

Bir Olgu ile İhmal Edilen Bir Etken: *Bartonella henselae**

A Neglected Bacteria with A Case: *Bartonella henselae*

Kamuran TÜRKER¹, Bekir ÇELEBİ², Şeyda ANDAÇ³, Pınar BULUT⁴, Şenay YALÇIN⁵,
Saniye DOLHAN⁶

¹ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

¹ Bağcılar Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Laboratuvarları, Ankara.

² Public Health Institution of Turkey, National High Risk Pathogens Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul.

³ Bağcılar Training and Research Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey.

⁴ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

⁴ Bağcılar Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁵ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul.

⁵ Bağcılar Training and Research Hospital, Department of Pathology, Istanbul, Turkey.

⁶ Derince Eğitim Merkezi Komutanlığı Lojistik Şube, Kocaeli.

⁶ Derince Training Center Command Branch of Logistics, Kocaeli, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 13.01.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 05.06.2017

* Bu çalışma, 1. Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza Etkileri Kongresi (8-10 Aralık 2016, Ankara)'nde
olgu sunumu olarak sunulmuştur.

ÖZ

Bartonella henselae gram-negatif kokobasil, hareketsiz, fakültatif intraselüler bir bakteri olup, kedi tırmığı hastalığı (KTH)'nin etkenidir. KTH çoğu kez lokal lenfadenopati (LAP) klinik formunda görülen, genellikle iyi huylu seyreden bir hastalık olmasına karşın; zaman zaman hayatı tehdit eden klinik formlarla görülebilir. Dünyada lokal LAP'ların yaygın nedenlerinden olmasına rağmen, ülkemizde bu konuda çok az yayın bulunmaktadır. Tanıyı koyabilmek için öncelikle klinisyen tarafından hastalık akla getirilmeli ve hastanın hikayesi dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Ülkemizde KTH tanısı basit serolojik testler yerine daha çok invaziv patolojik incelemelerle konulmaktadır. Bu raporda, 14 yaşında aksiller LAP'lı hastanın serumundan, indirekt floresan antikor (IFA) yöntemiyle, 1/384 titrede IgM, 1/2048 titrede IgG *B.henselae* antikor pozitifliği ve *B.henselae* LAP örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanarak KTH tanısı konan bir olgu sunulmaktadır. Daha önce bildirilen olgularda tanı için moleküler tetkikler kullanılmasına karşın, PCR ile pozitiflik saptanabilen ülkemizdeki ilk olgudur. Hastanın öyküsünde birkaç ay önce sokak kedisi tarafından tırmalandığı ve bu olaydan 4-5 hafta sonra aksiller LAP geliştiği

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Kamuran Türker, SB Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bağcılar, İstanbul, Türkiye.
Tel (Phone): +90 212 440 4000 (5476), **E-posta (E-mail):** kamuran.turker@gmail.com

öğrenilmiştir. Aksiller ultrasonografisinde en büyüğü 22 x 44 mm apse ile uyumlu LAP gözlenmiştir. LAP biyopsi örneğinin kültüründe üreme saptanmamıştır. Hastada lökositöz gözlenmemiş fakat sedimentasyon 68 mm/saat, C-reaktif protein 41.7 mg/L yüksek olarak belirlenmiştir. Tedavi azitromisin 500 mg/gün olarak başlanılmış ve iki haftalık tedaviyle LAP büyüklüğünde gerileme görülmediği için direnç gelişimi düşünülerek; doksisiklin 2 x 100 mg/gün, rifampisin 1 x 300 mg/gün olarak değiştirilmiştir. LAP apse formasyonunda olduğu ve IFA'da *B.henselae* antikor titresi endokardit prediktif değerlerinden yüksek belirlendiği için tedavi dört haftaya uzatılmış ve iyileşmeyle sonuçlanmıştır. Ülkemizde, kontrolsüz köyden kente göçlerin yoğun olması ve sokak hayvanları ile arkadaşlığın bilinçsiz ve kontrolsüz yaşanmasından dolayı, özellikle çocuk ve adölesanlar kedilerden bulaşan zoonotik enfeksiyonlar açısından hayli riskli durumdadır. Masum görünen KTH'nin ürkütücü formlara dönüşmesi olasılığı olduğu için, tanı ve tedavi hızlı ve dikkatli bir biçimde yapılmalıdır. Şu anda ülkemizde belli bazı referans laboratuvarlarında çalışılan *Bartonella* serolojisi, daha fazla laboratuvarıda çalışılmalı; en azından var olan bölgelerdeki referans laboratuvarlarında testin kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kedi tırmığı hastalığı; lenfadenopati; *Bartonella henselae*.

