt fluoresans antikor tekniği ile araştırıldı. Çalışmada, patolojik ve klinik olarak BA tanısı almış hasta serumu seropozitif serum örneği kullanıldı. Bu testte total IgG/A/M antikorları kalitatif olarak değerlendirildi. İmmünofluoresans yöntem ile +2 pozitiflik seropozitiflik olarak değerlendirildi.

Çalışma başlangıcında, -20 °C'deki dondurucudan alınan serum örneklerinin 15-30 dakika oda ısısında bekletilerek çözümleri sağlandı. Vorteksenerek homojenize edildi. Fosfat tamponlu tuzlu su (PBS), yağı alınmış süt tozu ve tween 20 kullanılarak, yağı alınmış süt tozunun %5'lik çalışma dilüsyon solüsyonu hazırlandı.

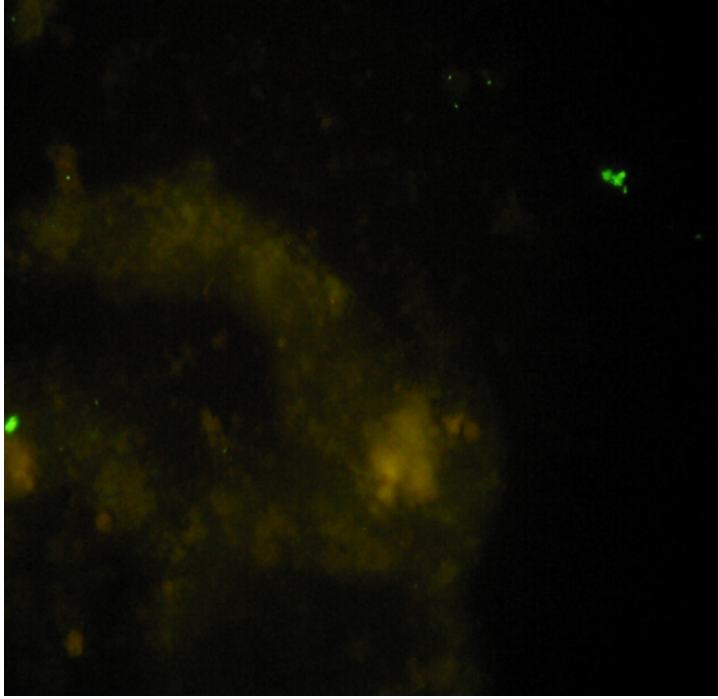
Serum örneklerinin 1/32 tarama dilüsyonunda HeLa hücrelerinden elde edilmiş *B.henselae* antijenleri, 1/64 ve üzerindeki dilüsyonlarında ise Vero hücrelerinden elde edilmiş *B.henselae* antijenleri kullanılarak IFAT ile değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya alınan serum örneklerinin 1/32'lik tarama dilüsyonu, PBS ile hazırlanmış %5'lik süt tozu kullanılarak sağlandı. Önceden hazırlanmış ve -70°C'de saklanmış olan antijen kaplı teflon lamalar oda ısısına getirildi. Dilüe edilmiş olan serum örneklerinden otomatik pipet yardımıyla 25'er µl alınarak teflon kaplı lamalar üzerindeki kuyucuklara konuldu. Karanlık ve nemli ortamda 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında lamalar, cam şale içinde tween 20 içeren PBS ile beş dakika yıkamaya bırakıldı. Yıkamadan sonra, lamalar hava akımı yardımıyla uygun şekilde kurutuldu. Sonraki aşamada, ticari olarak satılan fluorescein isothiocyanate (FITC) ile konjüge edilmiş tavşan kökenli anti-human IgG/A/M konjugatından (Chemicon) alınarak teflon lamalar üzerindeki her kuyucuğa 20'er µl konuldu. Lamalar karanlık ve nemli ortamda 37°C'de 30 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra lamalar, içine 10 damla Ewans blue ve tween 20 eklenen PBS ile şale içinde beş dakika yıkamaya bırakıldı. Lamalar uygun şekilde hava akımı yardımıyla kurutulduktan sonra, her kuyucuğa 10 µl tamponlu gliserol konuldu. Hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel ile kapatıldı. *B.henselae* antikoru 1/32 dilüsyonda olumlu olan serumların 1/2048'e kadar ardışık dilüsyonları yapıldı.

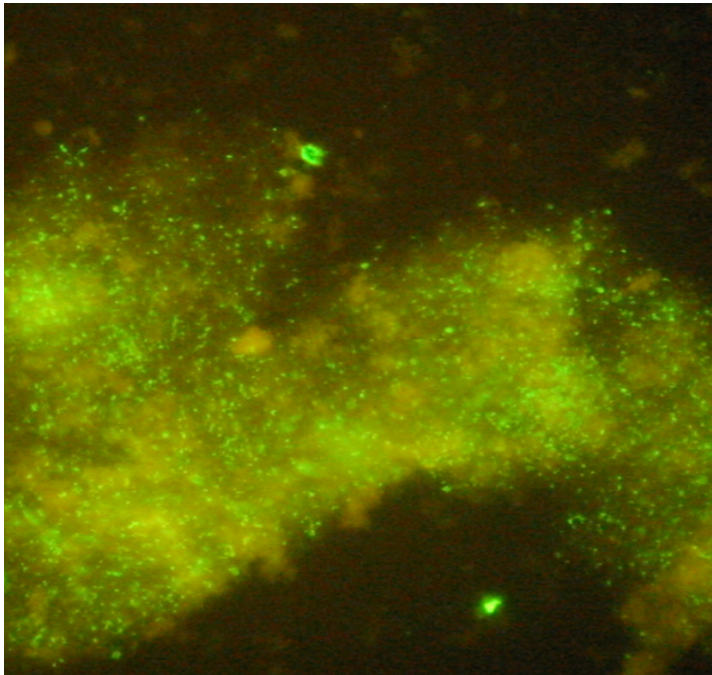
Fluoresans mikroskop ile değerlendirme

Örneklerin değerlendirilmesi Regnery ve ark.'nın tarif ettiği immünofloresans antikor yöntemi uygulanarak yapıldı (113). Toplam 800 serum örneğinde *B.henselae*'ya karşı oluşmuş IgG/A/M tipindeki antikorlar araştırıldı.

Fluoresans mikroskop ile önce X100 büyütmede incelenecek alan bulundu. *B.henselae*'a karşı oluşmuş IgG/A/M tipindeki antikorlar için X400 büyütmede değerlendirme yapıldı. Çalışmada patolojik ve klinik olarak BA tanısı almış hastanın serumu pozitif kontrol olarak değerlendirildi. Pozitif kontrol benzeri yeşil fluoresans veren örnekler seropozitif olarak değerlendirildi. Serum örneklerinin incelenmesinde önceden tanımlanmış, subjektif olarak fluoresans yansıma şiddeti göz önüne alınarak 0'dan +3'e kadar spesifik immünofluoresans skorlaması yapıldı (61, 113). *B.henselae* için  $\geq 1/64$  dilüsyondaki +2 pozitiflik, seropozitiflik olarak değerlendirildi (11). Negatif kontrol benzeri kırmızı refle veren yada hiç refle vermeyen örnekler ise seronegatif olarak değerlendirildi (Şekil 3).



(a) Negatif görüntü



(b) Pozitif görüntü

Şekil 3: Floresans boyama yöntemi ile *B.henselae* kaplı çalışma lamalarında floresans mikroskop altında negatif (a) ve pozitif (b) görüntü



## İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmaya alınan donörlerden sorgulama ile elde edilen veriler SPSS Ver 11.0 (Statistical Package for the Social Science, Chicago, ABD, 2001) programına aktarıldı. Verilerin tanımlayıcı verilerinin değerlendirilmesi ve “univariate” analiz testleri için SPSS Ver 10.0 programı; ki-kare ( $\chi^2$ ) ve Fisher’in kesin  $\chi^2$  testleri için Epi-Info Ver 6 (CDC, ABD) programı kullanıldı. İstatistiksel hata payı %5 kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran 800 sağlıklı kan donörü alındı. Çalışmaya alınan donör serumlarının 1/32 dilüsyonda 86 (%10.8)'nda, 1/64 ve daha ileri dilüsyonlarda 48 (%6.0)'nde *B.henselae*'ya karşı antikorlar olumlu bulundu (tablo 3).

Bu çalışmada katılımcıların demografik verileri, yaşam özellikleri, evcil ve yabani hayvan teması, artropod teması ve hayvanlar tarafından yaralanma öyküsü ile  $\geq 1/64$  dilüsyonda IFA yöntemi ile bulunan *B.henselae* seropozitifliği istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 3- Antikor dilüsyon titresine göre *B.henselae* seropozitifliği (N=48)

Dilüsyon oranları	Toplam içinde pozitiflik oranı		Toplam içinde negatiflik oranı	
	(+)	(%)	(-)	(%)
1/64 dilüsyon	40	5.0	760	95.0
1/128 dilüsyon	4	0.5	796	99.5
1/256 dilüsyon	2	0.3	798	99.8
1/512 dilüsyon	1	0.1	799	99.9
1/1024 dilüsyon	1	0.1	799	99.9

Çalışmaya katılan 800 gönüllü kan donörünün 771'i (%96.4) erkek, 29'u (%3.6) kadındı. İki cinsiyet arasında *B.henselae* seropozitifliği yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (tablo 4).

Araştırmaya katılan kan donörlerinin 23 (%2.9)'nün yaş verilerine ulaşılamadı. Toplam donörlerin %38.1'ini 21-30 yaş aralığındakiler oluşturdu (305/800). Bu grupta  $\geq 1/64$  dilüsyonda en yüksek %43.8 oranında *B.henselae*'ya karşı antikor pozitifliği saptandı (tablo 5).

Tablo 4- Cinsiyet özelliklerine göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Cinsiyet	n	Grup içinde oranı		Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
		(+)	(%)	
Kadın	29	2	6.9	4.2
Erkek	771	46	6.0	95.8

p=0.84; Odds oranı=0.19-5.38

Tablo 5- Yaş gruplarına göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Yaş grubu	n	Grup içindeki pozitifler		Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
		(+)	(%)	
$\leq 20$ yaş	28	1	3.6	2.1
21-30 yaş	305	21	6.9	43.8
31-40 yaş	268	14	5.2	29.2
41-50 yaş	146	8	5.5	16.7
51-60 yaş	30	4	13.3	8.3

Katılımcılar 19 ayrı meslek grubundan oluşuyordu. Meslek gruplarına göre *B.henselae* seropozitifliği değerlendirildiğinde, öğrencilerdeki *B.henselae* seroprevalansı diğer meslek gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0.04) (tablo 6-7).

Kan donörlerinin özgeçmiş ve yaşam özellikleri değerlendirildiğinde, herhangi bir kronik hastalık varlığı, ameliyat öyküsü, alkol ve sigara öyküsü, ev dışında açık alanlarda spor yapma, ev dışında açık alanlarda en az bir gün kalma öyküsü, ev dışında yaralanma öyküsü ve yurt dışına seyahat öyküsü varlığı *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık göstermedi (p>0.05) (tablo 8, 9).

Tablo 6- Meslek gruplarına göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Meslek grubu	n	Grup içinde oranı		Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
		(+)	(%)	
Serbest meslek	177	12	6.8	25.0
Tekstil işçisi	203	11	5.4	22.9
Memur	136	8	5.9	16.7
Esnaf	139	7	5.0	14.6
Öğrenci	34	5	14.7	10.4
Çiftçi	38	4	10.5	8.3
İnşaat işçisi	13	1	7.7	2.1
Kasap	1	0	0	0
Ev hanımı	10	0	0	0
Sağlık personeli	30	0	0	0
Veteriner	4	0	0	0
Deri işçisi	1	0	0	0
Bahçıvan	1	0	0	0
Mermer işçisi	3	0	0	0
Tavuk sektörü	1	0	0	0
Mezbaha çalışanı	1	0	0	0
Dalgıç	1	0	0	0
Asker	4	0	0	0
Diğer	3	0	0	0

Tablo 7- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin mesleki özelliklere göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyonda, N=48 )

Meslek grubu	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)
Serbest meslek (n=177)	12 (6.8)	165 (93.2)	0.62	1.19 (0.57-2.43)
Tekstil işçisi (n=203)	11 (5.4)	192	0.68	0.87 (0.41-1.81)
Çiftçi (n=38)	4	34	0.18	1.92
Memur (n=136)	8	128	0.94	0.98 (0.41-2.23)
Esnaf (n=139)	7	132	0.59	0.80
Öğrenci (n=34)	5	29	0.04	2.90
İnşaat işçisi (n=13)	1	12	0.55	1.31

Tablo 8- Özgeçmiş ve yaşam özelliklerine göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Özgeçmiş ve yaşam özelliği		Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
		n	(+)	(%)	
Hastalık varlığı	Şeker hastalığı	59	6	10.2	12.5
	Diğer	30	1	3.3	2.1
Ameliyat geçirme öyküsü		240	16	6.7	33.3
Sürekli ilaç kullanımı		35	0	0	0
Alkol kullanımı	Sık	213	15	7.0	31.3
	Nadir	182	6	3.3	12.5
Sigara kullanımı	Sık	525	33	6.3	68.8
	Nadir	53	2	3.8	4.2
	Pasif içici	4	0	0	0
Ev dışında spor	Çok sık	145	10	6.9	20.8
	Bazen	298	14	4.7	29.2
	Nadir	5	0	0	0
Ev dışında yaralanma	Bahçede	81	7	8.6	14.6
	Açık spor alanlarında	100	5	5.0	10.4
	Ormanda	27	0	0	0
	Hayvanat bahçesinde	2	0	0	0
	Diğer (kurban kesme, muayenede)	12	2	0	0
	Bahçe ve açık spor alanlarında	3	0	0	0
	Dağda	1	0	0	0
	Bahçede, ormanda, açık spor alanlarında	2	0	0	0
	Bahçede, ormanda	1	0	0	0
	Ahırda	1	0	0	0
	İnşaatta	1	1	0	0
	Trafik kazasında	1	0	0	0
	Silahlı yaralanma	1	0	0	0
Ev dışında kalma	Diğer (dağ evi, balkon, teras, çadır, plaj)	176	11	6.3	22.9
	Bahçe	68	5	7.4	10.4
	Baraka	20	3	15.0	6.3
	Park	21	1	4.8	2.1
	Köprü altı	1	0	0	0
	Bahçe, dağ, baraka	1	0	0	0
Yurt dışı	Avrupa	95	6	6.3	12.5
	Avrupa-Asya	9	1	11.1	2.1
	Asya	50	1	2.0	2.1
	Amerika	1	0	0	0
	Diğer	2	0	0	0
	Amerika-Asya	3	0	0	0
	Avrupa-Amerika	1	0	0	0
	Avrupa-Amerika-Asya	1	0	0	0

Tablo 9- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin özgeçmiş ve yaşam özelliklere göre seropozitifliğinin değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Özgeçmiş ve yaşam özelliği	Seropozitif n	Seronegatif n	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)
Kronik hastalık varlığı (n=89)	6	83	0.75	1.15
Ameliyat (n=240)	16	224	0.60	1.18 (0.61-2.28)
Alkol kullanımı (n=395)	21	374	0.42	0.79 (0.42-1.47)
Sigara kullanımı (n=578)	35	543	0.91	1.04 (0.52-2.11)
Ev dışında spor (n=448)	24	424	0.38	0.77 (0.42-1.44)
Ev dışında yaralanma (n=233)	15	218	0.73	1.11 (0.56-2.17)
Ev dışında kalma (n=287)	20	267	0.38	1.30 (0.69-2.44)
Yurt dışı seyahat (n=162)	8	154	0.52	0.78 (0.33-1.77)

Evde hayvan besleme öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında, kedi, köpek, tavşan, muhabbet kuşu, balık ve güvercin besleyenlerde pozitiflik saptanmış olmasına rağmen aralarında *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 10, 11).

