

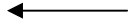
Adınızı soyadınızı giriniz



Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans' sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( DOKTORA TEZİ )

İSTANBUL YÖRESİNDEKİ KEDİLERDE  
*BARTONELLA HENSELAE*' NİN BAKTERİYOLOJİK VE  
POLYMERASE CHAIN REACTION  
TEKNİĞİ İLE ARAŞTIRILMASI

BELGİ DİREN SİĞİRCİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. A. ATİLA ILGAZ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI

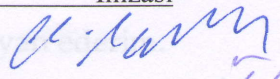
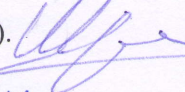
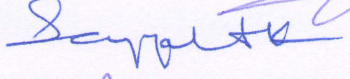
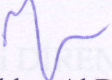
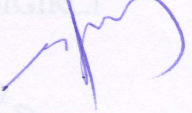
İSTANBUL-2011

BEYAN  
TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Programında Belgi DİREN SİĞİRCİ tarafından hazırlanan İstanbul Yöresindeki Kedilerde Bartonella Henselae'nın Bakteriyolojik ve Polymerase Chain Reaction Tekniği İle Araştırılması başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

30 / Mart / 2011

Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>                       | <u>İmzası</u>   |
|---|---|
| 1.Prof. Dr. A.Atila ILGAZ (İ.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd).                 |    |
| 2.Prof. Dr. Mihriban ÜLGEN (Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd). |    |
| 3.Prof. Dr. Seyyal AK (İ.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd).                     |   |
| 4.Prof. Dr. N. Yakut ÖZGÜR (İ.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd).                |  |
| 5.Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ (İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Abd).         |  |

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Belgi DİREN SİĞİRCİ

## İTHAF

Bu tez çalışmamı yetişmemde sonsuz emek ve özveri sahibi olan annem Mik. Uzm. Dr. Şüküfe DİREN, babam Op. Dr. Kıvanç DİREN ve kardeşlerime, verdiği destekten dolayı eşim Vet. Hek. Uğur SIĞIRCI' ya ve hayatımın anlamı kızım İpek' e ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana olan desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sonsuz saygı duyduğum, değerli danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız hocam Sayın Prof. Dr. A. Atila ILGAZ' a,

Doktora eğitimim süresince birçok konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Sayın Prof. Dr. Seyyal AK' a

Bilgi birikimi ve deneyimi ile araştırmama katkıda bulunan, doktora eğitimim süresince birçok konuda bilgisini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. N. Yakut ÖZGÜR' e,

Doktora eğitimim boyunca birçok konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sn. Doç. Dr. Serkan İKİZ' e ve Sn. Doç. Dr. A. Funda BAĞCIGİL' e,

Doktora eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sn. Dr. Kemal METİNER' e, arkadaşlarım Sn. Dr. Semiha ( AKSEL) YALÇIN' a, Sn. Dr. Beren BAŞARAN KAHRAMAN' a, Sn. Vet. Hek. Baran ÇELİK' e, Sn. Vet. Hek. Seda MAVİLİ' ye, Sn. Vet. Hek. Candan TEKEBAŞ TOPÇU ve teknisyenimiz Sn. Gülten KARAKUZ' a,

Doktora çalışmamda kullanmak üzere BACTEC 9050 kan kültür cihazını ve kültür şişelerini bedelsiz temin eden Sante Medikal Genel Müdürü Sayın Dr. Hakan FİLİZEL' e,

Tüm destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-977/06102006

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	ii
BEYAN .....	iii
İTHAF .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLOLAR LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
ÖZET .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Hastalığın Tanımı, Tarihçesi Ve Etkenin Sınıflandırılması .....	4
2.2. Etken Özellikleri .....	7
2.3. Epizootiyoloji .....	9
2.4. Patogenez .....	15
2.5. Klinik Bulgular .....	17
2.6. Tanı .....	22
2.7. Hastalıktan Korunma ve Sağaltım .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Gereç .....	30
3.1.1. Örnekler .....	30
3.1.2. Besiyerleri .....	34
3.1.3. Biyokimyasal Testler .....	37
3.1.3.1. Katalaz Testi .....	37
3.1.3.2. Oksidaz Testi .....	37

3.1.3.3. Nitrat Redüksiyon Testi .....	37
3.1.3.4. Üreaz Testi.....	37
3.1.4. Polymerase Chain Reaction (PCR) .....	38
3.1.4.1. Ekstraksiyon.....	38
3.1.4.2. Amplifikasyon .....	38
3.1.4.3. Diğer Gereçler .....	40
3.2. Yöntem.....	41
3.2.1. İzolasyon.....	41
3.2.2. İdentifikasyon .....	41
3.2.3. Polymerase Chain Reaction (PCR) .....	42
3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu.....	42
3.2.3.2. DNA Amplifikasyonu .....	43
3.2.3.3. Elektroforetik Seperasyon ve DNA' nın Saptanması.....	43
3.2.3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	44
3.2.3.5. İstatiksel Değerlendirmeler.....	44
4. BULGULAR .....	45
4.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları .....	45
4.2. PCR Bulguları .....	45
4.3. İstatistiki Bulgular .....	50
5. TARTIŞMA .....	55
KAYNAKLAR .....	64
ETİK KURUL KARARI .....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	79

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Örnek alınan hayvanların kaynakları, yaşı, cinsiyeti, yaşam şekli ve pire durumu.....	31
Tablo 4-1: <i>Bartonella henselae</i> izole edilen kedilerin örnek numaraları, yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve pire durumuna göre dağılımı .....	48
Tablo 4-2: <i>Bartonella henselae</i> izole edilen kedilerin yaşam şekillerine göre dağılımı ve yüzdesi.....	49
Tablo 4-3: <i>Bartonella henselae</i> izole edilen kedilerin cinsiyete göre dağılımı ve yüzdesi.....	49
Tablo 4-4: <i>Bartonella henselae</i> izole edilen kedilerin yaş ve yaşam şekillerine göre dağılımı ve yüzdesi.....	50
Tablo 4-5: <i>Bartonella henselae</i> izole edilen kedilerin pire durumuna göre dağılımı .....	50
Tablo 4-6: 1 yaş ve altı ile 1 yaş üstü kedilere ait HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi .....	51
Tablo 4-7: Cinsiyete göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi .....	51
Tablo 4-8: Yaşam şekline göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi ....	51
Tablo 4-9: Pire durumuna göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi ..	52
Tablo 4-10: 1 yaş ve altı ile 1 yaş üstü kedilere ait BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi .....	52
Tablo 4-11: Cinsiyete göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi.....	53
Tablo 4-12: Yaşam şekline göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi.....	53
Tablo 4-13: Pire durumuna göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi.....	53

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: BACTEC PEDS PLUS/F Kültür Şişesi .....	36
Şekil 3-2: BD BACTEC 9050 Kan Kültür Cihazı .....	36
Şekil 4-1: <i>Bartonella spp.</i> şüpheli izolatların PCR bulguları.....	46
Şekil 4-2: <i>Bartonella henselae</i> izolatının besiyerinde (HIA) R tipi görünümü .....	46
Şekil 4-3: <i>Bartonella henselae'</i> nın besiyerinde (HIA) S tipi görünümü .....	47
Şekil 4-4: Gram boyamada <i>B. henselae'</i> nın mikroskopik görünümü (x100).....	47

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

Kedi Tırnığı Hastalığı	KTH
Feline Immunodeficiency Virus	FIV
Feline Leukosis Virusu	FelV
Acquired Immunodeficiency Syndrome	AIDS
Basiller Anjiomatozis	BA
Deoksiribonükleik asit	DNA
Ribozomal Ribonükleik asit	rRNA
Specific pathogen free	SPF
Heart Infusion Agar	HIA
Polymerase chain reaction	PCR
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	ELISA
İndirekt fluoressan antikor	IFA
Etilendiamintetraasetikasid	EDTA
Subkutan	SC
İntra müsküler	IM
İntra venöz	IV
İntra dermal	ID
İmmunglobulin G	IgG
İmmunglobulin M	IgM
Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü	VEGF
Mikrometre	$\mu\text{m}$

Mikromolar	$\mu\text{M}$
Mikrolitre	$\mu\text{l}$
Pikomol	pmol
Base-pare	bp
Gram	g
Yer çekimi kuvveti	g
Ultraviyole	UV

## ÖZET

DİREN SİĞİRCİ B. (2010). İstanbul Yöresindeki Kedilerde *Bartonella henselae*' nin Bakteriyolojik ve PCR tekniği ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, İstanbul ilinde evlerde, barınakta beslenen ve sokakta bulunan 96 adet kedide *Bartonella henselae* varlığının saptanması amaçlandı.

Kedilerden alınan kan örnekleri iki farklı bakteriyolojik kültür yöntemi kullanılarak incelendi. Pediatrik lizis izolatör tüplere alınan kanlar santrifüje edildikten sonra % 5 tavşan kanı katkılı Heart Infusion Agarlara ekildi. BACTEC peds/plus F şişelerine alınan kanlar BACTEC 9050 otomatik üreme kontrollü kan kültür sistemi ile inkube edildi. İnkubasyon sonrası üremeler koloni morfolojisi, üreme süresi, Gram özelliği ve biyokimyasal özelliklerine göre değerlendirildi ve bakteriyolojik kültür ile 27 izolatın, BACTEC ile 10 izolatın *Bartonella* spp. olduğu belirlendi.

İzolatlar 16S-23S rRNA interjenik bölge sekanslarından elde edilen spesifik primerler kullanılarak tür düzeyinde identifiye edildi ve tüm izolatlar *Bartonella henselae* olarak belirlendi.

Bu sonuçlar ile İstanbul yöresindeki kedilerde *Bartonella henselae* bakteriyemi prevalansı % 28,1 olarak ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Bartonella henselae*, Kedi, İzolasyon, BACTEC, PCR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından T-977 no' lu proje olarak desteklenmiştir.

## ABSTRACT

DİREN SİĞİRCİ B. (2010). Investigation of *Bartonella henselae* by bacteriologic and PCR methods in cats in Istanbul region. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Microbiology. Doctorate Thesis. Istanbul.

In the present study, determine the presence of *Bartonella henselae* in Istanbul at 96 pet, shelter and stray cats were aimed.

The samples of the cats were examined by two different bacteriologic culture methods. The collected blood samples into pediatric lysis isolator tubes were spun and the pellet inoculated onto Heart Infusion Agar supplemented with % 5 rabbit blood. BACTEC Peds/plus F were inoculated with samples and incubated in the Bactec 9050 automated blood culture systems. After the incubation time, growth were appraised according to the colony morphology, growth time, gram properties and biochemical properties, and it was determined that 27 isolates by solid medium, 10 isolates by BACTEC were *Bartonella* spp.

Isolates were determined *Bartonella henselae* by used the specific primers of amplify a portion of the 16S-23S rRNA intergenic region.

In conclusion, with these results the prevalence of *Bartonella henselae* bacteriemia was found % 28,1 on cats in Istanbul.

Key words: *Bartonella henselae*, Cat, Isolation, BACTEC, PCR

This present work was supported by Research Fund of Istanbul University.  
Project No T-977

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bartonelloz ya da Kedi Tırmalama Ateşi olarak da bilinen Kedi Tırmağı Hastalığı insan ve çok sayıda hayvan türünde bulunan tüm dünyada görülen zoonoz bir hastalıktır. Önceleri *Rochalimeae henselae* olarak bilinen hastalığın etkeni serolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda *Bartonella henselae* olarak belirlenmiştir.

*Bartonellaceae* familyası içinde klasifiye edilen bakteri Gram negatif kokobasil, hafifçe kıvrık çomaklar şeklinde, intraselüler bir mikroorganizmadır. *Bartonella* türleri yüksek oranda hemin bağımlı olduklarından kan içeren besiyerlerinde üreyebilmektedirler. Güç ürediğinden kolonilerin görülebilmesi için % 5-10' luk CO<sub>2</sub> konsantrasyonda 35° C' de uzun süre inkubasyona gereksinim duymaktadırlar. Kandan eritrosit ve lökosit lizisini takiben daha kolay bir şekilde izole edilebilmektedirler. Yavaş üremelerinden dolayı identifikasyon için standart biyokimyasal yöntemleri uygun değildir ve tür ayırımında kullanılmaz, bu nedenle tür ayırımında moleküler genetik metodlar kullanılmaktadır.

Bulaşma kedilerden kedilere pireler tarafından etkenin taşınmasıyla olmaktadır. Kediler arasında direkt kontakt bulaşmaya rastlanmamıştır. Etkeni taşıyan kediler yıllarca bakteriyemik olarak kalabilmektedirler. Kedilerin tırnakları ve dişleri kaşınma ve yalanma sırasında etkeni taşıyan pire dışkısıyla kontamine olmakta ve böylece etkeni bulaştırmaktadırlar. Doğal rezervuar olan kedilerden insana bulaşma tırmalama ya da ısırma sonucu tırnak ve dişteki etkenin bulaşması ile meydana gelmektedir.

Dünyada yaygın olan bu hastalık çoğunlukla çocuklar ve genç yaştaki erişkinlerde görülmektedir. Pire enfestasyonunun genellikle daha fazla olduğu sıcak ve nemli bölgelerde yaşayan kedi popülasyonlarında ve Ağustos-Ocak

ayları arasında enfeksiyona daha fazla rastlanmaktadır. Evinde kedi besleyenler ve veteriner hekimler risk grubu altındadır.

Sağlıklı kedilerde etken aylarca ve yıllarca intravasküler mikrobiyel floranın bir parçası olarak kalmaktadır. Deneysel olarak enfekte edilen kedilerde ateş, hafif geçici anemi, eozinofili, lenfadenomegali, nörolojik disfonksiyon, kalp ve böbrek lezyonları ve letarji görülebilmektedir. Doğal koşullar altında enfekte kedilerde ise hiçbir belirti bildirilmemiştir.

Kedi tırmığı hastalığı insanlarda genellikle küçük bir deri lezyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu lezyonlar bir papülden vezikül şekline ve iyileşmiş ülserlere dönüşmektedir. Birkaç gün ile birkaç hafta arasında kendiliğinden iyileşme meydana gelmektedir. İlerleyen olgularda tek taraflı boyun, koltuk altı ve kasık bölgesinde yerleşen lenfadenopatiler gelişir. Bunlar ağrılıdır ve birkaç haftada iyileşebilmekte ya da aylarca devam etmektedir. Hastaların büyük bir kısmında sistemik enfeksiyon belirtileri: ateş, titreme, halsizlik, iştahsızlık ve baş ağrısı görülmektedir. Etken gözden bulaşırsa konjonktivit ve perioriküler lenfadenopati oluşabilmektedir. İmmun sistemi yetersiz kişilerde basiller anjiyomatoz ve pelioz, endokardit, tekrarlayan ateş, bakteriyemi ile oküler, hepatosplenik, skeletal, kutanöz ve pulmoner semptomlar gibi belirtiler görülmektedir.

Kedilerde herhangi bir hastalığa neden olmadığından tedavi gereksizdir. İnsanlarda Kedi tırmığı hastalığı çoğunlukla 2-4 ayda kendiliğinden iyileşir ve antibiyotik tedavisi gerektirmez. Eğer kullanılacaksa siprofloksasin, gentamisin, klaritromisin ve azitromisin; ağır ve inatçı olgularda eritromisin ve doksisisiklin tercih edilmelidir.

Avrupa, Asya, Okyanusya ve Amerika' daki birçok ülkede kedilerde Bartonella enfeksiyonlarının varlığı kültür ya da PCR ile bildirilmiştir. Prevalans oranları önemli ölçüde değişiklik göstermesine rağmen test edilen kedilerin % 20' sinden fazlası bakteriyemik olarak saptanmıştır. Dünyanın her

yerinde tespit edilen en yaygın Bartonella infeksiyonları *B. henselae* ve *B. clarridgeiae*' dir.

Ülkemizin ılıman bir bölge olmasından dolayı pire populasyonlarının yoğun olduğu düşünülürse kedi tırmığı hastalığı yönünden oldukça risk taşımaktadır. Türkiye' de bu infeksiyon hakkında tıp alanında yeterli bir çalışmaya rastlanmamışken, veteriner hekimlik alanında yapılmış tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Çelebi çalışmasında Ankara bölgesindeki kedilerin % 8,2' sinin *Bartonella henselae* yönünden bakteriyemik olduğunu, seroprevalanslarının da % 18,8 olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada İstanbul yöresindeki kedilerde bu etkenin varlığı iki farklı bakteriyolojik yöntem karşılaştırılarak saptanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hastalığın Tanımı, Tarihi Ve Etkenin Sınıflandırılması

Kedi Tırmığı Hastalığı (KTH) insan ve çok sayıda hayvan türünde bulunan, kedi tırmalaması ya da ısırığıyla bulaşan, tüm dünyada görülen zoonoz bir hastalıktır.

Kedi Tırmığı Hastalığı ile ilgili ilk rapor Parinaud ve ark tarafından 1889 yılında kedi ile temas sonrası bir hastada oluşan konjunktivit ve bölgesel lenfadenopatilerin gözlemlenmesi sonucu sunulmuştur (96). 1932 yılında, tularemi üzerine çalışan ABD' li mikrobiyolog L. Foshay, kedi tırmığından kaynaklanan adenit gelişimini gözlemlemiş ve bu varlığı tularemiden ayırt etmiştir. 1947 yılında, bir konferans sırasında, bu yazar Fransız çocuk doktoru R. Debré ile bir araya gelmiş ve iki bilim adamı kendi gözlemlerini karşılaştırmışlardır. R. Debré son 15 yıldır, benzer durumlar not etmiştir. L. Foshay' e aynı dergide iki ayrı makale olarak sonuçlarını yayınlamayı önermiştir. L.Foshay etken henüz patojen olarak karakterize edilmediğinden bu öneriyi reddetmiştir. R. Debré, 1950 yılına kadar olan, kendi kişisel gözlemlerini klinik olgu sunumu formu altında Tıp Derneği Paris Hastaneler dergisinde paylaşmaya karar vermiştir. Bu yazıda, çocuk doktoru neredeyse 20 yıldır servisinde bu hastalığın tanısının konduğunu açıklamış ve çalışma arkadaşları ile adını " kedi tırmığı hastalığı" olarak belirlediklerini bildirmiştir. R. Debré bu hastalığın özellikle kırsal alanlarda bir dağılımı olduğunu ve sıklıkla kedilerle birlikte samimi yaşamaya bağlı olduğunu, temelde subakut irinli lenfadenopati ile ortaya çıktığının, genel durumun az değiştiğinin, irin ile hazırlanan antijenin intradermal enjeksiyonunun ciltte belirli bir reaksiyon oluşturduğunu ve aureomycinin etkili bir ilaç olduğunu altını çizmiştir (34).

Bu sırada Paris Pasteur Enstitüsü Bölüm Başkanı P. Mollaret, aynı konuda bir uyarı göndermiş ve enfeksiyon prevalansını ve tanıda intradermal

reaksiyonların önemini onaylamış, histolojik lezyonun retikülöz, duyarlı mikro apselerle bazı durumlarda suppurasyona yol açabildiğini duyurmuş, ancak diğer taraftan kedinin doğrudan bir rol oynamadığını bildirmiştir. Daha sonra, P. Mollaret ve ark' ı hastalığın prevalansı, klinik belirtileri, histolojik özellikleri, etyoloji, epidemiyoloji, immunolojik tanının önemi, deneysel patojenite gücü ve hastalığın isimlendirilmesini bildirdikleri bir yazı dizisi yayınlamışlardır (34).

Hastalığın bulaşma yolları tartışma konusu olmuştur. R. Debré kedilerin oynadığı rol üzerinde dursa da, P. Mollaret kediyi tesadüfi bir vektör olarak kabul etmiştir. P. Mollaret ve ark tarafından incelenen 42 KTH olgusu hakkında yazarlar sadece 21 olgunun kedi tırmığı ve ısırıkları nedeniyle olduğunu tahmin etmişlerdir (34).

