

**BARTONELLA HENSELAE VE ENFEKSİYONLARI****BARTONELLA HENSELAE AND ITS INFECTIONS****Bekir ÇELEBİ<sup>1</sup>**

**ÖZET:** Son yıllarda birçok *Bartonella* türü tanımlanmış ve memeli rezervuarlardan izole edilen *Bartonella* cinsindeki bakterilerin bir çoğunun insanlar için zoonotik ajan olduğu belirlenmiştir. İnsanlarda enfeksiyon oluşturmaları yönünden *Bartonella* cinsindeki üç tür, *B.henselae*, *B.quintana* ve *B.bacilliformis* önem taşımaktadır. Kedi rezervuarlarında asemptomatik intraeritrositik bakteriyemiye neden olan *B.henselae*, insanlarda kedi tırmığı hastalığı, basiller anjiomatozis, basiller peliozis, bakteriyemi, endokardit ve nörolojik bozukluklara neden olan önemli bir zoonotik türdür. Bu derlemede, *B.henselae*'nin genel özellikleri, oluşturduğu enfeksiyonlar ve klinik bulguları, laboratuvar tanısı, tedavisi ve korunma yolları tartışılmaktadır.

*Anahtar sözcükler:* *Bartonella henselae*, zoonoz, kedi tırmığı hastalığı, tanı, tedavi.

**ABSTRACT:** In recent years the number of identified *Bartonella* species has increased rapidly and several species in *Bartonella* genus isolated from various mammalian reservoirs were recognized as zoonotic agents in humans. Three *Bartonella* species are considered to be pathogenic for humans; *B.henselae*, *B.quintana* and *B.bacilliformis*. *B.henselae* causes asymptomatic intraerythrocytic bacteraemia in the feline reservoir host and is the most important zoonotic species as the cause of human diseases including cat scratch disease, bacillary angiomatosis, bacillary peliosis, bacteraemia, endocarditis and neurological disorders. In this review article general characteristics of *B.henselae*, infection types and clinical features, laboratory diagnosis, treatment and preventive measures have been discussed.

*Key words:* *Bartonella henselae*, zoonosis, cat scratch disease, diagnosis, therapy.

**GİRİŞ ve TARİHÇE**

*Bartonella* cinsinde insan için patojen üç önemli tür yer almaktadır. Bunlardan *B.bacilliformis* Carrion hastalığına (Oroya fever ve verruga peruana), *B.quintana* ise siper ateşine neden olurken *B.henselae* doğal rezervuarı olan kedilerden insanlara bulaşarak immün yetmezlikli ve immün yeterli bireylerde kedi tırmığı hastalığına (KTH), immün yetmezlikli bireylerde basiller anjiomatozis (BA), basiller peliozis ve özellikle HIV pozitif olgularda nörolojik sendromlara neden olmaktadır<sup>1-3</sup>. *B.henselae*, kedilerde eritrositlerin içine yerleşerek nüklelerle seyreden kronik asemptomatik bakteriyemi oluşturmaktadır. KTH ise genellikle lenfadenopati, hafif ateş, halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısıyla seyreden kendini sınırlayıcı akut bir hastalıktır<sup>1,2,4,5</sup>.

<sup>1</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Bakteriyel Zoonozlar Araştırma Laboratuvarı, Ankara. (bekir.celebi@rshm.gov.tr)

Kedi tırnığı hastalığı (KTH) ilk kez 1889 yılında Dr. Henri Parinaud tarafından tıp literatürüne girmiş, hastalığın adı 1931 yılında Dr. Robert Debré tarafından konulmuş, ancak etken 1980'li yılların sonuna kadar belirlenememiştir. 1988 yılında klinik olarak KTH şüpheli 10 hastanın lenf nodüllerinden bir bakteri izole edilmiş ve bu bakteriye 1991 yılında *Afipia felis* adı verilmiştir<sup>6</sup>. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar KTH ile *A.felis* arasındaki bağlantıyı teyit etmekte çoğunlukla başarısız olmuştur<sup>7,8</sup>. Slater ve arkadaşları 1990 yılında uzun süreli ateşi olan HIV pozitif bir hastanın kanından *Rochalimaea* benzeri bir organizmayı izole etmişlerdir<sup>9</sup>. Başka hastaların kan ve lenf nodülünden de *Rochalimaea* benzeri bir organizma izole edilmiş ve yapılan genetik analizler bu bakterinin yeni bir tür olduğunu ortaya koymuştur. Bu türe, ilk izolasyonunda yoğun çabalarından dolayı Dr. Diane Hensel'in onuruna *Rochalimea henselae* ismi verilmiş, ancak yapılan yeni sınıflandırmada *Rochalimaea* cinsi *Bartonella* cinsi ile birleştirildiğinden *B.henselae* olarak isimlendirilmiştir<sup>10,11</sup>.

Regnery ve arkadaşları 1992 yılında asemptomatik iki kediden *B.henselae*'yı izole etmişler ve insanlar için evcil kedilerin rezervuar olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>12</sup>. Anemnezlerinde bir kedi yavrusuna sahip oldukları, hastaların kedi yavrusu tarafından tırmalandığı veya ısırıldığı bilgileri olan KTH'lı hastaların kedilerinin %81'inde, kontrol grubu kedilerin ise %38'inde *B.henselae* karşı antikor varlığının gösterilmesi bu bağlantıyı desteklemiştir<sup>1</sup>. Koehler ve arkadaşları 1994 yılında basiller anjiomatozlu hastalara ait kedilerden bakteriyi izole etmişler ve evcil kedilerin asemptomatik rezervuar olduğunu göstermişlerdir<sup>2</sup>. Sonuç olarak, insan örneklerinden kültür, serolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle elde edilen veriler, KTH tanısı konan hastalara ait kedilerin kan kültürlerinde *B.henselae* izolasyonu ve kanlarında antikorların saptanması ile *B.henselae*'nın KTH etiyojisindeki en önemli ajan olduğu kabul edilmiştir. *A.felis* ve *B.clarridgeiae* ise sadece az sayıdaki olguda etken olarak tanımlanabilmiştir<sup>13,14</sup>.