Evcil hayvan tarafından ısırılma ve tırmalanma öyküsüne göre değerlendirildiğinde kedi, köpek ve tavşan tarafından yaralanma öyküsü bulunanlar arasında *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 12, 13).

Tablo 10- Evde hayvan besleme öyküsüne göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Evde hayvan besleme öyküsü		Grup içinde oranı			Toplam pozitifler içindeki oran (N=48) (%)
		n	(+)	(%)	
Kedi	5 yıl önce	47	2	4.3	4.2
	5 yıl içinde	71	3	4.2	6.3
Köpek	5 yıl önce	57	4	7.0	8.3
	5 yıl içinde	130	8	6.2	16.7
Tavşan	5 yıl önce	9	2	22.2	4.2
	5 yıl içinde	23	0	0	0
Muhabbet kuşu	5 yıl önce	29	4	13.8	8.3
	5 yıl içinde	42	1	2.4	2.1
Balık		15	2	13.3	4.2
Güvercin	5 yıl önce	1	0	0	0
	5 yıl içinde	27	1	3.7	2.1
Kuş		16	0	0	0
Tavuk		9	0	0	0
Hamster		1	0	0	0
Ördek		3	0	0	0
Keklik		4	0	0	0
Papağan		6	0	0	0
Kanarya		1	0	0	0
Su kaplumbağası		1	0	0	0
Kurt köpeği		1	0	0	0
Bukalemun		1	0	0	0
Kertenkele		1	0	0	0
Semender		1	0	0	0
Yılan		3	0	0	0
Iguana		1	0	0	0
Fare		3	0	0	0

Tablo 11- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin evde hayvan besleme öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Evde hayvan besleme öyküsü	Seropozitif n	Seronegatif n	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)
Kedi (n=118)	5	113	0.38	0.66
Köpek (n=187)	12	175	0.78	1.10 (0.53-2.25)
Tavşan (n=32)	2	30	0.58	1.05
Muhabbet kuşu (n=71)	5	66	0.42	1.21
Balık (n=15)	2	13	0.22	2.47
Güvercin (n=28)	1	27	0.48	0.57

Tablo 12- Evcil hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Evcil hayvan tarafından yaralanma öyküsü		Grup içinde oranı			Toplam pozitifler içindeki oran (N=48) (%)
		n	(+)	(%)	
Kedi	5 yıldan önce	35	3	8.6	6.3
	5 yıl içinde	32	1	3.1	2.1
Köpek	5 yıldan önce	79	1	1.3	2.1
	5 yıl içinde	39	2	5.1	4.2
Tavşan	5 yıldan önce	0	0	0	0
	5 yıl içinde	4	1	25.0	2.1
At		1	0	0	0
Arı	5 yıldan önce	0	0	0	0
	5 yıl içinde	23	0	0	0



Tablo 13- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin evcil hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Evcil hayvan tarafından tırmalanma öyküsü	Seropozitif n	Seronegatif n	p değeri	Odds oranı
Kedi (n=67)	4	63	0.62	0.99
Köpek (n=118)	3	115	0.08	0.37
Tavşan (n=4)	1	3	0.21	5.31

Yabani hayvan teması öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında, temas öyküsü olanlar ile temas öyküsü olmayanlar arasında *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 14, 15).

Tablo 14- Yabani hayvan teması öyküsüne göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Yabani hayvan teması öyküsü	Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
	n	(+)	(%)	
Temas var	261	16	6.1	33.3
Temas yok	539	32	5.9	66.7

Tablo 15- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin yabani hayvan teması öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Yabani hayvan teması	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)
Temas var (n=261)	16 (6.1)	245 (93.9)	0.91	1.03 (0.53-2.00)
Temas yok (n=539)	32 (5.9)	507 (94.1)	0.91	0.97 (0.50-1.88)

Yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirildiğinde, kırkayak sokması, arı sokması, fare ısırması, akrep sokması ve köpek ısırması öyküsü olanlarda *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 16, 17).

Tablo 16- Yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsü		Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48)
		n	(+)	(%)	içindeki oran (%)
Sıçan	5 yıl önce	7	0	0	0
Dağ keçi	5 yıldan önce	1	0	0	0
At	5 yıldan önce	1	0	0	0
Kırkayak	5 yıldan önce	1	0	0	0
	5 yıl içinde	1	1	100	2.1
Yılan	5 yıldan önce	1	0	0	0
Arı	5 yıldan önce	15	0	0	0
	5 yıl içinde	62	4	6.5	8.3
Fare	5 yıldan önce	6	1	16.7	2.1
	5 yıl içinde	3	0	0	0
Akrep	5 yıldan önce	10	2	20.0	4.2
	5 yıl içinde	7	0	0	0
Köpek	5 yıldan önce	6	1	16.7	2.1
	5 yıl içinde	3	1	33.3	2.1
Kedi	5 yıldan önce	2	0	0	0
	5 yıl içinde	0	0	0	0
Çiyan	5 yıldan önce	1	0	0	0
	5 yıl içinde	0	0	0	0
Tahtakurusu		3	0	0	0
Sincap		1	0	0	0

Tablo 17- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin yabancı hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Yabancı hayvan tarafından yaralanma öyküsü	Seropozitif n	Seronegatif n	p değeri	Odds oranı
Kırkayak (n=2)	1	1	0.11	-
Arı (n=77)	4	73	0.50	0.85
Fare (n=9)	1	8	0.42	1.98
Akrep (n=17)	2	15	0.27	2.14
Köpek (n=9)	2	7	0.09	4.63

Artropod temas öyküsü olanlarda yakarca, pire, kene ve bit tarafından temas değerlendirilmiş ve sonuç olarak kene sokması öyküsü olanlarda *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı farklılık saptandı (p=0.03) (tablo 18, 19).

Tablo 18- Artropodlar ile temas öyküsüne göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Artropod temas öyküsü	Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)	
	n	(+)	(%)		
Yakarca	649	41	6.3	85.4	
Pire	76	3	3.9	6.3	
Kene	21	4	19	8.3	
Bit	Saç biti	81	6	7.4	12.5
	Kasık biti	2	0	0	0
	Vücut biti	58	4	6.9	8.3
	Saç ve vücut biti	5	0	0	0
Uyuz	28	0	0	0	

Tablo 19- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin artropod temas öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Artropod temas öyküsü	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	Odds oranı	
Yakarca (n=649)	41 (6.3)	608 (93.7)	0.61	1.39	
Pire (n=76)	3 (3.9)	73 (96.1)	0.31	0.62	
Kene (n=21)	4 (19.0)	17 (81.0)	0.03	3.93	
Bit	Saç biti (n=81)	6 (7.4)	75 (92.6)	0.35	1.29
	Vücut biti (n=58)	4 (6.9)	54 (93.1)	0.46	1.18

Yakın çevresinde sivrisinek kaynağı olabilecek sulak alan bulunma öyküsüne göre yapılan değerlendirmede, sulak alan varlığının sulak alan yokluğuna göre *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir fark göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ) (tablo 20, 21).

Kan donörlerinin yaşam özelliklerine göre, bahçede çalışma, çiftçilik, tarım, hayvancılık ve avcılık öyküleri değerlendirilmiştir. Ev dışında-bahçede tavşan besleyenlerin *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0.05$ ) (tablo 22, 23).

Tablo 20- Sulak alan bulunma özelliğine göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Sulak alan varlığı	Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
	n	(+)	(%)	
Var	187	9	4.8	18.8
Yok	613	39	6.4	81.3

Tablo 21- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin sulak alan bulunma öyküsüne göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Sulak alan bulunma özelliği	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)
Var (n=187)	9 (4.8)	178 (95.2)	0.43	0.74 (0.33-1.63)
Yok (n=613)	39 (6.4)	574 (93.6)	0.43	1.34 (0.61-3.04)

Tablo 22- Yaşam özelliklerine göre *B.henselae* seropozitifliği ( $\geq 1/64$  dilüsyon)

Yaşam özellikleri		Grup içinde oranı			Toplam pozitifler (N=48) içindeki oran (%)
		n	(+)	(%)	
Bahçede çalışma		464	29	6.3	60.4
Çiftçilik		339	19	5.6	39.6
Tarım		340	18	5.3	37.5
Hayvancılık	Genel	277	15	5.4	31.3
	Sığır	197	13	6.6	27.1
	Tavuk	77	6	7.8	12.5
	Koyun	151	5	3.3	10.4
	Kedi	48	5	10.4	10.4
	Tavşan (Ev dışında-bahçede)	20	5	25	10.4
	Köpek	64	4	6.3	8.3
	Keçi	49	3	6.1	6.3
	Eşek	23	2	8.7	4.2
	At	17	1	5.9	2.1
	Güvercin	2	1	50	2.1
	Kümes hayvanları	5	0	0	0
	Kaz	1	0	0	0
	Ördek	2	0	0	0
	Arıcılık	3	0	0	0
	Katır	3	0	0	0
	Tilki	1	0	0	0
Avcılık	Kuş	149	8	5.4	16.7
	Keklik	121	5	4.1	10.4
	Tavşan	108	5	4.6	10.4
	Balık	14	2	14.3	4.2
	Domuz	31	1	3.2	2.1
	Tilki	23	1	4.3	2.1
	Yaban ördeği	6	1	16.7	2.1
	Kaz	2	1	50	2.1
	Sincap	4	0	0	0
	Kurt	8	0	0	0
	Çakal	3	0	0	0
	Karaca	1	0	0	0
	Güvercin	3	0	0	0
	Yılan	1	0	0	0
	Dağ keçisi	1	0	0	0
	Geyik	1	0	0	0

Tablo 23- *B.henselae* seropozitif saptanan serum örneklerinin yaşam özelliklerine göre değerlendirilmesi ( $\geq 1/64$  dilüsyon, N=48)

Yaşam özelliği	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	Odds oranı (Güven aralığı)	
Bahçede çalışma (n=464)	29 (6.3)	435 (93.8)	0.72	1.11 (0.59-2.10)	
Çiftçilik (n=339)	19 (5.6)	320 (94.4)	0.68	0.88 (0.47-1.67)	
Tarım (n=340)	18 (5.3)	322 (94.7)	0.46	0.80 (0.42-1.52)	
Hayvancılık	Genel (n=277)	15 (5.4)	262 (94.6)	0.61	0.85 (0.43-1.65)
	Sığır (n=197)	13 (6.6)	184 (93.4)	0.68	1.15 (0.56-2.30)
	Koyun (n=151)	5 (3.3)	146 (96.7)	0.12	0.48
	Keçi (n=49)	3 (6.1)	46 (93.9)	0.97	1.02
	Kedi (n=48)	5 (10.4)	43 (89.6)	0.18	1.92
	Köpek (n=64)	4 (6.3)	60 (93.8)	0.93	1.05
	Tavuk (n=77)	6 (7.8)	71 (92.2)	0.48	1.37
	Güvercin (n=2)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-
	Tavşan (Ev dışında- bahçede) (n=20)	5 (25.0)	15 (75.0)	0.004	5.71
	Eşek (n=23)	2 (8.7)	21 (91.3)	-	-
	At (n=17)	1 (5.9)	16 (94.1)	-	-
Avcılık	Domuz (n=31)	1 (3.2)	30 (96.8)	0.43	0.51
	Kuş (n=149)	8 (5.4)	141 (94.6)	0.71	0.87 (0.37-1.98)
	Keklik (n=121)	5 (4.1)	116 (95.9)	0.34	0.64
	Tavşan (n=108)	5 (4.6)	103 (95.4)	0.51	0.73
	Tilki (n=23)	1 (4.3)	22 (95.7)	0.59	0.71
	Balık (n=14)	2 (14.3)	12 (85.7)	0.20	2.68
	Yaban ördeği (n=6)	1 (16.7)	5 (83.3)	-	-
	Kaz (n=2)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-

## TARTIŞMA

Bartonelloz çoğunlukla *B.henselae*, *B.bacilliformis* ve *B.quintana*'nın arasında bulunduğu *Bartonella* türlerinin neden olduğu, anjiyomatöz deri lezyonlarıyla karakterize, sistemik tutulumun da eşlik edebildiği, sıklıkla immünesi bozulan kişilerde görülen zoonotik bir hastalıktır (1, 10). Hastalık ilk kez 1983 yılında HIV pozitif bir hastada tanımlanmıştır (137). Patojen, insanlara vücut biti, kum sineği (tatarcık, yakarca), kene ve pire gibi vektörler yoluyla geçmesiyle birlikte kan yoluyla da aktarılabilmektedir (3, 5, 13-17).

