

Rickettsia conorii'nin Neden Olduğu Riketsiyal Enfeksiyon Olgusu

A *Rickettsia* Case Caused by *Rickettsia conorii*

Bekir ÇELEBİ¹, Murat YEŞİLYURT², Selçuk KILIÇ³

¹ Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara.

¹ Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Department of Zoonotic and Vector Disease, Ankara, Turkey.

² Sağlık Bakanlığı, Tekirdağ Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ.

² Ministry of Health, Tekirdağ State Hospital, Infectious Diseases Clinic, Tekirdag, Turkey.

³ Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, Ankara.

³ Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Microbiology Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 23.05.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 20.07.2018

ÖZ

Rickettsia türleri, Rickettsiaceae ailesinde yer alan gram-negatif, küçük pleomorfik-kokobasil, zorunlu hücre içi bakterilerdir. Riketsiya, serolojik ve genotipik olarak benekli ateş grubu, tifus grubu, *Rickettsia belli* ve *Rickettsia canadensis* olarak dört gruba ayrılır. Benekli ateş grubundaki *Rickettsia conorii* (*R.conorii* subsp. *conorii*)'nin Avrupa'da özellikle Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ve ülkemizde akdeniz benekli ateşine neden olduğu bildirilmektedir. *Rickettsia* türlerinin canlılara bulaşmasında çoğunluğunda keneler, bazılarında ise pire veya akarlar vektör konumundadır. Bu raporda *R.conorii*'ye bağlı riketsiyal enfeksiyon olgusu sunulmaktadır. Kırk altı yaşında kadın hasta, iştahsızlık, halsizlik, kas ağrısı, üşüme, titreme ve yüksek ateş şikayetiyle sağlık kurumuna başvurmuş ve gribal enfeksiyon tanısı almıştır. Önerilen tedavide hastanın şikayetlerinde gerileme olmadığı gibi, şiddetlenen kas, eklem, baş ağrıları, vücudunda, ellerinde ve ayaklarında, döküntülerin olduğu görülmüş, enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmiştir. Hastanın, göbek üst orta hattında kene ısırığına uyan tek bir adet eskar ve gövde, kollar, bacaklar, ayaklar ve ellerde seyrek dağılımlı küçük pembe renkli makülopapüler döküntüler gözlenmiştir. Riketsiyal enfeksiyon ön tanısı alan hastaya sıvı elektrolit tedavisi ile birlikte doksisisiklin 2 x 100 mg oral tedavi başlanmış, tedavinin üçüncü gününde yüksek ateş, kas ve eklem ağrıları gerileyerek beşinci günde aktif görünümdeki deri lezyonları solmaya başlamıştır. Hastanın ilk serum örneğinde *R.conorii* IgM ve IgG negatif bulunmuştur. Eskar dokusundan alınan biyopsi örneğinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) yöntemi kullanılarak *Rickettsia* spp. pozitif bulunmuştur. Biyopsi örneğinde *Rickettsia* cinsine özgül *gltA* ve *ompA* gen bölgelerine yönelik PCR uygulanmış ve ardından PCR ürünleri DNA dizi analizi ile adlandırılmıştır. DNA dizi analizinden elde edilen sekans verileri Genbank verileri ile karşılaştırıldığında *gltA* sekansı erişim numarası JN182786 olan *R.conorii* ile %99, *ompA* sekansı erişim numarası KR401144 olan *R.conorii* ile %99 benzer bulunmuştur. Filogenetik ağaç oluşturulması sonucunda etkenin *R.conorii* olduğu tespit edilmiştir. Hastanın tedavi sonrası ikinci serumunda IFAT ile *R.conorii* IgM 1/192 titrede, IgG ise 1/320 titrede pozitif olarak belirlenmiştir. Bu olguda, klinik olarak riketsiyal enfeksiyon ile uyumlu,

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Bekir Çelebi, Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı, Adnan Saygun Caddesi No: 55, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye.
Tel (Phone): +90 312 565 6382, E-posta (E-mail): vetbekir@yahoo.com

akut dönemde seroloji negatif, PCR pozitif olan ancak tedavi sonrası serokonversiyon gözlenen etyolojik etkenin *R.conorii* olarak belirlendiği bir riketsiyal hastalık olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Rickettsia*; indirekt floresan antikor testi; polimeraz zincir reaksiyonu.