KTH etyolojik etkeni olarak birçok mikroorganizmadan şüphelenilmiştir. 1913' te Verhoeff, Perinaud sendromlu hastaların lenf nodüllerinden boyama yapmış, filamentöz organizmalar görmüş ve hastalığı mikotik olarak değerlendirmiştir (96). P. Mollaret hastalığa neden olan etkenin, rezervuarı kuşlardan çok kemirgenler olan bir virüs olduğuna inanmıştır. Daha sonra, komplement fiksasyon reaksiyonlarına dayanarak aynı yazarlar psittacose, ornithose, veneral lenfo-granulomatoz gruplarının virüsleri ile ortak bir antijen ortaya koymuşlardır. Maymuna deneysel inokulasyon sonrası Giemsa boyama ya da mavi polychrome Unna boyaması ile psittacose virusu ile benzer granulo-copuscule görüntülemişler ve Nicolas-favre (ya da veneral lenfo-granulomatoz) hastalığını hatırlatan histolojik lezyonlar gözlemlemişlerdir. R. Debré tarafından yapılan eleştirilere rağmen, *Chlamydiaceae* ailesine ait türlere benzer bir bakteri olasılığı sadece P.Mollaret değil diğer yazarlar tarafından da savunulmuştur (34, 39). Buna göre kediler *Chlamydia psittaci* taşıyıcısıdır ve infeksiyon sıklıkla solunum ya da sindirim yoluna yerleşmiştir (39). Ancak, *Chlamydiaceae* ailesine ait suşlar için kullanılan teknikler kullanılarak etkeni izole etmek imkansızdır. *Chlamydia'* dan hazırlanan antijen

ile hiçbir pozitif intradermal reaksiyon elde edilememiş, anti-klamidyaya serolojileri hayal kırıklığı yaratmış ve Klamidyalarda etkili tetrasiklinin KTH sırasında etkinliği sınırlı olarak bulunmuştur (34).

Bakteri identifiye edildikten (106) sonra bu türün izolasyonu ve identifikasyonuna çok fazla katkıda bulunan mikrobiyolog Diane M. Hensel' in şerefine *Rochalimea henselae* olarak adlandırılmıştır (86, 100, 106).

Regnery ve ark 1992' de ilk kez asemptomatik kedi kanından bakteriyi izole etmişler ve insanlar için evcil kedilerin rezervuar olabileceğini bildirmişlerdir (87). Aynı yazarlar (88) ve Zangwill ve ark (110) *R. henselae*' yi antijen olarak kullanıp immunfloresan testi geliştirmişler ve klinik olarak KTH' da % 88 oranında antikör bulunurken *Afipia felis*' e karşı antikör bulunamadığını belirtmişlerdir.

Koehler ve ark. 1994' de Basiller anjiyomatozlu 4 hastaya ait 7 kediden ve aynı zamanda evcil ve hastalığa yakalanmış kedilerin % 41' inden *R. henselae*' yi izole etmişler ve insan *Rochalimaea* infeksiyonları için evcil kedilerin asemptomatik rezervuar olduğunu teyit etmişlerdir (61). Yine Kordick ve ark tarafından KTH tanısı konmuş 14 hastaya ait 19 kedinin kanından ekimler yapılmış ve 17 (% 89) kedi *R. henselae* yönünden pozitif bulunmuştur. Kontrol grubu kedilerde ise pozitiflik % 28 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar *R. henselae*' nin KTH' nin predominant etkeni olduğunu ve kediler tarafından bulaştığını göstermektedir (70). Bakteri, kedi piresinden izole ve amplifiye edildikten sonra *R. henselae* infeksiyonlarında pirenin potansiyel rolü olduğu tahmin edilmektedir (61). Son zamanlarda Vu ve ark'nın Fransa' da yaptıkları çalışmada 7 antik mezardan topladıkları kedilerin diş pulpasında *B. henselae* DNA' sının varlığını ortaya koymuş ve kedilerde *B. henselae* bakteriyemisinin 800 yıl öncesine dayandığı sonucuna varmışlardır (105).

1993' te Brenner ve ark' ları tarafından taksonomik çalışmalar sonucunda *Rochalimaea* genusunun *Bartonella bacilliformis*' e daha yakın olduğu ortaya

koyulmuştur (10). Genusun tip türleri ve *Rochalimaea* genusu birleştirilmiş ve tüm *Rochalimaea* genusu *Bartonella* genusuna aktarılmıştır (64). 1995' te Birtles ve ark *Grahamella* genusuyla *Bartonella* genusunu birleştirmeyi önermiştir. Sonuçta bu yeni sınıflandırma önceki *Rochalimaea* ve *Grahamella'* yı elimine etmiştir (9).

Son zamanlardaki çalışmalar *B. henselae'* nın KTH etkeni olarak rolü üzerinde durmuş ve *A. felis* için daha fazla kanıt göstermekte başarısız olmuşlardır (29, 88). Bu yüzden şimdilerde *B. henselae* KTH' nın birincil etkeni olarak sayılmaktadır. Ayrıca son zamanlarda yeni bir tür olan *B. clarridgeiae* evcil bir kediden izole edilmiş ve sonra *B. henselae* ile birlikte bir kedide koenfeksiyon şeklinde görülmüştür (51). Bu yüzden *B. clarridgeiae* türleri bazı KTH olgularından sorumlu olabilmektedir.

*Bartonella henselae* Proteobakteria sınıfı alfa-2 altgrubu, Rhizobiaceae takımı, Bartonellaceae familyasına ait *Bartonella* genusunda yer alan 22 türden biridir. Bu türlerden *Bartonella bacilliformis* ve *Bartonella quintana* insana özel türlerdir. *B. henselae*, *B. clarridgeiae* ve *B. koehlerae* kedilerde tespit edilen türler olmakla birlikte zoonotik karakterde türlerdir (55, 83).

## 2.2. Etken Özellikleri

*B. henselae* aerobik, gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, kıvrık, genellikle kokobasil, pleomorfik, zor üreyen (4), intraeritrositik (65) bir bakteridir . Gram boyamada organizmalar 0,5-0,6 µm çapında 1-1,2 µm boyunda, hafifçe kıvrık küçük basiller şeklinde görülürler (64). Gimenez boyama sonucu görülen küçük kırmızı basiller sıklıkla hafifçe kıvrıktırlar (86). Hareketsiz bir bakteridir ancak elektron mikroskopla görülebilen ince bir fimbria (pilus) sayesinde seyirme hareketi yapabilir (97). Optimal üreme ısısı 37° C' dir. Üreme esnasında hemine ve % 5-7 CO<sub>2</sub>' e ihtiyaç duyarlar. İzolatlar anaerobik olarak ya da 25° C ve 42° C' lerde üreyemezler (64). *Bartonella* türleri yüksek oranda hemine bağımlı olduklarından kan içeren besiyerlerine gereksinim duyarlar. Bu nedenle koyun

kanından daha iyi bir üreme sağlayan tavşan ve at kanı ile % 5-7 oranında zenginleştirilmiş Columbia Agar, Heart Infusion Agar (HIA) ya da Çikolata Agar kullanılır. Çoğu güç ürediğinden kolonilerin görülebilmesi için % 5-10' luk CO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında 35° C' de, nemli ortamlarda uzun süre (4-6 hafta) inkübasyona bırakılırlar. Kandan eritrosit ve lökosit lizisini takiben daha kolay bir şekilde izole edilebilirler. Bu, lizis solüsyonları kullanılarak ya da EDTA' lı tüplerdeki kan örneklerinin 24 saat süre ile -70° C' de dondurulması ile başarılabilir (83). *B. henselae* fötal sığır serumu içeren buyyonlar ve doku kültüründe üreyebilir (55). Ayrıca alyuvarsız, brucella agar ya da broth içeren, % 5-6 fildes ve hemin içeren mediumlarda da üretilmiştir (64). Son zamanlarda saptanan diğer Bartonella türlerinden *B.elizabethae* fenotipik olarak *B. henselae*' e benzer ancak % 5 tavşan kanı katkılı HIA' a ekildiğinde zayıf ya da bölgesel hemoliz oluşturur. İzolatlar ayrıca, her ne kadar organizma pozitiflik için bir üreme indeksi geliştirememişse de, BACTEC yüksek volüm aerobic resin plus 26 şişesine ekilebilir. Kanlı agarda izolatların ilk pasajı zordur ve koloni oluşumu 5-15 gün sürer, ihtiyaç duyduğu inkübasyon süresi 45 gündür. Tekrarlanan pasajlar sonrası bu süre 3-5 güne iner. İlk izolasyonda kirli beyaz, kuru, kaba, karnabahar benzeri, R tipinde ve agarın yüzeyine sıkıca tutunmuş (86) ve içine gömülmüş koloniler meydana gelir. Bunların taşınması ya da parçalanması zordur (83). Pasajlar sonrası koloniler düz, parlak, S tipinde ve agara daha az yapışık hale dönüşürler (4). Bakterilerin yavaş üremesinden dolayı identifikasyon için standart biyokimyasal yöntemler uygun değildir (93). Bartonella türlerinin biyokimyasal profilleri peptidaz üretimi dışında (9) oldukça benzerdir ve tür ayırımında kullanılmaz (83). *B. henselae* izolatları oksidaz, katalaz, indol, üreaz, dekarboksilaz ve nitrat redüksiyon testlerini içeren rutin biyokimyasal identifikasyon testlerinin çoğunda nonreaktiftir (64). Teyit edici identifikasyon selüler yağ asiti analizleri, *B. henselae* floresan antikor testi ya da ticari identifikasyon kitlerindeki enzimatik substratların kullanımı ve

moleküler metodlarla mümkündür (70, 86, 111). Kültür ve izolasyona ek olarak *B. henselae* immunositokimyasal metodlarla dokudan saptanabilir (64).

Kedilerde *B. henselae* izolatlarının arasında genetik farklılıklar belirlenmiştir. İzolatların 16S rRNA gen sekansına göre 2 genotipi bulunmaktadır. *B. henselae* tip I suşu Houston-1 suşu, *B. henselae* tip II suşu Marseille suşu olarak adlandırılmaktadır (4, 12). İki genotipin prevalansı coğrafik ya da diğer faktörlere bağlı olarak değişmektedir (21). Marseille tipi *B. henselae* Batı Amerika, Batı Avrupa (Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İngiltere) ve Avustralya' daki kedi topluluğunda dominant olmasına rağmen Houston-1 tipi Asya' da (Japonya ve Filipinler) dominanttır (7, 53, 76, 77, 94). Marseille tipi kedi topluluğunda dominant tip olmasına rağmen KTH hastalarından izole edilen suşların çoğu Houston-1 tipi olarak belirlenmiştir (7).

### 2.3. Epizootiyoloji

Doğal rezervuarı evcil kedi olan *B. henselae* küresel coğrafi bir dağılıma sahiptir ve Amerika, Avrupa, Avustralya ve Asya gibi çok farklı kıtalarda bildirilmiştir (7). Hastalığın coğrafik dağılımı ektoparazitlerinki ile ilişkilendirilmektedir (32).

Kedi pireleri bakterinin esas rezervuarı olan kedi populasyonunda *B.henselae'* nın bulaşmasından sorumludur (24, 38, 49, 110). Araştırmacılar tarafından pire enfestasyonuna sahip kedilerdeki pozitiflik oranının (% 13,5) pire yönünden negatif olanlara göre (% 7,4) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57). Pirelerin iklimsel etkiler sonucu çoğalma kabiliyetlerinin etkilenmesinden dolayı iklimsel farklılıklar kedilerde *B. henselae* pozitifliğini etkiler (96). Sıcak ve nemli bölgeler soğuk ve kuru bölgelerden daha yüksek kedi seroprevalansı ile ilişkilidir. Bu yüksek seropozitiflik kedileri barındıran sıcak ve nemli bölgelerdeki pireler gibi yüksek artropod vektör potansiyeli ile ilişkilendirilebilmektedir (99). Bu nedenle tropik ve ılıman ülkelerde *B. henselae* prevalansı daha önemli olup, coğrafik dağılım derecesine göre hastalığın

dağılımı da değişmektedir (32). Norveçte hiç bakteriyemik kedi bulunmazken, Filipinler gibi sıcak ve nemli iklime sahip ülkelerde görülen oran % 60' ları bulabilmektedir (7). Amerika' nın farklı bölgelerinde kediler üzerinde yapılan serolojik çalışmalar *B. henselae'* ya karşı seropozitiflik oranının ılık ve nemli iklimlerde yüksek, soğuk kuru iklimlerde düşük olduğunu göstermiştir (57). Japonya' da yapılan çalışmada da benzer olarak ılık ve nemli bölgelerde soğuk bölgelere oranla daha yüksek bir seropozitifliğe rastlanmıştır (75).

Cinsiyet ele alındığında bazı araştırmalarda pozitiflik yönünden cinsiyetler arasında farklılıklar bildirilirken bazılarında ise cinsiyetler arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Sander ve ark Almanya' da yaptıkları çalışmada bakteriyemi yönünden pozitif dişilerin erkeklerden daha fazla olduğunu bildirirken (93) Singapur' da (57) ve Japonya' da (74) yapılan çalışmalarda erkek kedilerin dişi kedilerden daha yüksek seropozitiflik oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Glaus ve ark ise yaptıkları çalışmada pozitif titre ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (42).

Kedilerin barınma ve yaşam tarzındaki farklılıklar pire enfestasyonuna yakalanma olasılığını etkilediğinden, kedilerin barınma ve yaşam tarzına bağlı olarak pozitiflik oranlarında da önemli farklılıklar bildirilmektedir. Bartonella' ları taşıması yönünden yabani kedilerin evcil kedilerden daha fazla risk kaynağına ve daha yüksek bir infeksiyon prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir (8). Barınak ve sokak kedilerinde seropozitiflik ve bakteriyemi oranı pet kedilerinden daha yüksektir. Bunun, sokak ve barınak kedilerinin infekte kedilerle ve olumsuz koşullarda daha fazla olan pirelerle temas halinde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (99). Kaliforniya kedi popülasyonunda yapılan bir çalışmada genç, pire infestasyonu olan ve dışarıda yaşayan kedilerde yüksek bir prevalans görüldüğü belirtilmiştir (19). Maruyama ve ark da dışarıda yaşayan kedilerin evde yaşayan kedilerden yaklaşık iki kat daha fazla bir pozitifliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (75).

Kedinin yaşı, *B. henselae* seropozitifliği ve bakteriyemi pozitifliği oranları arasında farklılıklara neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar 12 aylıktan küçük kedilerin *B. henselae* ile bakteriyemik ve yüksek seroprevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Bakteriyemik kediler arasında 1 yaşın altındaki genç kediler yetişkin kedilerden 1,7 kat daha fazla bakteriyemik olma olasılığına sahiptir ve genç kedilerde seropozitiflik oranı yetişkin kedilerden daha yüksektir (99). Chomel ve ark çalışmalarında özellikle 1 yaşından küçük sokak kedilerinin yüksek derecede bakteriyemik olması ve pire ile infeste olmasının çok daha yaygın olduğunu göstermiştir (19). Childs ve ark da serokonversiyonun pik döneminin 3-6 aylık kedilerde görüldüğünü gözlemlemişlerdir (18). Connecticut' ta yapılan bir anket sonucu kontrol toplulukla karşılaştırıldığında bir insanın KTH' na yakalanma olasılığının 1 yaşından küçük kedili insanlarda 15 kat daha fazla, bir kedi yavrusu tarafından tırmalanmış ya da ısırılmış birinde 27 kat daha fazla ve hayvan pire ile infeste olmuşsa 29 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (34). Cabassi ve ark ise 248 evcil kediden 24' ünde bakteriyemi saptamış olup bunların da çoğunun bir yaşından küçük olduğunu belirlemişlerdir (13). Japonya' da yapılan çalışmada erkek kedilerde dişi kedilerden önemli olarak daha fazla miktarda Bartonella pozitifliğinin saptanmış olduğu ancak yaş ile ilgili seropozitifliğin istatistiki açıdan önemli olmadığı vurgulanmıştır. Yine bazı araştırmacılar infeksiyonun genç kedilerde özellikle 12 aylıktan küçüklerde yaşlılara göre daha yüksek bir seropozitifliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (18, 88). Piemont ve Heller de bu hastalığın pirelerle infekte bir yaşından küçük özellikle ev kedilerinde meydana geldiğini rapor etmişlerdir (84).

Kediler arası etkenin bulaşması *Cytenocephalides felis* türündeki pirelerle olmaktadır. (24, 37, 38, 49, 110). Pire bakteriyemik kediden kan emerken organizmayı yutmakta ve başka bir kediyi emerken infekte salyanın geri gelmesi ile kediyi infekte etmektedir. Pireler tarafından yutulan *B.henselae*

pirenin kalın bağırsağında gelişmekte ve dışkı ile dışarı atılmaktadır. *B. henselae* dışkıda en az 9 gün varlığını sürdürebilmektedir. Dışkıda bulunan etken pire kan emerken hayvanın kıllarına bırakılmakta, kedilerin tırnakları ve dişleri de, kaşınma ve yalanma sırasında dışkıyla kontamine olmakta ve böylece etkeni taşımaktadır (37, 38).

Deneysel çalışmalarda, kediler İD, SC, İM, İV ve oral yolla besiyerinde üreyen bakteri ya da infekte kedilerden elde edilmiş kan inokulasyonu (1, 43, 46, 67, 68, 69), pireye maruz kalma ile (24) ve infekte pire dışkısının İD yolla injeksiyonu ile (38) *Bartonella* spp. ile başarılı olarak infekte edilmiştir.

Chomel ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada bakteriyemik kedilerden Spesifik Patojen Free (SPF) kedilere pire aracılığı ile etken bulaştırılabilmekte ancak pire ya da pire dışkısı kullanılarak oral yolla bulaştırmada başarılı olunamamaktadır. Ayrıca SPF kediler piresi olmayan bakteriyemik kedilerle birlikte aynı ortamda bırakıldığında bulaşma olmamaktadır (24). *B. henselae* PCR ile pirelerin % 30-80' inden identifiye edilmiştir (37).

Bir çalışmada genç ve yetişkin kedilerin % 3'ünde (15/462) bakteriyemi saptanmış ancak 88 yeni doğmuş yavrulardan hiçbiri bakteriyemik bulunmamıştır. Bu *B. henselae*'nin vertikal bulaşmasının kedilerde sadece nadir olarak görüldüğünü göstermektedir (99). Diğer bir deneysel çalışmada ise gebelik süresinde infekte anneden yavruya transplasental yolla, kolostrum ya da süt ile ya da veneral olarak bulaşma olmadığı bildirilmiştir (1,47).

İntradermal yolla 10 - 12 aylık kedilere inokulasyon, klinik belirti göstermeden bakteriyemiye neden olmaktadır. Bakteriyemi 21 - 44. günlerde pik seviyeye ulaşmakta ve ortalama 60 gün sürmektedir (4).

Her ne kadar *Bartonella* spp. DNA' sını kenelerde ve ısırıcı sineklerde de tespit edilse de (17, 26, 27) Amerikan Kedi Hekimleri Derneğinin (AAFP) 2006 panel raporunda, *Bartonella* spp. infeksiyonu ve dışarıda yaşayan kedilere ya da pirelere maruz kalmaya bağlanan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına

dayanarak, kediler arasında *Bartonella* spp. bulaşmasında pirelere ya da pire dışıklarına maruz kalmanın en önemli faktör olduğu görüşüne varılmıştır (12).

Dünyada, eritrositlerin ve lökositlerin lizisini takiben kandan izole edilebilen *B. henselae*, lizis santrifüj metodu geliştirildikten sonra (61) kedilerde infeksiyon prevalansını içeren çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bakteriyemi prevalansı araştırmacılara ve kedi kaynaklarına göre değişmektedir. Kordick ve ark. 14 KTH' li hastaya ait kedilerin % 89' unun (17/19) ve veteriner öğrencilerine ait kedilerin % 28' inin (7/25) *Bartonella* türleri ile bakteriyemik olduğunu rapor etmiştir (70). Ayrıca, Koehler ve ark. 4 kutanöz Basiller anjiomatozlu (BA) hastaya ait 7 kedinin hepsinde, evcil kedilerin % 41' inde (15/37), barınak kedilerinin % 41' inde (9/22), San Fransisco' da 2 sokak kedisinin 1' inde *B.henselae* bakteriyemisine rastlamıştır (61). Kuzey Kaliforniya' da, kedilerin % 40' ı (81/205) bakteriyemiktir ve evcil kedilerin bakteriyemi oranı (% 4 - 48) barınaktakilerden (% 53) ya da sokak kedilerinden (% 70) daha düşüktür (19). Havai' de 31 yavru kedinin 21' i (% 62) *B. henselae* kan kültürü pozitif iken 3 yetişkin kedinin kültürleri negatiftir (29). Avustralya kedi popülasyonunda % 35' i (27/77) kanlarında *B. henselae* taşımakta ve kedilerin % 40' ı sokak (24/59), % 16' sı (3/18) evcil kedilerdir. Pozitif kedilerin çoğu 1 yaşından küçüktür (8). Japonyada Maruyama ve ark. evcil hayvanların % 7' sinden organizmayı izole etmiştir (76).