Sunulan araştırmada, sağlıklı kan donörlerinde farklı risk gruplarında *B.henselae*'ya karşı antikorların saptanması amaçlanmıştır. Evde hayvan besleyenler, hayvanlar tarafından ısırılma ve tırmalanma öyküsü olanlar, sulak arazi bölgesinde ve baraj çevresinde yaşayanlar, kum sineği, vücut biti, pire ve kene gibi artropod maruziyeti olanlar, veteriner ve hayvan sağlığı çalışanları, kan transfüzyonu ve intravenöz ilaç kullanma öyküsü olanlar, orman ve açık alanda aktivite yapanlar, avcılık ve çiftçilik ile ilgilenenler, yurt dışına seyahat edenler *Bartonella* türlerinin (*B.henselae*, *B.quintana*, *B.bacilliformis*) ülkemizdeki risk grubunu oluşturmaktadır. *Bartonella* türlerinin kan yoluyla aktarılabilmesi ve immüdüşkün hastalarda infeksiyon oluşturabilmesi nedeniyle, sağlıklı birey grubundaki prevalansının saptanması ve diğer benzeri infeksiyonların ayırıcı tanısındaki yerinin anlaşılması gerekmektedir.

Sunulan araştırmada, Ağustos 2006-Mayıs 2007 döneminde Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki Kan Merkezi'ne başvuran kan donörlerinin serum örneklerinde *B.henselae* (Houston-1 kökeni)'e karşı IgG/A/M tipindeki antikorlar IFAT ile araştırılmıştır. Sonuç olarak Denizli bölgesinde kan donörlerinde *B.henselae* seroprevalansı 1/32 dilüsyonda %10.8 ve  $\geq 1/64$  dilüsyonda ise %6.0 oranında saptanmıştır.

Son yıllarda seçilmiş gruplarda ve risk gruplarında bartonelloz prevalansının saptanması ve epidemiyolojisi önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda kan donörlerinde *B.henselae* seropozitifliği %0.6-5.5 oranlarında saptanmıştır (3, 200-

204). Çeşitli ülkelerde sağlıklı bireyler ve farklı risk gruplarındaki *Bartonella* spp. seropozitifliği %0.2-38.9 arasında bildirilmiştir (1, 2, 11, 46-50). İmmüdüştün bireylerde %40'e varan oranlar bulunmuştur (51).

Sunulan araştırmaya benzer şekilde bir araştırma da McGill ve ark. tarafından İsveç'teki sağlıklı 498 kan donörü ile yapılmıştır. Kan donörlerinin serum örneklerinde bartonelloz seroprevalansını saptamak için IFAT kullanılan bu çalışmada, serum örneklerinde 1/32'den 1/2048'e kadar seri dilüsyonlar yapılarak *B.henselae* (Houston-1 kökeni), *B.henselae* (Marseille kökeni), *B.elizabethae*, *B.grahamii*, *B.quintana* ve *B.vinsonii* subsp. *vinsonii*'e karşı antikor varlığı araştırılmıştır. *B.henselae* (Houston-1 kökeni) için %1.2, *B.henselae* (Marseille kökeni) için %1.8, *B.elizabethae* için %14.1, *B.grahamii* için %2.6, *B.quintana* için %0.2 ve *B.vinsonii* subsp. *vinsonii* için %0.0 iken, tüm *Bartonella* türlerinin seroprevalansı %16.1 oranında saptanmıştır. İsveç'te yapılan bu çalışmada epidemiyolojik ve demografik veri analizinin yapılması ile kişilerin açık havada çalışmış olmaları, kedi ile temas öyküsüne sahip olmaları, fare avcılığı yapmaları, en az bir hafta kırsal alan-dağda kalmaları ve Doğu Avrupa ülkelerine seyahat öyküsüne sahip olmaları *B.elizabethae*'e karşı yüksek seropozitifliği ortaya koymuştur (11). İsveç'te 1992-1993 yıllarında yapılmış başka bir çalışmada, Uppsala ve Gävle bölgelerindeki kan donörlerinde *B.henselae* (Houston-1 kökeni), *B.quintana* ve *B.elizabethae*'e karşı antikorlar araştırılmış, en fazla *B.elizabethae*'e karşı olmak üzere, bir veya daha fazla *Bartonella* türüne karşı %6.8 oranında seroprevalans saptanmıştır (60). İsveç'te yapılmış olan bu iki çalışmanın değerlendirilmesinde tutarlılık sağlamak için aynı IFAT yöntemi kullanılmış ve örnekler aynı kişi tarafından çalışılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, sunulan araştırmaya benzer şekilde antijenler laboratuvarında hazırlanıp lamlara kaplanmış ve IFAT ile bartonelloz seroprevalansı araştırılmıştır. Ancak sunulan araştırmadan farklı olarak *B.henselae* Houston-1 kökeni dışındaki başka *Bartonella* kökenlerine karşı antikor varlığı da araştırılmıştır.

Sunulan araştırmaya benzer şekilde Amerika'daki sağlıklı bireylerde IFAT ile 1/64 dilüsyonda yapılmış bir çalışmada, *B.henselae* seroprevalansı %2-6 oranında saptanmıştır (5, 9, 34). Bu oranlar toplumun yaşam özellikleri ve iklim özelliklerine



bağlı olarak muhtemel vektörlerin belli coğrafik bölgelerde toplanması ile açıklanabilir.

Danimarka'da Schiellerup ve ark. tarafından 159 kan donöründe IFAT ile yapılan bir çalışmada *B.henselae* seropozitifliği %0.6 oranında saptanmıştır (203). Sunulan araştırmada daha yüksek bulunmasının nedeni Denizli bölgesinin iklimsel özelliklerinin Danimarka'dan farklı olması, Denizli bölgesinde bulunan sulak tarım alanlarının vektörlerle bulaşan hastalıklara izin vermesi, hayvancılık yapılması ve vektörlerden koruyucu hayvan bakımlarına yeterince dikkat edilmemesi, vektörler ile mücadelenin yeterince sağlanmaması olabilir.

Tea ve ark.'nın Yunanistan'da 500 sağlıklı kişide ticari olarak satın aldıkları IFA kitini kullanarak serum örneklerinin  $\geq 1/64$  dilüsyonunda yaptıkları bir çalışmada, *B.henselae* IgG antikorlarını IFAT ile %19.8 oranında saptamışlardır. Bu araştırmacılar, Yunanistan'da *Bartonella* türlerinin prevalansının yüksek olduğunu ve düşük IgG antikor düzeylerinin aktif infeksiyon varlığının göstermede yeterli olmadığını, farklı IFA kitleriyle aynı çalışmada farklı sonuçlar alınabileceğini de vurgulamışlardır. Ayrıca kedi sahibi olanlar ile kediyeye hiç temas etmemiş olan kişiler arasında seropozitiflik yönünden anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (49). Sunulan araştırmadaki *B.henselae* IgG antikor pozitifliğinin Yunanistan'da yapılan çalışmadan daha düşük olmasının nedeni; her iki çalışmada kullanılan yöntemlerin aynı olmasına rağmen, test için kullanılan antijen eldesinin sunulan çalışmada laboratuvarında hazırlanmış olması, sözü geçen çalışmada ise hazır kit kullanılması ve bu nedenle de her iki testin duyarlılıklarındaki farklılık olabilir. Ayrıca, toplumların farklı yaşam özellikleri, bölgesel iklim özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle vektörlerle temastaki sıklık ve *Bartonella* türlerinin geçişinde araştırılması gereken belirlenememiş etkenlerin olması olabilir.

İtalya'nın Toskana bölgesinde, Massei ve ark. tarafından ticari IFA kiti ile yapılan bir çalışmada, KTH kliniği olmayan, yaşları 6 ay-18 yaş arasında değişen 508 infant, çocuk ve adolesanda *B.henselae*'ya karşı antikorlar araştırılmıştır. Sonuç olarak  $\geq 1/64$  dilüsyonda *B.henselae*'ya karşı %61.6 oranında IgG;  $\geq 1/32$  dilüsyonda ise %3.9 oranında IgM antikor pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca aynı bölgede yaşayan

kedi popülasyonunda %23 oranında *B.henselae* seroprevalansının olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmada, yaşamının ilk yılındaki çocuklarda *B.henselae* seropozitifliğinin anneden bebeğe geçen antikorlar tarafından oluşturulmuş olabileceği; 2-12 yaş arasındaki çocuklarda seropozitifliğin anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu yüksek seroprevalansın da evde beslenen küçük kedilerden çocuklara aktarılan organizmalar nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (66). Sunulan araştırmada çocuk grubu bulunmamaktadır. Bu nedenle iki araştırmayı aynı grup yönünden karşılaştırmak mümkün olmamaktadır.

Al-Majali ve ark.'nın 2001-2003 yılları arasında Ürdün'ün orta ve kuzey bölgelerinde bulunan devlet hastanelerine gelen randomize seçilmiş 482 çocukta IFAT ile yaptıkları bir çalışmada *B.henselae*'ya karşı antikor pozitifliği  $\geq 1/64$ 'te %11 oranında saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada kedi sahibi olan ve/veya kedi tarafından yaralanan çocuklardaki seropozitifliğin, kedi sahibi olmayan ve/veya kedi tarafından yaralanmamış çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (59). Sunulan araştırmada ise sadece sağlıklı 18 ve üstündeki yaşlarda *B.henselae* seroprevalansı araştırılmıştır. Sunulan araştırmada çocuk grubu bulunmadığından her iki araştırma arasında karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak, kedi sahibi olan kişiler ile kedi sahibi olmayan kişilerin seropozitifliği arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Garcia ve ark. tarafından Güney İspanya'da 146 sağlıklı kişide ticari bir IFA kiti kullanılarak yapılan çalışmada  $\geq 1/128$  dilüsyonda *Bartonella* spp. IgG pozitifliği seropozitiflik olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada araştırmaya alınan kişilerin %24.7'inin *Bartonella* spp. seropozitifliği saptanmış ve sağlıklı insan popülasyonunda asemptomatik taşıyıcılık sıklığında artış olduğuna dikkat çekilmiştir (48). Sunulan çalışmada ticari kit yerine Vero ve HeLa hücrelerinden elde edilen antijen kullanılmış, IFAT ile cut-off değeri olarak  $\geq 1/64$  kabul edilmiştir. Bu iki çalışma arasında araştırmaya alınan kişi sayısı, kullanılan IFA yöntemindeki farklılıklar, farklı cut-off değerleri ve toplumsal alışkanlıklardaki değişiklikler nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Ayoub ve ark. Amerika'da Henoch-schonlein purpurası (HSP) olan 18 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 57 kişide IFAT kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 1/64

dilüsyondaki pozitifliği seropozitiflik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak HSP'lı hastaların %66.6'nda, kontrol grubunun %14'nde *B.henselae* seropozitifliği saptanmış, HSP ile *B.henselae* infeksiyonunun kuvvetle ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır (204). Sunulan araştırmada sağlıklı kan donörlerinde seroprevalans çalışması yapılmıştır. HSP'lı hasta grubu bulunmamaktadır.

New York'taki 204 intravenöz ilaç kullanıcısında %10, İsveç'teki intravenöz ilaç kullanıcılarında %13.5 oranlarında *B.henselae* seropozitifliği bildirilmiştir (65, 201). Baltimore'daki intravenöz ilaç bağımlılarında IFAT kullanılarak yapılan bir çalışmada *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.elizabethae* antikoru araştırılmış ve sırasıyla %11, %10, %33 oranlarında seroprevalans saptanmıştır (61). İsveç'te 1987-1992 tarihleri arasında 59 intravenöz ilaç bağımlısının otopsisinden alınan serum örneklerinden immünofluoresans yöntem ile yapılan çalışmada *B.henselae* (Houston-1) için %14, *B.quintana* için %3, *B.elizabethae* için %39, *B.grahamii* için %3 oranlarında seropozitiflik saptanmıştır (65). Sunulan araştırmada intravenöz ilaç kullanıcısı bulunmadığı için, bu grup ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Los Angeles-California şehir merkezindeki ücretsiz kliniği kullanan 200 evsiz kişide yapılan bir çalışmada *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.elizabethae*'a karşı antikoru araştırılmıştır. Sırasıyla %3.5, %9.5, %12.5 oranlarında antikor varlığı saptanmıştır (85). Sunulan araştırmada evsiz-sokakta yaşayan kişilerin olmaması nedeniyle veri bulunmamaktadır.

Japonya'daki Nagato Hastanesi'nde 110 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada, Vero hücreleri ile ko-kültüve edilmiş olan ve ko-kültüve edilmiş olmayan antijenler kullanılarak IFAT ile *B.henselae* antikoru araştırılmıştır. Cut-off değeri IgG için 1/32 ve IgM için 1/20 olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada her iki yöntemle hazırlanmış antijenlerin kullanılmasıyla IgM titresinde farklılık gösterilmemiştir. Ancak, ko-kültüvasyona alınmış antijenler ile saptanan IgG titresini (%75.8), ko-kültüvasyona alınmamış olan antijenler ile saptanan IgG titresinden (%48.5) daha yüksek oranda bulunmuştur. Vero hücreleri IgM'e nonspesifik olarak bağlandığı, fakat IgG'ye nonspesifik olarak bağlanmadığı düşünülmüştür. Sonuç olarak KTH'nın serolojik tanısında IgG IFA testi için ko-kültüve edilmiş olan *B.henselae* antijenini,

IFA IgM testi için de ko-kültüve edilmemiş *B.henselae* antijenini tavsiye etmişlerdir (205). Sunulan araştırmada Vero ve HeLa hücreleri ile ko-kültüve edilmiş *B.henselae* antijeni kullanılarak IFA yöntemi ile *B.henselae* seroprevalansı araştırılmıştır. Ancak sadece Vero ve HeLa hücreleri ile ko-kültüve edilmiş antijen kullanılmış olup IgG/A/M antikorları total olarak değerlendirilmiştir.