## ETİYOLOJİ

**Sınıflandırma:** *B.henselae*, *Proteobacteria* sınıfı  $\alpha_2$  alt grubunda *Bartonellaceae* ailesinin *Bartonella* cinsinde yer almaktadır. Günümüzde *Bartonella* cinsinde 18-22 arasında tür olduğu kabul edilmekle birlikte bu sayı netlik kazanmamıştır. Bu türlerden *B.bacilliformis* ve *B.quintana* insana özgül iken *B.henselae*, *B.clarridgeiae* ve *B.koehlerae* kedilerde saptanan zoonotik türlerdir<sup>15</sup>.

**Morfoloji ve Boyanma Özellikleri:** *B.henselae*, 1-2 x 0.5–0.6  $\mu\text{m}$  boyutlarında, Gram negatif, hafif kıvrık, pleomorfik, genellikle kokobasil morfolojide, flajellasız, mikroaerofilik, fakültatif hücre içi bir bakteridir. Otoaglutinasyon özelliğinden dolayı Gram boyamada bir araya toplanarak kümeler şeklinde görülmektedir<sup>4,9,10</sup>. *B.bacilliformis* ve *B.clarridgeiae*'da hareket flajel ile sağlanırken, *B.henselae*'da titreme hareketi görülmektedir<sup>13</sup>.

**Kültür ve Üreme Özellikleri:** *B.henselae* katı besiyerinde ve hücre kültüründe üreyebilir. Katı besiyerinde üremesi nemli ortam, %5-10  $\text{CO}_2$  ve hemine bağımlı olması nedeniyle yavaş ve güçtür. *B.henselae* izolasyonu için kalp infüzyon

agar, triptik soy besiyerine defibrinize tavşan, at veya koyun kanı eklenerek hazırlanmalıdır. Çukulata agar da izolasyon için kullanılabilir. Kanlı agarda üreme yavaştır ve ilk izolasyonda üreme 5-15 günde görülebilse de, bu süre bazen 45 güne kadar uzayabilir. *B.henselae* ilk izolasyonda beyazımsı, kuru, karnibahar görünümünde, agara gömülmüş ve koloni kaldırıldığında agarda izi kalan R tipi koloni oluşturmaktadır. Bazen ilk izolasyonda çiğ damlası gibi, yumuşak, agara gömülmeyen, agar üzerinde kayan S tipi koloni görünümü de sergileyebilir, hatta bu iki form aynı anda aynı plakta görülebilir. İlk izolasyonda üreme uzun zaman alırken, tekrarlayan pasajlarda üreme süresi 3-5 güne düşmekte ve koloni morfolojisi S tipi koloniye dönüşmektedir. Kanlı agardaki hemolitik olmayan kolonilerin karamel kokusuna benzer bir kokusu vardır. *B.henselae* fetal sığır serumu eklenmiş buyyonda da üreyebilmektedir<sup>4,9,10</sup>. *B.henselae*, *Rickettsia* ve *Coxiella* gibi hücre kültürlerinde de üreyebilir. Hücre kültürlerinde shell vial tekniği ile üreme süresi katı besiyerine göre daha kısadır ve izolasyon oranı daha yüksektir<sup>6</sup>.

**Biyokimyasal özellikler:** *B.henselae* izolatları, oksidaz, katalaz, üreaz, indol, dekarboksilaz ve nitrat redüktaz testlerinin de dahil olduğu biyokimyasal testlerin çoğunda negatiftir<sup>10,14</sup>. *B.henselae*'nin 16S rRNA gen dizisine göre iki genotipi vardır. *B.henselae* Houston-1 suşu *B.henselae* tip-I, *B.henselae* Marseille suşu ise *B.henselae* tip-II olarak adlandırılmaktadır. KTH olan olgulardan izole edilen suşların çoğu *B.henselae* tip-I olarak belirlenirken, kedilerden izole edilen suşlar değerlendirildiğinde, Avrupa ülkeleri kedilerinden tip-II, Asya ülkeleri kedilerinden tip-I daha çok izole edilmiştir<sup>16-18</sup>.

**Patogenez ve Virülans Faktörleri:** *B.henselae*, kedilerde eritrosit içi yerleşim gösterir<sup>3</sup>. Kedilerin tırmalaması ve ısırması ile insanlara geçen etken kedilerdeki gibi eritrositlere yerleşmeyip damar endotelial hücrelerine yerleşerek, vasküler endotelial dokunun proliferasyonu olan basiller anjiomatozise neden olmaktadır. Patogenezde *B.henselae*'nin proteaza duyarlı bir anjiogenik faktör olan "vasküler endotelial büyüme faktörü" (VEGF) sentezleyerek hem kendisinin hem de endotelial hücrelerin üremesini stimüle ettiği gösterilmiştir<sup>19</sup>. *B.henselae* tarafından salınan bu protein, hem yeni hücre formasyonunu stimüle etmekte hem de enfekte hücrelerin apoptozisini önlemektedir.

*B.henselae*'nin virülansında Tip IV sekresyon sistemi rol oynamaktadır. Multiprotein kanalları içeren Tip IV sekresyon sistemi, *B.henselae*'dan salınan bakteriyel proteinleri enfekte endotelial hücrelere taşırlar. Tip IV sekresyon sistemi virB operon tarafından kodlanır ve *B.henselae*'nin virB operonu immünojenik 17 kDa gen bölgesinde lokalizedir<sup>19</sup>.

## EPİDEMİYOLOJİ

*B.henselae*'nin insana bulaşmasında kediler rezervuar konumundadır. Kedilerden insanlara *B.henselae*'nin geçişi genellikle tırmalama ve ısırma ile olurken muhtemelen kedi pireleri tarafından indirek yolla da olabilmektedir<sup>1,2,12</sup>. Kedilerdeki pire yoğunluğu, nem oranı yüksek ılıman iklim kuşağında artmaktadır. Bu coğrafik bölgelerde özellikle sokak kedilerinde olmak üzere kedilerin %40-

70'inde kedi piresi bulunmaktadır. Kedi pireleri, *B.henselae*'yı bağırsaklarında barındırmakta ve dışkıları ile salgılayarak kediler arasında enfeksiyonu taşımaktadırlar. Pire dışkısı ile kontamine tırnakların, tırmalama sırasında veya kedilerin kendilerini yalamaları sırasında pire dışkılarının dış aralarına yerleşerek ısırma sırasında enfeksiyonu insanlara taşıma ihtimalini yükseltmektedir. Nadir de olsa köpeklerden insanlara geçiş de tanımlanmıştır<sup>13</sup>.