*B. henselae* prevalansının saptanmasına yönelik diğer ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre Fransa' da bakteriyemi prevalansı % 16,5 seroprevalans % 41 (50), Almanya' da bakteriyemi prevalansı % 13 (93), İtalya' da bakteriyemi prevalansı % 18, seroprevalans % 38 (35), İsveç' de bakteriyemi prevalansı % 2,2 (33), Hollanda' da bakteriyemi prevalansı % 22 seroprevalans % 50 (6), Danimarka' da bakteriyemi prevalansı % 22,6 seroprevalans % 45,6 (22), Çek Cumhuriyeti' nde bakteriyemi prevalansı % 18 (78), Kore' de bakteriyemi prevalansı % 41,8 (58), Tayland' da seroprevalans

% 5,5 (79), bakteriyemi prevalansı % 27,6 (77), Filipinler' de bakteriyemi prevalansı % 61, seroprevalans % 68 (23), Amerika' da bakteriyemi prevalansı % 24 seroprevalans % 51 (49), Avustralya' da bakteriyemi prevalansı % 35 (8), Ürdün' de seroprevalans % 32 (2), Endonezya' da seroprevalans % 54' dür (73). Bu bilgiler dünyanın her yerinde evcil kedilerde organizmanın yayıldığını göstermektedir.

Kediden insana bulaşma yolu direkt kedi tırnağı ya da ısırığı ile nadir olarak da doğrudan pire ile olur. Pire ile bulaşma yolu net olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, kedi topluluğunda *C. felis* ile *B. henselae* bulaşması gösterilmiştir (24). Dışkıda bulunan bakteri pire kan emerken hayvanın kıllarına bırakılır ve deri yaralanma ya da cilt lezyonu kaşıma durumunda kedinin vücuduna girer (38). Pireler rezervuar kedi ve böylece insana bulaşma riski artan indirekt bir rol oynar. *B. henselae* dışında *B. quintana*, *B. clarridgeiae* ve *B. koehlerae* gibi birçok tür de kedi pirelerinden saptanmıştır (91). Az sayıda olsa da kediye kenelerle (*Ixodes ricinus*) bulaşma da bildirilmiştir (27). Bu tip bulaşmada inokulum boyutu ve enfeksiyon kaynağının klinik bir etkisi vardır ve kene ısırığı ile kontamine olan hastalar lenfadenopatiden çok çoğunlukla bakteriyemi gösterirler (32).

*B. henselae* kaynaklı hasta bir çok insanın yavru kedilerle yakın temasta olduğuna dair bir hikayesi vardır (7, 9, 20, 110). İnfekte pire dışkısı ya da infekte kedi kanı, temizlenme sırasında kedinin tırnaklarını kontamine eder (38). Bartonella enfeksiyonlu insanların çoğu da tırmalanmış olduklarına ve bu nedenle kedi tarafından derilerine *Bartonella* spp. inokule edildiğine inanmaktadırlar. Ayrıca Bartonella infekte pire dışkılarının yaralanmış derinin içinden vücuda girebilmesi de mümkündür. Parinaud oculoglandular sendromda, organizma taşıyan pire dışkılarının konjunktivayı kontamine etmesi mümkündür (28). *Bartonella* spp. antikorlu ya da Bartonella' ya bağlı bazı hasta insanlar kedilerle temasta bulunmamıştır. Bu kimselerde, çevredeki pire

dışkıları ile temas, pire (ya da diğer artropodlar) ısırığı ya da diğer rezervuarlarla temasla bulaşma infeksiyonun kaynağı olabilmektedir (12).

Tsukahara ve ark. 1998' de lenfadenopatili bir çocuğa ait yavru köpeğin ağız ve diş eti mukozasından aldıkları svaptan *B. henselae* DNA' sını amplifiye etmişler ve infeksiyonun çocuğa temas yolu ile bulaştığını bildirmişlerdir. Ayrıca köpeğin periferik kan, oral svap ve tırnak örneğinden PCR' da pozitif sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuç olarak kediler gibi evcil köpeklerinde *B.henselae* infeksiyonları için rezervuar olabileceğini öne sürmüşlerdir (101). İngiltere, Havai ve Japonya' da yapılan serolojik çalışmalarda köpeklerde *B. henselae* seroprevalans oranı % 3-7,7 olarak belirlenmiştir (14). İtalya' da 381 köpekten 23' ünde (% 6) *B. henselae* antikoru saptanmıştır (40). 2004' de Amerika' nın güneydoğusundaki köpeklerden yapılan bir çalışmada ise *B. henselae* seroprevalansı % 23,5 olarak bildirilmiştir ve istatistiksel olarak klinik olarak sağlıklı kene ya da pire geçmişi olmayan köpekler ile vektörle bulaşan hastalıklara uygun klinik belirtileri olan köpekler arasında belirgin farklılıklar bulmuşlardır. Bu sonuçlar, kene ya da pirelerin *B. henselae'* nin köpeklere bulaşmasında rolü olabileceğini ayrıca kedilerin ısırık ya da tırmıkla köpekleri infekte edebileceğini göstermektedir.

#### **2.4. Patogenez**

Bartonellalar infeksiyon esnasında esas olarak eritrositleri ve kan damarlarının cidarındaki vasküler endotelial hücreleri etkiler ancak ekstraselüler olarak da (48) görülmüştür. Ayrıca, kemik iliği progenitör hücrelerin Bartonella' ların patogenezinde sığınak bölge olarak rol oynadığı bildirilmiştir. Eritrosit invazyonu ve uzun süreli kolonizasyon yalnız normal rezervuarlarında olur. Vasküler endotelial hücreler ise hem rezervuarlarında hem de rastlantısal konakçıda hedefidir ve Bartonella' lar vasküler dokunun kontrolsüz büyümesini uyarma kabiliyetine sahiptir (44).

Eritrositlere adhezyon ve invazyonda farklı *Bartonella* spp.' ler için spesifik (polar flagella) ve genel (deformin, invazyonla ilişkili bölge) mekanizmalar geliştirilmiştir. *B. bacilliformis* eritrositlere adhezyonda aracılık eden polar bir flagellaya sahiptir. Flagellaya sahip olmayan diğer *Bartonella* türlerinde eritrositlere bağlanmada diğer önemli mekanizmalar devreye girmektedir. Bunlardan biri az pasajlanmış *B.hensalae* ve *B. bacilliformis'* in yüzeyinde bulunan demet oluşturan piluslar (bundle-forming pili) dir. Bir diğeri ise proteinlerle eritrositlerin birbirlerini etkileme yeteneği saptanamamışsa da bakteriyel yüzeyde açığa çıkan proteinlerdir (44).

*Bartonella* hücrelerinin hücre içine penetrasyonu için eritrosit membranını değiştirmede gerekli ilk basamak spektrine bağlanmasıdır. Bu hipotez eritrositin şekil, membran bütünlüğü ve deformasyon kabiliyetini korumada spektrinin rolü olması ile desteklenmektedir (44).

*B. henselae* anjiojenik bir faktör salgılamaktadır ve bu faktör bakteriyel invazyon dışında endotelial hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (72). Kempf ve ark. *B. henselae'* nın EA. hy 926 hücrelerini (permanent endotelial hücre line expressing faktör VIII) VEGF üretmek için uyardığını ispatlamıştır. Bu hücreler sırasıyla endotelial hücrelerin proliferasyonunu stimüle etme ve *B. henselae'* yı üretme kabiliyetine sahiptir (44). Aynı çalışmada Kempf ve ark. VEGF nötralize eden antikorların endotelial proliferasyonu % 50 oranında azalttığını göstermiştir. *B. henselae* sadece yeni hücre oluşumunu teşvik etmez ayrıca infekte hücreleri apoptozisten de korur (59).

İnsanda *B. henselae* intraselüler gelişmektedir. Bakterinin yüzeyindeki demet şeklindeki Tip 4-like pili elektron mikroskop ile gözlemlenmiş ve hücreye tutunmada ve virulansda önemli bir faktör olduğu tahmin edilmiştir. Ayrıca besiyerine yapışmada da önemli bir rol oynamaktadır. *B. henselae* klinik örnekten ilk izolasyonda besiyerine kuvvetlice yapışır ancak bu özellik pasajlardan sonra kaybolabilir. Araştırmacılar bakteri ve hücreler arasındaki

etkileşimi sağlayan ve bakteriyi oksidatif yıkımdan koruyan HtrA genini tanımlamışlardır. *B. henselae* immun sistemi etkiler ve alternatif komplement yolunu aktive eder, doku makrofajlarının yüzeyindeki spesifik antijenlerin ekspresyonuna neden olur, lenfositlere bağlanır ve polimorfonükleer lökositlerin oksidatif fonksiyonunu azaltır (41).

Genel olarak *B. henselae* ile bakteriyemik kedilerde klinik belirti gözlemlenmemiştir. Kirkpatrick ve Whiteley her ne kadar organizma izole edilemese de inatçı lenfadenopati bir kedinin lenf nodülünde gümüş ve bileşikler ile kolay boyanabilen bir bakteri saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca KTH hastası ile ilişkili kedilerde bakteriyemi 12 ay boyunca devam etmektedir ancak kedilerde klinik belirti görülmemektedir (70). Deneysel olarak inokule kedilerde bakteriyemi kolaylıkla oluşsa da ve 7-21 hafta gibi uzun bir süre ile devam etse de belirgin klinik semptomlar görülmemiştir (24, 43).

## 2.5. Klinik Bulgular

Sağlıklı kedilerde *B. henselae* aylarca ve yıllarca intravasküler mikrobiyel floranın bir parçası olarak kalabilmektedir ancak bu kedilerde kronik sinsi hastalıklara yol açabilmektedir (9).

Doğal olarak infekte kediler hiçbir klinik belirti göstermeden bakteriyemiktir. Koehler ve ark. Basiller anjiyomatozlu bir hastaya ait 3 kediden 2,5 ay sonra tekrarlayan bakteriyemi saptamışlardır (61). Sander ve ark. KTH' li bir hastanın kedisinden 5 ay sonra ve başka 2 kedide 1 yıl sonra bakteriyemi saptamışlardır (93). Kordick ve ark. etkeni KTH hastasının kedisinin kanından 14 ay sonra izole etmişlerdir (70). Bir başka çalışmada Kordick ve ark. 2,5 yıl önce ateş ve lenfadenopati belirtisi göstermeden 1 ay boyunca kuvvetten düşüren bir yorgunluğu olan bir hastanın kedisinin kanından etkeni izole etmeyi başarmışlardır (66).

Bazı çalışmalar, *B. henselae*' nin bazı koşullar altında patojenik olabileceğini öne sürmektedir (15). Japonya' da yapılan bir çalışmada FIV ve

*B.henselae* antikorları yönünden pozitif kedilerde lenfadenopati ve gingivitis insidensinde bir artış belirlenmiş ve immun yetmezliği olan kedilerde *B. henselae* ile koenfeksiyon sonucu spesifik hastalık belirtilerine rastlanabileceği öne sürülmüştür (104). İsviçre’ de yapılan bir çalışmada ise böbrek ve üriner yol anormallikleri bulunan kedilerde *B. henselae* antikorlarının varlığı ile bulgular arasında istatistiksel bir bağlantı saptanmıştır. Etyolojisi bilinmeyen kronik böbrek yetmezliği olan yaşlı kedilerde morbidite ve mortalite nedeni olduğundan Bartonella türlerinin kronik böbrek yetmezliğindeki rolü oldukça önemli bulunmuştur. Son zamanlarda immunokompetent bir kedinin serum ve göz sıvısında organizma antikorlarının saptanmasına dayanarak Bartonella infeksiyonunun kedilerde üveit nedeni olduğu bildirilmiştir (71). Bunu takip eden çalışmada uveitli 49 kedinin 7’ sinin göz sıvısında anti-*Bartonella* IgG’ si, deneysel olarak infekte edilen 9 kedinin 4’ ünün göz sıvısında IgG antikorları bulunmuştur. Ticari satıcıdan alınmış ve 1 yıl içinde doğal olarak Bartonella ile infekte olan SPF kedilerde açıklanamayan kataraktlar bildirilmiştir. Katarakt ve infeksiyon arasındaki ilişki bilinmemektedir ve rastlantısal olabileceği düşünülmektedir (15). Chomel ve ark. 2003’ de ilk kez bir kedide endokarditis bildirmişlerdir (25).

*B. henselae* ile doğal olarak infekte kedilerde genellikle subklinik infeksiyonlar gelişmektedir (1). Bazı infekte hayvanlarda ameliyat sonrası geçici bir ateş ve infekte dişi kedilerde fertilitede düşüş görülmektedir (34). Bazı kedilerde geçici olarak ateş, iştahsızlık, geçici hafif anemi, injeksiyon bölgesinde kırmızı şişlikler, lenfadenopati, uyaranlara karşı aşırı ya da azalmış cevap, agresif davranışlar, odaksal nöbetler, nistagmus ve generalize titremeler saptanmıştır (12).

Kedilerle ilgili çeşitli deneysel infeksiyon çalışmalarından elde edilen bulguların karşılaştırılması inokulumların tipi ve miktarı, infeksiyon yolu ve *B.henselae* suşundaki değişkenlikten dolayı zordur (9, 12). *B. henselae* ile

deneysel infekte kedilerde bulunan anormallikler ateş, hafif geçici anemi, eosinofili, lenfadenomegali, kolanjit, kalp ve böbrek lezyonları, uyusukluk, desoryantasyon, çevresel uyarılara yanıtızsızlık ile karakterize geçici nörolojik fonksiyon bozukluğu ve reproduktif bozukluklardır. Her ne kadar perinatal bulaşma başarılı olmasa da, araştırmacılar reproduktif bozukluk rapor etmiş, gebe kalmadaki bozuklukları, fetal involüsyon ve rezorpsiyonu ve IV yolla *B. henselae* inokule kedilerde gecikmiş gebeliği tanımlamışlardır (47). Çoğunlukla mononükleer hücrelerden meydana gelmiş fokal miyokardial yangı gözlemlenmiştir (9). *B. henselae* (type II) içeren kan inokule edilerek infekte edilen kedilerde lenf nodülü hiperplazisi, dalak foliküllerinde hiperplazi, lenfositik kolanjit, lenfositik hepatit, lenfositik plazmasitik miyokardit ve lenfositik intertisyel nefrit gibi histopatolojik lezyonlar identifiye edilmiştir (46, 67).

Kordick ve Breitschwerdt 1997' de yaptıkları çalışmada parenteral infeksiyondan sonra geçici anemi, davranış bozuklukları ve lenfadenopati saptamıştır (14).

Green ve ark. injeksiyon bölgesindeki deri lezyonlarında artış ve tırmıkla intradermal inokulasyon sonrası lenfadenopati oluşumunu bildirmiştir (43).

Guptill ve ark. histolojik olarak dalakta mikroapse oluşumunu ve IV yolla inokulasyon sonrası lenfadenopati ve lenf nodüllerinde granuloma oluşumunu göstermiştir (40).

O' Reilly ve ark. deneysel olarak kedilerde oluşan hastalığın insanlardaki KTH ile benzer olduğunu ortaya koymuşlardır. Kedilerde inokulasyon bölgesinde eritematöz lezyonlar, ateş, letarji ve bazı durumlarda palpe edilebilen lenfadenopatiler geliştiğini bildirmişlerdir (80).

İsviçre' de yapılan bir çalışma sağlıklı ve hasta kediler, ev ya da sokak kedileri, tek başına ya da birçok kedinin bir arada bakılması, FeLV ya da FIV ile

infekte olup olmaması arasında belirgin farklar olmadığını öne sürmektedir (14).

Ayrıca *B. henselae* ve *B.clarridgeiae* ile koinfekte kedilerin kanından SPF kedilere deneysel inokulasyon sonrası kronik ancak asemptomatik infeksiyonlar meydana gelmiştir. Bir yıldan fazla bir süredir bakteriyemi bulunan kedilerde bakteriler eritrositlerin içinde bulunur ki bu da etkeni izole etmek için alyuvarları lizise uğratma ihtiyacını açıklamaktadır (34).

*B. henselae'* nin insanlarda kedi tırmığı hastalığı, basiller anjiyomatoz, kronik bakteriyemi, kronik lenfadenopati, pelioz hepatit, meningoensefalit, myelit, granülamatoz hepatit, endokardit, osteomyelit ve nöroretinitis gibi hastalıklara neden olduğu tanımlanmıştır. Bu organizmalar immun sistemi yetersiz ve daha önce kalp kapakçığı anomalileri olanlarda sistemik hastalığa neden olmaktadır. İmmun sistemi yeterli olanlarda genellikle sadece lokalize infeksiyonlar görülmektedir (83).

Kedi Tırmığı Hastalığı çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde selim seyirli, kendiliğinden düzelen akut bölgesel lenfadenopati ile ortaya çıkan bir hastalıktır (103). Etken ilk olarak Dolan ve ark. tarafından 1993 yılında hastaların lenf nodüllerinden izole edilmiştir (30). Organizma ayrıca asemptomatik bir kedinin kanından da izole edilmiştir, bu da evcil kedilerin *B.henselae* rezervuarı olduğunu kanıtlamaktadır (88). KTH dünya çapında rapor edilmiştir ve bugün insanlarda en yaygın Bartonella infeksiyonu olarak kabul edilmektedir (55). Kedi tırmığı hastalığı, olguların % 50' sinde genellikle el ya da ön kol üzerindeki inokülasyon bölgesinde bir böcek ısırığına benzeyen küçük bir deri lezyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu lezyonlar bir papülden vezikül şekline ve iyileşmiş ülserlere dönüşmektedir. Birkaç gün ile birkaç hafta arasında kendiliğinden iyileşme meydana gelmektedir (5). Oküler yol ile kontaminasyon durumlarında konjuktivitli ya da konjuktivitsiz granülom oluşumu görülmektedir (34). Teşhis sırasında olguların % 60' ında lezyonla

ilişkili, tek taraflı genellikle boyun, koltukaltı ve kasık bölgesinde yerleşen lenfadenopatiler görülmektedir (5). Binikiyüz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada % 48 koltukaltı, % 16 boyun, % 12,5 sumaksillar, % 12 kasık, % 7,5 oriküler, % 2,5 klaviküler, % 2 epitroklear ve % 1 pektoral lenf nodüllerinde yerleşim görülmüştür (34). Bu adenopatiler birkaç hafta ya da ay sonra kendiliğinden iyileşmekte ve antibiyotik tedavisine duyarsız kalmaktadırlar (5). Yapılan bir araştırmada baş ve boyun bölgesinde kitle ile başvuran 454 hastadan 61' inin (% 13,4) KTH olduğu tespit edilmiştir (103).

İmmunokompetent yetişkinlerde hastaların % 59-93' ünde hastalık genellikle kedi tırmığı çevresinde papül ve püstülle ortaya çıkar. Bu papül ve püstüller tipik olarak birkaç gün içinde gelişir ve tırmık yeri kendiliğinden kapanmayan yara olarak devam eder. Hastaların % 90' undan fazlasında bu evreden 7-50 gün sonra tırmık bölgesine yakın nodüllerde bölgesel lenfadenopati gelişimi görülür. Hastaların % 32-60' unda ateş, % 13-29' unda baş ağrısı ve yorgunluk görülür. Ancak hastaların çoğu kendini iyi hisseder (14).

Olguların % 57-80' i 21 yaş altındaki bireylerde görülmektedir. Çocuklarda spesifik yaş insidensi 10 yaşın altıdır. 1998' de yapılan bir çalışmaya göre *B. henselae* çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşin % 5' inden sorumludur. Lenfadenopatinin ortaya çıkışından 1-6 hafta sonra ensefalitis gelişebilmektedir. Çocuklarda ayrıca konjonktivaya bulaşması sonucu Parinaud Oküloglandular Sendrom gelişebilmektedir (14).

AIDS, kronik alkolizm ya da immunsupresif tedavi ile immun sistemi baskılanmış kişilerde komplikasyon spektrumu immunokompetent hastalara göre daha fazladır. Bu tip hastalarda basiller anjiyomatoz (kan damarlarının lobüler proliferasyonu ve inflamator hücrelerin deriye sızması), basiller pelioz hepatit (karaciğerde bazen de dalakta kan dolmuş sistik lezyonlar, hepatosplenomegali, karın ağrısı ve bulantı), inatçı ya da nükseden bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, uzun süreli bakteriyemi ve inatçı ateş

(14) meydana geldiği belirtilmiştir. Kodama ve ark. KTH'lı 14 hastanın 13' ünde ateş görüldüğünü ve bunların da 7 tanesinde lenfadenopatinin görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Hastaların 11' inin gözünde de üveit saptamışlardır (57).

Amerika'da Jackson ve ark. epidemiyolojik veri tabanı üzerine çalışmış ve her yıl yaklaşık 24000 olgu görüldüğünü, yılda 9,3/10.000 ayakta hasta insidensi hesaplandığını öne sürülmektedir (54). 2000' de KTH' nin tedavisi için hastane oranlarının 18 yaş altı çocuklarda 0,60/100.000 ve 5 yaş altı çocuklarda 0,86/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (90). Hollanda' da KTH' nin insidensi yılda 100.000 insanda 12,5 olgu olarak tahmin edilmektedir (6).