ABSTRACT

Rickettsia species are gram-negative intracellular, small pleomorphic coccobacilli in the Rickettsiaceae family. This genus is serologically and genotypically divided into four groups as spotted fever group, typhus group, *Rickettsia belli* and *Rickettsia canadensis*. *Rickettsia conorii* (*R.conorii* subsp. *conorii*) in the spotted fever group was reported to cause mediterranean spotted fever in Europe, especially in mediterranean countries including Turkey. The major vectors of *Rickettsia* species are ticks, and in some species fleas or mites. In this report a case with *R.conorii* infection was presented. A 46-year-old female patient, who had anorexia, fatigue, muscle aches, chills and high fever was admitted to a health institution. The patient was diagnosed as influenza. There was no regression in the patient's complaints with the recommended treatment. The patient was examined in our infectious diseases clinic and had several symptoms like severe muscle and joint pain with significant headache, and rashes at her body including hands and feet. The patient had a single eschar in the upper midline of the belly that matched tick biting and pink small maculopapular scars on the trunk, arms, legs, feet, and hands. Considering a *Rickettsia* pre-diagnosis, liquid electrolyte and doxycycline 2 x 100 mg oral treatment was started. On the third day of treatment, high fever, muscle and joint pain were decreased. On the fifth day, active skin lesions were started to fade. *R.conorii* IgM and IgG were negative in the first serum sample of the patient. In the biopsy sample taken from eschar tissue, *Rickettsia* spp. was detected as positive with rt-PCR. PCR was used by using the specific regions of the genetically specific *gltA* and *ompA* genes in the biopsy specimens and then the PCR products were determined by DNA sequence analysis. The DNA sequence results were *compA* red with Genbank data and determined that the *gltA* sequence was 99%, similar to *R.conorii* with accession number JN182786 and the *ompA* sequence was 99%, similar to *R.conorii* with accession number KR401144. When the phylogenetic tree was created, it was observed that the etiological agent was *R.conorii*. A week after the treatment, in the second serum sample *R.conorii* IFA IgM 1/192 titer and IgG 1/320 titer were detected as positive. In this case report, we have presented a *Rickettsia* case, clinically diagnosed as *Rickettsia*, serologically negative in the acute phase, PCR positive, with post-treatment seroconversion and etiologic agent determined as *R.conorii*.

Keywords: *Rickettsia*; indirect fluorescent antibody test; polymerase chain reaction.

GİRİŞ

Rickettsia türleri, Rickettsiaceae ailesinde bulunan gram-negatif, küçük pleomorfik kokobasil şeklinde olan zorunlu hücre içi bakterilerdir. *Rickettsia*, insanlara patojenik olan 20'nin üzerinde tür ve alt türe sahip olan 30'un üzerinde tür içeren geniş bir ailedir. Bu genus serolojik ve genotipik olarak benekli ateş grubu, tifus grubu, *Rickettsia belli* ve *Rickettsia canadensis* olarak dört gruba ayrılmaktadır¹. Benekli ateş grubundaki (BAG) *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia africa*, *Rickettsia slovacca*, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia monacensis*, *Rickettsia massiliae*, *Rickettsia conorii* ve *R.conorii*'nin alt türleri Avrupa, Asya ve Afrika'da bildiriimi yapılmış insana patojen türleri oluşturmaktadır¹. *R.conorii* (*R.conorii* subsp. *conorii*)'nin Avrupa'da özellikle Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ve ülkemizde akdeniz benekli ateşine neden olduğu bildirilmektedir^{1,2}.

BAG'daki *Rickettsia* türlerinin çoğunluğunda keneler, bazılarında ise pire veya akarlar vektör olarak yer almaktadır. Rezervuarları öncelikle kemiriciler olmak üzere tavşanlar, köpekler, kediler ve bazı yabani hayvanlardan oluşmaktadır³. *Rickettsia* türleri, enfekte

kenelerin, akarların ısırması veya enfekte pirelerin dışıkları ile deriden bulaşmaktadır. Deriden portal dolaşıma geçen etkenler kan yoluyla yayılarak vasküler endotelileri ve bazen de vasküler düz kas hücrelerini enfekte etmektedir. Girdiği hedef hücrede bölünerek çoğalır ve hücreye ağır hasar vererek klinik semptomların ortaya çıkmasına neden olur^{1,3}.