ABSTRACT

Bartonella henselae the causative agent of cat scratch disease (CSD), is a gram-negative, coccobacillus, facultative intracellular bacterium CSD usually presents as a clinical form of benign local lymphadenopathy (LAP) but sometimes it may progress to severe life threatening complications. Despite the fact that CSD is known to be a common disease, which is one of the important causes of local LAPs in the world, there are few publications in our country. For the diagnosis, the clinician should suspect for CSD and has to ask to the patient whether there is a story of cat scratch or not. In our country the diagnosis of CSD is usually done by invasive pathological examination instead of simple serological tests. In this report, a 14 years old case with CSD with antibody titers of 1/384 IgM, 1/2048 IgG *B.henselae* antibody determined by indirect fluorescent antibody (IFA) method in serum and *B.henselae* positivity by polymerase chain reaction (PCR) from LAP sample of the patient with axillary LAP was presented. Even though molecular techniques have been used for the diagnosis of the previous reported cases, it is the first *B.henselae* positive case in our country detected with PCR. In the history of the case it was learned that the patient was scratched by a street cat few months ago and the axillary LAP developed 4-5 weeks later. Axillary ultrasonography showed abscesses with the largest 22 x 44 mm compatible with LAP. No growth was detected in the LAP biopsy specimen culture. Leucocyte count was normal but sedimentation rate (68 mm/h), and C-reactive protein (41.7 mg/L) were higher. Therapy was started with azitromycin 500 mg/day but two weeks later as there was no regression of LAP, considering the development of resistance, the treatment was changed to doxycycline 2 x 100 mg/day and rifampicin 1 x 300 mg/day. As the LAP was in abscess formation and the titers found in IFA was higher than the predictive value of *B.henselae* antibody titer for endocarditis, the treatment has been extended to four weeks and the patient has been cured. Especially children and adolescents are at very high risk for zoonotic infections transmitted from pets in our country due to the intense immigration to the city from the rural areas and the unconscious and uncontrolled livelihood of friendship with street animals. We should accept that this is not a rare condition, as the cat scratch disease can change from harmless to very serious forms the diagnosis and treatment should be quickly and carefully performed. Currently, serological examinations for *Bartonella* are rarely done in some certain reference laboratories in our country. The number of these laboratories should be increased or the usage of the tests in these reference laboratories should be at least expanded.

Keywords: Cat scratch disease; lymphadenopathy; *Bartonella henselae*.

GİRİŞ

Kedi tırmağı hastalığı (KTH) ilk kez tıp literatürüne 1889 yılında girmiş, hastalığın adı 1931 yılında konulmuş, ancak etken 1980'li yılların sonuna kadar belirlenememiştir. 1990'lı yıllarda KTH olgularından etken izole edilerek tanı konulabilmiştir¹.

KTH'nin etkeni *Bartonella henselae*, 2 µm uzunluğunda, 0.5-0.6 µm genişliğinde, gram-negatif, kıvrık, pleomorfik, genellikle kokobasil, hareketsiz, fakültatif, hücre içi ve mikroaerofilik bir bakteridir¹.

B.henselae, *Bartonella* cinsinin insan ve hayvanlardan izole edilen 30 üyesinden birisidir. İnsanlarda patojen 14 tür tanımlanmıştır, en sık karşılaşılan türler *B.henselae*, *Bartonella quintana*, *Bartonella bacilliformis*'dir².

Kediler *B.henselae*'nin insana bulaşmasında rezervuar olarak rol oynamaktadır. *B.henselae*, kedilerde eritrositlerin içine yerleşerek nükslerle seyreden kronik asemptomatik bakteremi oluşturmaktadır. *B.henselae*'nin kedilerden insanlara geçişi genellikle tırmalama ve ısırma ya da kedi pireleri tarafından indirekt yolla da olmaktadır¹.

B.henselae'nin insanda oluşturacağı klinik görünüm kişinin immün durumuyla ilişkilidir. İmmün sistemi yeterli kişilerde daha lokalize enfeksiyonlar görülürken, immün yetmezlikli kişilerde daha ciddi seyirli klinik tablolar görülebilmektedir².

B.henselae'nin kronik bakteremi, enfektif endokardit, baziler anjiyomatozis (BA), peliyozis hepatit, meningoensefalit, SENLAT (scalp, escar and neck lymphadenopathy) deri lezyonları ve lenfadenopati (LAP) yaptığı bildirilmektedir². *B.henselae* immün yetmezlikli bireylerde BA, baziler peliyozis ve özellikle HIV pozitif olgularda nörolojik sendromlara neden olmaktadır¹.