*B. henselae* endokarditleri genellikle kedi ile teması olan ve kalp kapak hastalığı olan hastalarda teşhis edilmiştir ve Bartonella nedenli endokardit olguların yaklaşık % 20' sini temsil etmektedir, kalan % 80 ise *B. quintana* nedeni ile oluşmaktadır (5).

Köpeklerde insanlarda bildirilen lezyonlara benzer klinik belirtiler gelişmektedir. Bunlar endokardit, pelioz hepatit, granülomatöz lenfadenit, granülomatöz rinitdir (40). Bir çalışmada kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi spesifik olmayan klinik belirtiler gösteren 3 köpekten ve pelioz hepatisli bir köpeğin karaciğerinden *B. henselae* DNA' sı amplifiye edilmiş ve sekanslanmıştır ancak kültür yapılmamıştır (60). Deneysel olarak, *B. henselae* inoküle edilen köpeklerde bakteriyemi oluşmamıştır (9).

## 2.6. Tanı

Kedilerde klinik tanı genellikle Bartonella infeksiyonlarının klinik görünümü tam olarak açıklanamadığından kolay değildir (7).

Bartonella türleri nazlı, yavaş üreyen bakterilerdir ve rutin bakteriyel kültür protokolleri genellikle bu organizmayı saptamaya yetersiz kalmaktadır. Bartonella türlerinin başarılı izolasyonu uzun inkübasyon süresi, kanla zenginleştirilmiş besiyerlerinin kullanımı ve kan kültür sistemlerinde hücre lizisine dayanmaktadır (86, 95, 97).

Kan örneğinden Bartonella türlerinin izolasyonu için izolatör kan lizis tüpleri ve EDTA içeren tüpler en çok kullanılan sistemlerdir. *B. henselae* örneklerinin hemen ya da 24 saat içinde besiyerlerine ekimleri yapılacaksa İzolatör sistem EDTA' lı tüplerden daha duyarlıdır. Eğer örnekler uzun süre saklanacaksa  $-70^{\circ} C'$  de dondurmak *B. henselae* saptama duyarlılığını artırmaktadır (11). İzolatör tüp sodyum polyanetholsulfonat, kanın antibakteriyel etkisini inhibe eden antikoagülan, eritrositleri ve lökositleri lizise uğratan saponin içerir. EDTA' lı tüplere alınan kan hücreleri lizise uğramaz. *B. henselae* intraselüler bir bakteri olduğu için kan hücreleri saponin ile ya da dondurularak parçalanmalıdır (97).

Bartonella türleri üreyebilmek için hemine ihtiyaç duyarlar ve en iyi üreme kanla zenginleştirilmiş besiyerinde nemli atmosferde % 5-10  $CO_2'$  li ortamda  $35^{\circ} C'$  de meydana gelmektedir. *B. henselae* standart çikolata agar, ticari % 5 koyun kanı katkılı brain heart infusion agar, % 5 koyun kanı katkılı triptik soy agar, % 5 tavşan kanı katkılı heart infusion agar ve kan katkılı Columbia agarda iyi üremektedir. Tavşan kanının koyun kanından daha etkili olduğu bildirilmiştir (104). Besiyerinde koloniler 5-15 günde görülmeye başlamakta ve 45 güne kadar uzayabilmektedir. İlk üremeler zor olmakta ancak 4-5 pasajdan sonra 3-5 günde üreme görülmektedir. Çevresel kontaminasyonu engellemek için besiyerine antimikotik olarak amfotericin B katılabilir ya da inkübasyonun 24. saatinden itibaren petrilerin kenarları parafilm ile sarılabilmektedir. İlk üremede düzensiz, R tipi ya da S tipi koloniler görülürken birkaç pasajdan sonra koloniler S tipi parlak ve besiyerine daha az gömülü bir hal almaktadırlar (97).

Bartonella türlerinin izolasyonunda BACTEC ya da Bact/Alert kan kültür sistemleri de kullanılmaktadır. BACTEC şişesine inokule edilen örnekte mikroorganizma varsa, organizma şişe içerisindeki substratları metabolize ederken  $CO_2$  üretmektedir. Şişeler de üretilen  $CO_2$  konsantrasyonuna ya da

mikroorganizmanın üremesi için gerekli oksijen tüketimine duyarlı bir sensör içermektedir. BACTEC floresan serisi cihazındaki bu sensör floresans artışını her on dakikada bir kontrol etmekte ve sesli pozitif uyarısı şişedeki mikroorganizmaların varlığını göstermektedir (4).

Bartonella izolasyonunda doku kültürü kullanımı da (endoteliyal hücreler, Vero hücreleri, HeLa hücreleri, L929 hücreleri, insan karsinom hücreleri) mümkündür ancak özel olmayan laboratuvarlar tarafından az kullanılmaktadır. Genel olarak izolasyon şansını arttırmaya yarayan bir teknik olarak kabul edilmektedir (4).

Fenotipik ve genotipik olarak çok benzer olduklarından Bartonella türlerinin rutin mikrobiyoloji laboratuvarında identifikasyonu epey zordur. Kan katkılı besiyerlerinde uzun bir inkübasyon sonrası küçük, besiyerine gömülü koloniler ve Gram boyama sonrası gram negatif pleomorfik basiller görüldüğünde Bartonella türlerinden şüphelenilmelidir. Bartonella şüpheli isolatların biyokimyasal testlerin çoğunda negatif sonuç vermesi, biyokimyasal testlerle tür tayini yapılmasını engellemektedir. Biyokimyasal testler genus düzeyinde identifikasyon için kullanılabilir ancak Bartonella türleri arasındaki ayırım için uygun değildir (97) ve sonucu *Bartonella* spp. düzeyinde bırakmaktadır. Bu nedenle tür tayininin moleküler teknikler yardımı ile yapılması gerekmektedir (70, 86, 111).

*B. henselae* ayrıca fare kaynaklı monospesifik antiserumlar kullanılarak immunofloresan testleri ile ya da genomik tekniklerle identifiye edilmektedir. Genomik tekniklerle genlerin ya da DNA fragmentlerinin amplifikasyonuna başvurarak yapılmaktadır. 16S rRNA kodlayan genlerin amplifikasyonu, sitrat sentetaz geninin amplifikasyonu (gen *gltA*), riboflavin sentetaz için kodlanan *ribC* geninin amplifikasyonu, 60 kDa' luk bir protein için kodlanan *htrA* geninin amplifikasyonu, bakteri bölünmesine karışan bir bakteri için kodlanan 3' bölgesi *ftsZ* geninin amplifikasyonu, 16S-23S interjenik bölge amplifikasyonu,

şok termik proteini için kodlanan *groEl* geninin amplifikasyonu, PAP31 proteini için kodlanan gen amplifikasyonu, enterobakteriyel repetitive intergenic consensus (ERIC) sekanslarının amplifikasyonu sonucu elde edilen ampliconlar elektroforetik fragment restriction analizi ya da sekanslama ile tanımlanmaktadır (4). Jensen ve ark., tek etapta gerçekleştirilen, 16S-23S interjenik bölge amplifikasyonuna dayanan ve amplicon analizi gerektirmeyen bir PCR testi tanımlamışlardır. İnsanda ve hayvanda kullanılabilir bu test *B. henselae'* yi diğer insan ve/veya hayvan için patojen Bartonella türlerinden ayırt etmeye imkan tanımaktadır (56).

PCR teknikleri direkt olarak biyopsilerden (deri, lenf nodülleri, karaciğer), kandan ya da pirelerden de yapılabilir (4).

Antikor aramak etkeni ortaya koymanın en kolay yoludur ve immunofloresan indirekt testi ya da ELISA testi yardımı ile yapılır. Kedilerde serolojik tanı başlıca immunofloresan testine başvurulmaktadır. 1/64 ve üzeri titre pozitif sayılmaktadır. Çalışmalara göre, tahmini pozitif değer % 39-46 arasında, tahmini negatif değer % 90-96 arasını kapsamaktadır. Bakteriyeminin saptanmasında IgM' lerin ortaya konması, bakterilerin kaybolmasından sonra uzun süre devam eden IgG' lerin ortaya konmasından daha iyi bir göstergedir (4).

Kedilerde serolojik testler, birçok kedinin (özellikle sokak kedileri) *B. henselae'* ye karşı seropozitif olması muhtemel olduğundan sınırlı tanısal değere sahiptir (17). Test yavru kediler ya da evlere yakın tarihlerde alınan kedilerde uygulanır çünkü seronegatif kedilerin bakteriyemik olmaması daha muhtemeldir. Benzer olarak, immun sistemi baskılanmış kişiler *B. henselae'* ye karşı antikorları saptayan IFA testini kediyi evine almadan önce yaptırmalıdır. Ancak seronegatif kedilerde bakteriyemi az sayıda örnekte rapor edilmiştir ve antikorlar genellikle çeşitli Bartonella anijenleri ile kros reaksiyon vermektedir (20). Bartonella antijenleri için serolojik görüntüleme bakteriyemik kedilerin

identifikasyonu için kullanışlı olmayabilmekte (pozitif değer % 46,4) ancak bakteriyemi olmadığında *B. henselae*' ye karşı antikorun bulunmaması normal kabul edilmektedir (% 89,7) (17). Serolojik test için bu sınırlar yüzünden bakteriyel izolasyon ya da PCR *Bartonella* spp. ' yi idenifiye etmek için gereklidir (7). Zanutto ve ark. da yaptıkları deneysel çalışmada, etken izolasyonunun kan kültürü ile, izolatların identifikasyonunun PCR ile yapılmasının kandan PCR ya da IFA testine oranla daha etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (111).

İnsanlarda serolojik test (başlıca IFA testi) KTH' nın tanısı için referans testtir (55). Şüphelenilen hastalıktan en az 2-3 hafta sonra test edilen hastalarda IgG anti-*B. henselae* antikor titresi 1/64' e eşit ya da büyükse pozitif olarak kabul edilmektedir. Ulusal Riketsia Referans Merkezi tarafından, 1/100 üzeri IgG titresi kısa sürede oluşan KTH' nın tanısı için belirtici, 1/800 ve üzeri titre endokardit tanısı için belirtici olarak kabul edilmektedir (4).

Zangwill ve ark. IFA' ya dayanarak *B. henselae* sensitivitesini % 84 ve spesifitesini % 96 olarak değerlendirmişlerdir (7).

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

İnsanlarda kullanılan bir diğer test deri testidir. Foshay infekte adenopatilerdeki irini kullanarak intradermal deri testi üretmiş ve hastalarında pozitif reaksiyonlar gözlemlemiştir. Debré de 1940 yılı boyunca deri testi için Foshay' in hastalarından hazırlamış olduğu materyali kullanmıştır. 1946' da Rose, NewYork' da intradermal deri testini kedisinin tırmalaması sonrası oluşan epitroklear adenopati ağrısı çeken doktor arkadaşı Hanger' e uygulamıştır. Antijen olarak Hanger' in nodüllerindeki irini kullanmıştır ve şiddetli tüberkülin benzeri bir cevap elde etmiştir. Bu iki doktorun şerefine deri testi Hanger-Rose deri testi olarak adlandırılmıştır (96).

## 2.7. Hastalıktan Korunma ve Sağaltım

Bartonella infeksiyonlarına karşı aşılama kedilerde infeksiyonu önleme ve insanların hastalığa maruz kalmasını sınırlamada yararlı olabilir. Ancak aşı gelişimi, infeksiyona karşı bağışıklık yavaş geliştiğinden ve infekte kedilerin düşük bir yüzdesinin uzun vadede taşıyıcı olmasından dolayı zor olabilmektedir (1). Araştırmacılar tedaviye alternatif olarak kedilerde Bartonella infeksiyonlarını koruyabilecek bir aşı geliştirme peşindedir (98). Deneysel çalışmalar sonucu heterolog ve homolog aşuların kedilerde değişken bir koruma sağladığı gösterilmiştir (43, 89, 107, 109). Yamamoto ve ark. insanlardaki infeksiyonu önlemek için kedilere yönelik bir aşı geliştirilecekse serotipler ve genotipler arasındaki önemli farklılıktan dolayı aşı suşu seçiminin kritik olacağını bildirmiş (108) ve etkili bir aşısı için multivalan olması gerektiğini belirtmişlerdir (107).

Hem kedilerde hem de insanlarda etkenin neden olduğu hastalıktan korunmada en iyi yöntem pirelerin düzenli kontrolüdür. Ev kedilerinin Bartonella türleri ile infekte olma olasılığını azaltmak için yıl boyunca devam eden uygun pire kontrol programını sürdürmek gerekmektedir. Pireleri kontrol edilmeden eve sokak ya da barınaktan kedi alınmaması ve kedilerin pire ve

diğer olası vektörlere maruz kalmaması için ev içinde tutulması gerekmektedir (12).

Çeşitli araştırmacılar tarafından kedilerde *B. henselae* infeksiyonlarının antimikrobiyal eliminasyonu denenmiş ancak infeksiyonu ortadan kaldırmak için uygun antimikrobiyal kür henüz belirlenememiştir (98). Bartonella türlerinin beta laktam antibiyotiklere (oksasilin, sefalotin hariç) aminoglikozidlere, makrolidlere (klindamisin hariç) tetrasiklinlere ve rifampisine çok duyarlı oldukları bulunmuştur. Florokinolonlara duyarlılığı ise değişken olarak kabul edilmiştir (83). Çalışmalarda enrofloxacin, doksisisiklin ve amoksisilin koloni sayısını azalttığı aynı zamanda bakteriyemi de yok ettiği görülmüştür. Tetrasiklin, eritromisin, doksisisiklin, amoksisilin, ya da enrofloksasin ile antimikrobial tedavi bakteriyemi düzeyini azaltmakta ancak deneysel olarak inokule kedilerin kanından *B. henselae'* yi tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Kedilerde *B. henselae* bakteriyemisi günde 2 kez 25-50 mg doksisisilin ya da günde 2 kez 100 mg linkomisin gibi oral antibiyotik kullanımı ile baskılanabilmektedir (99). Kedilerde tedavi süresi, inokülasyon kaynağı, bakteriyel yük ve infeksiyonun kronikliği tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir (98). Sağaltımın kesilmesinden birkaç hafta sonra bakteriyemi düzeyi başlangıç seviyesini aşabilmektedir (83). Ayrıca antibiyotiklerle tedavi edilmiş kedilerde bakteriyemi süresinin tedavi edilmemiş kedilerinki ile benzer olduğu bildirilmiştir. Zayıf antimikrobiyal etki bakterinin intraeritrositik varlığı ile açıklanabilmektedir (99).

Bartonella infeksiyonunun giderilmesindeki zorluk yüzünden ve infeksiyon elimine edilmiş bazı kedilerin yeniden infekte olabilmesinden dolayı Bartonella pozitif sağlıklı kedilerde tedavinin hiçbir yararı olmadığı kanıtlanmıştır. Kronik hücre içi enfeksiyonunu temizlemede başarısız olan antibiyotik uygulaması antimikrobiyal direnç ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi, hayvan sahibine gereksiz bir güven verebilmekte ve pire kontrolünün

aksamasına ya da ısırık ve tırmıklardan daha az kaçınmasına neden olabilmektedir. Antibiyotikler pahalı olabilir ve toksisite ihtimali vardır (12). Kordick ve ark. çalışmalarında sağlıklı birey tarafından beslenen kedilerin tedavisini önerirken evde beslenen bir kedide ötenaziyi bir seçenek olarak sunmuşlardır (69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Örnekler

Temmuz 2007 ile Aralık 2007 tarihleri arasında İstanbul ilindeki özel veteriner kliniklerinden, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerinden, barınaktan ve sokak kedilerinden tesadüfi örnekleme yöntemiyle hastalığın tahmini prevalansı % 50 kabul edilerek % 95 güven düzeyi ve % 10 absolut kesinliğe göre 96 adet kediden kan örnekleri alındı. Örnek alınan kedilerin kaynaklarına, yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve pire durumuna göre dağılımı **Tablo 3.1'** de gösterilmiştir.

Kan örnekleri alınan kedilerin boyun kısımları tıraş edilip alkol ve iyot ile temizlendi. Kan toplama setinin (Becton Dickinson Vacutainer Systems) iğneli bir ucu ile vena jugularis' e girildi, diğer iğneli uca sıra ile ağızları alkol ve iyotla temizlenmiş pediatrik izolator tüp (Wampole İzolator 1.5, Oxoid BC505C) ve BACTEC Peds Plus/F kan kültür şişesi (Becton Dickinson) takıldı. Tüpün ve şişenin içerisindeki vakum sayesinde her birine 1,5 ml kan alındı. Alınan örnekler 4 saat içerisinde laboratuvara getirildi.

**Tablo 3-1:** Örnek alınan hayvanların kaynakları, yaşı, cinsiyeti, yaşam şekli ve pire durumu

ÖRNEK NO	KAYNAK		YAŞ	CİNSİYET	YAŞAM ŞEKLİ	PİRE DURUMU
	Alınma Yeri	Semt				
1	Klinik	Ferahevler	1,5 yaş	Dişi	Sokak	Var
2	Klinik	Ferahevler	2 aylık	Erkek	Sokak	Var
3	Klinik	Ferahevler	10 aylık	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
4	Klinik	Ferahevler	9 aylık	Dişi	Sokak	Var
5	Klinik	Ferahevler	9 aylık	Dişi	Sokak	Var
6	Klinik	Avçılar	3,5 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
7	Klinik	Avçılar	3,5 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
8	Klinik	Avçılar	5 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
9	Klinik	Avçılar	4 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
10	Klinik	Avçılar	5 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
11	Klinik	Ferahevler	1 yaş	Dişi	Sokak	Yok
12	Klinik	Avçılar	11 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
13	Klinik	Büyükada	5,5 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
14	Klinik	Bahçeköy	2 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
15	Klinik	Avçılar	3 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
16	Klinik	Ferahevler	5 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
17	Klinik	Ferahevler	2 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
18	Klinik	Ferahevler	5 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
19	Klinik	Ferahevler	2 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
20	Klinik	Ferahevler	1 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
21	Klinik	Ferahevler	1 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
22	Klinik	Ferahevler	3,5 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
23	Klinik	Kadırga	2 yaş	Erkek	Sokak	Yok
24	Klinik	Feriköy	6,5 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
25	Klinik	Edirnekapı	16 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var

26	Klinik	Caddebostan	1 yaş	Erkek	Sokak	Var
27	Klinik	Caddebostan	3 aylık	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var
28	Klinik	Caddebostan	3 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
29	Klinik	Göztepe	3 yaş	Erkek	Sokak	Var
30	Klinik	Göztepe	4 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
31	Klinik	Göztepe	2,5 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
32	Klinik	Arnavutköy	10 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
33	Klinik	Arnavutköy	10 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
34	Klinik	Arnavutköy	2 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
35	Klinik	Arnavutköy	2 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
36	Klinik	Arnavutköy	3 yaş	Erkek	Sokak	Yok
37	Klinik	Arnavutköy	2 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
38	Klinik	Caddebostan	1yaş	Erkek	Sokak	Var
39	Klinik	Koşuyolu	3 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var
40	Klinik	Koşuyolu	9 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
41	Klinik	Koşuyolu	3 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var
42	Klinik	Koşuyolu	10 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
43	Sokak	Caddebostan	7 yaş	Dişi	Sokak	Var
44	Sokak	Caddebostan	6 yaş	Erkek	Sokak	Var
45	Sokak	Caddebostan	4 yaş	Erkek	Sokak	Var
46	Sokak	Caddebostan	6 aylık	Dişi	Sokak	Var
47	Sokak	Caddebostan	2 yaş	Erkek	Sokak	Yok
48	Sokak	Caddebostan	2,5 yaş	Dişi	Sokak	Yok
49	Sokak	Caddebostan	1,5 yaş	Dişi	Sokak	Var
50	Klinik	Ataköy	11 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
51	Klinik	Ataköy	2,5 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
52	Klinik	Ataköy	9 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
53	Klinik	Ataköy	2 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
54	Sokak	Ataköy	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
55	Sokak	Ataköy	3 yaş	Erkek	Sokak	Yok

56	Klinik	Büyükçekmece	5 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
57	Klinik	Büyükçekmece	3 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
52	Klinik	Büyükçekmece	3 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
59	Klinik	Büyükçekmece	6 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
60	Klinik	Büyükçekmece	2 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
61	Klinik	Büyükçekmece	1 yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
62	Klinik	Büyükçekmece	1 yaş	Erkek	Sokak	Var
63	Klinik	Büyükçekmece	1 yaş	Dişi	Sokak	Var
64	Klinik	Koşuyolu	3 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
65	Klinik	Koşuyolu	3 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
66	Klinik	Koşuyolu	2 aylık	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
67	Klinik	Koşuyolu	2 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
68	Klinik	Koşuyolu	2 aylık	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
69	Klinik	Koşuyolu	3 aylık	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
70	Klinik	Koşuyolu	3 yaş	Dişi	Sokak	Var
71	Barınak	Bakırköy	3 yaş	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
72	Barınak	Bakırköy	1 yaş	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
73	Klinik	Yeşilköy	5 yaş	Erkek	Sokak	Yok
74	Klinik	Yeşilköy	3 yaş	Dişi	Sokak	Var
75	Klinik	Yeşilköy	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
76	Klinik	Yeşilköy	2 yaş	Dişi	Sokak	Var
77	Klinik	Yeşilköy	4 yaş	Erkek	Sokak	Yok
78	Klinik	Yeşilköy	6 yaş	Dişi	Sokak	Var
79	Sokak	Yeşilköy	4 yaş	Erkek	Sokak	Var
80	Sokak	Yeşilköy	3 yaş	Erkek	Sokak	Yok
81	Sokak	Yeşilköy	3 aylık	Dişi	Sokak	Yok
82	Sokak	Yeşilköy	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
83	Sokak	Yeşilköy	3 yaş	Erkek	Sokak	Yok
84	Sokak	Yeşilköy	2 yaş	Dişi	Sokak	Yok
85	Sokak	Yeşilköy	1 yaş	Dişi	Sokak	Var

86	Sokak	Yeşilköy	5 yaş	Erkek	Sokak	Var
87	Sokak	Yeşilköy	5 yaş	Erkek	Sokak	Yok
88	Sokak	Yeşilköy	1 yaş	Dişi	Sokak	Yok
89	Sokak	Yeşilköy	1,5 yaş	Erkek	Sokak	Var
90	Sokak	Yeşilköy	2 yaş	Erkek	Sokak	Yok
91	Sokak	Yeşilköy	4 yaş	Erkek	Sokak	Var
92	Sokak	Yeşilköy	2 yaş	Dişi	Sokak	Yok
93	Sokak	Yeşilköy	2 yaş	Dişi	Sokak	Var
94	Sokak	Yeşilköy	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
95	Sokak	Yeşilköy	1 yaş	Erkek	Sokak	Var
96	Sokak	Yeşilköy	3 yaş	Erkek	Sokak	Var

### 3.1.2. Besiyerleri

#### İnokulasyon Besiyeri

##### Medium 199:

2X Medium 199

(+Earle's, +L-Glutamine, -Sodium bicarbonate Gibco21180)	50 ml
100 X Glutamin	1 ml
100 X Sodyum piruvat	1 ml
Bovine fetal calf serum	20 ml
% 7,5 Sodyum bikarbonat	3 ml

2X konsantrasyondaki belirtilen miktardaki M199 Earle' s tuzlu ve glutaminli doku kültürü besiyerine belirtilen miktarlarda glutamin, sodyum piruvat, bovine fetal calf serum ve sodyum bikarbonat katıldı. pH' sı 7,1-7,4' e ayarlandı. Distile su katılarak toplam hacim 100 ml' ye tamamlandı. Sterilize etmek amacı ile 0.45 µm'lik filtreden geçirildi. + 4° C' de saklandı.