Semptomlar genellikle 1-2 hafta içerisinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, isilik, mide bulantısı ve kusma ile kendini gösterir. Riketsiyal hastalıkların birçoğunda makülopapüler, veziküler ve peteşiyal lezyonlar veya bazen de kene ısırık bölgesinde eskar (tache noire) gözlenir^{1,3}.

Rickettsia'nın laboratuvar tanısında serolojik, moleküler ve kültür yöntemleri kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerden indirekt floresan antikor tekniği (IFAT) ve "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" en çok kullanılan yöntemlerdir. IFAT *Rickettsia*'nın serolojik tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Grup türleri arasında ortak yüzey antijenlerinin olması serolojik olarak türler arasında ayırımı engellemektedir⁴. Moleküler yöntemlerden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ardından gerçekleştirilen DNA dizi analizi, *Rickettsia* türlerinin tanımlanması ve tür ayırımında kullanılmaktadır. Tanımlama ve tür ayırımında en çok kullanılan gen bölgeleri sitrat sentez (*glTA*) ve dış membran proteinlerini (*ompA* ve *ompB*) kodlayan gen bölgeleridir¹. *Rickettsia* türleri zorunlu hücre içi bakteriler oldukları için üretilmelerinde hücre kültürleri, embriyolu tavuk yumurtaları ve deney hayvanları kullanılmaktadır. İzolasyon çalışmalarında biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlara gereksinim bulunmaktadır³.

Bu olgu sunumunda, BAG'da yer alan *R. conorii*'nin neden olduğu bir riketsiyal enfeksiyon olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

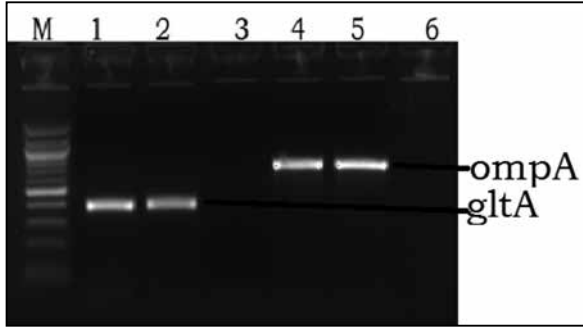
OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşında kadın hasta, Tekirdağ ilinde, beslediği kedi ve köpekleriyle birlikte her türlü hayat aktivitesini yerine getirebilecek şekilde, kızı ve eşiyle, tek katlı bahçeli bir evde ikamet etmektedir. Hasta daha öncesinde olmayan, iştahsızlık, halsizlik, kas ağrısı, üşüme, titreme ve yüksek ateş şikayetiyle bölge hastanesinin acil servisine başvurmuştur. Kendisine soğuk algınlığı ön tanısı konularak, ayaktan antigribal ilaç (parasetamol/kafein/kodein fosfat tableti, 2 x 1) analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik (ibuprofen tablet, 2 x 1) ve antimikrobiyal ilaç (amoksisilin-klavulanik asit, 1000 mg tablet, 2 x 1) oral şekilde düzenlenerek evine gönderilmiştir. Önerilen tedavileri evinde alan hastanın şikayetlerinde gerileme olmadığı gibi, şiddetlenen kas, eklem ve baş ağrıları sebebiyle güçlülük yürür hale gelmiştir. Vücudunda, ellerinde ve ayaklarında, öncesinde olmayan döküntülerin oluştuğunu gören hasta, yakınlarının desteğiyle başka bir hastanenin acil servisine götürülmüştür. Burada mevcut döküntülerin ilaç allerjisine bağlı olabileceği düşünülerek önceki verilen ilaçlar kesilmiştir. Antiallerjik (Feniramin tablet, 2 x 1) ve analjezik antipiretik (Ibuprofen/kodein fosfat tablet, 2 x 1) tedavileri önerilerek tekrar evine gönderilmiştir. İlerleyen dönemde şikayetleri daha da ağırlaşan hasta yatağa bağımlı hale gelmiştir.