İspanya’da Pons ve ark. 99’unu kadın ve 119’unu erkeklerin oluşturduğu, 0-91 yaş arasındaki 218 sağlıklı kişide immünofluoresans yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada, 19 kişi (%8.7) *B.henselae* antijenlerine karşı seropozitif olarak saptanmıştır. Bu araştırmada yaş grupları arasında farklılıklar saptanırken, cinsiyet ile ilgili farklılık bulunmamıştır (206). Japonya’da Kikuchi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 48 KTH şüphesi olan hastaların 19’unda (%39.6) *B.henselae*’ya karşı IgG, 4’ü (%8.3) *B.henselae*’ya karşı IgM pozitifliği saptanmıştır. KTH şüphesi olan hastaların kadın cinsiyete sahip olanlarda erkeklere göre daha yüksek oranda *B.henselae* seropozitifliği saptanmıştır (65). McGill ve ark. İsveç’li 1136 açık saha sporcusunda yaptıkları çalışmada *B.henselae* seropozitifliğinin kadın ve erkeklerdeki oranı benzerlik göstermiştir (60). Sunulan araştırmaya katılan 800 gönüllü kan donörünün 771’i (%96.4) erkek, 29’u (%3.6) kadındı. İki cinsiyet arasında *B.henselae* seropozitifliği yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4).

Japonya’da yapılan çalışmada genç yaş grubundakilerde daha yüksek oranda *B.henselae*’ya karşı antikor pozitifliği saptanmıştır (65). Al-Majali ve ark.’nın 482 çocuğun serum örneklerinde immünofluoresans yöntem ile 1/64 dilüsyonda yaptıkları bir çalışmada, 7-10 yaş aralığındaki çocuklardaki *B.henselae* seroprevalansını bu yaş aralığından daha küçük ve daha büyük yaş gruplarına göre yüksek saptanmıştır (59). *B.henselae* seroprevalansının daha çok genç yaşlarda, özellikle de oyun çağındaki çocuklarda yüksek olması ve sunulan çalışmaya katılan kan donörlerinin yaşlarının  $\geq 18$  olması nedeniyle seropozitif olan yaş gruplarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Sunulan araştırmada  $\geq 1/64$  dilüsyonda yapılan değerlendirmede, en yüksek 21-30 yaş grubunda (%43.8) *B.henselae*’ya karşı antikor pozitifliği saptandı (Tablo 5). Bununla beraber, yaş gruplarına göre incelendiğinde gruplar arasında seropozitiflik yönünden fark olmadığı görüldü.

Sunulan araştırmada, öğrencilerde *B.henselae* seroprevalansı diğer meslek gruplarına göre yüksek bulunmuştur (p=0.04). Bunun nedeni, Denizli bölgesine farklı bölgelerden gelen üniversite öğrencilerinin öğrenci yurtlarında toplu olarak yaşaması, muhtemel vektörlerin taşınmasına aracılık edebilecek eşyaların (havlu vb.) ortak kullanımını ve kişisel alışkanlıklar nedeniyle hijyenik durumlardaki farklılıklar olabilir (Tablo 6-7). Ulaşılabilen literatürlerde yurtda kalan öğrenciler ile ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Japonya’da Kikuchi ve ark. yaptıkları ve 129 veteriner öğrencisinin katılmış olduğu bir çalışmada, 14 veteriner öğrencisinde (%10.9) *B.henselae*’ya karşı IgG ve bir tanesinde (%0.8) *B.henselae*’ya karşı IgM antikorları pozitif saptanmıştır (65). Ancak Kikuchi’nin çalışmasında veteriner olmayan öğrenciler ile karşılaştırma yapılmamıştır. Kumasaka ve ark. Japonya’da 233 profesyonel hayvan bakımı ile uğraşan kişide immünperoksidaz yöntemi ile *B.henselae*’ya karşı oluşmuş antikorları saptamak için yaptıkları bir çalışmada  $\geq 1/200$  pozitif değer olarak kabul edilmiş ve bu grupta %15.0 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada profesyonel hayvan bakımı ile uğraşanlar ve özellikle de veteriner asistanı olan genç bayanların erkek çalışanlara göre daha sık *B.henselae* ile infekte olduğunu vurgulamışlardır (63). Ancak sunulan araştırmada 4 veteriner gönüllü kan donörünün hiçbirinde *B.henselae* seropozitifliği saptanmamıştır. Bunun nedeni sunulan araştırmadaki veteriner kan donörlerinin sayısının azlığı olabilir.

Kan donörlerinin özgeçmiş ve yaşam özellikleri değerlendirildiğinde, herhangi bir kronik hastalık varlığı, ameliyat öyküsü, alkol ve sigara öyküsü, ev dışında açık alanlarda spor yapma, ev dışında açık alanlarda en az bir gün kalma öyküsü, ev dışında yaralanma öyküsü ve yurt dışına seyahat öyküsü varlığının *B.henselae* seropozitifliği anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo 8-9). McGill ve ark. yaptığı benzer çalışmada yurtdışı seyahat öyküsü olanlarda *Bartonella* spp. seropozitifliğinde anlamlılık saptanmamıştır (11). McGill ve ark. 1992-1993 yıllarında İsveç’li 1136 açık saha sporcusunda IFAT ile yaptıkları çalışmada *B.henselae* seropozitifliği %3.0 oranında saptanmıştır (60). Schiellerup ve ark. tarafından Danimarka’lı 43 açık alan sporcularında IFAT kullanılarak yapılan çalışmada ise *B.henselae*’ya karşı antikor %2.3 oranında saptanmıştır (203). İsveç’te yapılan çalışma açık alanda spor yapmanın *Bartonella* spp. için risk oluşturduğu ve

bu nedenle de myokardit ve ani kardiyak ölüm nedeni oluşturabildiği öne sürülürken, Danimarka'da yapılan çalışma açık alanda spor yapmanın *Bartonella* spp. seropozitifliği yönünden bir risk oluşturmadığı öne sürülmüştür.

Kuzey Amerika'da [Cimolai](#) ve ark. IFAT kullanarak yaptıkları bir çalışmada, asemptomatik yetişkinlerde %36.8, solunum yolu hastalığı semptomları olan çocuklarda %18.5 oranında *B.henselae* seropozitifliği saptamışlardır (5). Sunulan çalışmada solunum yolu hastalığı olanlar değerlendirme dışı bırakıldığından, bu grup ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Polonya'da 1998-2001 yıllarında yapılmış diğer bir çalışmada, Podsiadly ve ark. tarafından 265 hastada IFAT kullanılarak spesifik *B.henselae* ve *B.quintana* antikorları araştırılmıştır. Sonuç olarak, *B.henselae* spesifik antikorları LAP'ı olan 146 (%57.0) hastada saptanmıştır (56).

İsveç'te 2003-2004 yıllarında Ehrenborg ve ark.'nın 61 kan donörü ve 50 evsiz kişide yaptıkları bir çalışmada, *B.henselae* seropozitifliğini sırasıyla %1.6 ve %8.6 oranlarında saptanmıştır (207).

Chmielewski ve ark. 2006 yılında Polonya'da, 120 kişinin serum örneklerinde IFAT ile yaptıkları bir çalışmada 29 evsiz alkolik, 20 veteriner, 15 kedi sahibi, 6 intravenöz ilaç kullanıcısında *Bartonella*'ya karşı antikor titresi ve kanda *Bartonella* spp. varlığı araştırılmıştır. Ek olarak 50 kan donörü sağlıklı grubu oluşturması yönünden test edilmiştir. Alkoliklerin 14 tanesinde (%48.3) spesifik *B.henselae*'ya karşı IgG pozitif saptanmıştır. Hiçbir intravenöz ilaç kullanıcısında antikor saptanmamıştır. Hayvan bakımıyla uğraşan 20 kişinin 9'unda (%45.0), kedi sahiplerinin 15'inin 8'inde (%53.3) ve kan donörlerinin 50'sinin 12'si (%24) *B.henselae* seropozitif saptanmıştır (58). Sunulan çalışmada, kedi sahibi olan 71 kişiden 3'ünde (%6.3) *B.henselae* seropozitifliği saptanmıştır. Sunulan çalışmada kedi sahibi olanlarda *B.henselae* seroprevalansının düşük olması; *B.henselae* antikor kinetiğinin tam olarak bilinmemesi, kedilerin genelde ev içinde beslenmesi ve söz konusu mikroorganizmanın kedi pireleri yoluyla kedilerden insanlara aktarılabilmesi, evde beslenen kedilerin sokak kedilerine göre daha az sıklıkta kedi pireleriyle temas

etmesi ve *B.henselae* için doğada birçok taşıyıcı vektör ve rezervuarın olması ile açıklanabilir.

Basiller anjiyomatoz her yaşta görülebilmektedir. Genellikle HIV ile infekte kişilerde görülen bu hastalık; kronik lenfositik lösemi, herhangi bir neden ile kemoterapi veya sistemik steroid kullanımı gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda ve nadiren immünitesi normal olan kişilerde de görülebilmektedir (19, 52, 127). LAP, santral sinir sistemi bozuklukları (ensefelopati, hemipleji, epilepsi ve subkortikal frontopariyetal lezyonlar), basiller anjiyomatoz, basiller peliyoz, ateş, adenit, endokardit, hepatosplenik tutulum, kutanöz vaskülit ve osteomyelit oluşturabilir (103-105). Hastalık tedavi edilmediği durumda komplikasyonları nedeniyle fatal olmaktadır (106).

Türkiye’de bartonelloz enfeksiyonu sıklıkla basiller anjiyomatoz olarak rapor edilmiştir (47, 53, 54). Ulaşılabilen literatürlerde ülkemizde basiller anjiyomatozun toplumdaki dağılımı hakkında bilgi bulunamamıştır.

*B.henselae* Houston ve Marseille kökenlerinin seroprevalansını ve hastalıklar ile ilişkisini araştıran çalışmalar da aynı kökenlere karşı seroprevalanslarda farklılıklar olduğunu göstermiştir. McGill ve ark.’nın yaptıkları çalışmada 498 kan donörünün %2.0’i *B.henselae* Marseille kökenine karşı seropozitif iken, %1.2’si *B.henselae* Houston-1 kökenine karşı seropozitif olarak saptamışlardır (11). Avrupa’daki KTH ve endokarditi olan hastalardan *B.henselae*’nin Marseille kökeni izole edilmiş ve bu hastalıklar ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (23). Bu nedenle McGill ve ark. İskandinavya’nın da içinde olduğu Avrupa bölgesinde Marseille kökeninin daha yaygın olduğunu öne sürmüşlerdir. Buna karşılık Chomel ve ark. insanlardaki KTH’nin en sık nedeni ve insanlar için daha virulan tipin *B.henselae* Houston-1 kökeni olduğunu, Marseille kökeninin ise kedilerde daha yaygın olduğunu öne sürmüşlerdir (8). Ülkemizde *B.henselae* ile ilgili sürdürülen araştırmalar bulunmaktadır ancak şu ana kadar rapor edilmemiştir. *B.henselae* Houston-1 kökenin insanlardaki virulansının Marseille kökenine göre daha fazla olması nedeniyle araştırmamızda *B.henselae* Houston-1 kökeni kullanılmıştır.

Evde hayvan besleme öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında 5 yıl içinde kedi, köpek, tavşan, muhabbet kuşu, güvercin besleme öyküsü olanlarda sırasıyla %6.3, %16.7, %0.0, %2.1, %2.1 oranlarında pozitif iken; 5 yıldan önce ise sırasıyla %4.2, %8.3, %4.2, %8.3, %0.0 oranlarında pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca akvaryum balığı besleyenlerde %4.2 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Pozitif değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 10-11). Ulaşılabilen literatürlerde muhabbet kuşu, güvercin ve akvaryum balığı besleyenler ile ilgili *B.henselae* seropozitifliği ile ilgili herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Ulaşılan literatürlerde balık besleyenler ile ilgili bartonelloz yönünden herhangi bir veriye rastlanmamıştır Bununla birlikte, 2005 yılında Carolina’da 2 yunus balığının kanından PCR yöntemiyle *B.henselae* izole edilmiştir (208). Ayrıca deniz kaplumbağasından da *Bartonella* spp. PCR yöntemiyle izole edilmiştir (209).

Şili’de 2005 yılında [Ferrés](#) ve ark. 181’i çocuk ve adolesan, 107’si profesyonel olarak kedi bakımında görevli olan teknik personelde IFAT kullanarak yaptıkları bir çalışmada, çocukların 24 tanesi (%13.3) ve mesleki olarak risk taşıyanların da 11 tanesi (%10.3) 1/64 dilüsyonda *B.henselae* seropozitif olarak saptanmıştır (55).

Sunulan çalışmada evcil hayvan tarafından ısırılma ve tırmalanma öyküsüne göre değerlendirildiğinde de kedi, köpek ve tavşan tarafından yaralanma öyküsü bulunanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 12-13). McGill ve ark. yaptıkları bir çalışmada, hayvanlar tarafından ısırılma öyküsünün *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir fark oluşturmadığını öne sürmüşlerdir.

Al-Majali ve ark.’nın immünofluoresans yöntem ile yaptıkları bir çalışmada, kedi sahibi olma, kedi tarafından ısırılma veya tırmalanma öyküsünün *B.henselae*’ya karşı oluşan spesifik IgG ile ilişkisi saptanmıştır (59).

Sunulan araştırmada yabani hayvan teması öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında, temas öyküsü olanlar ile temas öyküsü olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 14-15). Ancak McGill ve ark. kan donörlerinde yapmış oldukları bir çalışmada kedi ile temasın köpek, hamster ve inek ile temasa



göre seropozitifliğinin anlamlı olduğunu saptamışlardır (11). Bu farklılığın nedeni *B.henselae* antikör kinetiğinin farklılığı ya da ülkemizde hayvan ile temasın en sık olduğu yaşları oyun çağındaki çocukların oluşturmasıdır.

Sunulan araştırmanın verileri yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsüne göre değerlendirildiğinde; kırkayak sokması, arı sokması, fare ısırması, akrep sokması ve köpek ısırması öyküsü olanlarda *B.henselae* Houston-1 kökenine karşı antikör seropozitifliğinin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 16-17). McGill ve ark. yaptıkları benzer çalışmada da hayvanlar tarafından ısırılma/tırmalanmanın seropozitiflik yönünden anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır (11).