## İzolasyon Besiyerleri

### Tavşan Kanı Katkılı Heart Infusion Agar

*B. henselae'* nin izolasyonu amacıyla % 5 defibrine tavşan kanı katkılı Heart Infusion Agar kullanıldı.

#### Besiyeri içeriği ve hazırlanışı

Difco Heart Infusion Agar (BD, 244400)	40 g
Defibrine tavşan kanı	50 ml
Distile su	1000 ml

Heart Infusion Agar belirtilen miktarlarda tartıldı ve 1000 ml distile suda eritildi. pH' sı 7,4' e ayarlandı. 121° C' de 15 dakika süreyle otoklavda sterilize edildi. Besiyeri 50° C' ye kadar soğutulduktan sonra % 5 oranında defibrine tavşan kanı ilave edildi. Steril petri kutularına 25' er ml olacak şekilde dağıtıldı ve kullanılıncaya kadar +4° C' de saklandı. Sterilite kontrolü için rastgele seçilen petri kutuları 35° C' de 2 gün süreyle inkübasyondan sonra kontaminasyon yönünden incelendi.

### Otomatik Üreme Kontrollü Kan Kültür Şişesi

*B. henselae'* nin izolasyonu amacıyla BACTEC PEDS PLUS/F Kültür Şişesi (Şekil 3.1) kullanıldı.

#### Besiyeri içeriği

Soybean-Casein Digest Broth	% 2,75
Yeast Extract	% 0,25
Animal Tissue Digest	% 0,10
Sodium Pyruvate	% 0,10
Dekstroz	% 0,06
Sukroz	% 0,08
Hemin	% 0,0005
Menadione	% 0,00005

Sodium Polyanetholsulfonate (SPS)	% 0,020
Pyridoxal HCl (Vitamin B <sub>6</sub> )	% 0,001
Noniyonik adsorbe eden reçine	% 10
Katyonik deęiřtiren reçine	% 0,6
Distile su	40ml

BACTEC şişeleri kullanılmıncaya kadar 25° C' de saklandı.



şekil 3-1: BACTEC PEDS PLUS/F Kültür şişesi



şekil 3-2: BD BACTEC 9050 Kan Kültür Cihazı

### 3.1.3. Biyokimyasal Testler

#### 3.1.3.1. Katalaz Testi

*B. henselae'* nin katalaz enzimine sahip olup olmadığını saptamak amacıyla % 3' lük hidrojen peroksit kullanıldı.

#### 3.1.3.2. Oksidaz Testi

*B. henselae'* nin sitokrom enzim etkinliğinin saptanması amacıyla yapıldı. Bu amaçla Oksidaz İdentifikasyon stikleri (Oxoid, BR0064A) kullanıldı.

#### 3.1.3.3. Nitrat Redüksiyon Testi

*B. henselae'* nin nitratı redükte edip nitrite indirebilme özelliğinin saptanması amacıyla yapıldı. Bu amaçla 21 g Nitrat Agar Difco (BD, 226810) 1 lt distile suda eritildi. Tüplere 4' er ml dağıtıldı. 121° C' de 15 dakika süreyle otoklavda sterilize edildi. Soğutulduktan sonra kullanılıncaya kadar +4° C' de saklandı.

##### Nitrat A ayıracı

0,5 g Alpha-naphtylamine (Merck, 6245.0100) 100 ml % 30' luk Acetic acid(5N) (Carlo Erba Reagentı, 302011) içinde eritildi.

##### Nitrat B ayıracı

0,8 g Sulphanilic acid (Merck, S31639 117) 100 ml % 30' luk Acetic acid(5N) (Carlo Erba Reagentı, 302011) içinde eritildi.

#### 3.1.3.4. Üreaz Testi

*B. henselae'* nin üreaz enzimi varlığının saptanması amacıyla yapıldı. Bu amaçla kullanılan Urea Agar Base (Acumedia 7226A) belirtilen oranlarda hazırlandı, 121° C' de 15 dakika süreyle otoklavda sterilize edildi. Besiyeri 50° C' ye kadar soğutulduktan sonra içine son konsantrasyon % 2 olacak şekilde % 40' lık üre solüsyonu ilave edildi. Tüplere 5' er ml dağıtılarak yatay şekilde soğumaya bırakıldı. Kullanılıncaya kadar + 4° C' de saklandı.

### 3.1.4. Polymerase Chain Reaction (PCR)

İzole edilen Gram (-) mikroorganizmalar biyokimyasal özellikleri incelendikten sonra tür düzeyinde identifikasyon için 16S-23S rRNA interjenik bölge sekanslarından elde edilmiş spesifik primerler ile PCR yapıldı.

#### 3.1.4.1. Ekstraksiyon

İzolatların DNA' sını elde etmek amacı ile UltraClean Microbial DNA Isolation Kit (MoBio-12224-250) kullanıldı.

UltraClean Microbial DNA Isolation Kit içeriği:

- Microbial DNA MicroBead Solution
- Microbial DNA Solution MD1
- Microbial DNA Solution MD2
- Microbial DNA Solution MD3
- Microbial DNA Solution MD4
- Microbial DNA Solution MD5
- Microbial DNA MicroBead Tüpleri
- Microbial DNA Spin Filtreler
- Microbial DNA 2 ml Toplama Tüpleri

#### 3.1.4.2. Amplifikasyon

Amplifikasyonda kullanılan gereçler :

- Primer Forward (Alpha DNA)  
5' CTT CGT TTC TCT TTC TTC A 3'
- Primer Reverse (Alpha DNA)  
5' AAC CAA CTG AGC TAC AAG CC 3'
- Amplitaq Gold (Applied Biosystems N808-0241)  
(GeneAmp 10X PCR buffer II [100 mM Tris-HCl (ph 8,3), 500 mM KCl]  
ve 25 mM MgCl<sub>2</sub> ile birlikte)

- dNTP mix (Applied Biosystems N808-0270)
- AmpErase (Urasil N-glycosylase) (Applied Biosystems N808-0096)

**Primer hazırlanması:** Liyofilize primerlerden 100 pmol/ $\mu$ l konsantrasyonda stok solüsyonları hazırlandıktan sonra bunlardan 20 pmol/ $\mu$ l konsantrasyonda çalışma solüsyonları hazırlandı.

PCR karışımı hazırlanması:

- 10X buffer	5 $\mu$ l
- MgCl <sub>2</sub> (3,5 mM)	7 $\mu$ l
- dNTP mix	3,2 $\mu$ l
(200 $\mu$ M dATP, 200 $\mu$ M dCTP, 200 $\mu$ M dGTP, 400 $\mu$ M dUTP)	
- Primer Forward (1 $\mu$ M)	2,5 $\mu$ l
- Primer Reverse (1 $\mu$ M)	2,5 $\mu$ l
- Amplitaq (2,5 U)	0,5 $\mu$ l
- AmpErase UNG	0,5 $\mu$ l
- dH <sub>2</sub> O	23,8 $\mu$ l
- Hedef DNA	5 $\mu$ l
TOPLAM	50 $\mu$ l

**TBE buffer hazırlanması:** Agaroz jelin hazırlanması, elektroforez ve bantların boyanması sırasında sulandırıcı olarak 1X TBE buffer kullanıldı.

10X TBE buffer (Dr.Zeydanlı Hayat Bilimleri, DZTBE10-1) 1 hacim

Sterile distile su 9 hacim

Belirtilen hacimdeki TBE buffer ve distile su karıştırıldı.

**Agaroz jel:** Amplifikasyondan sonra amplifiye edilmiş ürünlerin elektroforezinde kullanılmak üzere % 3' lük agaroz jel hazırlandı.

Agaroz (Pronadisa 8012)	1,6 g
NuiSieve (Prona-061416PR)	0,8 g
1X TBE buffer	80 ml

Belirtilen miktarlarda agaroz, nuisieve ve TBE buffer ısıtılarak çözüldürüldü. Jel kalıbına tarak yerleştirildi ve agaroz 50° C' ye kadar soğutularak kalıba döküldü. Jel formunu alıncaya kadar beklendi ve tarak çıkarıldı. Agaroz jel tanka aktarılarak üzeri 1X TBE buffer ile kaplandı.

### 3.1.4.3. Diğer Gereçler

- 20 bp DNA ladder (Jena Bioscience M-212)
- 10X yükleme solüsyonu (MOBIO 15009-5)
- Mineral yağ (Bio basic Inc.)
- 0,5 ml' lik ince çepirli DNase, RNase free PCR tüpleri
- Pipetler (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl otomatik pipetler) (Medispec)
- 10 µl, 100 µl, 1000 µl DNase, RNase free filtreli pipet uçları (Ratiolab)
- Mikrosantrifüj (Denville Scientific Inc.)
- Vorteks (Biosan)
- Thermocycler (Biometra Uno-thermoblock)
- Agaroz jel Elektroforez tankı (Scie-plas) ve güç kaynağı (Biometra-Power pack P25)
- UV Transmilatör (Biometra TI 1)

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. İzolasyon

İzolator tüpler, eritrositleri lizise uğrattıp etkeni açığa çıkarmak amacı ile, oda ısısında 1800 g' de 75 dakika süreyle santrifüje edildi. Süpernatant atılarak pelet 125 µl Medium 199 ile süspansiyon edildi (62). Elde edilen süspansiyonların 250 µl' si, % 5 defibrine tavşan kanı katılmış Heart Infusion Agar' a (HIA) inoküle edildi ve besiyerindeki süspansiyon kendi akışkanlığı kullanılarak yüzeye yayıldı. Besiyerleri 35° C' de % 5 CO<sub>2</sub>' li nemli ortamda inkübasyona bırakıldı, 24 saat sonra petrilerin etrafı parafilm ile sarıldı ve 5 hafta süreyle inkübasyona bırakıldı, üreme yönünden her gün kontrol edildi (55,62).

Otomatik üreme kontrollü kan kültür şişeleri ısısı 35° C' ye ayarlanmış BACTEC 9050 kan kültür cihazına yerleştirilip 14 gün süreyle inkübasyona bırakıldı. Tüm kültürlerden Heart İnfusion Agar'a (HIA) pasajlar yapıldı. Besiyerleri 35° C' de % 5 CO<sub>2</sub>' li nemli ortamda 2 hafta inkübasyona bırakıldı. Besiyerleri üreme yönünden her gün kontrol edildi (102).

#### 3.2.2. İdentifikasyon

Bakteriyolojik kültür ile yapılan ekimler sonucunda 6. günden itibaren görülmeye başlanan R tipi karnabahar benzeri kenarları çentikli besiyerine gömülmüş kolonilerden bireysel morfolojilerini saptamak amacıyla preparatlar hazırlanarak Gram boyama yapıldı (55).

Otomatik üreme kontrollü kan kültürü ile yapılan ekimler sonrasında 2. günden itibaren üreme yönünden pozitifliği sesli sinyal ile veren şişelerden Gram boyama yapıldı ve etken görülse de görülmese de HIA' a ekimler yapıldı. İnkübasyonun 3. gününden itibaren oluşan S tipi düzgün kenarlı parlak kolonilerden bireysel morfolojilerini saptamak amacıyla preparatlar hazırlanarak Gram boyama yapıldı (102).

İzolatların identifikasyonu için oksidaz ve katalaz testleri yapıldı. Üreaz aktivitelerinin saptanması amacıyla üre besiyerine, nitrat redüksiyon

aktivitesinin belirlenmesi amacıyla nitrat besiyerine ekimler yapıldı (31). Besiyerleri 35° C' de % 5 CO<sub>2</sub>' li nemli ortamda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üre besiyerinin sarı renginin değişmemesi negatif olarak değerlendirildi. Nitrat besiyerinin üzerine inkübasyon süresi sonunda 0,5 ml Nitrat A ve 0,5 ml Nitrat B ayırıcı eklendi. Herhangi bir renk değişikliği görülmediğinde üzerine çinko tozu ilave edildi ve açık pembe renk oluşumu negatif olarak değerlendirildi.

*Bartonella* spp. şüpheli izolatlar tür düzeyinde identifikasyon amacıyla PCR' da kullanılmak üzere 1ml distile su içeren ependorflarda -20° C' de saklandı (55).

### 3.2.3. Polymerase Chain Reaction (PCR)

#### 3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu

İzolatlardan ve referans suşlardan (*B. henselae*, *B. clarridgeiae*) 1' er ml miktarında hazırlanan süspansiyonlar 2 ml toplama tüpüne aktarıldı ve 1,8 ml olacak şekilde üzerine distile su eklendi. Oda ısısında 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. Üst sıvı döküldü, tekrar 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi ve pipetle üstteki sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Pelet 300 µl MicroBead solüsyonunda süspanse edildi ve nazikçe karıştırıldı. Süspanse hücreler MicroBead tüplere aktarıldı. Üzerine 50 µl MD1 solüsyonu eklendi. Bead tüpleri yatık olarak 10 dakika en yüksek hızda karıştırıldı. Tüpler oda ısısında 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. Üstteki sıvı temiz toplama tüplerine aktarıldı. Üzerine 100 µl MD2 solüsyonu eklendi. 5 saniye karıştırıldı ve +4° C' de 5 dakika inkube edildi. Tüpler oda ısısında 1 dakika 10,000 x g' de santrifüje edildi. Peletten sakınarak, üstteki tüm sıvı 2 ml' lik temiz toplama tüpüne aktarıldı. Üzerine 900 µl MD3 solüsyonu eklendi ve 5 saniye karıştırıldı. 700 µl' si spin filtreye eklendi ve oda ısısında 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. İçindeki sıvı döküldü ve diğer tüpte kalan sıvı da spin filtreye eklendi ve oda ısısında

10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. Spin filtreye 300 µl MD4 solüsyonu eklendi ve oda ısısında 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. İçindeki sıvı döküldü. Tekrar oda ısısında 1 dakika 10,000 x g' de santrifüje edildi. Spin filtre temiz 2 ml toplama tüpüne aktarıldı. Filtrenin ortasına 50 µl MD5 solüsyonu eklendi ve oda ısısında 10,000 x g' de 30 saniye santrifüje edildi. Spin filtre atıldı ve DNA ekstraksiyon işlemi tamamlandı. Elde edilen DNA' lar kullanılıncaya kadar -20° C' de saklandı. Pozitif kontrol amacı ile kullanılan *B. henselae* suşunun DNA' sı ve spesifitesini belirlemek için kullanılan *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Brucella abortus*, *Staphylococcus intermedius* suşlarının DNA' sı da aynı yöntemle ekstrakte edildi (56).

### 3.2.3.2. DNA Amplifikasyonu

Amplifikasyon Jensen ve ark. (56) tarafından bildirilen yöntemle göre uygulandı. Her bir örnek için steril 0,5 ml' lik PCR tüplerine 45' er µl master mix ve 5' er µl kalıp DNA konuldu, hafifçe karıştırıldı, 5 saniye süreyle santrifüje edildi, üzerleri 50' şer µl mineral yağ ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak 5 µl *B. henselae* suşu ekstraktı, spesifitesini belirlemek için kullanılan *E.coli*, *K. pneumoniae*, *B. abortus*, *S. intermedius* suşlarının DNA' sından 5' er µl ve negatif kontrol olarak 5 µl distile su 45' er µl master mix ile karıştırılarak kullanıldı. PCR tüpleri termocycler' a yerleştirildi ve amplifikasyon başlatıldı. Amplifikasyon için 95° C' de 2 dakika ön denatürasyonun ardından, 20° C' de 10 dakika inkübasyon sonrası toplam 45 siklusk 95° C' de 1 dakika denatürasyon, 60° C' de 1 dakika primer bağlanması, 72° C' de 30 saniye sentez aşamaları gerçekleştirildi. Çoğaltılmış amplifiye ürünler agaroz jelde kullanılıncaya kadar +4° C' de bekletildi.

### 3.2.3.3. Elektroforetik Seperasyon ve DNA' nın Saptanması

Siklus sonunda elde edilen PCR ürünlerine agaroz jelde elektroforez uygulandı. Agaroz jeldeki ilk kuyucuğa DNA marker ( 4 µl DNA marker ve 1 µl

yükleme solüsyonu), ikinci kuyucuğa negatif kontrol, üçüncü ve dördüncü kuyucuğa pozitif kontroller ve diğer kuyucuklara örneklere ait PCR ürünleri (9 µl amplikon ve 1 µl yüklem solüsyonu) yüklendi. Elektroforez işlemi 100 Voltta 75 dakika sürdürüldü. İşlemin sonunda jel tanktan alınarak etidium bromide solüsyonunda 45 dakika süreyle bekletildi. DNA bantlarının oluşumu UV transilatörde gözlemlendi.

#### **3.2.3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi**

Agaroz jel elektroforetik seperasyonun sonucunda, pozitif kontrolde 172 bp molekül ağırlığında spesifik bantın oluşumu, negatif kontrolde ise bantın olmaması yapılan PCR testinin doğruluğunu gösterdi. Örneklerin *B. henselae* spesifik DNA pozitif olarak değerlendirilmesi, 172 bp' lik DNA bandının varlığına, *B. clarridgeiae* spesifik DNA pozitif olarak değerlendirilmesi, 154 bp' lik DNA bandının varlığına göre yapıldı.

#### **3.2.3.5. İstatiksel Değerlendirmeler**

Bulguların istatistiki önemlerinin belirlenmesi amacıyla sonuçlar Statistical Package for the Social Science (SPSS) paket programı kullanılarak "Khi-Kare ( $\chi^2$ ) Testi" ile değerlendirildi (81). İstatistiki inceleme için yaş, cinsiyet, pire durumu ve yaşam şekli durumları temel alındı. Ayrıca "Medikal Testlerin Değerlendirilmesi" yöntemi kullanılarak otomatik üreme kontrollü kan kültürü (BACTEC) yönteminin HIA' a ekim yöntemine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif tanımlama, negatif tanımlamalar ve doğruluk oranları hesaplandı (82).