Hasta yakınlarının yardımıyla hasta, Tekirdağ Devlet Hastanesi Acil Servisine getirildi. Acil servis uzmanlarımızca değerlendirilen hasta, yüksek ateş nedeniyle aynı gün enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Poliklinikte değerlendirilen hastanın, göbek üst orta hattında kene ısırığına uyan bir adet 0.5 x 0.5 cm'lik koyu kahverengi-morumsu kurutlu lezyon (tache noire) ve bu lezyonun aktif bir enfeksiyon olduğunu destekleyen çevresinde deriden daha kızamık bir hale görünüm tespit edildi. Ayrıca, gövde, kol, bacak, ayak ve ellerde seyrek dağılımlı küçük makülopapüler pembe renkli döküntüler gözlemlendi. Döküntüler avuç içleri ve ayak tabanlarını da kapsamaktaydı. Hastanın akciğer, kalp ve diğer organ muayeneleri normaldi. Ensefalit veya menenjit bulguları yoktu. Ateş 39°C, nabız 108/dakika, kan basıncı 145/90mmHg, solunum sayısı 22/dakika olarak saptandı. Hasta, riketsiyal enfeksiyon ön tanısı ile enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Biyokimyasal kan tetkiklerinde; hemoglobin 9.95 g/dl, hematokrit %30.9, lökosit 7.43 g/L, C-reaktif protein 46.3 mg/L, sedimentasyon 15 mm/saat, üre 9 mg/dl, kreatinin 0.56 mg/dl, glukoz 102 mg/dl, AST 66 U/L, ALT 50 U/L, ALP 61 U/L, GGT 40 U/L, total bilirubin 3 mg/dl, elektrolitler ve tam idrar tahlili normal parametrelerdeydi. Hastadan tanısal amaçlı alınan serum örneği ile birlikte tache noire lezyonundan gerçekleştirilen punch biyopsi soğuk zincir altında Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Laboratuvarına gönderildi. Hastaya sıvı elektrolit tedavisi ile birlikte doksisisiklin tablet 2 x 100 mg oral tedavi başlandı. Laboratuvar tetkikleri sonucu, serum örneklerinde riketsiyal serolojinin negatif, punch biyopsi örneğinde *Rickettsia* spp. PCR sonucunun pozitif olduğu saptandı. Yatışlı tedavinin üçüncü gününde yüksek ateş ve kas, eklem ağrıları geriledi, beşinci günde aktif görünümdeki deri lezyonları solmaya başladı. Yatarak tedavinin beşinci gününde iştah durumu düzelen hasta, oral doksisisiklin 2 x 1 tablet tedavisini 10 güne kadar evinde tamamlanması kararıyla taburcu edildi. Bir hafta sonraki poliklinik kontrolünde klinik ve laboratuvar değerlerinin tümüyle düzeldiği görüldü.

Hastadan alınan serum örneği IFAT testi ile değerlendirildi. IFAT için *R. conorii* antijeni kaplı ticari kit (Vircell Granada, İspanya) kullanıldı ve test üreticinin tarif ettiği şekilde uygulandı. Birinci serum örneğinde *R. conorii* IgM ve IgG antikor varlığı negatif olarak belirlendi. Tedaviden bir hafta sonraki kontrolde hastadan alınan serum örneğinde *R. conorii* IgM 1/192 titrede, IgG 1/320 titrede pozitif olarak saptandı. DNA ekstraksiyonu, PCR ve DNA dizi analizi için; punch biyopsi örneği, üzerine 500 µl PBS eklenerek Magnalyser homojenizasyon cihazında (Roche, Rotkreuz İsviçre) homojenize edildi. Homojenize doku örneğinden 100 µl alındı ve doku ekstraksiyon kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak DNA ekstraksiyonu yapıldı.

Patojen *Rickettsia* türlerini belirlemek için Kato ve arkadaşları⁵ tarafından 2013 yılında bildirilen PanR8 primer ve probu kullanılarak rt-PCR ile tanımlama yapıldı. PCR reaksiyonu, LightCycler probe master karışımı (Roche, Mannheim Almanya) kullanılarak, LightCycler96 (Roche, Mannheim Almanya) rt-PCR cihazında gerçekleştirildi. Rt-PCR'de *Rickettsia* spp. pozitif bulunan örnek, tür tayini yapılabilmesi için iki farklı gen bölgesinin konvansiyonel PCR'si uygulandı ve PCR ürünlerinin DNA dizi analizleri yapıldı.



Resim 1. *Rickettsia ompA* ve *gltA* gen bölgelerinin PCR'si, M. Marker (100 bp), 1-(*gltA*), 4-(*ompA*) *Rickettsia* pozitif kontrol, 3,6-negatif kontrol, 2-hasta *gltA* 5-hasta *ompA*.