Sunulan çalışmada yakarca, pire, kene ve bit gibi artropodlar ile temas öyküsü sorgulandı. Kene sokması öyküsü olanlarda seropozitifliğin anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır ( $p=0.03$ ) (Tablo 18-19). [Breitschwerdt](#) ve ark. 2004-2005 yıllarında ön zenginleştirme kültürü ile birlikte PCR yöntemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, sık artropod ve hayvan teması olan immünesi sağlam 14 kişinin kanındaki *B.henselae* ve *B.vinsonii* subsp. *berkhoffii* türlerini saptamışlardır (210). Bu çalışmalar, artropod teması öyküsünün *B.henselae* için de risk oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Sunulan çalışmada yakın çevresinde vektör kaynağı olabilecek sulak alan bulunma öyküsüne göre yapılan değerlendirmede sulak alan varlığının bartonelloz yönünden anlamlı fark oluşturmadığı saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 20-21).

Epidemiyolojik ve demografik veri analizinin yapılması sonucu kişilerin açık havada çalışmış olmaları, kedi ile temas öyküsüne sahip olmaları, fare avcılığı yapmaları, en az bir hafta kırsal alan-dağda kalmaları ve Doğu Avrupa Ülkeleri'ne seyahat öyküsü olanlarda *B.elizabethae*'e karşı artmış immün reaktiviteyi ortaya çıkarmıştır (11).

Kan donörlerinin yaşam özellikleri, bahçede çalışma, çiftçilik, tarım, hayvancılık ve avcılık öyküleri değerlendirildi. Ev dışında-bahçede tavşan

besleyiciği yapanların bartonelloz yönünden anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 22-23). Evde beslenen tavşanların dış ortandan uzak olmaları, ev dışında beslenen tavşanların ise dış ortamdaki hayvanlar ve vektörler ile teması *Bartonella* türleri ile karşılaşma riskini arttırmaktadır. Bu nedenle dış ortamda beslenen tavşanlar *Bartonella* spp. ile kolaylıkla infekte olup, rezervuar olabilirler. Ayrıca dış ortamda beslenen tavşanlar üstlerinde vektörleri barındırabilir, direkt temas ile *Bartonella* spp.'yi vektörler aracılığıyla insanlara bulaştırılabileceği düşünüldü.

Sunulan çalışmada, yabani hayvan avcılığı yapanlar değerlendirildiğinde *B.henselae* seropozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 22-23). İsveç'te 2005 yılında McGill ve ark.'nın kan donörlerinde yaptıkları benzer çalışmada, yabani fare ve yabani tavşan avcılığı yapan kişilerde *B.henselae* antikor pozitifliği yönünden anlamlı farklılık görülmemesine karşın, *B.elizabethae*'ya karşı antikor pozitifliğinin anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır.

Sunulan araştırmada Denizli bölgesinde yılda en az bir kez yabani hayvanların yaşadığı ortamlarda bulunanlarda ve dış ortamda çalışanlarda seropozitiflik yönünden anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşın, McGill ve ark.'nın yaptığı çalışmada, her hafta yabani hayvanların yaşadığı ortamda bulunanlarda ve dış ortamda çalışanlarda *Bartonella* spp. antikor seropozitifliği istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Aynı çalışmada hayvancılık yapanlarda *Bartonella* spp. seropozitifliğinin anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır (11). Bu çalışma sonucuna göre, yabani hayvanların *Bartonella* türleri yönünden rezervuar olabileceği ve bu hayvanlardan direkt olarak veya vektörler aracılığıyla insanlara *Bartonella* türlerinin bulaşabileceği, dış ortamda çalışmanın bartonelloz yönünden risk oluşturabileceği öne sürülmüş olsa da sunulan çalışmada bu çalışmayı destekleyici pozitiflik elde edilmemiştir. Bunun nedeni, sunulan araştırmaya alınan kan donörlerinin yabani hayvanlar ile temasının sık olmaması ve yabani hayvanların bulunduğu yerde sık olarak bulunmamaları, dış ortamda çalışanların sayısının az olması olabilir.

Sunulan çalışma sonucunda Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi'ne başvuran kan donörlerinde *B.henselae* seroprevalansı %6.0 oranında saptanmıştır. Keneler

tarafından sokulmuş kişiler, bahçede tavşan besleyenler ve öğrenci yurtlarında kalan öğrencilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. *B.henselae*'nin keneler tarafından taşınabildiği ve yabani tavşanlar ile teması olan kişilerde seropozitifliğin olduğunu belirten literatürler olması ile birlikte, öğrenci yurtlarında kalan öğrencilerde *B.henselae* seroprevalansı ile ilgili herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Ülkemizde *B.henselae*'nin insanlardaki seroprevalansı ile ilgili yayınlanmış herhangi bir verinin olmaması, sözü geçen bakterinin pek çok hastalık ile klinik olarak benzeyen zoonoz kökenli hastalık oluşturabilmesi, vektörler ile taşınabilmesi ve ülkemizin vektörler için uygun iklim koşullarına sahip olması nedeniyle, ülkemiz için risk faktörlerinin belirlenmesi için *B.henselae* seroprevalansı ile ilgili elde edilen verilerin daha fazla sayıda yapılacak olan araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

## SONUÇLAR

- Sunulan araştırmada; Ağustos 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi'ne başvuran 800 kan donörünün serum örnekleri IFA yöntemiyle çalışmaya alındı. IFA yöntemi ile  $\geq 1/64$  dilüsyonda pozitif saptanan serum örnekleri seropozitif olarak değerlendirildi.
- Serum örneklerinde; 1/32 dilüsyonda %10.8, 1/64 dilüsyonda %5.0, 1/128 dilüsyonda %0.5, 1/256 dilüsyonda %0.3, 1/512 dilüsyonda %0.1 ve 1/1024 dilüsyonda %0.1 oranında seropozitiflik saptandı.
- Araştırmaya katılan kan donörlerinin demografik verileri, yaşam özelliklerini içeren veriler seropozitiflik yönünden değerlendirildi.
- $\geq 1/64$  dilüsyondaki IFA sonucuna göre; yurttan kalan öğrencilerde, kene tarafından sokulmuş kişilerde ve ev dışında-bahçede tavşan besleyenlerde seropozitifliğin anlamlı fark oluşturduğu saptandı ( $p < 0.05$ ).
- $\geq 1/64$  dilüsyondaki IFA sonucuna göre yaş ve cinsiyet farklılığı; herhangi bir kronik hastalık varlığı; ameliyat geçirme öyküsü; devamlı ilaç kullanma öyküsü; alkol ve sigara kullanımı öyküsü; ev dışında açık alanlarda spor yapma ve/veya yaralanma öyküsü; açık alanlarda en az bir gün geçirme öyküsü; yurtdışına seyahat öyküsü; evde kedi, köpek, tavşan, muhabbet kuşu, balık, güvercin besleme öyküsü; evcil hayvanlar (kedi, köpek, tavşan) tarafından yaralanma öyküsü; yabani hayvanlar ile temas öyküsü; yabani hayvanlar (kırkayak, arı, fare, akrep, köpek) tarafından yaralanma öyküsü; yakarca, pire, saç ve vücut bitine maruziyet; yakın yerde vektör kaynağı olabilecek sulak alan varlığı; bahçede ya da tarlada çalışma, çiftçilik ve tarım öyküsü ve avcılık öyküsünün varlığında seropozitifliğin anlamlı fark oluşturmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).
- $\geq 1/64$  dilüsyondaki IFA sonucuna göre kasap, ev hanımı, sağlık personeli, veteriner, deri işçisi, bahçıvan, mermer işçisi, tavuk sektöründe çalışanlar, mezbaha çalışanları, dalgıç, askerler; herhangi bir neden ile sürekli ilaç kullananlar; pasif

sigara içiciliği; ev dışında nadiren spor yapanlar; orman ve bahçe gibi yerlerde yaralananlar, ev dışında yılda en az bir gün kalma öyküsü olanların bir kısmı; yurt dışına seyahat öyküsü olanların bir kısmı; evde tavşan, kuş, tavuk, hamster, ördek, keklik, papağan, kanarya, su kaplumbağası, kurt köpeği, bukalemun, kertenkele, semender, yılan, iguana, fare besleme öyküsü; at, arı, sıçan, dağ keçisi, yılan, sokak kedisi, sincap, çiyen, tahtakurusu tarafından yaralanma öyküsü; kasık biti, saç biti ve uyuz hastalığına maruziyet öyküsü; ev dışında kaz, ördek, katır, tilki besleme ve arıcılık yapma öyküsü; sincap, kurt, çakal, karaca, güvercin, yılan, dağ keçisi, geyik avcılığı öyküsü varlığında seropozitiflik saptanmadı.

Sonuç olarak; literatürlerde birkaç vaka bildirilmiş olmasına rağmen, sağlıklı kişilerdeki bartonelloz seroprevalansı Türkiye’de henüz bilinmemektedir. Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi’ne gelen gönüllü kan donörlerinde *B.henselae* (Houston-1) seroprevalansı %6.0 oranında saptandı. Dolayısıyla bu araştırma sağlık çalışanlarının bartonelloz hakkındaki bilgisinin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sağlıklı görünen kan donörlerinin bartonelloz risk faktörleri yönünden de değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

## ÖZET

Sunulan çalışmada, bölgemizde Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü sağlıklı kan donörlerinden serum örnekleri alındı. Toplam olarak 800 sağlıklı kan donörünün serum örnekleri çalışma kapsamına alındı ve immünofluoresans antikor yöntemi ile *B.henselae* Houston-1 kökenine karşı antikor varlığı test edildi. *B.henselae* (Houston-1) seroprevalansı %6.0 oranında saptandı. Gönüllü kan donörlerinin 1/32 dilüsyonda 86 (%10.8)'nda, 1/64 dilüsyonda 40 (%5.0)'nda, 1/128 dilüsyonda 4 (%0.5)'nde, 1/256 dilüsyonda 2 (%0.3)'nde, 1/512 dilüsyonda 1 (%0.1)'nde, 1/1024 dilüsyonda 1 (%0.1)'nde *B.henselae* (Houston-1) seropozitifliği saptandı.

Epidemiyolojik ve demografik verilerin istatistiksel analizi, kene tarafından sokulan, ev dışında-bahçede tavşan besleyen ve öğrenci yurtlarında kalan sağlıklı kan donörlerinde yüksek oranda *B.henselae* (Houston-1) seropozitifliğini ortaya koydu ( $p<0.05$ ).

Kan donörlerinin demografik ve yaşam özellikleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Cinsiyet, yaş, kronik hastalık varlığı, ameliyat öyküsü, alkol ve sigara öyküsü, ev dışında açık alanlarda spor yapma, ev dışında açık alanlarda en az bir gün kalma öyküsü, ev dışında yaralanma öyküsü ve yurt dışına seyahat öyküsü, evcil hayvan besleme ve ısırılma ve tırmalanma öyküsü, yabani hayvan temas öyküsü, yabani hayvan tarafından yaralanma öyküsü, artropodlar ile temas öyküsü, sulak alan bulunma özelliği, bahçe, tarım ve çiftçilik ile uğraşma, hayvancılık, avcılık öyküsüne göre veriler analiz edildi. Seropozitif sonuçlar değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Literatürlerde birkaç vaka bildirilmiş olmasına rağmen, sağlıklı kişilerdeki bartonelloz seroprevalansı Türkiye'de henüz bilinmemektedir. Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi'ne gelen gönüllü kan donörlerinde *B.henselae* (Houston-1) seroprevalansı %6.0 oranında saptandı. Dolayısıyla bu araştırma sağlık çalışanlarının bartonelloz hakkındaki bilgisinin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sağlıklı görünen kan donörlerinin bartonelloz risk faktörleri yönünden de değerlendirilmesinin gerekli olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: *Bartonella henselae*, zoonoz, seroepidemioloji, immünofluoresans, gönüllü kan donrleri

## SUMMARY

In this study, serum samples were collected from voluntary healthy blood donors at Pamukkale University Blood Centre. In total, 800 serum samples were received and tested by immunofluorescence assay for *B.henselae* (Houston-1) antibodies. Seroprevalence of *B.henselae* (Houston-1) was found at 6.0% in this study. 86 (10.8%) of voluntary blood donors were seropositive at 1/32 dilution, 40 (5.0%) were seropositive at 1/64 dilution, 4 (0.5) were seropositive at 1/128 dilution, 2 (0.3%) were seropositive at 1/256 dilution, 1 (0.1%) were seropositive at 1/512 dilution, 1 (0.1%) were seropositive at 1/1024 dilution.

Statistical analyses of epidemiological and demographical data revealed an increased rate of *B.henselae* (Houston-1) seropositivity in blood donors dealing rabbits, living in student hostels, to be exposed to tick bites ( $p<0.05$ ).

The demographic information and living properties of voluntary blood donors were recorded. Data were analyzed for sex, age, having chronic diseases, previous operation, smoking, drinking alcohol, doing sports or sleeping or being injured outside, being out in the wild a minimum of once a year, contact or being injured by wild and domestic animals, having arthropod contact, working outdoors, being a farmer, animal breeding, hunting, being close to watery places, traveling to abroad. No significant difference was found for the seropositive results in this study.

Although several cases have been reported in literatures, bartonellosis seroprevalence is still not known in healthy peoples in Turkey. The seroprevalence of *B.henselae* (Houston-1) was 6.0% in the voluntary blood donors who attended to Pamukkale University Blood Centre. Consequently, this study makes us to think that the health care workers should improve their knowledge about bartonellosis.

We conclude that it is required to question about *B.henselae* risk factors in the voluntary blood donors in our region.



Keywords: *Bartonella henselae*, zoonosis, seroepidemiology, Immunofluorescence, voluntary blood donors.