KTH genellikle LAP, hafif ateş, halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısıyla seyreden kendini sınırlayıcı akut bir hastalıktır¹.

KTH'nin insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 9-10 olgu/100.000 kişi her yıl (22.000 olgu/yıl) olarak belirlenirken, olguların çoğunlukla 21 yaş altında olduğu gözlenmiştir³. Ülkemizde bu konuda epidemiyolojik bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

KTH'nin mikrobiyolojik tanısında kültür, seroloji ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır¹. *B.henselae*'ya karşı gelişen antikorların saptanması amacıyla sıklıkla IFA kullanılmaktadır⁴. *Bartonella* türlerinin moleküler tanısında kullanılan genler: 16S/23S rRNA interjenik ara bölgesinin sitrat sentez geni (*gltA*), riboflavin sentez geni (*RibC*), ısı şok protein geni (*groEL*), *ssrA* geni ve *pap31* genidir^{1,5}.

Bu raporda, ülkemizde göz ardı edilen bir hastalık olan KTH bir olgu ile sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında kız hasta sol kol altında ağrı ve şişlik başladığı için polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde 1-2 ay öncesinde sokak kedisi ile temas, tırmalanma ve tırmalanmadan 4-5 hafta sonra sol koltuk altında ağrı ve şişlik aynı zamanda kırsal

bölgeye seyahat, kaynak suyu ve çiğ süt içme öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın vücut sıcaklığı 37°C, sol aksiller bölgede ağrılı yumuşak yaklaşık 5 cm büyüklüğünde ele gelen kitle dışında özellik yoktu (Resim 1).

Aksiller ultrasonografisinde sol aksilla kuyruğunda palpasyon bulgusu olarak en büyüğü 22 x 44 mm boyutlarında olmak üzere, santral hiler ekojenitesi izlenen kortikal



Resim 1. (A) Sol aksiller bölgede ağrılı yumuşak yaklaşık 5 cm büyüklüğünde ele gelen kitle, (B) Kitlenin yakından görünümü.



Resim 2. Ultrasonografik olarak heterojen iç yapıda apse açısından şüpheli lenfadenopati.

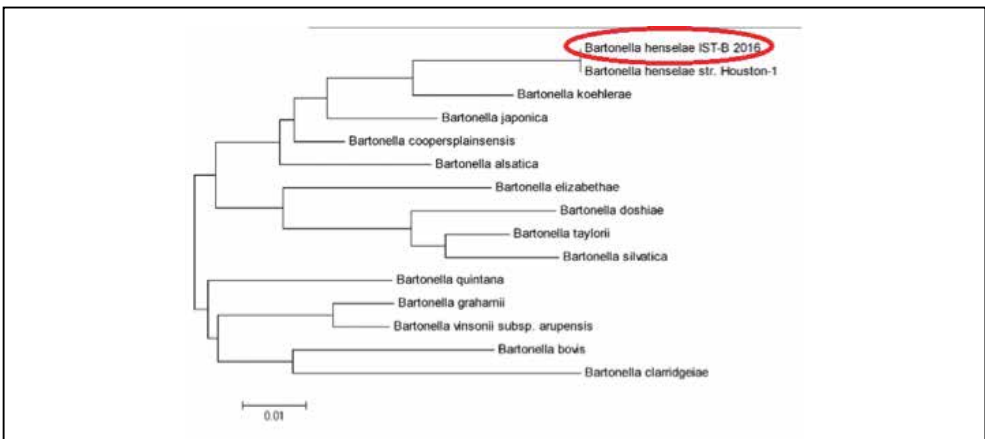
mantosu kalınlaşmış birbirine komşu çoklu LAP izlendi. En büyük LAP heterojen iç yapıda apse düşündürmesi açısından şüpheli görüldü (Resim 2).

Laboratuvar bulguları; lökosit: 10.700/µl, hemogloblin: 12.4 g/dl, sedimentasyon 68 mm/saat, AST: 19 U/L, ALT: 12 U/L ve C-reaktif protein: 41.7 mg/L olarak saptandı.

Alınan lenf bezi aspiratı pürülan olup polimorfonükleer hücre hakimiyeti vardı. Koyun kanlı agar ve EMB agara ekim yapıldı, kültüründe üreme olmadı. Ayrıca lenf aspirasyon sıvısının at kanlı BHI agarda kültürü yapıldı. Yirmi gün %5 CO₂ inkübatörde bekletildi ancak üreme gözlenmedi. Rose Bengal, Brucella tüp aglütinasyon IgM ve IgG antikor negatif, iki hafta arayla alınan tularemi mikroaglütinasyon testi negatif, Toxoplazma IgM ve IgG antikor negatif, tüberküloz PCR, aside dirençli boyama (ARB) ve tüberküloz kültürü negatif olarak saptandı. IFA yöntemiyle hasta serumda *B.henselae* IgM antikor titresi 1/384, IgG antikor titresi 1/2048 titrede pozitif bulundu.