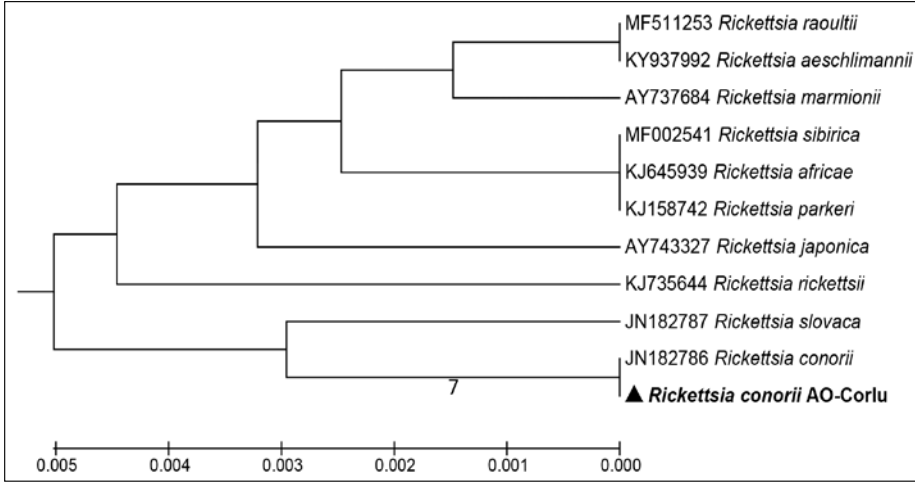
Rickettsia türlerinin tanımlanmasında ve tür düzeyinde adlandırabilmeleri için *gltA* ve *ompA* gen bölgelerinin DNA dizi analizleri en çok kullanılan yöntemdir^{6,7}. Bu amaçla *gltA* (sitrat sentez) gen bölgesinin amplifikasyonu için Regnery ve arkadaşlarının⁶ önerdiği RpCS.877/RpCS.1258 primerleri ve protokolü ile, *ompA* (dış membran protein A) gen bölgesinin amplifikasyonu için Roux ve arkadaşlarının⁷ önerdiği Rr190.70/Rr190.701 primerleri ve protokol uygulanarak konvansiyonel PCR gerçekleştirildi. PCR ürünleri *gltA* bölgesi için 381 bp, *ompA* bölgesi için 630 bp ürün varlığında pozitif olarak kabul edildi (Resim 1).

Sekans analizi için, PCR amplifikasyon ürünlerini saflaştırmada, "ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup Reagent" kiti (ThermoFisher Scientific, ABD), kit prosedürüne göre kullanıldı. ABI 3730XL Sanger dizileme cihazı (Applied Biosystems, Foster City, CA) ve BigDye Terminator v3.1 Cycle Dizileme Kiti (Applied Biosystems, Foster City, Kanada) kullanılarak DNA dizi analizi elde edildi.

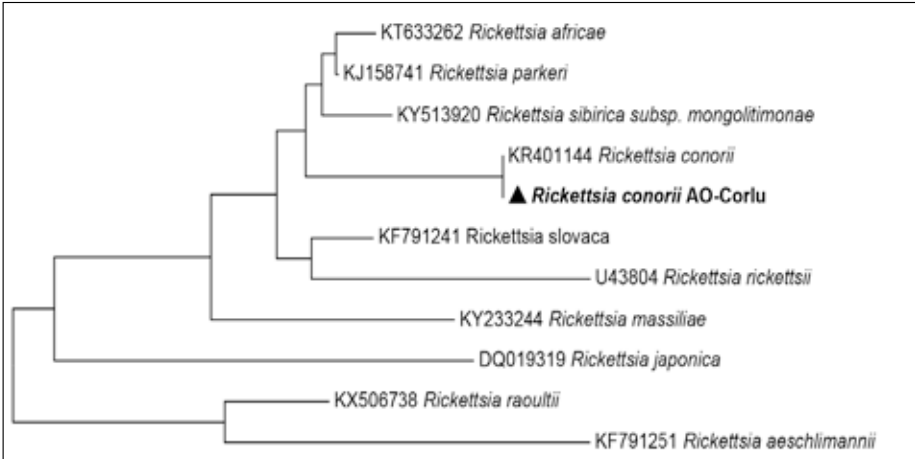
DNA dizi analiz verileri "Basic Local Alignment Search Tool (Blast version 2.0)" programı kullanılarak GenBank verileri ile karşılaştırıldığında *gltA* sekansı erişim numarası JN182786 olan *R.conorii* ile %99, *ompA* sekansı erişim numarası KR401144 olan *R.conorii* ile %99 uyumlu olarak saptandı. DNA dizi analiz sonuçları ve GenBank'taki diğer *Rickettsia* türlerinin verileri de kullanılarak MAGA 5.1 programında Clustal W-MegAlign ile filogenetik ağaç oluşturulduğunda da etkenin *R.conorii* olduğu gözlemlendi (Şekil 1,2).