Kedi tırmağı hastalığı (KTH) sıklıkla sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmakla birlikte aile olguları ve küçük epidemiler de bildirilmiştir<sup>13</sup>. Hastalık dünyada çoğunlukla sıcak iklim kuşağında ve sonbahar/kış aylarında saptanmaktadır. Bu mevsimsel dağılım, yaz ortasında doğan kedi yavrularıyla birlikte artan pire popülasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Temmuz ve Kasım ayları arasında olgu sayısında artış olduğu, KTH tanısı konan olguların 2000'den fazlasının hastaneye yatırılarak tedavi aldığı, polikliniğe başvuran hastalar içindeki tahmini prevalansın 9.3 olgu/1000/yıl olarak hesaplandığı ve KTH maliyetinin yılda yaklaşık 12 milyon dolar olduğu ifade edilmektedir<sup>6,20-22</sup>.

Ülkemizde de rapor edilen sporadik KTH ve basiller anjiyomatozis olguları mevcuttur<sup>23-27</sup>, ancak *B.henselae*'nin rezervuarı olan kedilerde kültürden izolasyonu, seroprevalansı ve insanlardaki durumuna ilişkin bir yayına ulaşılamamıştır.

KTH olgularının yaş dağılımını araştıran çalışmalarda, olguların yarısından fazlasının <20 yaş (<10 yaş çocukların oranı daha yüksek olmak koşuluyla), %33-43'ünün  $\geq 21$  yaş ve %17'sinin  $\geq 41$  yaş olduğu bildirilmektedir<sup>17,28</sup>.

Kedilerle ilişkili sağlıklı kan donörlerinde *B.henselae* seroprevalansı ABD'de %2-6, İsveç'te %4, Avustralya'da %5 iken, bu oran immün yetmezlikli hastalarda Güney Afrika'da %10, Japonya'da %9.6 ve Bahreyn'de %16 olarak bulunmuştur<sup>11,28</sup>. Japonya'da yapılan bir çalışmada, KTH şüpheli hastalarda *B.henselae* IgG ve IgM pozitifliği sırasıyla %39 ve %8, kardiyovasküler patolojisi olan hastalarda IgG pozitifliği %3, veteriner fakültesi öğrencilerinde ise IgG ve IgM pozitifliği sırasıyla %10.9 ve %0.8 olarak bildirilmiştir<sup>29</sup>. Veteriner hekimler, veteriner teknisyenleri ve veteriner kliniği çalışanlarında *B.henselae* seroprevalansı ABD'de %7, Avrupa'da ise %5 olarak saptanmıştır<sup>11</sup>.

Son yıllarda *B.henselae*'nin kenelerden insanlara geçtiği yönünde veriler yayınlanmıştır. Lyme tanısı olan 86 hastanın %26'sında *B.henselae* ko-enfeksiyonu PCR ile gösterilmiş ve insanlardan toplanan kenelerin %1.4'nün *B.henselae* taşıdığı belirlenmiştir<sup>30</sup>.

Yapılan çalışmalar *B.henselae*'nin dünya genelinde kedilerde en yaygın *Bartonella* türü olduğu ortaya koymaktadır<sup>31-35</sup>. Birçok ülkede kedilerde *B.henselae* epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda, iklimsel etkilerin, barınma durumlarının, yaşın, cinsiyetin ve pire enfestasyonunun pozitiflik üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Prevalans çalışmaları, kedilerde *B.henselae* seropozitifliği ve bakteriyemi pozitifliği oranının yaşlar arasında farklılık gösterdiğini ve özellikle bir yaşın altındaki kedilerde bakteriyemi prevalansının diğer yaş gruplarına göre

daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur<sup>32-34</sup>. Cinsiyet açısından görülme sıklığı incelendiğinde; bazı araştırmalarda pozitiflik yönünden cinsiyetler arasında farklılıklar bildirilirken, bazı araştırmalarda farklılık saptanamamıştır<sup>11</sup>.

İklimsel farklılığın kedilerde *B.henselae* pozitifliği üzerindeki etkisine bakıldığında, ılıman ve nemli bölgelerde pozitifliğin yüksek, soğuk ve kurak bölgelerde düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, *B.henselae*'nin kediler arası geçişinde vektör konumundaki pirelerin iklimsel etkiler sonucu çoğalma kabiliyetlerinin etkilenmesi olarak açıklanmaktadır. Dolayısıyla rölatif nemin yüksek olduğu ılıman iklim şartlarında kedi pirelerinin yoğun enfestasyon oluşturduğu kedilerde *B.henselae* prevalansı yüksek, çok sıcak veya çok soğuk bölgelerde ise *B.henselae* prevalansı düşük olmaktadır<sup>16,35</sup>. Kedi piresi vektörlüğünün mekanik ya da biyolojik mi olduğu henüz tam olarak anlaşılammıştır<sup>15</sup>. Kedilerin barınma ve yaşam tarzındaki farklılıklar vektör pire enfestasyonuna yakalanma olasılığını etkilediğinden, bu faktörlere bağlı olarak pozitiflik oranlarında da önemli farklılıklar bildirilmektedir. Aynı bölgedeki sokak kedileri ev kedilerine göre daha bakteriyemik veya seropozitif olarak bulunmuştur<sup>32</sup>.

### ENFEKSİYON TİPLERİ

İnsanlarda *B.henselae* enfeksiyonları kedi tırmığı hastalığı (KTH) ve KTH dışı enfeksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilir.

*Kedi tırmığı hastalığı (KTH)*: Bu hastalık tipik ve atipik form olmak üzere iki formda gelişir. Tipik formda tırmalama veya ısırma yerinde 3-12 gün içinde 2-10 mm çapında ağrısız eritematöz papül veya püstül şeklinde bir primer lezyon ortaya çıkar ve genellikle iz bırakmadan 2-4 hafta içinde iyileşir. Takiben gelişen bölgesel lenfadenopati (LAP) en önemli klinik belirtidir<sup>13</sup>. Temasılıların %90'ından fazlasında etkenle teması izleyen 1-7 hafta içinde gelişen LAP'ler, tek taraflı ve sıklıkla ağrısızdır. LAP, primer olarak aksiller bölgede ve daha az oranda servikal ve inguinal bölgede görülmektedir. LAP, olguların %50'inde tek, %30'unda birden çok bölgede ve %20'inde aynı bölgede birden fazla LAP şeklinde görülmektedir. Lenfadenit genellikle 2-4 ay kadar devam eder ancak bazı olgularda daha uzun süre kalabilir. Olguların %10-30'nda lenf bezlerinde süpürasyon gelişir, jeneralize LAP nadiren görülür<sup>13,28</sup>.