## 4. BULGULAR

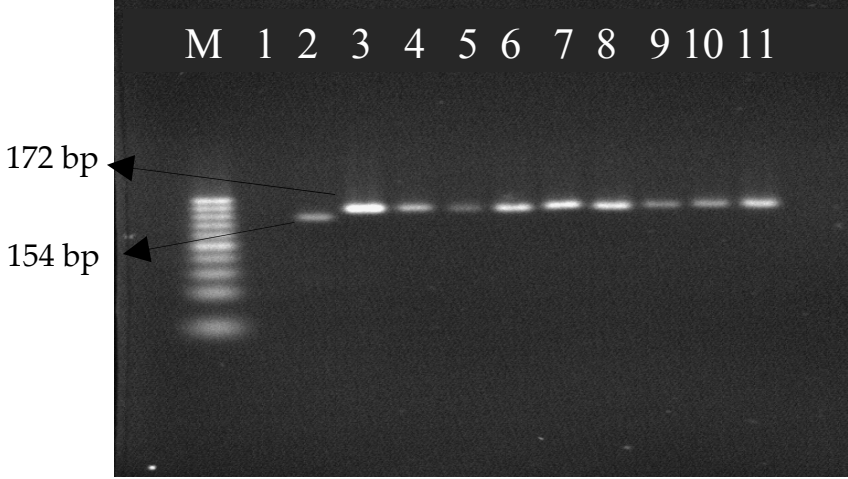
### 4.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları

Kan örneklerinden ekim yapılan Heart Infusion Agar ve BACTEC' ler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Heart Infusion Agara yapılan ekimlerde 6. günden itibaren üremeler görülmeye başlandı. Şekillenen kolonilerin morfolojisi değerlendirildiğinde R tipi karnabahar benzeri, kenarları çentikli, besiyerine gömülmüş ve kaldırıldığında agarda izi kalan koloniler gözlemlendi. Otomatik üreme kontrollü kan kültür sisteminde 2. günden itibaren başlayan üremelerden katı besiyerlerine pasajlar yapıldı ve 3 gün inkübasyon sonrası S tipi düzgün kenarlı, beyaz, parlak koloniler gözlemlendi. Her iki kültürden de Gram boyama yapıldı. Gram negatif küçük kokobasillerin gözlemlendiği kolonilerden katalaz, oksidaz, üreaz ve nitrat redüksiyon testleri yapıldı. Gram negatif, katalaz, oksidaz, üreaz ve nitrat negatif izolatlar *Bartonella* spp olarak değerlendirildi ve PCR' da kullanılmak üzere 1 ml distile su içeren ependorflarda -20° C' de saklandı.

İki farklı besiyerindeki kültür sonuçları değerlendirildiğinde, izolatör tüplere alınan kanlardan HIA' da 96 kedinin 27' sinden (% 28,1 ) *Bartonella* spp. izole edilirken, BACTEC şişelerindeki kültürlerde 96 kedinin 10' undan (% 10,4) *Bartonella* spp izole edildi. Tablo 4.1' de görülen 38, 40, 41, 42, 48, 60, 64, 74, 77 ve 93 no' lu kedilerde her iki kültürde de pozitiflik belirlendi.

### 4.2. PCR Bulguları

HIA' da izole edilen *Bartonella* spp şüpheli 27 izolatın ve otomatik üreme kontrollü kan kültür sistemi ile elde edilen *Bartonella* şüpheli 10 izolatın tümünde 172 bp' lik *Bartonella henselae* spesifik DNA bantları saptandı (Şekil 4.1).

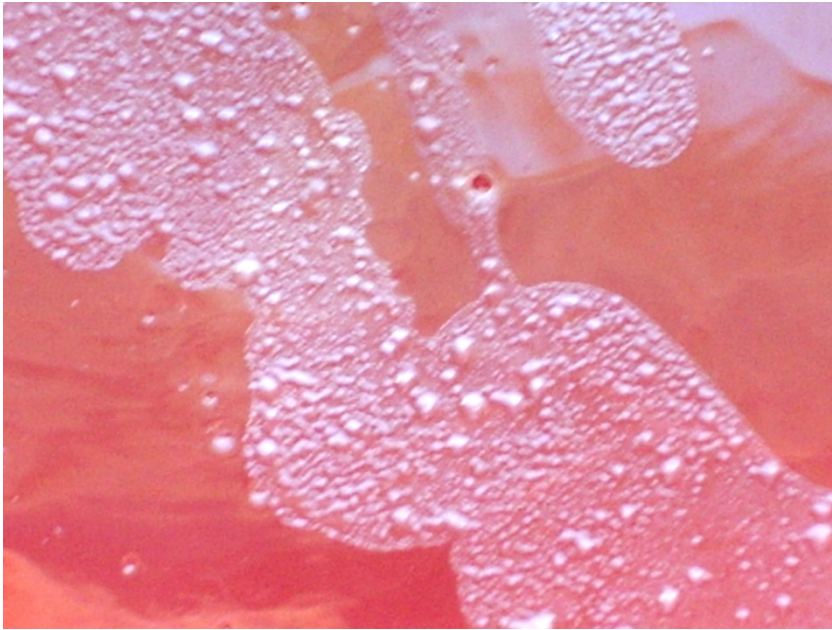


**Şekil 4-1:** *Bartonella spp.* şüpheli izolatların PCR bulguları

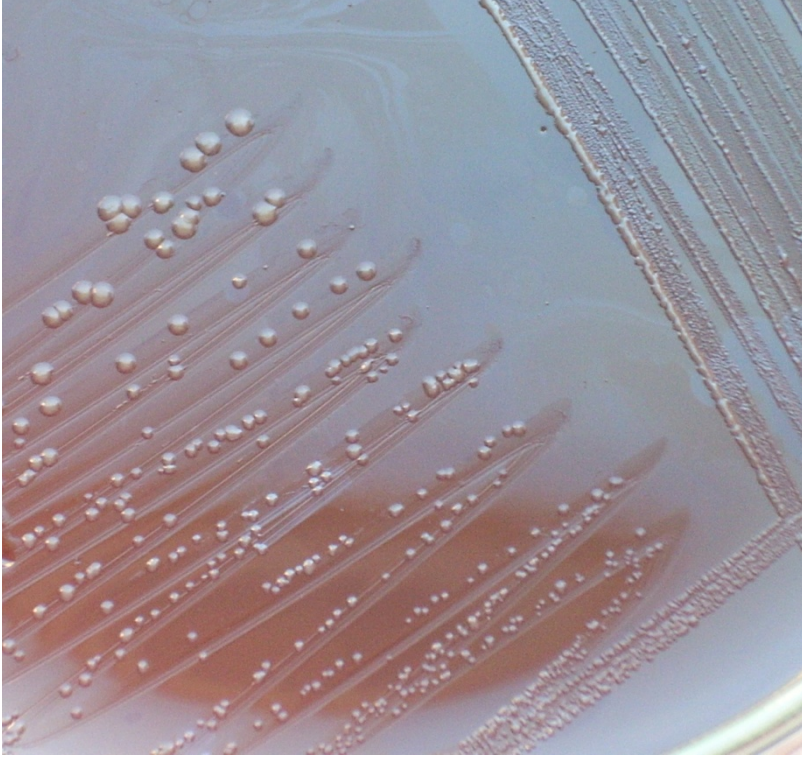
M = Marker 1 = Negatif kontrol 2 = *B.clarridgeiae* 3 = *B. henselae*

4 – 11 = Pozitif örnekler

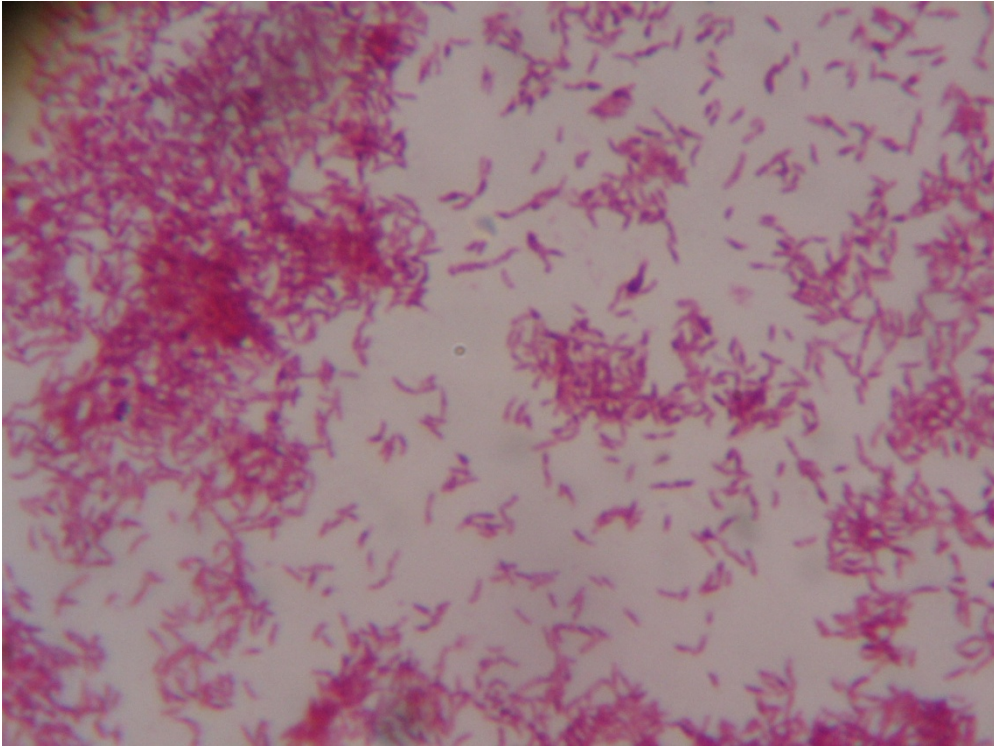
Sonuç olarak, incelenen 96 kan örneğinin 27 (%28,1) ' sinden *Bartonella henselae* izole ve identifiye edildi. *Bartonella henselae'* nun S ve R tipi kolonileri ile mikroskopik görünümleri Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' te gösterilmiştir.



**Şekil 4-2:** *Bartonella henselae* izolatının besiyerinde (HIA) R tipi görünümü



Şekil 4-3: *Bartonella henselae*' nın besiyerinde (HIA) S tipi görünümü



Şekil 4-4: Gram boyamada *B. henselae*' nın mikroskopik görünümü (x100)

*Bartonella henselae* izole edilen kedilerin örnek numaraları, yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve pire durumuna göre dağılımları ve % oranları Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5' te gösterilmiştir.

**Tablo 4-1:** *Bartonella henselae* izole edilen kedilerin örnek numaraları, yaş, cinsiyet, yaşam şekli ve pire durumuna göre dağılımı

Örnek No	Yaş	Cinsiyet	Yaşam Şekli	Pire durumu
26	1yaş	Erkek	Sokak	Var
38*	1yaş	Erkek	Sokak	Var
39	3 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var
40*	9 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Var
41*	3 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Var
42*	10 aylık	Erkek	Ev (dışarı çıkmıyor)	Yok
46	6 aylık	Dişi	Sokak	Var
48*	2,5 yaş	Dişi	Sokak	Yok
57	3 yaş	Erkek	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
60*	2yaş	Dişi	Ev (dışarı çıkıyor)	Yok
62	1 yaş	Erkek	Sokak	Var
63	1 yaş	Dişi	Sokak	Var
64*	3 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
65	3 aylık	Erkek	Klinik (dışarı çıkıyor)	Yok
69	3 aylık	Dişi	Klinik (dışarı çıkıyor)	Var
74*	3 yaş	Dişi	Sokak	Var
75	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
77*	4 yaş	Erkek	Sokak	Yok
79	4 yaş	Erkek	Sokak	Var
82	4 yaş	Dişi	Sokak	Var
85	1 yaş	Dişi	Sokak	Var
88	1 yaş	Dişi	Sokak	Yok
89	1,5 yaş	Erkek	Sokak	Var

90	2 yaş	Erkek	Sokak	Yok
91	4 yaş	Erkek	Sokak	Var
93*	2 yaş	Dişi	Sokak	Var
95	1 yaş	Erkek	Sokak	Var

\*BACTEC Otomatik Üreme Kontrollü Kan Kültür Sistemi ile pozitif bulunan örnekler

**Tablo 4-2:** *Bartonella henselae* izole edilen kedilerin yaşam şekillerine göre dağılımı ve yüzdesi

Yaşam Şekli	Evle sınırlı	Sokakla ilişkili	Sokak
	Ev (dışarı çıkmıyor) (3/15)	Ev (dışarı çıkıyor) (3/16)	Sokak (18/46)
		Klinik (dışarı çıkıyor) (3/19)	
<b>Toplam</b>	(3/15) (% 20)	(6/35) (% 17,1)	(18/46) (% 39,1)

**Tablo 4-3:** *Bartonella henselae* izole edilen kedilerin cinsiyete göre dağılımı ve yüzdesi

Yaşam Şekli	Dişi			Erkek		
	Sayı	Pozitif	%	Sayı	Pozitif	%
<b>Evle Sınırlı</b>	6	0	0	9	3	33,3
<b>Sokakla İlişkili</b>	16	2	12,5	19	4	21
<b>Sokak</b>	23	9	39,1	23	9	39,1
<b>Toplam</b>	45	11	24,4	51	16	31,4

**Tablo 4-4:** *Bartonella henselae* izole edilen kedilerin yaş ve yaşam şekillerine göre dağılımı ve yüzdesi

Yaşam Şekli	Evle Sınırlı			Sokakla İlişkili			Sokak		
	Pozitif	Negatif	%	Pozitif	Negatif	%	Pozitif	Negatif	%
1 yaş ve altı	3	5	37,5	4	12	25	8	5	66,7
1 yaş üstü	0	7	0	2	17	10,5	10	23	43,5
<b>Toplam</b>	3	12	20	6	29	17,1	18	28	39,1

**Tablo 4-5:** *Bartonella henselae* izole edilen kedilerin pire durumuna göre dağılımı

	Evle sınırlı		Sokakla ilişkili		Sokak	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
<b>Pireli</b>	2	2	4	12	14	16
<b>Piresiz</b>	1	10	2	17	4	12
<b>Toplam</b>	3	12	6	29	18	28

### 4.3. İstatistiki Bulgular

HIA' a ekim yöntemi ile incelenen 96 kediye ait kan örneklerinden elde edilen bulguların Khi Kare testi ile yapılan istatistiki analizi sonucunda, 1 yaş ve altındaki hayvanlarla 1 yaş üzerindeki hayvanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ( $p=0,022$ ) bulunurken (Tablo 4.6), dişi ve erkek kediler arasındaki fark incelenen tüm kedilerde istatistiksel olarak önemsiz ( $p=0,451$ ) bulundu (Tablo 4.7). Aynı şekilde evle sınırlı kediler, sokakla ilişkili kediler ve sokak kedileri

arasındaki fark önemsiz ( $p=0,069$ ) bulunurken (Tablo 4.8), pireli ve piresiz kediler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ( $p=0,041$ ) bulundu (Tablo 4.9).

**Tablo 4-6:** 1 yaş ve altı ile 1 yaş üstü kedilere ait HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi

Yaş	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
1 yaş ve altı	36	15 (% 41,7)	21 (% 58,3)	0,022*
1 yaş üstü	60	12 (% 20)	47 (% 80)	
<b>Toplam</b>	96	27 (% 28,1)	69 (% 71,9)	

\* $p < 0,05$  istatistiksel olarak önemli

**Tablo 4-7:** Cinsiyete göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi

Cinsiyet	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Dişi	45	11 (% 24,4)	34 (% 75,6)	0,451
Erkek	51	16 (% 31,4)	35 (% 68,6)	
<b>Toplam</b>	96	27 (% 28,1)	69 (% 71,9)	

\* $p < 0,05$  istatistiksel olarak önemli

**Tablo 4-8:** Yaşam şekline göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi

Yaşam Şekli	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Evle sınırlı	15	3 (% 20)	12 (% 80)	0,069
Sokakla ilişkili	35	5 (% 17,1)	29 (% 82,9)	
Sokak	46	18 (% 39,1)	28 (% 60,9)	
<b>Toplam</b>	96	27 (% 28,1)	69 (% 71,9)	

\* $p < 0,05$  istatistiksel olarak önemli

**Tablo 4-9:** Pire durumuna göre HIA' da üreme sonuçları ve istatistiksel analizi

Pire durumu	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Var	48	18 (% 37,5)	30 (% 62,5)	0,041*
Yok	48	9 (% 18,8)	39 (% 81,2)	
<b>Toplam</b>	96	27 (% 28,1)	69 (% 71,9)	

\*p < 0,05 istatistiki olarak önemli

Otomatik üreme kontrollü kan kültür sistemi (BACTEC) ile incelenen 96 kediye ait kan örneklerinden elde edilen bulguların Khi Kare testi ile yapılan istatistiki analizi sonucunda, 1 yaş ve altındaki hayvanlarla 1 yaş üzerindeki arasındaki fark önemsiz (p=0,388) (Tablo 4.10), dişi ve erkek kediler arasındaki fark önemsiz (p=0,645) (Tablo 4.11), evle sınırlı kediler, sokakla ilişkili kediler ve sokak kedileri arasındaki fark önemsiz (p=0,872) (Tablo 4.12) ve pireli ve piresiz kediler arasındaki fark önemsiz (p=1) (Tablo 4.13) bulundu.

**Tablo 4-10:** 1 yaş ve altı ile 1 yaş üstü kedilere ait BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi

Yaş	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
1 yaş ve altı	36	5 (% 13,9)	31 (% 86,1)	0,388
1 yaş üstü	60	5 (% 8,3)	55 (% 91,7)	
<b>Toplam</b>	96	10 (% 10,4)	86 (% 89,6)	

\*p < 0,05 istatistiki olarak önemli

**Tablo 4-11:** Cinsiyete göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi

Cinsiyet	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Dişi	45	4 (% 8,9)	41 (% 91,1)	0,645
Erkek	51	6 (% 11,7)	45 (% 88,3)	
<b>Toplam</b>	96	10 (% 10,4)	86 (% 89,6)	

\*p < 0,05 istatistiki olarak önemli

**Tablo 4-12:** Yaşam şekline göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi

Yaşam Şekli	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Evle sınırlı	15	2 (% 13,3)	13 (% 86,7)	0,872
Sokakla ilişkili	35	3 (% 8,6)	32 (% 91,4)	
Sokak	46	5 (% 10,9)	41 (% 89,1 )	
<b>Toplam</b>	96	10 (% 10,4)	86 (% 89,6)	

\*p < 0,05 istatistiki olarak önemli

**Tablo 4-13:** Pire durumuna göre BACTEC sonuçları ve istatistiksel analizi

Pire durumu	Kedi sayısı	Kültür pozitif kedi sayısı ve % oranları	Kültür negatif kedi sayısı ve % oranları	p değeri
Var	48	5 (% 10,4)	43 (% 89,6)	1
Yok	48	5 (% 10,4)	43 (% 89,6)	
<b>Toplam</b>	96	10 (% 10,4)	86 (% 89,6)	

\*p < 0,05 istatistiki olarak önemli

Medikal testlerin güvenilirliğinin araştırılması yöntemi kullanılarak katı besiyerinde üreme sonuçlarına göre BACTEC' in duyarlılık oranının % 37, özgüllük oranının % 100, pozitif tanımlama oranının % 100, negatif tanımlama oranının % 19,8, doğruluk oranının % 82,3 olduğu saptandı .

## 5. TARTIŞMA

*Bartonella henselae'* nin evcil kedilerde esas rezervuar olduğunu ve dünya genelinde bir dağılıma sahip olduğunu gösteren seroepidemiolojik ve bakteriyolojik çalışmalar, seroprevalans oranını % 4-80, bakteriyemi prevalansını % 15-55 olarak bildirmişlerdir (20). Kedilerde, çalışmalar arasındaki oldukça farklı prevalans oranları coğrafi yerleşim, kedi popülasyonu, kedi yaşı ve pire infestasyon düzeyine bağlı olarak değişmektedir (92). *B. henselae'* nin coğrafik dağılımı pirelerinki ile ilişkilendirilmiş ve pirelerin iklimsel etkiler sonucu çoğalma kabiliyetlerinin etkilenmesinden dolayı iklimsel farklılıkların etkenin pozitifliğini etkilediği bildirilmiştir (96). Ilıman ve nemli iklim bölgeler kedilerde pire infestasyonunun yaygın olduğu bölgelerdir. Bu yüzden ülke içi bölgeler arasındaki iklim farklılıkları bile prevalans farklılıklarına neden olmaktadır (76). Buna göre Guptill ve ark. (49) Amerika' da yaptıkları çalışmada bakteriyemi oranını Florida' da % 33, Kuzey Kaliforniya' da % 28, Washington' da % 12 ve Şikago' da % 6 bulmuşlardır.