TARTIŞMA

Ülkemizde insanlardan *R.conorii*'nin izolasyonu ve moleküler tanısına ilişkin ilk bildirim Kuloğlu ve arkadaşları² tarafından Trakya Bölgesi'nden yapılmıştır. *Rickettsia* vektörü olan kenelerde *R.conorii* varlığı ise Gargılı ve arkadaşları⁸ tarafından ilk defa İstanbul'da yaptıkları çalışmada bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, Trakya Bölgesi'nde riketsiyal enfeksiyon semptomları gösteren hastadan etyolojik etken olarak *R.conorii* tanımlanmıştır. Ülkemizin diğer bölgelerinde moleküler yöntemlerle tanımlanmış *R.conorii* bildirimleri bulunmamaktadır. Orta Anadolu bölgesindeki Yozgat, Ankara, Çorum, Tokat illerinde kenelerde



Şekil 1. Hasta örneğinden izole edilen *Rickettsia conorii* gltA (sitrat sentez geni) sekans verileri ve GenBank'ta kayıtlı diğer *Rickettsia* türlerinin gltA verileriyle MEGA5 programında UPGMA yöntemiyle oluşturulan filogenetik ağaç.



Şekil 2. Hasta örneğinden izole edilen *Rickettsia conorii* ompA sekans verileri ve GenBank'ta kayıtlı diğer *Rickettsia* türlerinin ompA verileriyle MEGA5 programında Neighbour joining yöntemiyle oluşturulan filogenetik ağaç.

Rickettsia türlerinin araştırılması üzerine yapılan çalışmalarda benekli ateş grubu *Rickettsia* türlerinden *R.aeschlimannii*, *R.africa*, *R.slovaca*, *R.raoultii* ve *R.Monacensis*'in varlığı bildirilirken *R.conorii* türü belirlenememiştir⁹⁻¹³. Akdeniz benekli ateşi etkeni olan *R.conorii*'nin ülkemizdeki coğrafik dağılımına yönelik yeterli epidemiyolojik bilgi bulunmamaktadır. Akdeniz ve Ege bölgesinde hem kenelerde hem de insanlarda riketsiyal enfeksiyonların etyolojik etkenlerine yönelik çalışmalar yapılmamıştır. Özellikle bu bölgelerde Akdeniz benekli ateşi üzerine çalışmaların yapılması epidemiyolojik veri açısından önemli olacaktır.

Ülkemizde riketsiyal enfeksiyonların tanısında genellikle serolojik yöntemler kullanılmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Serolojik yöntemler arasında altın standart ve referans test olarak IFAT ve antijen olarak da genellikle *R. conorii* kullanılmaktadır. BAG grubu içindeki *Rickettsia* türlerinin ortak antijenik yapısına bağlı çapraz reaksiyon gözlemlendiğinden, IFAT tür düzeyinde etyolojik etkenin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır^{1,4}. Kuşçu ve arkadaşları¹⁷ Adana Bölgesi'nde benekli ateş tanısı alan bir hastada, *R. conorii* antijeni kullanılarak gerçekleştirilen IFAT'da seropozitiflik belirlerken, biyopsi örneğinde yapılan moleküler çalışmalarda etyolojik etkeni *R. sibirica mongolitimonae* olarak tanımlamışlardır. Buna bağlı olarak, serolojik testte *R. conorii* antijeni kullanılarak seropozitiflik belirlenen olgularda etyolojik etken olarak sadece *R. conorii* düşünülmemeli ve ülkemizde kenelerde bildirilen diğer BAG *Rickettsia* türlerinin de olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Riketsiyal enfeksiyonlara yönelik laboratuvar tanısında seroloji önemlidir fakat bu olguda da olduğu gibi akut dönemde antikor yanıtının ortaya çıkmamasına bağlı negatif bildirimler olabilmektedir. Riketsiyal enfeksiyonlarda etyolojik etkenin belirlenmesinde moleküler yöntemler daha etkin bir şekilde kullanılmaktadır¹. Riketsiyal enfeksiyonlarda moleküler tanı yöntemlerinde kullanılan klinik örnekler genellikle kan ve taze biyopsi örnekleridir. Kandaki bakteri sayısının düşük olmasından dolayı fatal seyirli olgular dışında kan örneklerinde *Rickettsia* türlerini saptamada PCR'nin duyarlılığı yüksek değildir. BAG, *Rickettsia* türlerinin DNA'larını belirlemede doku biyopsi örnekleri kan örneklerinden daha faydalıdır. Moleküler yöntemler için en kıymetli klinik örnek eskar punch biyopsi, eskar eksudasından alınan sürüntü ve eskar kalıntısıdır^{3,4}. Etiyolojik etkenin tam olarak tanımlanması için moleküler ve kültür çalışmalarına yönelik punch biyopsi örneklerinin alınması önem arz etmektedir.