KTH'da düşük derece ateş, titreme, halsizlik, anoreksi, bulantı ve baş ağrısı gibi semptomlar meydana gelebilir. Bazı KTH olgularında tanımlanan abdominal ağrının hastalık esnasında gelişen kendiliğinden sınırlı granülomatöz karakterdeki hepatit/splenite bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>13</sup>. Fizik muayenede, bakterinin konağa giriş yerinde gelişen eritematöz, papül veya püstüller ile olguların %30-60'ında düşük derece ateş ve gövdede geçici makülopapüler döküntü (%5) saptanabilir<sup>22</sup>. Hastalık sırasında ağır belirtiler görülebilmesine karşın kendiliğinden sınırlanan bir klinik seyir ortaya çıkmaktadır. İmmün yeterli bireylerde KTH spontan olarak 2-5 ay içerisinde nadiren bir sekel bırakarak iyileşmektedir. Ancak AIDS, malignite, immün süpresif ilaç kullanımı gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda yaygın lenfadenopati ve yaşamı tehdit eden klinik tablolar gelişebilir<sup>6</sup>.

Son yıllarda etkenle temas eden olguların %10-25'inde KTH'nın atipik formunun geliştiği bildirilmiştir<sup>22</sup>. Bu form, uzun süreli ateş, Parinaud oküloglandüler sendrom (%5-6), nöroretinit, endokardit, ensefalit, eklem ağrısı, artrit, sinoviyit, osteomyelit (%0-3), pnömoni (%0-2) ve granüloamatöz hepatit olarak ortaya çıkabilir<sup>4,20,28,36,37</sup>. KTH olgularının %1-7'sinde nörolojik semptomlar görülmektedir<sup>15</sup>. En sık tanımlanan nörolojik komplikasyon olan ensefalopati, KTH hastalarının %2-4'ünde bildirilmiştir. Genellikle LAP geliştikten 1-3 hafta sonra görülen ensefalit tablosu, baş ağrısı, konvülsiyon, konfüzyon, huzursuzluk, irritasyon, dezoryantasyon, kranial sinir felci, ataksi ve koma gibi nörolojik bozukluklarla seyretmektedir. Nörolojik muayenede ense sertliği sıklıkla saptanabilir. BOS kültürü ve biyokimyası ise tanıya yardımcı değildir. Genellikle, ensefalit kendini sınırlayan bir tablo olduğu için özgül tedaviye gerek yoktur. Nadiren kalıcı kas güçsüzlüğü ve zayıflık görülebilir<sup>6</sup>.

KTH hastalarının %1-2'sinde sıklıkla LAP veya influenza benzeri bir tabloyu takiben gelişen nöroretinit, ağrısız, tek taraflı ani görme kaybı ile karakterizedir. Göz dibi muayenesinde yıldız patlaması görünümü ile birlikte papil ödemi gözlenir. Ancak bu bulgular KTH için patognomonik olmadığından *B.henselae*'ya karşı antikor titre artışının gösterilmesiyle tanı doğrulanabilir. Nöroretinit, immün sistemi yeterli olgularda kendiliğinden iyileşir. KTH'nda panüveit, subakut orbital apse, koriodit, optik sinir büyümesi, retinal arter tıkanması ve peripapiller anjioma gibi oküler patolojiler de bildirilmiştir<sup>22,36</sup>.

HIV negatif bireylerde çoğunlukla lokal belirtiler olmaksızın geçici veya kalıcı bakteriyemi gelişebilir. Bakteriyemi genellikle hafif seyirli olduğu için belirlenemez. Bakteriyemik evrede nistagmus, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve makülopapüler döküntü görülebilir. Kas ve eklem hassasiyeti olabilir. Hastaların kan tablosunda polimorfonükleer lökosit (PNL) artışı ile genellikle trombositopeni ile idrarda albüminüri gözlenir. Uzun süreli bakteriyemi sonucunda nadiren menenjit ve endokardit komplikasyonları gelişebilir<sup>13</sup>. Kültür negatif endokardit tanısı genellikle antikor varlığının gösterilmesi ile konulmaktadır. Kalp kapak tutulumu olguların yaklaşık %80'inde görülmesine rağmen, çoğunlukla prognozu iyi olup olguların %80'inden fazlası hayatta kalır<sup>38</sup>. Genel olarak *Bartonella* endokarditi olgularının %75'ine *B.quintana*, %25'ine ise *B.henselae*'nin neden olduğu, mortalite oranının %7'ye ulaştığı bildirilmektedir<sup>20</sup>.

*KTH dışı enfeksiyonlar: B.henselae* tarafından oluşturulan KTH dışı enfeksiyonlar arasında basiller anjiomatozis (BA), nöropsikiyatrik hastalık, persistan bakteriyemi ve sistemik enfeksiyon sayılabilir.

*B.henselae* özellikle HIV pozitif olgularda olmak üzere immün yetmezlikli bireylerde deri, bölgesel lenf nodları, karaciğer, dalak, kemik, beyin, akciğer ve bağırsaklar gibi organ ve dokularda anjiogenezi stimüle ederek BA tablosunun gelişimine neden olmaktadır<sup>13</sup>. Vasküler proliferasyona bağlı olarak gelişen BA, deri ve deri altı dokuda etrafı normal deri renginde veya açık-parlak kırmızı renkte, boyutları mm'den cm'ye kadar değişen seröz veya kanlı sıvı içeren tek veya çok sayıda (>100) nodülle karakterizedir. Nodüller ülser olabilirler. Benzer lezyonlar muköz membranlar ve yumuşak dokularda da görülebilir.