Moleküler yöntem olarak, *Bartonella* genusuna özgül *ssrA* geni real-time PCR ile çalışıldı ve pozitif bulundu. PCR yönteminde pozitif kontrol olarak *Bartonella clarridgeiae* DNA'sı kullanıldı. Lenf aspirasyon sıvısının PCR sonucunda gözlenen *ssrA* gen bölgesi amplifikasyon ürününe (300 bp) DNA dizi analizi yapıldı. Elde edilen sekans verileri GenBank verileri ile karşılaştırıldığında Accession number BX897699.1 *B.henselae* Huston 1 suşu ile %99 uyumlu bulundu. *B.henselae* IST-B 2016 kodlu örneğin sekans verilerinden ve GenBank'ta kayıtlı diğer *Bartonella* türlerinin verilerden yararlanılarak MEGA5 programı ve UPGMA yöntemi ile filogenetik ağaç oluşturuldu (Şekil 1).

Azitromisin 500 mg/gün olarak başlanılan tedavide iki haftalık tedaviyle regresyon görülmediği için sonrasında direnç gelişimi düşünülerek doksisisiklin 2 x 100 mg/gün, rifampisin 1 x 300 mg/gün olarak düzenlendi. Apse olduğu ve IFA'da *B.henselae* antikor titrasyonu endokardit prediktif değerlerinden yüksek olduğu için tedavi dört haftaya uzatıldı ve iyileşmeyle sonuçlandı.



Şekil 1. *B.henselae* IST-B 2016 kodlu örneğin sekans verileri ve GenBank'ta kayıtlı diğer *Bartonella* türlerinin verileriyle MEGA5 programı ve UPGMA yöntemi ile oluşturulan filogenetik ağaç.

TARTIŞMA

B.henselae immün sistemi sağlam çocuk ve erişkinlerde akut LAP'a, KTH, BA ve ateşe neden olurken; immün yetmezlikli kişilerde nadir olarak ensefalit, nedeni bilinmeyen ateş, nöroretinit, granümatöz konjunktivit, hepatosplenik tutulum, osteomyelit, atipik pnömoni ve trombositopenik purpura gibi klinik tablolar şeklinde de ortaya çıkabilir².

Ülkemizden çok az yayın olmasına karşın genellikle iyi huylu seyreden bu hastalığın visseral tutulumlu, nedeni bilinmeyen ateş ve lokalize tekrarlayıcı olan ağır klinik formları da bildirilmiştir⁶⁻⁸.

KTH'nin mikrobiyolojik tanısında seroloji, kültür ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır¹. Ülkemizde KTH bildirimine ilişkin makalelerde tanı, çoğunlukla klinik bulgular ve patoloji sonuçlarına göre konmuştur⁹. Bu olgu sunumunda serolojik (IFA) ve ilk kez klinik örnekte moleküler yöntemler ile gen varlığı gösterilerek mikrobiyolojik tanı konulmuştur.

Tedavi altında bile ilerleyen ve tedavi alıp iki yıl sonra tekrarlayan olguların literatürde mevcut olması, immün sistemi sağlam kişilerde bile kemik tutulumu olması ve enfektif endokarditin prediktif değeri 1/500 titre iken hastamızda bu değer in çok üzerinde olması tedavi süresinin biraz daha uzun tutulması gerektiğini düşündürmüştür^{2,9-13}.

Hem sokak kedilerinde hem de ev kedilerinde *B.henselae*'nin yaygınlığının yüksek olması ve uzun süreli bakteremi ile seyretmesi enfeksiyonun bulaştırıcılığını artırmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Özellikle çocuklar ve immün yetmezlikli bireyler kediler ile temaslarında tırmalama ve ısırma sebepleri olacak davranışlardan kaçınılmalıdır.