Bu olgu sunumunda hasta anamnezinde kene tutulumunun tespitine yönelik net bir ifade alınamamıştır. Bazen kenelerin nimf ve erişkin formları çok küçük olup vücut üzerinde gözlemlenemeyebilmektedir. Bu nedenle klinik olarak döküntülü ateşle seyreden olgularda riketsiyal enfeksiyon akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin Microbiol Rev 2013; 26(4): 657-702.
2. Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, et al. First isolation of *Rickettsia conorii* from humans in the Trakya (European) region of Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(8): 609-14.
3. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis-United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. MMWR Recomm Rev 2006; 55(RR-4): 1-27.
4. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses and anaplasmosis-United States. MMWR Recomm Rev, 2016; 65(2); 1-44.
5. Kato CY, Chung IH, Robinson LK, et al. Assessment of real-time PCR assay for detection of *Rickettsia* spp. and *Rickettsia rickettsii* in banked clinical samples. J Clin Microbiol 2013; 51(1): 314-7.

6. Roux V, Fournier PE, Raoult D. Differentiation of spotted fever group rickettsiae by sequencing and analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified DNA of the gene encoding the protein *rOmpA*. J Clin Microbiol 1996; 34(9): 2058-65.
7. Regnery RL, Spruill CL, Plikaytis BD. Genotypic identification of Rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two Rickettsial genes. J Bacteriol 1999; 173(5): 1576-89.
8. Gargili A, Palomar AM, Midilli K, et al. *Rickettsia species* in ticks removed from humans in Istanbul, Turkey. Vector Borne Zoonotic Dis 2012; 12(11): 938-41.
9. Bursalı A, Keskin A, Keskin A, et al. Investigation of the presence of rickettsiae in ticks parasitizing on humans in Çorum region. Turk Hij Den Biyol Derg 2017; 74(4): 293-8.
10. Keskin A, Bursalı A, Keskin A, et al. Molecular detection of spotted fever group rickettsiae in ticks removed from humans in Turkey. Ticks Tick Borne Dis 2016; 7(5): 951-3.
11. Orkun O, Karaer Z, Çakmak A, et al. Spotted fever group rickettsiae in ticks in Turkey. Ticks Tick Borne Dis 2014; 5(2): 213-18.
12. Orkun Ö, Karaer Z, Çakmak A, et al. Identification of tick-borne pathogens in ticks feeding on humans in Turkey. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(8): e3067.
13. Karasartova D, Gureser AS, Gokce T, et al. Bacterial and protozoal pathogens found in ticks collected from humans in Corum province of Turkey. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12(4): e0006395.
14. Tekin A, Gözalan A, Çöplü N, et al. Türkiye'nin Karadeniz Bölgesinden seçilmiş merkezlerde riketsiya seropozitivitesi ve risk faktörleri. Dicle Tıp Derg 2010; 37(3): 204-10.
15. Güneş T, Poyraz Ö, Ataş M, et al. The seroprevalence of *Rickettsia conorii* in humans living in villages of Tokat province in Turkey, where Crimean-Congo hemorrhagic fever virus is endemic, and epidemiological similarities of both infectious agents. Turk J Med Sci 2012; 42(3): 441-48.
16. Öztoprak N, Çelebi G, Aydemir H, et al. Köpek kenesi ile temas sonrasında gelişen Akdeniz Benekli Ateşi. Mikrobiyol Bul 2008; 42(4): 701-6.
17. Kusu F, Orkun O, Ulu A, et al. Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, Turkey, 2016. Emerg Infect Dis 2017; 23(7): 1214-6.