Semptomlar tutulan anatomik bölgeye göre değişim gösterir ve ateş, hassas LAP ve deri lezyonları şeklinde gözlenebilir. İç organlarda karaciğer (peliosis hepatica) ve dalakta (peliosis lienalis) gelişen anjiomatozis durumunda, hastalarda ateş, LAP, anemi ve hepatosplenomegali gibi özgün olmayan belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Basiller peliozis patolojik olarak mikroskopik veya zor görülebilen kanla dolu kistler şeklindedir<sup>6,22</sup>. BA, deri tutulumu ile Kaposi sarkomuna benzemekle birlikte, diğer doku ve organların tutulumu nedeniyle Kaposi sarkomundan ayrılmaktadır<sup>13</sup>. Ülkemizden de bir hepatosplenik KTH ve iki BA olgusu bildirilmiştir<sup>23,25,26</sup>.

*B.henselae*'da HIV ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalık tablosu da tanımlanmıştır. HIV pozitif bazı olgularda akut veya kronik meningoensefalit, ensefalopati ve ilerleyici demans gibi merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları bildirilmiştir<sup>13</sup>.

Tsukahara ve arkadaşları<sup>5</sup>, bir hastada uzun süreli nedeni bilinmeyen ateş varsa ve özellikle kedi ve köpek sahibi ise ya da kedi ve köpek teması öyküsü varsa, lenfadenopatiye bakılmaksızın *B.henselae* enfeksiyonunun düşünümesi gerektiğini bildirmektedirler. Nitekim Eroğlu ve arkadaşlarının<sup>27</sup> olgusunda tanı, kedi tirmalaması öyküsü ve histopatolojik bulgular ile konulmuştur.

**Ayırıcı Tanı:** KTH'nın en önemli ve bazen tek bulgusu olan LAP nedeniyle, lenf nodlarında büyümeye neden olan lenfoma, metastatik lenfaringeal kanser, sarkoidoz, tüberküloz, veba, toksoplazmoz, tularemi, histoplazmoz, lenfogradüloz venereum ve sifiliz gibi enfeksiyonlar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır<sup>13,22</sup>. Tükek ve arkadaşları tarafından rapor edilen KTH olgusu da lenfoma kliniğini taklit etmiştir<sup>24</sup>. Kültür negatif endokarditte tanı koymak zor olduğundan diğer kültür negatif endokardit etkenleri (*Legionella* spp., *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella kingae* enfeksiyonları) ile geç ve yavaş üreyen streptokoklarla birlikte *Bartonella* sp. de düşünülmelidir<sup>20,38</sup>.

**Kedilerde *B.henselae* enfeksiyonları:** *B.henselae* ile doğal olarak enfekte kedilerde uzun süreli, nökslerle seyreden ancak asemptomatik bakteriyemi görülmektedir<sup>1,2</sup>. Buna karşın yapılan deneysel çalışmalarda; ateş, lenfadenopati, durgunluk, uyuşukluk, inokülasyon bölgesinde eritematöz şişlik, hassasiyet ve apseleşme, nörolojik fonksiyon bozukluğu, çevresel uyarılara karşı duyarsızlık, titreme, kasılma ve reproduktif yetersizlik gibi semptomlar gelişmiştir<sup>39</sup>. Bakteriyeminin gelişimi ve süresi net olarak bilinmemekle birlikte sürenin 49-454 gün arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>3,39</sup>. Yapılan çalışmalar, bakteriyemik kedilerin kendiliğinden bakteriyemiden kurtulduğunu, iyileşen kedilere etken tekrar inoküle edildiğinde direnç geliştiğini ve bakteriyeminin oluşmadığını göstermektedir. Çalışmalarda ayrıca, kedilerde horizontal ve vertikal bulaşmanın olmadığı, seropozitif annelerin yavrularında maternal antikörlerin 6 hafta sonra kaybolduğu saptanmıştır<sup>39</sup>. *Bartonella* türlerinin kedilerde üveit, konjunktivit, korioretinit, keratit ve korneal ülser gibi göz hastalıklarına da neden olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>40</sup>.

## LABORATUVAR TANISI

KTH için özgül tanı yöntemlerinin geliştirilememiş olması nedeniyle son yıllara kadar tanı klinik olarak konulmuştur. LAP ile başvuran olguların anamnezinde kedi sahibi olmak veya kedilerle temas halinde olup tirmalama ve ısırılmayı takiben gelişen semptomların varlığı *B.henselae*'nin neden olduğu hastalıkları düşündürmelidir<sup>6</sup>.

KTH şüpheli olgularda rutin laboratuvar testleri tanıya yardımcı değildir. Olguların tam kan analizinde sıklıkla hafif lökositoz ve sedimentasyon hızında artış gözlenir. BOS incelemesi genellikle normaldir, ancak hafif pleositoz veya protein düzeylerinde yükselme saptanabilir. Laboratuvar sonuçları tanıyı doğrulamak veya dışlamak için yeterli değildir<sup>13</sup>.

*B.henselae*'nin laboratuvar tanısı, klinik örneklerden bakterinin izolasyonu, genetik materyalin gösterilmesi ve histopatolojik inceleme yöntemleriyle direk olarak ve/veya serumda *B.henselae*'ya karşı özgül antikorların gösterilmesiyle indirek olarak konulmaktadır<sup>22</sup>. İnsan enfeksiyonlarının tanısında sıklıkla indirek floresan antikor testi (IFAT) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilmektedir. Doğal enfekte kediler genelde asemptomatik klinik seyir sergilediklerinden kedilerde hastalığın tanısında seroloji, kan kültürü ve moleküler teknikler uygulanabilir<sup>18</sup>.

**Kültür:** *B.henselae* kedilerde eritrosit içi yerleşim gösterdiğinden kan kültürü yapılabilir, ancak insanda nadiren bakteriyemi yaptığı için kandan izolasyonu zordur. Kan kültürü, nedeni belli olmayan ateş, nöretinit, ensefalit, endokardit, peliozis ve basiller anjiomatozisli hastalarda yararlı olabilir, ancak LAP'li olgularda önerilmemektedir<sup>18,22</sup>. İnsanlarda kültür için karaciğer, dalak, lenf nodu ve deri gibi biyopsi örnekleri kullanılabilir<sup>15</sup>. Diğer örneklerle birlikte endotelial hücre kültürünün yapılması hem izolasyon oranını artırdığı hem de izolasyon süresini kısalttığı için oldukça yararlıdır, ancak sık kullanılan bir yöntem değildir<sup>13</sup>.