## KAYNAKLAR

1. 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 kitabında, 14. Baskı. McGraw-Hill 1998; 983-6.
2. Numazaki K. Prevalence of *Bartonella* infection among patients with fever. African Journal of Biotechnology 2003; 10: 390-1.
3. Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 203-19.
4. English CK, Wear DJ, Margileth AM, et al. Cat-scratch disease isolation and culture of the bacterial agent. JAMA 1988; 259: 1347-52.
5. Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: Carriership, reservoir potential, pathogenicity and zoonotic potential for human infection. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 428-38.
6. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, et al. *Rochalimaea henselae* sp. nov. a cause of septicemia, bacillary angiomatosis and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30: 275-80.
7. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE, et al. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R.henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1992; 30: 265-74.
8. Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, et al. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. Emerg Infect Dis 2006; 12: 389-94.

9. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 1994; 271: 531-5.
10. Dower JS, Johnson RA: Mucocutaneous manifestations of HIV disease. Mochella SL, Hurley HJ (eds). Dermatology kitabında, 3. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company 1992; 315-54.
11. McGill S, Wesslén L, Hjelm E, et al. *Bartonella* spp. Seroprevalence in healthy Swedish blood donors. Scand J Infect Dis 2005; 37: 723-30.
12. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. Clin Infect Dis 1999; 29: 888-911.
13. Ristic M, Kreier JP. Family II. *Bartonellaceae* Gieszczykiewicz 1939, 25<sup>AL</sup>. In: Krieg NR, Holt JG, eds. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1. Baltimore: Williams&Wilkins, 1984: 717-9.
14. Weiss E, Moulder JW. Genus II. *Rochalimaea* (Macchiavello 1947) Krieg 1961. 162<sup>AL</sup>. In: Krieg NR, Holt JG, eds. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1. Baltimore: Williams&Wilkins, 1984: 698-701.
15. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, et al. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. Isolated from a patient with endocarditis. J Clin Microbiol 1993; 31: 872-81.
16. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al. A newly recognised fastidious gram negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 1990; 323: 1587-93.
17. Slater LN, Welch DF, Min KW. *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. Arch Intern Med. 1992; 152: 602-6.

18. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, et al. 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*. Int J Syst Bacteriol 1993; 43: 777-86.
19. Miscellaneous Fastidious Gram-Negative Bacilli. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology kitabında, 6. baskı. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, A Wolters Kuwer Company. 2006; 497-510.
20. Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, et al. 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. Int J Syst Bacteriol 1995; 45: 1-8.
21. O'connor SP, Dorsch M, Steigerwalt AG, et al. 16 S rRNA sequences of *Bartonella bacilliformis* and cat-scratch disease bacillus reveal phylogenetic relationships with the  $\alpha$ -2 subgroup of the class Proteobacteria. J Clin Microbiol 1991; 29: 2144-50.
22. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 8-18.
23. Drancourt M, Birtles R, Chaumentin G, et al. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. Lancet 1996; 347: 441-3.
24. Bergmans AM, Schellekens JF, van Embden JD, Schouls LM. Predominance of two *Bartonella henselae* variants among cat-scratch disease patients in the Netherlands. J Clin Microbiol 1996; 34: 254-60.

25. Kordick DL, Hilyard EJ, Hiedfield TL, et al. *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever and lymphadenopathy (cat-scratch disease). J Clin Microbiol 1997; 35: 1813-8.
26. Droz S, Chi B, Horn E, et al. *Bartonella koehlerae* sp. nov., isolated from cats. J Clin Microbiol 1999; 37: 1117-22.
27. Bermond D, Boulouis HJ, Heller R, et al. *Bartonella bovis* Bermond, et al. Sp. nov. and *Bartonella capreoli* sp. nov., isolated from European ruminants. Int J Syst Evol Microbiol 2002; 52: 383-90.
28. Breitschwerdt EB, Sontakke S, Cannedy A, et al. Infection with *Bartonella weissii* and detection of Nanobacterium antigens in a North Carolina beef herd. J Clin Microbiol 2001; 39: 879-82.
29. Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, et al. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. J Clin Microbiol 1995; 33: 154-60.
30. Kordick DL, Swaminathan B, Grene CE, et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* subsp. nov., isolated from dogs; *Bartonella vinsonii* subsp. *vinsonii*; and emended description of *Bartonella vinsonii*. Int J Syst Bacteriol 1996; 46: 704-9.
31. Roux V, Eykyn SJ, Wyllie S, et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* as an agent of afebrile blood culture-negative endocarditis in a human. J Clin Microbiol 2000; 38: 1698-700.
32. Welch DF, Carrol KC, Hofmeister EK, et al. 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. J Clin Microbiol 1999; 37: 2598-601.

33. Houpiikian P, Fournier PE, Raoult D. Phylogenetic position of *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* based on 16 S rRNA and *gltA* gene sequences. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 179-82.
34. Bekir Çelebi. *Bartonella henselae* Enfeksiyonları. Mikrobiyol Bül 2008; 42: 163-75.
35. Gouriet F, Lepidi H, Habib G, et al. From cat-scratch disease to endocarditis, the possible natural history of *Bartonella henselae* infection. BMC Infect Dis 2007; 7: 30.
36. Reynolds MG, Holman RC, Curns AT, et al. Epidemiology of cat-scratch disease hospitalizations among children in United States. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 700-4.
37. Windsor J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. Br J Biomed Sci 2001; 58: 101-10.
38. Sander A, Posselt M, Böhm N, et al. Detection of *B.henselae* DNA by two different PCR assay and determination of the genotypes of strains involved in histologically defined cat-scratch disease. J Clin Microbiol 1999; 37: 993-7.
39. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadlerj L, et al. Cat-scratch disease-Connecticut, 1992-1993. J Infect Dis 1995; 172: 570-3.
40. Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, et al. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (*Acari: Ixodida*) removed from humans, Belluno province, Italy. Emerg Infect Dis 2003; 9: 329-32.
41. Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, et al. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cat in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol 1995; 33: 2445-50.

42. Cabassi CS, Farnetti E, Casali B, et al. Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats in an Italian urban area. *New Microbiol* 2002; 25: 253-7.
43. Guptill G, Wu CC, Hogenesch H, et al. Prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 652-9.
44. Jameson P, Grene C, Regnery R, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis* 1995; 172: 1145-9.
45. Maruyama S, Nakamura Y, Kabeya H, et al. Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae* and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 273-9.
46. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 332: 424-8.
47. Brouqui P, Lascola B, Roux V, et al. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless. *N Engl J Med* 1999; 340: 184-9.
48. Garcia-Garcia JA, Baquerizo R, Vargas J, et al. Prevalence of serum antibodies against *Bartonella ssp.* in a health population from the south area of the Seville province. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 541-4.
49. Tea A, Alexiou-Daniel S, Arvanitidou M, et al. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* in a healthy Greek population. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 554-6.
50. McGill S, Rajs J, Hjelm E, et al. A study on forensic samples of *Bartonella ssp.* antibodies in Swedish intravenous heroin addicts. *APMIS* 2003; 111: 507-13.

51. Loutit JS. *Bartonella* infections: Diverse and Elusive. Hosp Pract (Minneap) 1998; 33: 37-8, 41-4, 49.
52. Karakaş M, Baba M, Memişoğlu HR. Basiller anjiomatozis. Türkderm 2001; 35: 100-2.
53. Aydoğan İ, Parlak AH, Alper M, et al. HIV seronegatif bir olguda gelişen basiller anjiomatozis. Türkderm 2004; 38: 71-4.
54. Turgut M, Alabaz D, Karakaş M, et al. Bacillary angiomatosis in an immunocompetent child with a grafted traumatic wound. J Dermatol 2004; 31: 844-7.
55. Ferrés GM, Abarca VK, Prado DP, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in Chilean children, adolescents and veterinary workers. Rev Med Chil 2006; 134: 863-7.
56. Podsiadły E, Sokołowska E, Tylewska-Wierzbanowska S. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* infections in Poland in 1998-2001. Przegl Epidemiol 2002; 56: 399-407.
57. Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat-scratch disease: response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect 2001; 20: 392-401.
58. Chmielewski T, Podsiadły E, Tylewska-Wierzbanowska S. Presence of *Bartonella* spp. in various human populations. Pol J Microbiol 2007; 56: 33-8.
59. Al-Majali AM, Al-Qudah KM. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* infections in children from Central and Northern Jordan. Saudi Med J 2004; 25: 1664-9.



60. McGill S, Wesslen L, Hjelm E, et al. Serological and epidemiological analysis of the prevalence of *Bartonella* spp. antibodies in Swedish elite orienteers 1992-93. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 423-8.
61. Comer JA, Flynn C, Regnery RL, et al. Antibodies to *Bartonella* species in inner-city intravenous drug users in Baltimore, Md. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2491-5.
62. Yang XR, Liu QY, Cui BY, et al. Using direct enzyme linked immunosorbent assay for the detection of IgG antibody on *Bartonella henselae* among healthy people in Changping, Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2007; 28: 688-91.
63. Kumasaka K, Arashima Y, Yanai M, et al. Survey of veterinary professionals for antibodies to *Bartonella henselae* in Japan. *Rinsho Byori* 2001; 49: 906-10.
64. Maruyama S, Boonmar S, Morita Y, et al. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* among healthy individuals in Thailand. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 635-7.
65. Kikuchi E, Maruyama S, Sakai T, et al. Serological investigation of *Bartonella henselae* infections in clinically cat-scratch disease suspected patients, patients with cardiovascular diseases, and healthy veterinary students in Japan. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 313-6.
66. Masei F, Messina F, Gori L, et al. High prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* among Italian Children without evidence of cat-scratch disease. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 145-8.
67. Alexander B. A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia. *Am Trop Med Hyg* 1995; 52: 354-9.

68. Ellis BA, Rotz LD, Leake JA, et al. An outbreak of acute bartonellosis (Oroya fever) in the Urubamba region of Peru, 1998. *Am Trop Med Hyg* 1999; 61: 344-9.
69. Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol* 1996; 9: 273-92.
70. Roux V, Raoult D. Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 596-9.
71. Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, et al. Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2120-3.
72. Baker JA. A rickettsial infection in Canadian voles. *J Exp Med* 1946; 84: 37-51.
73. Heller R, Riegel P, Hansmann Y, et al. *Bartonella tribocorum* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rats. *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48: 1333-9.
74. Chang C-c, Chomel BB, Kasten RW, et al. *Bartonella* spp. isolated from wild and domestic ruminants in North America. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 306-11.
75. Bermond D, Heller R, Barrat F, et al. *Bartonella birtlesii* sp. nov., isolated from small mammals (*Apodemus* spp.) *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50: 1973-9.
76. Heller R, Kubina M, Mariet P, et al. *Bartonella alsatica* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rabbits. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 283-8.

77. Dehio C, Lanz C, Pohl R, et al. *Bartonella schoenbuchii* sp. nov., isolated from the blood of wild roe deer. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 1557-65.
78. Kosoy M, Morway C, Sheff KW, et al. *Bartonella tamiae* sp. nov., a newly recognized pathogen isolated from three human patients from Thailand. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 772-5.
79. Fournier PE, Taylor C, Rolain JM, et al. *Bartonella australis* sp. nov. from kangaroos, Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1961-2.
80. Bemis DA, Kania SA. Isolation of *Bartonella* sp. from sheep blood. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1565-7.
81. Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SGT, et al. Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2215-22.
82. Chang C-c, Hayashidani H, Pusterla N, et al. Investigation of *Bartonella* infection in ixodid ticks from California. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2001; 25: 229-36.
83. Kosoy MY, Regnery RL, Tzianabos T, et al. Distribution, diversity, an host specificity of *Bartonella* in rodents from the Southeastern United States. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 578-88.
84. Ellis BA, Regnery RL, Beati L, et al. Rats of the genus *Rattus* are reservoir hosts for pathogenic *Bartonella* species: An Old world origin for a New World disease? *J Infect Dis* 1999; 180: 220-4.
85. Smith HM, Reporter R, Rood MP, et al. Prevalence study of antibody to ratborne pathogens and other agents among patients using a free clinic in downtown Los Angeles. *J Infect* 2002; 186: 1673-6.

86. Chang C-c, Yamamoto K, Chomel BB, et al. Seroepidemiology of *Bartonella vinsonii* susp. *berkhoffii* infection in California coyotes, 1994-1998. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 711-5.
87. Chang C-c, Chomel BB, Kasten RW, et al. Coyotes (*Canis latrans*) as the reservoir for a human pathogenic *Bartonella* sp.: Molecular epidemiology of *Bartonella vinsonii* susp. *berkhoffii* infection in coyotes from central coastal California. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4193-200.
88. Glaus T, Greene R, Hofmann-Lehmann C, et al. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2883-5.
89. Childs JE, Rooney JA, Cooper JL, et al. Epidemiologic observation on infection with *Rochalimaea* species among cats living in Baltimore, Md. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 1775-8.
90. Chomel BB, Boulouis HJ, Petersen H, et al. Prevalence of *Bartonella* infection in domestic cats in Denmark. *Vet Res* 2002; 3: 205-13.
91. Hjelm E, McGill S, Blomqvist G. Prevalence of antibodies to *Bartonella henselae*, *Bartonella elizabethae*, and *Bartonella quintana* in Swedish domestic cats. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 192-6.
92. Bergmans AM, de Jong CM, Van Amerongen G, et al. Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in the Netherlands, *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2256-61.
93. Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, et al. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996; 4: 1952-6.

94. Finkelstein JL, Brown TP, O'Reilly KL, et al. Studies on the growth of *Bartonella henselae* in the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 2002; 39: 915-9.
95. Kordick DL, Brown TT, Shin K, et al. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1536-47.
96. Kordick DL, Wilson KH, Sexton DJ, et al. Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3245-51.
97. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, et al. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Ann Intern Med* 1993; 118: 363-5.
98. LaScola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1899-905.
99. Bass JW, Vincent JM, Person D. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis* 1997 Feb; 16: 163-79.
100. Ghez D, Bernard L, Bayou E, et al. *Bartonella henselae* infection mimicking a splenic lymphoma. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 935-6.
101. Kempf VA, Petzold H, Autenrieth IB. Cat-scratch disease due to *Bartonella henselae* infection mimicking parotid malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 732-3.
102. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, et al. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 778-84.