*B. henselae* bakteriyemi prevalansına ilişkin yapılan diğer çalışmalarda Fransa' da, Gurfield ve ark. (50) kedilerde bakteriyemi prevalansını % 16,5, Heller ve ark. (53) sokak kedilerinde % 34, Rolain ve ark. (92) ev kedilerinde % 8,1 olarak bildirmişlerdir. İtalya' da bakteriyemi prevalansını Fabbi ve ark. (35) sokak kedilerinde % 18, bir başka çalışmada (36) % 23, Cabassi ve ark. (13) % 9,7 olarak belirlerken İspanya' da Pons ve ark. (85) bakteriyemi prevalansını % 7 olarak bildirmişlerdir. Türkiye Ankara' da Çelebi ve ark. (16) yaptığı çalışmada bakteriyemi prevalansı % 8,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada İstanbul bölgesi kedilerinde bakteriyemi prevalansı % 28,1 olarak bulundu. Prevalans değerinin Ankara' da bulunan sonuçtan daha yüksek bulunması Çelebi ve ark. da (16) bildirdiği gibi Ankara' nın karasal iklimine karşı İstanbul'

un Karadeniz iklimi ile Akdeniz iklimi arasında geçiş özelliği gösteren ılıman bir iklime sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Bergmans ve ark. (6) Bartonella türlerinin kedi kanından kültür ile identifikasyonunun, kandan PCR ile DNA' sının saptanmasından daha başarılı bir yol olduğunu bildirmişlerdir ve Bartonella türlerinin tanısında kan kültürü altın standart olarak kabul edilmiştir (35). Kan örneklerinden organizmaların izolasyonu pediatrik lizis santrifüj tüpleri ya da EDTA içeren tüpler kullanılarak yapılmıştır. Brenner ve ark (11) izolatör sistem ile etken izolasyonunun EDTA' lı tüplerle izolasyondan daha duyarlı olduğunu, EDTA' lı tüplere kan alma ve dondurmanın *B. henselae* saptama duyarlılığını engelleyebileceğini bildirmişlerdir. Melter ve ark. da (78) EDTA' lı tüplere alınan kanlardan etken izole edememişler ve örnekleri dondurarak saklamanın canlı hücre sayısında negatif bir etkiye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Guptill (45) ise ilk izolasyonda kanın EDTA' lı tüpe alınmasının ve dondurulmasının lizis santrifüj tüplerinin kullanımından daha duyarlı olduğunu bildirmiştir.

Bu çalışmada da Brenner ve ark. (11) tavsiye ettiği üzere kan örnekleri pediatrik lizis tüplerine alındı. Abbott ve ark. (1), Chomel ve ark. (23) ve Gurfield ve ark. (50, 51)' nin uyguladığı şekilde izolatör tüpler 75 dakika süre ile santrifüje edilerek eritrositlerin lizisi sağlandı.

Bartonella türlerinin izolasyonu için oldukça farklı besiyeri ve yöntemler denenmiş ve üremesi için hemine ihtiyacı olan Bartonella türlerinin en iyi kan katkılı besiyerlerinde, nemli atmosferde, % 5-10 CO<sub>2</sub>' de, 35° C' de üredikleri bildirilmiştir. Araştırmacılar Chocolate agar, % 5 koyun kanı katkılı BHIA (Brain Heart Infusion Agar), % 5 koyun kanı katkılı TSA (Tryptic Soya Agar), % 5 tavşan kanı katkılı HIA (Heart Infusion Agar) ve Columbia Blood Agarda daha iyi üredikleri kanaatine varmışlardır (97). Slater ve ark. (100) ve Welch ve ark. (106) tavşan kanının koyun kanından daha iyi bir üreme sağladığını,

Koehler ve ark. da (63) *B. henselae* için optimal üremenin % 5 tavşan kanı katkılı HIA' da gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada Koehler ve ark. nın (62) uyguladığı şekilde izolatör tüplerin dibindeki pelet inokulasyon besiyeri ile sulandırıldı. Yine Koehler ve ark. nın (63) tavsiyesi üzerine inokulumdan sonra % 5 tavşan kanı katkılı HIA' lara ekim yapıldı.

Heller ve ark. (53) kedilerden aldıkları kan örneklerinden kanlı agarlara ekimin yanında, bakteri saptama ihtimalini arttırmak için sıvı besiyerlerine (BACTEC medium) ekimler yapmışlardır. Kanlı agara ekilen 94 örneğin 50' si (% 53) *Bartonella* spp. olarak izole edilirken, BACTEC mediumdan 18 (% 19) suş izole edilmiştir. *B. henselae* suşlarının 4 tanesi (% 11) sadece katı besiyerinden izole edilirken, 3 tanesi (% 9) sadece sıvı besiyerinden izole edilebilmiştir. Ayrıca BACTEC kan kültür sisteminin kullanılması sayesinde 15 örnekten *B. clarridgeiae* izole edilmiştir. Sonuç olarak yazarlar bu türden hiçbir izolatanın ilk izolasyonda katı besiyerlerinde üreyememiş olmasından dolayı, bu bakterilerin optimal üremeleri için çeşitli ve duyarlı kültür yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Tsuneoka ve ark. (102) Japonya Yamaguchi' de 60 evcil kedinin kan örneklerinden katı besiyerlerine ve BACTEC otomatik üreme kontrollü kan kültür sistemlerine ekimler yapmışlardır. Katı besiyerine ekilen 60 örnekten 6' sını (% 10) *B. henselae* olarak izole ederken, BACTEC besiyerlerine ekilen 10 örnekten 1' ini (% 10) *B. henselae* olarak izole etmişlerdir.

Bu çalışmada bakteri saptama ihtimalini arttırmak ve BACTEC' in duyarlılığını saptamak amacıyla BACTEC peds/plus F şişelerine alınan kanlar BACTEC otomatik üreme kontrollü kan kültür sistemi kullanılarak ekildi.

Kordick ve ark. (70) ve Regnery ve ark. (86) *Bartonella* türlerinin biyokimyasal testlerle negatif sonuç vermelerinden dolayı sadece cins düzeyinde identifikasyon yapılabileceğini ve tür tayininin moleküler

metodlarla yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Jensen ve ark. (56) tek etapta gerçekleştirilen, 16S-23S interjenik bölge amplifikasyonuna dayanan ve amplikon analizi gerektirmeyen bir PCR testi tanımlamışlardır. İnsanda ve hayvanda kullanılabilir bu test *B. henselae*' yı diğer insan ve/ya da hayvan için patojen Bartonella türlerinden ayırt etmeye imkan tanımaktadır . Engvall ve ark. (33) İsveç' de sağlıklı kedilerden aldıkları kanlardan kültür sonrası elde ettikleri *Bartonella* spp. izolatlarını Jensen ve ark. nın tek adım PCR yöntemi identifiye etmişler ve 91 kedinin 2' sinden *B. henselae* izole etmişlerdir.

Bu çalışmada inkübasyon sonrası üreyen kültürlerin biyokimyasal özellikleri değerlendirilip (31) HIA' a ekimi yapılan 96 örneğin 27' si, BACTEC' e ekimi yapıp katı besiyerlerine pasajlanan 96 örneğin 10' u *Bartonella* spp. olarak identifiye edildi. Tür tayini amacı ile Jensen ve ark. (56) bildirdiği primer dizilimleri ve PCR metodu kullanıldı. Buna göre 27 (% 28,1) izolatın da (17'si HIA'dan, 10'u hem HIA hem BACTEC'ten izole edilen) *B. henselae* olduğu saptandı.

Bu çalışmada, *B.clarridgeiae* izole edilmediğinden Heller ve ark. (53) bildirdiği üzere BACTEC' in, ilk izolasyonda katı besiyerinde üremeyen farklı türlerin üretilmesine olanak sağlayabileceği fikri desteklenememiştir. BACTEC' in katı besiyerlerine göre duyarlılığı % 37 olarak saptanmıştır. Duyarlılığın düşük olmasının üreme sırasında CO<sub>2</sub> üretiminin çok zayıf olmasından ve cihazların bunu saptayamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle altın standart olarak kabul edilen kan kültürünün sıvı besiyerlerinin yanında katı besiyerleri ile de yapılması gerekmektedir.

Kedilerin bakteriyemi prevalansı yaşam koşullarına göre değerlendirildiğinde sokak kedilerinin ev kedilerine oranla bakteriyemik olma olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Arvand ve ark. (3) Berlin' de bakteriyemi oranını ev kedileri için % 1 sokak kedileri için % 18,7 olarak bildirmişlerdir. Gurfield ve ark. (50) Fransa' da yaptıkları çalışmada sokak

kedilerinin % 23,6 ev kedilerinin % 14,2' sini bakteriyemik bulmuş ve sokak kedilerinin bakteriyemik olma olasılığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Chomel ve ark. (17) Kaliforniya' da yaptıkları çalışmada sokak kedilerinin ev kedilerine oranla bakteriyemik olma olasılığının daha fazla olduğunu ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak önemli bulunmadığını bildirmişlerdir. Çelebi ve ark. (16) Ankara'daki kedilerin bakteriyemi oranını ev kedileri için % 10,7 sokak kedileri için % 2,9 bulmuş ve istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada *B.henselae* bakteriyemi prevalansı evle sınırlı kedilerde % 20, sokakla ilişkili kedilerde % 17,1, sokak kedilerinde % 39,1 olarak belirlenirken istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Kediler cinsiyete göre değerlendirildiğinde kimi yazarlar erkek kedilerin dişi kedilerden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu bildirirken (6, 74, 110) kimileri de dişilerde daha yüksek bir prevalans elde etmişlerdir (93). Bu çalışmada dişi kedilerin bakteriyemi pozitifliği % 24,4 (11/45) erkek kedilerin % 31,4 (16/51) olarak belirlenirken istatistiki açıdan önemli bulunmadı. Bu sonuçlar iki cinsiyet arasındaki pozitiflik oranında önemli bir fark olmadığını ve cinsiyetin bakteriyemi ile ilişkili bir risk faktörü olarak bulunmadığını bildiren diğer çalışmaları (35, 42, 50 - 53) desteklemektedir.

Kedilerin yaşının bakteriyemi pozitifliği üzerine etkileri değerlendirildiğinde, yapılan çalışmalarda 1 yaş altındaki kedilerde yaşlı kedilerden daha yüksek bir pozitiflik oranı bulunmuştur. Cabassi ve ark. (13) ve Piemont ve Heller (84) bakteriyeminin 1 yaşından küçük kedilerde meydana geldiğini bildirmişlerdir. Heler ve ark (53) 1 yaş ve altı kedilerin % 69' unun, 1 yaş üstü kedilerin % 53' sinin bakteriyemik olduğunu, Bergmans ve ark. (6) 1 yaşın altındaki kedilerde % 30, 1-4 yaş arası kedilerde % 22, 4 yaşın üstündeki kedilerde % 16 olduğunu, Gurfield ve ark. (50) 6 aylıktan küçük kedilerin % 25,8, 6 aydan büyük kedilerin % 16,4' ünün bakteriyemik olduğunu, Sander ve ark. (93) 2 yaşın altındaki kedilerin % 18' inde, 2 yaşın üstündeki kedilerin

sadece % 5' inde bakteriyemi bulunduğunu, Melter ve ark. (78) bakteriyemik hayvanların ortalama yaşının 12 ay olduğunu ve 1 yaş altı kediler için bakteriyemi prevalansının % 80 olduğunu bildirmişlerdir.

Çelebi ve ark. (16) bakteriyemi prevalansını 1 yaş için % 12,3; 2 yaş için % 14,3; 3 yaş ve üstü için % 0 bulmuştur. 1 yaş altındaki bakteriyemik kedilerin sayısı 3 yaş üstündeki kedilerden daha fazla olsa da yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadığını bildirmişlerdir. Chomel ve ark. (17) kedilerin yaşamlarının ilk yılında *B. henselae* infeksiyonuna yakalanmalarının daha muhtemel olduğunu bildirmişlerdir.

Birçok çalışmada yaşın önemi bildirilirken Fabbi ve ark. (35) sokak kedilerinde yaptıkları çalışmada bakteriyemi ile yaş arasında bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca Maruyama ve ark. (77) 1-2 yaş, 2-3 yaş ve 3-4 yaş kedilerde pozitif oranların 1 yaşın altındaki kedilerinkinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve 3 yaşa kadar olanlarda bakteriyemi prevalansının arttığını, 3 yaşından büyüklerde azaldığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada 1 yaş ve altı kedilerin % 51,9' u, 1-3 yaş arası kedilerin % 29,6' sı, 4 yaş ve üstü kedilerin % 18,5' i bakteriyemik bulundu. 1 yaş ve altı kedilerin bakteriyemi oranları (% 41,7) ile 1 yaş üstü kedilerin oranları (% 20) değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu sonuçlar Bartonella infeksiyonunu genç kedilerde yaşlı kedilere oranla daha sık görüldüğünü ve yaşın belirtici bir risk faktörü olduğunu bildiren diğer çalışmaları (19, 49, 53, 61) doğrulamaktadır.

Kedilerde pire infestasyonu ile *B. henselae* bakteriyemisi arasındaki ilişki incelendiğinde kedilerin yaşamlarının herhangi bir döneminde pire ile infeste olmalarının *B. henselae* yönünden bakteriyemik olma riskini önemli derecede arttırdığı görülmüştür. Fabbi ve ark. (35) kedilerin % 17' sinin pireli olduğunu ve bakteriyemi düzeyinin pire ile infeste kedilerde infeste olmayanlardan 1,24 kat fazla olduğunu, Maruyama ve ark. (77) Bartonella türleri ile infekte olmuş

kedilerin % 61' inin bakteriyemik olduğunu ve tümünün pireli sokak kedisi olduğunu, Melter ve ark. (78) 5 bakteriyemik kedinin 4' ünün pirelerle infeste olduğunu bildirmişlerdir. Chomel ve ark. (19) bakteriyemik kedilerin % 90' ının, incelenen tüm kedilerinde % 69' unun pireli olduğunu bildirmişlerdir. Chomel ve ark.' nın 2 farklı çalışmasında (22, 24) olduğu gibi Gurfield ve ark. (50) da pire infestasyonu ile bakteriyemi arasında bir ilişki saptayamamışlar ve bunun nedeninin çalışmanın soğuk aylarda yapılmasından ve kedi sahiplerinin hayvanlarındaki infestasyon düzeyinin önemsemediklerinden ileri gelebileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada pireli kedilerin bakteriyemi pozitifliği % 37,5 (18/48), pire ile infeste olmamış kedilerin pozitifliği % 18,8 (9/48) olarak değerlendirilirken aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu. Yirmi yedi bakteriyemik kedinin % 67' si pireli iken % 33,3' ü piresiz bulundu. Pirenin yoğun bulunduğu ve infeksiyonun en sık görülebileceği yaz ve sonbahar döneminde örnek toplanması sonucu Guptil ve ark. (49) ile Chomel ve ark.' nın (19) çalışmalarını destekleyecek şekilde, pire infestasyonu bakteriyemi ile pozitif olarak ilişkilendirildi.

Kedilerde Bartonella infeksiyonları *B. henselae*' den kaynaklanabildiği gibi *B.clarridgeiae*' dan da kaynaklanabilmekte ve koinfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Gurfield ve ark. (51) 436 kedinin % 1,1' inden *B. henselae* ve *B.clarridgeiae*' yı bir arada, başka bir çalışmalarında 436 kedinin % 50' sinden *B. henselae*, % 21' inden *B.clarridgeiae*, % 11' inden her ikisi birlikte (50), Heller ve ark. (53) 94 kedinin % 70' inden *B. henselae*, % 30' undan *B.clarridgeiae*, Maruyama ve ark. (77) 275 kedinin % 82,9' ından *B. henselae*, % 11,8' inden *B.clarridgeiae*, % 5,3' ünden her ikisini birden, Marston ve ark. (73) 54 kedinin % 43' ünden *B. henselae*, % 21' inden *B.clarridgeiae*, Çelebi ve ark. (16) 256 kedinin % 77' sinden *B. henselae*, % 23' ünden *B.clarridgeiae* izole etmişlerdir.

Guptil ve ark. (49) 271 kedinin % 24' ünden, Chomel ark. (22) 93 kedinin % 22,6' sından, Fabbi ve ark. (35) 769 kedinin % 18' inden *B. henselae* izole ederken, hiçbiri *B.clarridgeiae* izole etmemişlerdir. Bu çalışmada 96 kedinin 27' sinden (% 28,1) *B. henselae* izole edilirken *B.clarridgeiae* izole edilmedi. Bu sonuçlar diğer çalışmaları da destekleyerek *B. henselae'* nin yaygınlığını gösterirken *B. clarridgeiae'* nin kedi popülasyonlarında görülme sıklığının azlığı ve varyasyon düzeyinin yüksekliğinden, izole edilemediğini göstermektedir.

### **Sonuç Ve Öneriler**

İstanbul ilinde kliniklere getirilen, barınakta bakılan ve sokakta yaşayan 96 kediden alınan kan örneklerinden yapılan bakteriyolojik incelemeler sonucunda katı besiyerine ekilen örneklerin 27' sinde (% 28,1), BACTEC sıvı besiyerlerine ekilen örneklerin 10' unda (% 10,4) etken izolasyonu gerçekleşti ve biyokimyasal testler sonrası *Bartonella* spp. olarak değerlendirildi. İzolatlar 16S-23S rRNA interjenik bölge sekanslarından elde edilmiş spesifik primerler kullanılarak PCR ile tür düzeyinde identifiye edildi ve tüm izolatların *Bartonella henselae* olduğu belirlendi. Bu sonuçlar ile İstanbul yöresindeki kedilerde *B. henselae* bakteriyemi prevalansı % 28,1 olarak belirlendi.

Hem kedilerde hem de insanlarda etkenin neden olduğu hastalıktan korunmada en iyi yöntem pirelerin düzenli kontrolüdür. Ev kedilerinin *Bartonella* ile infekte olma olasılığını azaltmak için yıl boyunca devam eden uygun pire kontrol programını sürdürmek gerekmektedir. Pireleri kontrol edilmeden eve sokak ya da barınaktan kedi alınmaması ve kedilerin pire ve diğer olası vektörlere maruz kalmaması için ev içinde tutulması gerekmektedir.

Aile bireyleri immunokomprese ise ve yeni bir kedi alınacak ise piresiz ve 1 yaşından büyük sağlıklı bir kedi tercih edilmelidir. İmmun sistemi baskılanmış kimseler sağlık durumu bilinmeyen kedilerle temastan kaçınmalıdır. Evinde kedi besleyen kişilerin belli aralıklarla kedilerinin

tırnaklarını kestirmeleri korunma açısından önemlidir, ancak kedilerde tırnak çekimi gerekmemektedir. Kedilerle sert oyunlardan kaçınılmalı, tırmıklar ve ısırıklar önlenmelidir. Kedilerle oynadıktan sonra ve temastan sonra ellerin yıkanması gerekmektedir. Kedi tarafından oluşan yaralar derhal su ve sabun ile yıkanmalı, dezenfekte edilmeli ve tıbbi tavsiye alınmalıdır. *Bartonella spp.*' nin tükürükle bulaşması ile ilgili bir bilgiye rastlanmamışsa da kedilerin insanın açık yarasını yalamasına izin verilmemelidir.

*Bartonella henselae* belirgin bir zoonotik etken olduğundan klinisyen veterinerler kediye tam olarak odaklanmalı ve tüm zoonotik hastalıkların engellemesi üzerinde durmalıdır. Veteriner sağlık personeli sıklıkla pireli ya da önceden pire infestasyonlu kedileri tuttuğundan *Bartonella* ile infekte kedilerle temas etmesi oldukça yaygındır. Amerika' da 351 veteriner hekimle yapılan bir araştırmada % 7,1 oranında *B. henselae* antikoru pozitif bulunmuştur (79). Bu bulgular veteriner sağlık personelinin tırmık ve ısırıklardan sakınması, pireli bir kediyi tutarken pire dışkısı ile temas etmemesi, yaraları hemen iyice temizlemesi ve her fiziksel muayene ya da diğer prosedürlerden sonra ellerini yıkaması gerektiğini göstermektedir.