*B. henselae*'in kedilerde hücre içi yerleşimi nedeniyle eritrosit ve lökositlerinin lizisini takiben kandan izolasyon oranı daha yüksektir. Lizis solüsyonu içeren izolatör santrifüj tüpleri veya EDTA'lı kan örneklerinin -70°C de 24 saat dondurulup çözdürüldükten sonra kanlı agara inoküle edilmesi ile kandan *B.henselae*'in izolasyon oranı yükselmiştir<sup>16,32,33</sup>.

Besiyerleri, ekimler yapıldıktan sonra 35-37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edilir. Yaklaşık 5-15 gün arasında koloniler görülmeye başlar ve 45 günlük inkübasyondan sonra üreme yoksa negatif olarak kabul edilir. Bakterinin yavaş üreme özelliğinden dolayı kültür süresi uzadığından saprofitik mantar kontaminasyonu görülebilir. Yavaş üreme, koloni morfolojisi, mikroskopide Gram negatif küçük çomakların görülmesi, oksidaz ve katalazın negatif olması *Bartonella* türlerinin diğer Gram negatif bakterilerden ayırımında yardımcı olmaktadır<sup>4,9,10</sup>.

Kültür yöntemi ve biyokimyasal testlerin zaman alıcı olması ve tür düzeyinde tanımlamanın zor olması gibi nedenlerle hızlı tanı amacıyla direk floresan antikor yöntemleri geliştirilmiştir, ancak bu yöntem sadece referans merkezlerde uygulanmaktadır<sup>13</sup>.

**Moleküler Yöntemler:** Günümüzde moleküler teknikler, direk klinik örneklerden hızlı tanı, kültürden etkenin tanımlanması ve izolatların tür tayininin yapılması amacıyla kullanılmaktadır. İnsan ve kedilerden izole edilen *Bartonella* şüpheli izolatların PCR ile tür tayini başarılı bir şekilde yapılabilmektedir<sup>10,14</sup>.



Rutin olarak kullanılmamasına karşın, doku örneklerinde veya kanda PCR tekniği daha yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahiptir. Dondurulmuş ve taze biyopsi örnekleri PCR için uygun örnekler iken, parafinlenmiş doku örnekleri tercih edilmemektedir<sup>18</sup>.

*Bartonella* türlerinin ayırımında nükleik asit amplifikasyonu ve değişik genlerin sekans analizi kullanılmaktadır. *Bartonella* türlerinin tiplendirilmesinde, filojenik özelliklerinin sınıflandırılmasında ve tanımlanmasında 16S/23S rRNA intergenik ara bölgesinin, sitrat sentez geni (*gltA*), riboflavin sentez geni (*RibC*), ısı şok protein geni (*groEL*) ve *pap31* geni dizileri birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır<sup>18,41</sup>.

*İmmünofloresan ve Histolojik Yöntemler:* *B.henselae* doku örneklerinde immünofloresan (IF) yöntemle saptanabilmektedir. IF tekniğinin duyarlılığı değişken olmakla birlikte özgüllüğünün yüksek olması tanı problemi yaşanan durumlarda önem kazanmasını sağlamaktadır<sup>42</sup>. Son yıllarda uygulanmaya başlayan monoklonal antikorlar ile uygulanan immünohistokimyasal yöntemler sınırlı sayıda örnekte çalışılmış olmasına rağmen gelecek için ümit vaat etmektedir<sup>43</sup>.

KTH'nda, LAP histopatolojik incelemesinde, epitelioid, eozinofil ve dev hücrelerin çevrelediği merkezi nekrozlu çok sayıda uydu abselerin görülmesi karakteristiktir. Brown-Hopp doku, Gram boyama ve Warthin-Starry gümüş boyama yöntemleriyle küçük, kıvrık, çomak şeklinde bakteriler görülebilir<sup>13</sup>.

Bir vasküler tümör olan basiller anjiomatoziste mikroskobik yeni vasküler proliferasyon görülmesi tanıda önemlidir. İmmün baskılanmış bireylerde anjiogenez olmaksızın karaciğer, dalak, lenf nodları, kalp, akciğer, kemik ve kas dokusunda lenfositik infiltrasyonlar ve merkezi nekroz odakları gözlenir<sup>15</sup>. Gümüşleme boyaması ile bakteri topluluğu saptanabilir. Peliozide içi kanla dolu, büyüklüğü mikroskobik boyuttan birkaç mm çapına kadar değişkenlik gösteren lezyonlar görülebilir. Lezyonların karaciğerde bulunması peliozis için karakteristiktir, ancak nadiren dalakta da bulunabilir. Elektron mikroskobik inceleme ile doku örneklerinde bakteri saptanabilir<sup>6</sup>.

*Seroloji:* *Bartonella* enfeksiyonlarında klinik tanının doğrulanmasında kültür ve moleküler yöntemlerin zaman alıcı, pahalı ve sadece belli merkezlerde uygulanabilir olması nedeniyle seroloji en çok tercih edilen tanı yöntemidir. *B.henselae*'ya karşı oluşan antikorların saptanması amacıyla sıklıkla IFAT ve ELISA kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Regnery ve arkadaşları<sup>7</sup> KTH serolojisinde *B.henselae* ile enfekte Vero hücrelerini antijen olarak kullanmışlar ve etkenin otoaglutinasyonunun engellendiğini, test alanına homojen yayıldığını gözlemişlerdir. Bu yöntemle hazırladıkları antijeni kullanarak yapılan IFAT ile  $\geq 1/64$  titreleri pozitif olarak değerlendirmişlerdir<sup>7</sup>. Bu çalışma temel alınarak birçok araştırmacı IFAT yönteminde antijen olarak *B.henselae* ile enfekte Vero hücrelerini kullanmıştır.