103. Grando D, Sullivan LJ, Flexman JP, et al. *Bartonella henselae* associated with Parinaud's oculoglandular syndrome. Clin Infect Dis 1999; 28: 1156-8.
104. Hulzebos CV, Koetse HA, Kimpen JLL, et al. Vertebral osteomyelitis associated with cat-scratch disease. Clin Infect Dis 1999; 28: 1310-2.
105. Verdon R, Geffray L, Collet T, et al. Vertebral osteomyelitis due to *Bartonella henselae* in adults: a report of 2 cases. Clin Infect Dis 2002; 35: 141-4.
106. Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, et al. Fatal meningitis and encephalitis due to *Bartonella henselae* bacteria. J Forensic Sci 2002; 47: 640-4.
107. Noah DL, Bresee JS, Gorenssek MJ, et al. Cluster of five children with acute encephalopathy associated with cat-scratch disease in south Florida. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 866-9.
108. Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP Jr, et al. Neuroretinitis aseptic meningitis and Lymphadenitis associated with *Bartonella (Rochalimaea) henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency type I. Clin Infect Dis 1995; 21: 352-60.
109. Lombardo J. Cat-scratch neuroretinitis. J Am Optom Assoc 1999; 70: 525-30.
110. Krause R, Wenisch C, Fladerer P, et al. Osteomyelitis of the hip joint associated with systemic cat-scratch disease in an adult. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 781-3.
111. Modi SP, Eppes SC, Klein JD. Cat-scratch disease presenting as multifocal osteomyelitis with thoracic abscess. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1006-7.

112. Margileth AM, Baehren DF. Chest-wall abscess due to cat-scratch disease (CSD) in an adult with antibodies to *Bartonella clarridgeiae*: case report and review of the thoracopulmonary manifestations of CSD. Clin Infect Dis 1998; 27: 353-7.
113. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, et al. Serological response to "*Rochalimaea henselae*" antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet 1992; 339: 1443-5.
114. Anderson B, Kelly C, Threlkel R, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* in cat-scratch disease skin test antigens. J Infect Dis 1993; 168: 1034-6.
115. Anderson B, Sims K, Regnery R, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat-scratch disease patients by PCR. J Clin Microbiol 1994; 32: 942-8.
116. Goral S, Anderson B, Hager C, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA by polymerase chain reaction from suppurative nodes of children with cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 994-7.
117. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat-scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 1993; 329: 8-13.
118. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, et al. Syndrome of *Rochalimaea henselae* suggesting cat-scratch disease. Ann Intern Med 1993; 118: 331-6.
119. Min KW, Reed JA, Welch DF, et al. Morphologically variable bacilli of cat-scratch disease are identified by immunocytochemical labeling with antibodies to *Rochalimaea henselae*. Am J Clin Pathol 1994; 101: 607-10.
120. Bergmans AM, Groothedde JW, Schellekens JF, et al. Etiology of cat-scratch disease comparison of polymerase chain reaction detection of

*Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) and *Afipia felis* DNA with serology and skin tests. J Infect Dis 1995; 171: 916-23.

121. Giladi M, Avidor B, Kletper Y, et al. Cat-scratch disease the rare role of *Afipia felis*. J Clin Microbiol 1998; 36: 2499-502.
122. Slater LN, Pitha JV, Herrera L, et al. *Rochalimaea henselae* infection in acquired immunodeficiency syndrome causing inflammatory disease without angiomatosis or peliosis. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 33-8.
123. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 80-4.
124. Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, et al. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. J Clin Microbiol 2000; 38: 1990-1.
125. Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, et al. *Bartonella (Rochalimaea)* species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. Clin Infect Dis 1995; 20: 1044-7.
126. Brouqui P, Houpiqian P, DuPont HT, et al. Survey of the seroprevalence of *Bartonella quintana* in homeless people. Clin Infect Dis 1996; 23: 756-9.
127. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 80-4.
128. Lucey D, Dolan MJ, Moss CW, et al. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: implication for therapy and new epidemiological associations: Implications for therapy and new epidemiological associations. Clin Infect Dis 1992; 14: 683-8.
129. Hadfield TL, Warren R, Kass M, et al. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. Hum pathol 2001; 24: 1140-1.



130. Holmes AH, Greenough TC, Balady GJ, et al. *Bartonella henselae* endocarditis in an immunocompetent adult. Clin Infect Dis 1995; 21: 1004-7.
131. De La Rosa GR, Barnett BJ, Ericsson CD, et al. Native valve endocarditis due to *Bartonella henselae* in a middle-aged human immunodeficiency virus negative woman. J Clin Microbiol 2001; 39: 3417-9.
132. Endara SA, Roati AA, Alizzi AM, et al. Aortic valve endocarditis caused by *Bartonella henselae*: a rare surgical entity. Heart Surg Forum 2001; 4: 359-60.
133. Klein JL, Nair SK, Harrison TG, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Bartonella henselae*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 202-3.
134. Breitschewerdt EB, Atkins CE, Brown TT, et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and related members of the  $\alpha$ -subdivision of the *Proteobacteria* in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. J Clin Microbiol 1999; 37: 3618-26.
135. Wong R, Tappero J, Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and other *Bartonella* species infections. Semin Cutan Med Surg 1997; 16: 188-99.
136. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997; 337: 1876-83.
137. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, et al. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1983; 80: 714-8.
138. Arvand M, Wendt C, Regnath T, et al. Characterization of *Bartonella henselae* isolated from bacillary angiomatosis lesions in a human

- immunodeficiency virus-infected patient in Germany. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1296-9.
139. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995; 332: 419-23.
140. Cline MS, Cummings OW, Goldman M, et al. Bacillary angiomatosis in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1999; 67: 296-8.
141. Myers SA, Prose NS, Garcia JA, et al. Bacillary angiomatosis in a child undergoing chemotherapy. *J Pediatr* 1992; 121: 574-8.
142. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, et al. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998; 12: 1793-803.
143. Mohle Boetani J, Koehler J, Berger T, et al. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Clinical characteristics in a case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 794-800.
144. Pletterbeng A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV infected patients: an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201: 326-31.
145. Santos R, Cardoso O, Rodrigues P, et al. Bacillary angiomatosis by *Bartonella quintana* in an HIV-infected patient. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 299-301.
146. Schwartz RA, Gallardo MA, Kapila R, et al. Bacillary angiomatosis in an HIV seronegative patient on systemic steroid therapy. *Br J Dermatol* 1996; 135: 982-7.

147. Torok L, Virágh SZ, Borka I, et al. Bacillary angiomatosis in a patient with lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 1994; 130: 665-8.
148. Smith KJ, Skelton HG, Tuur S, et al. Bacillary angiomatosis in an immunocompetent child. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 597-600.
149. Cockerell CJ, LeBoitt PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous, vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 501-12.
150. Steeper TA, Rosenstein H, Weiser J, et al. Bacillary angiomatosis involving the liver, spleen and skin in an AIDS patient with concurrent Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 713-8.
151. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 325: 1625-31.
152. Huh Y, Rose S, Schoen R, et al. Colonic bacillary angiomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 735-7.
153. Husain S, Singh N. Pyomyositis associated with bacillary angiomatosis in a patient with HIV infection. *Infection* 2002; 30: 50-3.
154. Koehler JE, Cederberg L. Intra-abdominal mass associated with gastrointestinal hemorrhage: A new manifestation of bacillary angiomatosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 2011-4.
155. Mulvany NJ, Billson VR. Bacillary angiomatosis of the spleen. *Pathology* 1993; 5: 398-401.
156. Slater LN, Min KW. Polypoid endobronchial lesions: a manifestation of bacillary angiomatosis. *Chest* 1992; 102: 972-4.

157. Tsai PS, DeAngelis DD, Spencer WH, et al. Bacillary angiomatosis of the anterior orbit, eyelid, and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 433-4.
158. LeBoit PE, Berger TG, Egbert EM, et al. Epitheloid hemangioma-like vascular proliferation in AIDS: Manifestation of cat-scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988; 2: 960-3.
159. Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, et al. Visceral bacillary epitheloid angiomatosis: Possible manifestations of disseminated cat-scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. *Am J Med* 1990; 89: 216-22.
160. Garcia FU, Wojta J, Hoover RL. Interactions between live *Bartonella bacilliformis* and endothelial cells. *J Infect Dis* 1992; 165: 1138-41.
161. Dougherty MJ, Spach DH, Larson AM, et al. Evaluation of an extended blood culture protocol to isolate fastidious organisms from patients with AIDS. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2444-7.
162. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowifiski DJ, et al. Detection of *Bartonella (Rochalimaea) quintana* by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1492-6.
163. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al. A newly recognised fastidious Gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1587-93.
164. Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, et al. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res* 2005; 36: 383-410.
165. Schulte B, Linke D, Klumpp S, et al. *Bartonella quintana* variably expressed outer membrane proteins mediate vascular endothelial growth factor secretion but not host cell adherence. *Infect Immun* 2006; 74: 5003-13.

166. Wong MT, Thornton DC, Kennedy RC, et al. A chemically defined liquid medium that supports primary isolation of *Rochalimaea* (*Bartonella*) *henselae* from blood and tissue specimens. J Clin Microbiol 1995; 33: 742-4.
167. Pitassi LH, Magalhães RF, Barjas-Castro ML, et al. *Bartonella henselae* infects human erythrocytes. Ultrastruct Pathol 2007; 31: 369-72.
168. Kordick DL, Breitschwerdt EB. Persistent infection of pets within a household with three *Bartonella* species. Emerg Infect Dis 1998; 4: 325-8.
169. Liang Z, Raoult D. Species-specific monoclonal antibodies for rapid identification of *Bartonella quintana*. Clin Diag Lab Immunol 2000; 7: 21-4.
170. Qian X, Jin L, Hayden RT, et al: Diagnosis of cat-scratch disease with *Bartonella henselae* infection in formalin-fixed paraffin-embedded tissues by two different PCR assays. Diagn Mol Pathol 2005; 14: 146-51.
171. Avidor B, Kletter Y, Abulafia S, et al. Molecular diagnosis of Cat-scratch disease a two-step approach. J Clin Microbiol 1997; 35: 1924-30.
172. Joblet C, Roux V, Drancourt M, et al. Identification of *Bartonella* (*Rochalimaea*) species among fastidious Gram-negative bacteria on the basis of the partial sequence of the citrate-synthase gene. J Clin Microbiol 1995; 33: 1879-83.
173. Marston EI, Summer JW, Regnery RL. Evaluation of intraspecies genetic variation within the 60 kDa heat-shock protein gene (*groEL*) of *Bartonella* species, Int J Syst Bacteriol 1999; 49: 1015-23.
174. Zaiter Z, Liang Z, Raoult D. Genetic classification and differentiation of *Bartonella* species based on comparison of partial *ftsZ* gene sequences. J Clin Microbiol 2002; 40: 3641-7.

175. Welch DF, Hensel DM, Pickett DA, et al. Bacteremia due to *Rochalimaea henselae* in a child: practical identification of isolates in the clinical laboratory. J Clin Microbiol 1993; 31: 2381-6.
176. Matar GM, Swaminathan B, Hunter SB, et al. Polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism analysis of a fragment of the ribosomal operon from *Rochalimaea* species for subtyping. J Clin Microbiol 1993; 31: 1730-4.
177. Norman AF, Regnery R, Jameson P, et al. Differentiation of *Bartonella*-like isolates at the species level by PCR-restriction fragment length polymorphism in the citrate synthase gene. J Clin Microbiol 1995; 33: 1797-803.
178. Birtles RJ, Raoult D. Comparison of partial citrate synthase gene (*gltA*) sequences for phylogenetic analysis of *Bartonella* species. Int J Syst Bacteriol 1996; 46: 891-7.
179. Bereswill S, Hinkelmann S, Kist M, et al. Molecular analysis of riboflavin synthesis genes in *Bartonella henselae* and use of the *ribC* gene for differentiation of *Bartonella* species by PCR. J Clin Microbiol 1999; 37: 3159-66.
180. Handley SA, Regnery RL. Differentiation of pathogenic *Bartonella* species by infrequent restriction site PCR. J Clin Microbiol 2000; 38: 3010-5.
181. Birtles RJ. Differentiation of *Bartonella* species using restriction endonuclease analysis of PCR-amplified 16S rRNA genes. FEMS Microbiol Lett 1995; 129: 261-5.
182. Dauga C, Miras I, Grimont PA. Identification of *Bartonella henselae* and *B. quintana* 16S rDNA sequences by branch-, genus-, and species-specific amplification. J Med Microbiol 1996; 45: 192-9.

183. Maurin M, Roux V, Stein A, et al. Isolation and characterization by immunofluorescence, sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, western blot, restriction fragment length polymorphism-PCR, 16S rRNA gene sequencing, and pulsed-field gel electrophoresis of *Rochalimaea quintana* from a patient with bacillary angiomatosis. J Clin Microbiol 1994; 32: 1166-71.
184. Sander A, Penno S. Semiquantitative species-specific detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* by PCR-enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1999; 37: 3097-101.
185. Matar GM, Koehler JE, Malcolm G, et al. Identification of *Bartonella* species directly in clinical specimens by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of a 16S rRNA gene fragment. J Clin Microbiol 1999; 37: 4045-7.
186. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, et al. Serological response to “*Rochalimaea henselae*” antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet 1992; 339: 1443-5.
187. Maurin M, Rolain JM, Raoult D. Comparison of in-house and commercial slides for detection by immunofluorescence of immunoglobulins G and M against *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana*. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 1004-9.
188. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, et al. Pitfalls and fallacies of cat-scratch disease serology: Evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. J Clin Microbiol 1997; 35: 1931-7.
189. Rolain JM, Gouriet F, Enea M, et al. Detection by immunofluorescence assay of *Bartonella* infection in lymph nodes from patients with cat-scratch disease. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 686-91.

190. Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J, et al. Use of *Bartonella* antigens for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. Arch Intern Med 1995; 155: 1670-6.
191. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, et al. Serodiagnosis of *Bartonella bacilliformis* infection by indirect immunofluorescence antibody assay test development and application in an area of bartonellosis endemicity. J Clin Microbiol 2000; 38: 4269-71.
192. Zbinden R, Michael N, Sekulowski A, et al. Evaluation of commercial slides for detection of immunoglobulin G against *Bartonella henselae* by indirect immunofluorescence. Eur J Clin Microbiol 1997; 16: 648-52.
193. Maurin M, Raoult D. Antimicrobial susceptibility of *Rochalimaea quintana*, *Rochalimaea vinsonii*, and the newly recognised *Rochalimaea henselae*. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 587-94.
194. Maurin M, Gasquet S, Ducco C, et al. MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2387-91.
195. Soraques M, Maurin M, Birtles RJ, et al. In vitro susceptibilities of four *Bartonella bacilliformis* strains to 30 antibiotic compounds. Antimicrob Agents Chemother 1999; 2090-2.
196. Ives TJ, Manzwitsch P, Regnery RL, et al. Invitro susceptibilities of *Bartonella henselae*, *B.quintana*, *B.elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*, *R.conorrii*, *R.akari* and *R.prowazekii* to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 578-82.
197. Ives TJ, Marston EL, Regnery RL, et al. Invitro susceptibilities of *Rickettsia* and *Bartonella* spp. to 14-hydroxy-clarithromycin as determined



- by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 305-10.
198. Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin and doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2448-55.
199. Musso D, Drancourt M, Raoult D. Lack of bactericidal effect of antibiotics except aminoglycosides on *Bartonella (Rochalimaea) henselae*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 101-8.
200. Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antimicrobial susceptibility of *Bartonella henselae* using Etest methodology. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 761-3.
201. Comer JA, Diaz T, Vlahov D, et al. Evidence of rodent-associated *Bartonella* and *Rickettsia* infections among intravenous drug users from central and east Harlem, New York City. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 855-60.
202. McGill S, Hjelm E, Rajs J, et al. *Bartonella* spp. antibodies in forensic samples from Swedish heroin addicts. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 409-13.
203. Schiellerup P, Dyhr T, Rolain JM, et al. Low seroprevalence of *Bartonella* species in danish elite orienteers. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 604-6.
204. Ayoub EM, McBride J, Schmiederer M, et al. Role of *Bartonella henselae* in the etiology of Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 28-31.
205. Tsuneoka H, Fujii R, Yamamoto K, et al. Determination of anti-*Bartonella henselae* antibody by indirect fluorescence antibody test-comparison of two types of antigen: non-cocultivated *B.henselae* and cocultivated *B.henselae* with Vero cells. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 801-7.

206. Pons I, Sanfeliu I, Cardenosa N, et al. Serological evidence of *Bartonella henselae* infection in healthy people in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2008; 25:1-5.
207. Ehrenborg C, Byström R, Hjelm E, et al. High *Bartonella* spp. seroprevalence in a Swedish homeless population but no evidence of trench fever. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 208-15.
208. Maggi RG, Harms CA, Hohn AA, et al. *Bartonella henselae* in porpoise blood. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1894-8.
209. Valentine KH, Harms CA, Cadenas MB, et al. *Bartonella* DNA in loggerhead sea turtles. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 949-50.
210. Breitschwerdt EB, Maggi RG, Duncan AW, et al. *Bartonella* species in blood of immunocompetent persons with animal and arthropod contact. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 938-41.

## **EKLER**

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIBBİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

SAYI :2006/048  
KONU :Çalışma Başvurusu

27.06.2006


**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**İLGİ:** 29.05.2006 tarih ve 2267 sayılı dilekçe.

Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Çağrı ERGİN'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Denizli Bölgesinde Kan Donörlerinde Bartonelloz Seroprevalansının Araştırılması ." konulu projesi görüşülmüş olup;

Çalışmanın yapılmasında **TIBBİ ETİK AÇISINDAN SAKINCA OLMADIĞINA** , altı ayda bir çalışma hakkında Kurula bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi arz ederim.

  
**Doç. Dr. Kemalettin ACAR**  
Başkan V.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### **Araştırmanın Adı: Denizli Bölgesinde Kan Donörlerinde Bartonelloz Seroprevalansının Araştırılması**

Araştırmanın Konusu: *Bartonelloz*, *Bartonella* cinsi bakterilerin neden olduğu, anjiyomatöz deri lezyonlarıyla karakterize, sistemik tutulumun da eşlik edebildiği, sıklıkla immünitesi bozulan kişilerde görülmesine karşın immünitesi sağlam kişilerde de görülebilen zoonotik bir hastalıktır. Hastalık, tedavi edilmediği durumda komplikasyonları nedeniyle ölümcül olabilir. İnsan sağlığını ilgilendiren 3 önemli tür; *B.quintana*, *B.henselae* ve *B.bacilliformis*'tir. Kronik alkolizm, damar içi ilaç kullanımı, düşük sosyo-ekonomik durum, vücut ve saç bitine maruz kalma, kedi sahibi olma, kedi ısırığı ve kedi tırmalmasına maruz kalma, kronik lenfositik lösemi hastalığı, sitotoksik kemoterapi ve transplantasyon öyküsü, evsiz-sokakta yaşamın bartonelloz yönünden risk grubu oluşturduğu bildirilmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Etik Kurul'dan onay almış bu araştırmanın amacı, bartonellozun kan yoluyla aktarılabilen bir hastalık olması nedeniyle, Denizli bölgesinde gönüllü kan vericilerinde bartonelloz seroprevalansının araştırılmasıdır.

Araştırmaya dahil olmayı kabul ederseniz, sizinle bir anket çalışması yapılacak ve verdiğiniz kan örneği ek ücret ödmeden çeşitli testler yönünden araştırılıp bilimsel kayıtlar tutulacaktır. Bu bilimsel kayıtlar bilimsel bir araştırma amacıyla kullanılacak ve kimliğiniz asla belli olmayacaktır. İsteğiniz durumunda test sonuçları size de bildirilecektir.

### **Araştırmanın Yürütücüleri:**

Araştırma Ekibi (Adı, Soyadı, Ünvanı)

a) Mikrobiyoloji Anabilimdalı-Sorumlu Yürütücü/Danışman: Doç.Dr. Çağrı Ergin

b) Mikrobiyoloji Anabilimdalı-Araştırmacı/Uygulayıcı : Araş.Gör.Dr. Cansev Yılmaz

c) Diğer araştırmacılar (Danışman) : Prof.Dr. İlknur Kaleli

Yukarıda, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın söz konusu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum. Elde edilen sağlık verilerimin bu araştırma için kullanılmasına onay veriyorum.

### **Gönüllünün**

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin**

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

### **Açıklamayı yapan araştırmacının**

Adı Soyadı : Araş.Gör.Dr. Cansev Yılmaz

İmzası :

### **Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin**

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Denizli Bölgesinde Kan Donörlerinde Bartonelloz Seroprevalansı Çalışma Protokolü**

Ağustos 2006-Eylül 2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PÜTF) Kan Bankası ve Kızılay Kan Merkezi'ne ardı sıra başvuracak gönüllü 1000 kan donörü çalışmaya dahil edilecektir. Bireylerin demografik verilerini ve bartonelloz için risk faktörlerini sorgulayan anket formunda elde edilecek bilgiler (yaş, cinsiyet, evde hayvan beslenmesi vb.) ile çalışma grubunun alt grupları oluşturulacaktır. Donörlerden alınan serum örneklerinde anti-*Bartonella* Ig G,A,M antikorları immunfluoresans yöntemi ile bakılacaktır.

**Formdaki sorulara vereceğiniz yanıtlar araştırmanın sonucunu etkileyebileceğinden, formu doğru ve anlaşılır açıklamalar kullanarak doldurmanız önemlidir. Göstereceğiniz hassasiyetten dolayı teşekkür ederiz.**

# Denizli Bölgesinde Kan Donörlerinde Bartonelloz Seroprevalansı

## Çalışma Protokolü

T.C. Kimlik No:	Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
Adı-Soyadı:	Mesleği:
Anne-Baba Adı:	Ev Adresi:
Doğum Tarihi:	
Doğum Yeri:	İş Adresi:
Ev/İş Telefon No:	
Cep Tel No:	

	<b>Lütfen sizden öğrenilmek istenenleri doğru olarak yanıtlayınız.</b>	<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>	<b>Cevabınız 'Evet' ise sizin için uygun olan seçeneği işaretleyiniz.</b>
1.	Bildiğiniz bir hastalığınız var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Şeker hastalığı <input type="checkbox"/> Kalp hastalığı <input type="checkbox"/> Kanser <input type="checkbox"/> Diğer:.....
2.	Hiç ameliyat geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mide <input type="checkbox"/> Karaciğer <input type="checkbox"/> Kalp <input type="checkbox"/> Böbrek <input type="checkbox"/> Diğer:.....
3.	Devamlı kullandığınız bir ilaç var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> İlacın adı:..... .....
4.	5 yıl içinde <b>evde</b> hayvan beslediniz mi/besliyor musunuz? (Cevabınız evet ise, hangi hayvanları beslediniz/besliyorsunuz?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kedi <input type="checkbox"/> Köpek <input type="checkbox"/> Tavşan <input type="checkbox"/> Fare <input type="checkbox"/> Diğer:.....
5.	<b>Evcil hayvanlar</b> sizi ısırды veya tırmaladı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kedi <input type="checkbox"/> Köpek <input type="checkbox"/> Tavşan <input type="checkbox"/> Diğer:.....
6.	5 yıl içinde <b>yabani hayvanlar ile temasınız</b> oldu mu? (Kedi, köpek, çakal, aslan, geyik vb.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> El ile temas <input type="checkbox"/> Diğer:.....
7.	5 yıl içinde <b>yabani hayvanlar</b> sizi hiç ısırды veya tırmaladı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sıçan <input type="checkbox"/> Fare <input type="checkbox"/> Köpek <input type="checkbox"/> Diğer:.....
8.	Yaşadığınız yerin yakınında <b>sulak alanlar</b> var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Deniz <input type="checkbox"/> Göl <input type="checkbox"/> Çay <input type="checkbox"/> Baraj <input type="checkbox"/> Diğer:.....
9.	Sizi hiç <b>yakarca</b> (kum sinekleri, küpdüşen, tatarcık) ısırды mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....ay önce ısırды.
10.	Sizi hiç <b>pire</b> ısırды mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....ay önce ısırды.
11.	Sizi hiç <b>kene</b> ısırды mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....ay önce ısırды.
12.	Saçlarınızda ya da vücudunuzda <b>bitlenme</b> oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Saç <input type="checkbox"/> Kasık <input type="checkbox"/> Diğer:.....
13.	Hiç <b>uyuz hastalığı</b> geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....ay önce geçirdim. <input type="checkbox"/> .....geçiriyorum.

		Hayır	Evet	<b>Cevabınız 'Evet' ise uygun olan seçeneği işaretleyiniz.</b>
14.	A-Alkol kullandınız mı/kullanıyor musunuz?  B-Hangi sıklıkta kullanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce kullandım. <input type="checkbox"/> .....kullanıyorum. <input type="checkbox"/> .....mL/gün <input type="checkbox"/> .....mL/hafta <input type="checkbox"/> .....mL/ay <input type="checkbox"/> Diğer:.....
15.	A-Sigara kullandınız mı/kullanıyor musunuz?  B-Hangi sıklıkta kullanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce kullandım. <input type="checkbox"/> .....kullanıyorum. <input type="checkbox"/> .....tane/gün <input type="checkbox"/> .....paket/gün <input type="checkbox"/> Diğer:.....
16.	A-Ev dışında <b>açık ve ağaçlık alanlarda</b> spor yaptınız mı/yapıyor musunuz?  B- Hangi sıklıkta yapıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce yapmıştım. <input type="checkbox"/> .....yapıyorum. <input type="checkbox"/> Çok sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Diğer:.....
17.	Ev dışında açık alanlarda hiç <b>yaralanmanız</b> oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Bahçe <input type="checkbox"/> Orman <input type="checkbox"/> Hayvanat bahçesi <input type="checkbox"/> Açık spor alanları <input type="checkbox"/> Diğer:.....
18.	Ev dışında, açık alanlarda kaldığınız zaman oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Baraka <input type="checkbox"/> Park <input type="checkbox"/> Bahçe <input type="checkbox"/> Köprü altı <input type="checkbox"/> Diğer:.....
19.	Seyahat için hiç <b>yurt dışına</b> gittiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Avrupa'da..... <input type="checkbox"/> Asya'da..... <input type="checkbox"/> Amerika'da..... <input type="checkbox"/> Diğer:.....
20.	Bahçede veya tarlada hiç çalıştınız mı/çalışıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....ay önce çalıştım. <input type="checkbox"/> .....aydır çalışıyorum. <input type="checkbox"/> Diğer:.....
21.	Çiftçilik ile uğraştınız mı/uğraşıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce uğraştım. <input type="checkbox"/> .....uğraşıyorum. <input type="checkbox"/> Diğer:.....
22.	<b>Tarım</b> ile uğraştınız mı/uğraşıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce uğraştım. <input type="checkbox"/> .....uğraşıyorum. <input type="checkbox"/> Diğer:.....
23.	<b>Hayvancılık</b> yaptınız mı/yapıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....önce yaptım. <input type="checkbox"/> .....yapıyorum.
24.	Hayvancılık yaptıysanız/yapıyorsanız hangi hayvanlar ile meşguldünüz?			<input type="checkbox"/> Sığır <input type="checkbox"/> Tavşan <input type="checkbox"/> Kedi <input type="checkbox"/> Diğer:.....
25.	<b>Avcılık</b> yaptınız mı, yapıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Geyik <input type="checkbox"/> Tilki <input type="checkbox"/> Keklik <input type="checkbox"/> Kuş <input type="checkbox"/> Diğer:.....

Yukarıdaki açıklamaları okudum. Kan vermem konusunda bir sakınca olmadığını düşünüyorum. Kanı alacak olan doktor, hemşire, laboratuvar teknisyenlerini kan vermenin oluşturabileceği tıbbi yan etkilerden kanun karşısında kendim veya vekillerim tarafından yapılacak olan her türlü şikayet ve tazminat taleplerinden sorumlu tutmayacağımı bildiririm.

Protokol No :  
Red Nedeni :

**BAĞIŞ YAPANIN**  
Adı Soyadı :  
İmzası :