Kedilerin sahiplenilmeden önce *B. henselae* yönünden serolojik olarak incelenmeleri KTH' na karşı korunmada etkili olabilmektedir. Bu amaçla, ılıman bir iklime, önemli bir kedi popülasyonuna ve dolayısıyla yoğun pire varlığına sahip olmasından dolayı yüksek bir seroprevalansa sahip olabileceği düşünülen İstanbul ilinde, *Bartonella* türlerinin yaygınlığını serolojik olarak belirlemek yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Abbott RC, Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kikuchi Y, Koehler JE, Pedersen NC. Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in domestic cats. *Comp Immunol Microb* 1997; **20**: 41-51.
2. Al-Majali AM. Seroprevalence of and risk factors for *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* infections among pet cats in Jordan. *Prev Vet Med* 2004; **64**: 63-71.
3. Arvand M, Klose AJ, Schwartz-Porsche D, Hahn H, Wendt C. Genetic variability and prevalence of *Bartonella henselae* in cats in Berlin, Germany, and analysis of its genetic relatedness to a strain from Berlin that is pathogenic for humans. *J Clin Microbiol* 2001; **39**(2): 743-746.
4. *Bartonella henselae* (internette) 5 Aralık 2002 – erişim tarihi Haziran 2006.  
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/henselae.html>
5. *Bartonella henselae* et maladie des griffes du chat (internette) 22 Mart 2006- erişim tarihi Haziran 2006.  
[http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella\\_henselae.html](http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella_henselae.html)
6. Bergmans AM, De Jong CMA, Van Amerongen G, Schot CS, Schouls LM. Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(9): 2256-2261.
7. Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res* 2005; **36**: 383-410.
8. Branley J, Wolfson C, Waters P, Gottlieb T, Bradbury R. Prevalence of *Bartonella henselae* bacteremia, the causative agent of cat scratch disease, in an Australian cat population. *Pathology* 1996; **28**(3): 262-265.

9. Breitschwerdt EB, Kordick DL. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; **13**(3): 428-438.
10. Brenner DJ, O' Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera Bartonella and Rochalimaea, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb.nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov. and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993; **43**(4): 777-786.
11. Brenner SA, Rooney JA, Manzewitsch P, Regnery RL. Isolation of *Bartonella (Rochalimaea) henselae*: effects of methods of blood collection and handling. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(3): 544-547.
12. Brunt J, Guptill L, Kordick DL, Kudrak S, Lappin MR. American Association of Feline Practitioners 2006 Panel report on diagnosis, treatment, and prevention of *Bartonella* spp. infections. *J Feline Med Surg* 2006; **8**: 213-226.
13. Cabassi CS, Farnetti E, Casali B, Taddei S, Donofrio G, Galvani G, Cavirani S. Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats in an Italian urban area. *New Microbiol* 2002; **25**(2): 253-257.
14. Cat Scratch Disease(internette) 30 Aralık 2004- erişim tarihi Haziran 2006  
[http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/zoonoses/cat\\_scratch/csindex.html](http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/zoonoses/cat_scratch/csindex.html)
15. Cat Scratch disease and other *B. henselae* infections(internette) 1 Mayıs 2005-Erişim tarihi Haziran 2006.  
[http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/cat\\_scratch\\_fever.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/cat_scratch_fever.pdf)
16. Çelebi B, Kılıç S, Aydın N, Tarhan G, Carhan A, Babur C. Investigation of *Bartonella henselae* in Cats in Ankara, Turkey. *Zoonoses Public Hlth* 2009; **56**: 169-175.

17. Chang CC, Hayashidani H, Pusterla N, Kasten RW, Madigan JE, Chomel BB. Investigation of Bartonella infection in ixodid ticks from California. *Comp Immunol Microb* 2002; **25**: 229-236.
18. Childs JE, Rooney JA, Cooper JL, Olson JG, Regnery LR. Epidemiologic observations on infection with Rochalimaea species among cats living in Baltimore. *JAVMA* 1994; **11**: 1775-1778.
19. Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kass PH, Glaser CA, Pedersen NC, Koehler JE. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 1995; **33(9)**: 2445-2450.
20. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. *JAVMA* 2004; **224(8)**: 1270-1279.
21. Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006; **12(3)**: 389-394.
22. Chomel BB, Boulouis HJ, Petersen H, Kasten RW, Yamamoto K, Chang CC, Gandom C, Boullin C, Hew CM. Prevalence of Bartonella infection in domestic cats in Denmark. *Vet. Res* 2002; **33**: 205-213.
23. Chomel BB, Carlos ET, Kasten RW, Yamamoto K, Chang CC, Carlos RS, Abenes MV, Pajares CM. *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in domestic cats from the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60(4)**: 593-597.
24. Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Chi B, Yamamoto k, Wilson JR et al. Experimental transmission of *Bartonella heriselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996; **34(8)**: 1952-1956.
25. Chomel BB, Wey AC, Kasten RW, Stacy BA, Labelle P. Fatal case of endocarditis associated with *Bartonella henselae* type I infection in a domestic cat. *J Clin Microbiol* 2003; **41(11)**: 5337-5339.

26. Chung CY, Kasten RW, Paff SM, Van Horn BA, Vayssier-Taussat M, Boulouis HJ, Chomel BB. *Bartonella* spp. DNA associated with biting flies from California. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**(7): 1311-1313.
27. Cotté V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, Lecuelle B, Lilin T, Vayssier-Taussat M. Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**(7): 1074-1080.
28. Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol* 2000; **130**(3): 340-349.
29. Demers DM, Bass JW, Vincent JM, Person DA, Noyes DK, Staeger CM, Samlaska CP, Lockwood NH, Regnery RL, Anderson BE. Cat-scratch disease in Hawaii: Etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 1995; **127**: 23-26.
30. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, Garcia M, Peters J, Drehner D. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann inter Med* 1993; **118**(5): 331-336.
31. Drancourt M, Raoult D. Proposed Tests for the Routine Identification of *Rochalimaea* Species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; **12**: 710-713.
32. Edouard S, Raoult D. *Bartonella henselae*, un agent d' infections ubiquitaires. *Med Mal Infect* 2009; doi:10.1016/j.medmal.2009.11.004
33. Engvall EO, Fasth C, Brändström B, Fermér C, Blomqvist G, Englund L. Prevalence of *Bartonella henselae* in young, healthy cats in Sweden. *Vet Rec* 2003; **152**: 366-369.
34. Euzéby JP: Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire. Maladie des griffes du chat. (internet) 5 Aralık 2002- Erişim tarihi 27 Mart 2006 <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/mm/mgc.html>
35. Fabbi M, DeGiuli L, Tranquillo M, Bragioni R, Casiraghi M, Genchi C. Prevalence of *Bartonella henselae* in Italian stray cats: evaluation of

- serology to assess the risk of transmission of *Bartonella* to humans. *J Clin Microbiol* 2004; **42**(1): 264-268.
36. Fabbi M, Vicari N, Tranquillo M, Pozzi C, Prati P, De Meneghi D, Bertoletti I, Lauzi S, Guiso P, Genchi C. Prevalence of *Bartonella henselae* in stray and domestic cats in different Italian areas: evaluation of the potential risk of transmission of *Bartonella* to human. *Parassitologia* 2004; **46**(1-2):127-129.
37. Finkelstein JL, Brown TP, O' reilly KL, Wedincamp J, Foil LD. Studies on the Growth of *Bartonella henselae* in the Cat Flea (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 2002; **39**(6): 915-919.
38. Foil L, Andress E, Freeland RL, Roy AF, Rutledge R, Triche PC, O' Reilly KL. Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalidies felis* (Siphonaptera: Pulicidae) feces. *J Med Entomol* 1998; **35**(5): 625-628.
39. Fournier J. Du nouveau sur la maladie des griffes du chat. *Can Vet J* 1986; **27**: 221-223.
40. Francesco AD, Sanguinetti V, Gallina L, Gavioli R, Piva S, Baldelli R. Prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* in dogs in Italy. *Vet Rec* 2007; **161**: 489-490.
41. Fumarola D, Giuliani G, Pece S. Pathogenic mechanisms of *Bartonella henselae* infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**(4):385-386.
42. Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(11): 2883-2885.
43. Greene CE, McDermott M, Jameson PH, Atkins CL, Marks AM. *Bartonella henselae* infection in cats: evaluation during primary infection,

- treatment, and rechallenge infection. *J Clin Microbiol* 1996; **34**(7): 1682-1685.
44. Greub G, Raoult D. Bartonella: new explanations for old diseases. *J Med Microbiol* 2002; **51**: 915-923.
  45. Guptill L. Bartonellosis. *Vet Microbiol* 2010; **140**: 347-359.
  46. Guptill L, Slater L, Wu CC, Lin TL, Glickman LT, Welch DF, HogenEsch H. Experimental Infection of Young Specific Pathogen-Free Cats with *Bartonella henselae*. *J Infect Dis* 1997; **176**: 206-216.
  47. Guptill L, Slater LN, Wu CC, Lin TL, Glickman LT, Welch DF, Tobolski J, HogenEsch H. Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats. *V Immunol Immunop* 1998; **65**: 177-189.
  48. Guptill L, Wu CC, Glickman L, Turek J, Slater L, HogenEsch H. Extracellular *Bartonella henselae* and artifactual intraerythrocytic pseudoinclusions in experimentally infected cats. *Vet Microbiol* 2000; **76**: 283-290.
  49. Guptill L, Wu CC, HogenEsch H, Slater LN, Glickman N, Dunham A, Syme H, Glickman L. Prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 652-659.
  50. Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, Heller R, Kasten RW, Yamamoto K, Piemont Y. Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(8): 2120-2123.
  51. Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, Kasten RW, Heller R, Bouillin C, Gandoin C, Thibault D, Chang CC, Barrat F, Piemont Y. Epidemiology of Bartonella infection in domestic cats in France. *Vet Microbiol* 2001; **80**: 185-198.

52. Haamerl M, Tenter AM, Simon K, Rommel M, Hilger J, Autenrieth IB. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cats in Germany. *J Med Microbiol* 1999; **48**: 849-856.
53. Heller R, Artois M, Xemar V, De Briel D, Gehin H, Jaulhac B, Monteil H, Piemont Y. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in stray cats. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(6): 1327-1331.
54. Jackson LA, Perkins BA, Jay D, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: An analysis of three national databases. *Am J of Public Health* 1993; **83**(12): 1707-1711.
55. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural History of Bartonella Infections (an Exception to Koch' s Postulate). *Clin Diagn Lab Immun* 2002; **9**(1): 8-18.
56. Jensen WA, Fall MZ, Rooney J, Kordick DL, Breitschwerdt EB. Rapid identification and differentiation of Bartonella species using a single-step PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000; **38**(5): 1717-1722.
57. Kayar A, Or ME, Ak S. Kedi tirmalama hastalığı. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 2005; **35**: 313-319.
58. Kim YS, Seo KW, Lee JH, Choi EW, Lee HW, Hwang CY, Shin NS, Youn HJ, Youn HY. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats and dogs in Korea. *J Vet Sci* 2009; **10**(1): 85-87.
59. Kirby JE. In vitro model of *Bartonella henselae*-induced angiogenesis. *Infect Immun* 2004; **72**(12): 7315–7317.
60. Kitchell BE, Fan TM, Kordick D, Breitschwerdt EB, Wollenberg G, Lichtensteiger CA. Peliosis hepatis in a dog infected with *Bartonella henselae*. *J Am Vet Med Assoc* 2000; **216**(4): 519-523.
61. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *J Am Med Assoc* 1994; **271**: 531-535.

62. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; **327**(23): 1625-1631.
63. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfeld MJ, Chen FM, Berger TG et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis–peliosis. *N Engl J Med* 1997; **337**(26): 1876-1883.
64. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WCJ. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Lippincott: Philadelphia-NewYork; fifth edition 1997; 440-450.
65. Kordick DL, Breitschwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. *J Clin Microbiol* 1995; **33**(6): 1655-1656.
66. Kordick DL, Brietschwerdt EB. Persistent infection of pets within a household with three *Bartonella* species. *Emerg Infect Dis* 1998; **4**(2): 325-328.
67. Kordick DL, Brown TT, Shin K, Breitschwerdt EB. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J Clin Microbiol* 1999; **37**(5): 1536-1547.
68. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, Wilson KH, Steigerwalt AG, Brenner DJ, Breitschwerdt EB. *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease). *J Clin Microbiol* 1997; **35**(7): 1813-818.
69. Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Ch* 1997; **41**(11): 2448-2455.
70. Kordick DL, Wilson KH, Sexton DJ, Hadfield TL, Berkhoff HA, Breitschwerdt EB. Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *J Clin Microbiol* 1995; **33**(2): 3245-3251.

71. Lappin MR, Black JC. *Bartonella* spp. infection as a possible cause of uveitis in a cat. *JAVMA* 1999; **214**(8): 1205-1207.
72. Maeno N, Oda H, Yoshiie K, Wahid MR, Fujimura T, Matayoshi S. Live *Bartonella henselae* enhances endothelial cell proliferation without direct contact. *Microbial Pathogenesis* 1999; **27**: 419–427.
73. Marston EL, Finkel B, Regnery RL, Winoto IL, Graham RR, Wignal S, Simanjuntak G, Olson JG. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in an Urban Indonesian cat population. *Clin and Diagn Lab Immun* 1999; **6**(1): 41-44.
74. Maruyama S, Hiraga S, Yokoyama E, Naoi M, Tsuruoka Y, Ogura Y, Tamura K, Namba S, Kameyama Y, Nakamura S, Katsube Y. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* infections among pet cats in Kanagawa and Saitama prefectures. *J Vet Med Sci* 1998; **60**(9): 997-1000.
75. Maruyama S, Kabeya H, Nakao R, Tanaka S, Sakai T, Xuan X, Katsube Y, Mikami T. Seroprevalence of *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 2003; **47**(2): 147-153
76. Maruyama S, Nakamura Y, Kabeya H, Tanaka S, Sakai T, Katsube Y. Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae* and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci* 2000; **62**(3): 273–279.
77. Maruyama S, Sakai T, Morita Y, Tanaka S, Kabeya H, Boonmar S et al. Prevalence of *Bartonella* species and 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* from domestic cats in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65**(6): 783–787.

78. Melter O, Hercik K, Weyant RS, Janeček J, Nemeč A, Mecera J, Gonzorová L, Branny P. Detection and characterization of feline *Bartonella henselae* in the Czech Republic. *Vet Microbiol* 2003; **93**: 261-273.
79. Noah DL, Kramer CM, Verbsky MP, Rooney JA, Smith KA, Childs JE. Survey of veterinary professionals and other veterinary conference attendees for antibodies to *Bartonella henselae* and *B. quintana*. *J Am Vet Med Assoc* 1997; **210**(3): 342-344.
80. O' Reilly KL, Bauer RW, Freeland RL, Foil LD, Hughes KJ, Rohde KR et al. Acute clinical disease in cats following infection with a pathogenic strain of *Bartonella henselae* (LSU16). *Infect and Immun* 1999; **67**(6): 3066-3072.
81. Özdamar K. *SPSS ile Biyostatik*. (3.baskı), Kaan Kitabevi Eskişehir; 1999. 341-349.
82. Özdamar K. *SPSS ile Biyostatik*. (3.baskı), Kaan Kitabevi Eskişehir; 1999. 411-415.
83. Paracıkoğlu J. *Bartonella* infeksiyonları. Aydın N, editör. *Veteriner Mikrobiyoloji*. İlke emek Yayınları Ankara, Türkiye 1. baskı 167-172.
84. Piemont Y, Heller R. Les bartonelloses: I. *Bartonella henselae*. *Annales de bio clin* 1998; **56**(6): 681-692.
85. Pons I, Sanfeliu I, Quesada M, Anton E, Sampere M, Font B, Pla J, Segura F. Prevalence Of *Bartonella henselae* in cats in Catalonia, Spain. *Am J Trop Med Hyg* 2005; **72**(4): 453-457.
86. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE, Rodriguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov. isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus positive patient. *J Clin Microbiol* 1992; **30**(2): 265-274.
87. Regnery RL, Martin M, Olson J. Naturally Occurring " *Rochalimaea henselae*" infection in domestic cat. *The Lancet* 1992; **340**: 557-558

88. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "*Rochalimaea henselae*" antigen in suspected cat-scratch disease. *The Lancet* 1992; **339**: 1443.
89. Regnery RL, Rooney JA, Johnson AM, Nesby SL, Manzewitsch P, Beaver K, Olson JG. Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *AJVR* 1996; **157**(12): 1714-1719.
90. Reynolds MG, Holman RC, Curns AT, O' Reilly M, McQuiston JH, Steiner CA. Epidemiology of Cat-Scratch Disease hospitalizations among children in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**(8): 700-704.
91. Rolain JM, Frank M, Davoust B, Raoult D. Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipientis* in cat fleas, France. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**(3): 338-342.
92. Rolain JM, Locatelli C, Chabanne L, Davoust B, Raoult D. Prevalance of *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* in domestic cats from France and detection of the organisms in erythrocytes by immunofluoresence. *Clin Diagn Lab Iun* 2004; **11**(2): 423-425.
93. Sander A, Bühler C, Pelz K, Cramm Ev, Bredt W. Detection and identification of two *Bartonella henselae* variants in domestic cats in Germany. *J Clin Microbiol* 1997; **35**(3): 584-587.
94. Sander A, Posselt M, Böhm N, Ruess M, Altweggs M. Detection of *Bartonella henselae* DNA by two different PCR assays and determination of the genotypes of strains involved in histologically defined cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1999; **37**(4): 993-997.
95. Sander A, Ruess M, Bereswill S, Schuppler M, Steinbrueckner B. Comparison of different DNA fingerprinting techniques for molecular

- typing of *Bartonella henselae* isolates. *J Clin Microbiol* 1998; **36**(10): 2973-2981.
96. Schmidt A (ed): *Bartonella and Afipia Species Emphasizing Bartonella henselae*. Contrib Microbiol. Basel, Karger, 1998; **1**: 32-62.
97. Schmidt A (ed): *Bartonella and Afipia Species Emphasizing Bartonella henselae*. Contrib Microbiol. Basel, Karger, 1998; **1**: 98-112.
98. Schmidt A (ed): *Bartonella and Afipia Species Emphasizing Bartonella henselae*. Contrib Microbiol. Basel, Karger, 1998; **1**: 183-200.
99. Schmidt A (ed): *Bartonella and Afipia Species Emphasizing Bartonella henselae*. Contrib Microbiol. Basel, Karger, 1998; **1**: 201-210.
100. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990; **323**(23): 1587-1593.
101. Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ohno K, Murano I. *Bartonella henselae* infection from a dog. *The Lancet* 1998; **352**: 1682.
102. Tsuneoka H, Ishida C, Umeda A, Inokuma H, Tsukahara M. Evaluation of isolation media for the detection of *Bartonella henselae*-isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats. *Kansenshogaku Zasshi* 2004;**78**(7):574-579
103. Tükek SS, İslim F, Tükek T, Ağan M. Malign Lenfoma Kliniğini Taklit Eden Granüloamatöz Lenfadenit Vakası: Ayırıcı Tanıda Kedi Tırmığı Hastalığı. *İst Tıp Fak Mecmuası* 2003; **66**(4): 256-260.
104. Ueno H, Hohdatsu T, Muramatsu Y, Koyama H, Morita C. Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induced clinical disorders in cats? *Microbiol immunol* 1996; **40**(9): 617-620.
105. Vu DL, Clavel B, Lepetz S, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. Molecular detection of *Bartonella henselae* DNA in the dental pulp of 800-year-old-french cats. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1391-1394

106. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 1992; **30**(2): 275-280.
107. Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Chang CC, Tseggai T, Decker PR, Mackowiak M, Floyd-Hawkins KA, Pedersen NC. Homologous protection but lack of heterologous protection by various species and types of *Bartonella* in specific pathogen-free cats. *Vet Immunol Immunop* 1998; **65**: 191-204.
108. Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI. Experimental infection of specific pathogen free (SPF) cats with two different strains of *Bartonella henselae* type I: A comparative study. *Vet Res* 2002; **33**: 669-684.
109. Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI, Koehler JE, Pedersen NC. Infection and reinfection of domestic cats with various *Bartonella* species or types: *B. henselae* type I is protective against heterologous challenge with *B. henselae* type II. *Vet Microbiol* 2003; **92**: 73-86
110. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, Cartter ML, Wenger JD. Cat-scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993; **329**(1): 8-13.
111. Zanutto MS, Mamizuka EM, Raiz-Junior R, Lima TM, Diogo CL, Okay TS, Hagiwara MK. Experimental infection and horizontal transmission of *Bartonella henselae* in domestic cats. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2001; **43**(5): 257-261



## ETİK KURUL KARARI

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	BELGİ	<b>Soyadı</b>	DİREN SİĞİRCİ
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	09/08/1977
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	53635099796
<b>Email</b>	belgis@istanbul.edu.tr	<b>Tel</b>	0 533 434 76 02

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
<b>Yük.Lis.</b>	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	2002
<b>Lisans</b>	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	2002
<b>Lise</b>	Saint Benoit Fransız Lisesi	1996

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ. Ü. Veteriner Fakültesi	2004-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Fransızca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	78	
İngilizce	İyi	İyi	İyi		İntermediate M.Ü. YDB İng dil Kursu

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>		56	

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

**Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri** İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü uygulamalı deney hayvanları kurs katılım belgesi