Baş boyun LAP'larında en sık karşılaşılan enfeksiyon nedenlerinden biri KTH'dir¹⁷. Ülkemiz tüberküloz, tularemi, *Brucella*, tifo gibi LAP ile seyreden hastalıkların endemik olduğu aynı zamanda genç yaş grubunun hayli yüksek olduğu bir coğrafyadır. LAP etkenleri araştırılırken hastalar öncelikle malignite yönünden tarandığı için yoğun invaziv işlemlere maruz kalmaktadırlar. Bundan dolayı, LAP'lı hastada sebepler araştırılırken, hastalığa neden olabilecek enfeksiyöz etkenler için bile, birçok hastalık açısından tarama gerektiğinden; hem zaman hem de kaynak israfını önlemek için, hastanın hikayesiyle birlikte basit hızlı bir serolojik testle tanı koymanın, hem hekim hem de hasta açısından yüz güldürücü olacağını düşünmekteyiz. Ancak, bu serolojik testlerin ülkemizde yalnız bazı referans laboratuvarlarında çalışıyor olması ve hastalığın çoğunlukla iyi huylu seyreden bir hastalık olarak biliniyor olması, konuya olan ilginin düşük kalmasına bundan dolayı aslında yaygın görülen bu hastalığın nadir görüldüğü yanılgısına neden olmaktadır. Referans laboratuvarlarının sayısının çoğaltılması ya da en azından bu testlerin kullanımlarının yaygınlaştırılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çelebi B. *Bartonella henselae* ve enfeksiyonları. Mikrobiyol Bul 2008; 42(1): 163-75.
2. Rolain JM, Raoult D. *Bartonella* infection, pp: 1996-2001, In: Goldman L, Schafer A(eds), Goldman-Cecil Medicine. 2016, 25th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia.
3. Fort GG. Cat-Scratch Disease, pp: 253-253.e1. In: Ferri FF (ed). Ferri's Clinical Advisor 2017, Elsevier Inc, Philadelphia.

4. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet 1992; 339(8807): 1443-5.
5. Diaz MH, Bai Y, Malania L, Winchell JM, Kosoy MY. Development of a novel genus-specific real-time PCR assay for detection and differentiation of Bartonella species and genotypes. J Clin Microbiol 2012; 50(5): 1645-9.
6. Akgün M, Belet N, Karlı A, Ceyhan Bilgici M, Şensoy G. Visseral yayılım ve inguinal lenfadenopati: Nadir bir kedi tırmağı hastalığı olgusu. J Pediatr Inf 2012; 6: 109-11.
7. Çelebi B, Yalçın E, Babür C. *Bartonella henselae* gingivostomatitli bir kedinin sahibinde nedeni bilinmeyen ateş öyküsü ve *B.henselae* IgG seropozitifliğinin saptanması. Mikrobiyol Bul 2010; 44(3): 489-94.
8. Yapıcı K, Karahocagil MK, Kösem M, Akdeniz N, Yaman G. Tekrarlayan kedi tırmağı hastalığı: bir olgu sunumu. Tıp Araştırmaları Dergisi 2010; 8(1): 43-6.
9. Uluğ M. Evaluation of cat scratch disease cases reported from Turkey between 1996 and 2013 and review of the literature. Cent Eur J Public Health 2015; 23(2): 146-51.
10. Simonton K, Rupar D. Progressive cat scratch disease despite antimicrobial therapy. J Pediatric Infect Dis Soc 2015; 4(3): e45-e47.
11. Mirakhur B, Shah SS, Ratner AJ, Goldstein SM, Bell LM, Kim JO. Cat scratch disease presenting as orbital abscess and osteomyelitis. J Clin Microbiol 2003; 41(8): 3991-3.
12. Woestyn S, Moreau M, Munting E, Bigaignon G, Delme M. Osteomyelitis caused by *Bartonella henselae* genotype I in an immunocompetent adult woman. J Clin Microbiol 2003; 41(7): 3430-2.
13. Angelakis E, Raoult D. Bartonellosis, cat-scratch disease, trench fever, human Ehrlichiosis, pp: 385-94. In: Farrar J, Hotez PJ, Jung T, Kang G, Lallo D, White NJ (eds). Manson's Tropical Disease. 2014, 23th ed., Elsevier, China.
14. Diren Sığırcı B, Ilgaz A. Detection of the presence of *Bartonella henselae* in cats in Istanbul. J Fac Vet Med Istanbul Univ 2013; 39(2): 209-17.
15. Güzel M, Çelebi B, Yalçın E, et al. A serological investigation of *Bartonella henselae* infection in cats in Turkey. J Vet Med Sci 2011; 73(11): 1513-6.
16. Çelebi B, Kılıç S, Aydın N, Tarhan G, Carhan A, Babur C. Investigation of *Bartonella henselae* in cats in Ankara, Turkey. Zoonoses Public Health 2009; 56(4): 169-75.
17. Ridder GC, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. Clin Infect Dis 2002; 35(6): 643-9.