Akut KTH'nda IgM titrelerinin  $\geq 1/16$  olması enfeksiyonun erken döneminin göstergesidir. IgG için  $\geq 1/256$  titreler geçirmekte olan enfeksiyonu ifade ederken  $1/64$  ve  $1/128$  titreler şüpheli kabul edilmektedir. Genel olarak,

uygun anemnez ve klinik bulgu ve belirtilerin varlığında IFA ile  $\geq 1/64$  titreler tanı koydurucudur<sup>18</sup>. İdeal olarak akut enfeksiyon tanısı, akut ve konvelesan serum örneklerindeki IgG titre artışının gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak, hastalarda ilk başvuru anında çok yüksek düzeyde IgG antikorlarının varlığı, IgG antikorlarının uzun süre yüksek düzeylerde kalabilmesi ve bazı hastalarda antikor yanıtının gelişmemesi enfeksiyonun tanısını güçleştirebilir<sup>22</sup>. *Bartonella* sp. için IFA testinin duyarlılığı %84-88, özgüllüğü %94-96 olarak bildirilmiş, ELISA yönteminin ise IgM  $\geq 1/250$  titreleri için duyarlılığının %83-95, özgüllüğünün %95'e ulaştığı vurgulanmıştır<sup>44</sup>.

Merkezi sinir sistemi ve göz enfeksiyonları gibi atipik KTH formlarında serolojik testler tanıda oldukça faydalıdır. *B.henselae* antikorları için *B.quintana*, *Chlamydia* spp. ve *Coxiella burnetii* arasında çapraz reaksiyonlar nedeniyle yalancı pozitiflikler söz konusudur<sup>6</sup>. KTH şüpheli olgularda *B.henselae* antikorlarının negatif bulunması durumunda, etkenin *B.clarridgeiae* veya *Afipia felis* olabileceği düşünülmelidir<sup>18</sup>.

### TEDAVİ ve PROGNOZ

İmmün yeterli bireylerde tipik hastalığın kendini sınırlaması nedeniyle antibiyotik tedavisinin uygulanması kesinlik kazanmamıştır. Esas olarak analjezik ve antipiretikler ile destek tedavisi yeterli görünmektedir. Primer lezyon sıcak kompres uygulaması ile 2-3 ay içerisinde iyileşmektedir. Belirgin LAP olan hastalarda pürülan LAP'lerin cerrahi direnaji hem iyileşmeyi hızlandırmak hem de mikrobiyolojik ve histolojik inceleme için örnek alınması açısından yararlıdır<sup>22</sup>.

Antibiyotik tedavisinin, atipik ve tipik KTH'nda iğne aspirasyonu ile tedaviye yanıt vermeyen ağırlı LAP'li olgular ile yaygın komplikasyonların gelişiminin önlenmesi amacıyla erken dönemde uygulanması önerilmektedir. KTH çeşitli araştırmacılar tarafından değişik antibiyotikler ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesine rağmen ortak bir tedavi protokolü henüz oluşturulamamıştır. *B.henselae*'ya karşı  $\beta$ -laktam/laktamaz inhibitörleri, makrolidler, aminoglikozitler (gentamisin), tetrasiklinler, kinolonlar, rifampin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) etkili iken, penisilinler ve sefalosporinler etkili değildir<sup>13</sup>. Tedavide ilk tercih olarak eritromisin veya doksisisiklin tercih edilmektedir. Eğer başlangıç tedavisine 2-3 hafta içinde olumlu yanıt alınamazsa, azitromisin, ko-trimoksazol veya kinolonlar kullanılabilir. Ağır olgularda rifampin, gentamisin veya başka bir antibiyotikle ile kombine edilebilir. İkinci seçenek antibiyotikler ile tedavi süresinin 3-6 hafta olması önerilmektedir. Bakteriyemik hastalar ise en az 4 hafta süreyle tedavi edilmelidir<sup>13,15</sup>.

Atipik KTH olgularında hastalığın şiddetine göre antibiyotik seçiminin yapılması; hafif ve orta şiddetli enfeksiyonda azitromisin, siprofloksasin ve TMP-SMZ, ağır olgularda ise gentamisin kullanılması önerilmektedir. MSS enfeksiyonu veya nöroretinit varlığında kan-beyin bariyeri aşan ve oküler dokulara penetre olan doksisisiklin veya azitromisin ile rifampin kombinasyonu, klaritromisin veya yeni kinolon antibiyotikler kullanılabilir. Tek ilaç kullanımıyla

başarı sağlanamaması ve daha hızlı klinik iyileşmenin sağlanması amacıyla kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi süresi genellikle en az 3 haftadır. Nöroretinitli veya hepatosplenik KTH olgularında, antibiyotik tedavisine ek olarak steroid uygulamasının etkili olduğu da gösterilmiştir<sup>22,45</sup>.

Yaygın hastalık, basiller anjiomatozis veya peliozis hepatitis olgularında; doksisisiklin (200 mg/gün) veya azitromisin (250 mg/gün) ya da siprofloksasin (1000-1500 mg/gün) ile immün yeterli bireylerde 10-28 gün ve immün yetmezlikli bireylerde en az 2 ay süreyle tedavi uygulanmalıdır. *Bartonella* endokarditinde ise 2 hafta süreyle aminoglikozit ile birlikte 6 hafta süreyle doksisisiklin veya seftriakson önerilmektedir. Ancak antibiyotik tedavisine rağmen olgulara cerrahi girişim yapılması gerekebilir<sup>15,18,46</sup>.

*B.henselae* ile enfekte kedilerde tedavi veya koruma amaçlı antibiyotik uygulaması çoğunlukla tavsiye edilmemektedir. Antibiyotik uygulamalarının kedilerde bakteriyemiye elimine etmediği ancak yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir. Deneysel enfeksiyonlarda, günümüzde kullanılan antibiyotiklerin eritrosit içi etkinliklerinin düşük olduğu, uzun süreli tedavi verilmesi gerektiği ve bunun da kusma ve ishal gibi yan etkilere yol açtığı belirtilmektedir<sup>11,18</sup>. Kedilerde tedavi protokolünde, azitromisin (po 10 mg/kg/gün tek doz 21 gün), doksisisiklin (po 200 mg/kg/gün iki doz 6 hafta) ve rifampisin (po 10 mg/kg/gün tek doz 21 gün) önerilmektedir. Üveit gelişen komplike olgularda ise antibiyotiklere ek olarak topikal steroid ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir<sup>40</sup>.

## KORUNMA

İmmün sistemi yetersiz bireyler, çocuklar ve genç erişkinler kedilerle temaslarında tırmalama ve ısırma yolu açacak davranışlardan kaçınılmalıdır. Pireli kedilerle temastan sonra ellerin yıkanması önemlidir. İmmün sistemi yetersiz bireyler, kedi sahibi olmak istediklerinde seronegatif kedileri tercih etmelidirler. Kediler arasında etkenin taşınmasında pireler önemli rol oynadığından, pire mücadelesi kedilerin enfeksiyondan korunmasında esas önlem olmalıdır. Ev kedilerinde tırnakların kesilmesi etkenin özellikle pirelerle taşınmasından dolayı sınırlı etkisi olmasına rağmen tırmalamaya bağlı etkenin aktarılma olasılığını kısmen azaltacaktır. Hastalığın sınırlandırılması ve yayılımının önlenmesinde, aşı geliştirme çalışmaları ile kedilerin enfeksiyondan korunmasını amaçlayan çalışmalar yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Eng J Med 1993; 329: 8-13.
2. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection, a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 1994; 271: 531-5.
3. Kordick DL, Breitshwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. J Clin Microbiol 1995; 33: 1655-6.
4. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., cause of septicemia, basillary angiomas, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30: 275-80.

5. Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida M. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. J Clin Microbiol 2000; 38: 1990-1.
6. Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997;10: 203-19.
7. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to '*Rochalimaea henselae*' antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet 1992; 339: 1443-6.
8. Giladi M, Avidor B, Kletter Y, et al. Cat scratch disease; the rare role of *Atiptia felis*. J Clin Microbiol 1998; 36: 2499-502.
9. 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: 1587-93.
10. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE, Barradas MCR, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R.henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1992; 30: 265-74.
11. Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. Clin Microbiol Rev 2000;13: 428-38.
12. Regnery RL, Martin M, Olson J. Naturally occurring "*Rochalimaea henselae*" infection in domestic cat. Lancet 1992; 340: 557-8.
13. Krauss H, Weber A, Appel M, et al (eds). Bartonellosis, including cat scratch disease, pp: 176-9. In: Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. 2003, 3<sup>rd</sup> ed. ASM Press, Washington DC.
14. Kordick DL, Wilson K, Sexton DJ, Handfield TL, Berkhoff HA, Breitschwerdt EB. Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. J Clin Microbiol 1995; 33: 3245-51.
15. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 8-18.
16. 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: 273-9.
17. Sander A, Posselt M, Böhm N, Michael R, Altwegg M. Detection of *Bartonella henselae* DNA by two different PCR assay and determination of the genotypes of strains involved in histologically defined cat scratch disease. J Clin Microbiol 1999; 37: 993-7.
18. 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.
19. Greub G, Raoult D. *Bartonella*: new explanations for old diseases. J Med Microbiol 2002; 51: 915-23.
20. Gouriet F, Lepidi H, Habib G, Collart F, Raoult D. From cat scratch disease to endocarditis, the possible natural history of *Bartonella henselae* infection. BMC Infect Dis 2007; 7: 30.
21. 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: 700-4.
22. Windsor J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. Br J Biomed Sci 2001; 58:101-10.
23. Çetin S, Eraksoy H, Özşüt H, Baransü O, Dilmener M, Çalangu S. Basilli anjiyomatoz tedavisinde azitromisin: Bir vaka bildirisi. Klimik Derg 1994; 7: 134-5.
24. Tükek SS, İslim F, Tükek T, Ağan M. Malign lenfoma kliniğini taklit eden granüloamatöz lenfadenit vakası: ayırıcı tanıda kedi tırmığı hastalığı. İst Tıp Fak Derg 2003; 66: 256-60.
25. Kara B, Uçan S, Basım B, Erçin C, Arısoy ES. Hepatosplenik kedi tırmığı hastalığı: Vaka sunumu. Çocuk Dergisi (Logos) 2004; 4: 58-60.

26. Aydoğan İ, Parlak AH, Alper M, Aksoy KA. HIV seronegatif bir olguda gelişen basiller anijomatozis. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2004; 38: 71-4.
27. Eroglu C, Candir N, Dervisoglu A, Kefeli M. A case of cat scratch disease. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 603-6.
28. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadlerj L, Cartter ML. Cat-scratch disease -Connecticut, 1992-1993. *J Infect Dis* 1995; 172: 570-3.
29. Tsukahara M, Tsuneoka H, Goto M, Iwamoto A. Seroprevalence of *Bartonella henselae* among HIV-1 infected patients in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73:1241-2.
30. Kikuchi E, Maruyama S, Sakai T, et al. Serological investigation of *Bartonella henselae* Infections in clinically cat-scratch disease suspected patients, patients with cardiovascular diseases, and healthy veterinary students in Japan. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 313-6.
31. Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, et al. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 329-32.
32. Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cat in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2445-50.
33. Cabassi CS, Farnetti E, Casali B, et al. Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cars in a Italian urban area. *New Microbiol* 2002; 25: 253-7.
34. Guptill L, Wu CC, Hogenesch H, et al. Prevalance, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 652-9.
35. Jameson P, Greene C, Regnery R, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis* 1995; 172: 1145-9.
36. Gray AV, Michels KS, Lauer AK, Samples JR. *Bartonella henselae* infection associated with neuroretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma and severe vision loss. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:187-9.
37. Hipp SJ, O'Shield A, Fordham LA, Blatt J, Hamrick HJ, Henderson FW. Multifocal bone marrow involvement in cat-scratch disease. *Ped Infect Dis J* 2005; 24: 472-4.
38. Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A mechanic with a bad valve: blood-culture-negative endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 777-84.
39. Guptill L, Slater LN, Wu CC, et al. Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 65: 177-89.
40. Ketring KL, Zuckerman EE, Hardy WD. *Bartonella*: a new etiological agent of feline ocular disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 6-12.
41. Qian X, Jin L, Hayden RT, Macon WR, Lloyd RV: Diagnosis of cat scratch disease with *Bartonella henselae* infection in formalin-fixed paraffin-embedded tissues by two different PCR assays. *Diagn Mol Pathol* 2005; 14: 146-51.
42. Rolain JM, Gouriet F, Enea M, Aboud M, Raoult D. Detection by immunofluorescence assay of *Bartonella henselae* infection in lymph nodes from patients with cat scratch disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 686-91.
43. Cheuk W, Chan AK, Wong MC, Chan JK. Confirmation of diagnosis of cat scratch disease by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 274-5.
44. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, et al. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1931-7.
45. Bryant K, Marshall GS. Hepatosplenic cat scratch disease treated with corticosteroids. *Arch Dis Child* 2003; 88: 345-6.
46. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-52.