

Akdeniz Benekli Ateşi: İki Olgu Sunumu

Mediterranean Spotted Fever: Report of Two Cases

Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN,^a
Dr. Figen KULOĞLU,^b
Dr. Asuman ŞENGÖZ İNAN,^a
Dr. Nurgül CERAN,^a
Dr. Şule ÇAKAR,^a
Dr. Paşa GÖKTAŞ^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

^bEnfeksiyon Hastalıkları AD,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 09.09.2010

Bu çalışma, Mikrobiyoloji KLİMİK Kongresi
(25-29 Mart 2009, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Bu çalışma TÜBİTAK SBAG-K-78 (104S290)
tarafından desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.deryaengin@gmail.com

ÖZET Akdeniz benekli ateşi (ABA), *R.conorii*'nin etken olduğu, Akdeniz çevresinde endemik, ke-
ne ısırması ile bulaşan bir hastalıktır. Ateş yüksekliği, baş ve kas ağrısı, avuç içi ve ayak tabanını kap-
sayan tüm vücutta yaygın makülopapüler döküntüsü olan iki olgu, 2008 Haziran ve Ağustos
aylarında kliniğimizde izlendi. İlk olgunun bacağına eskar (tache noire) vardı. İkinci olguda he-
patosplenomegali saptandı. Hastaların lökosit değerleri normal sınırlarda, AST, ALT, LDH ve CK de-
ğerleri artmıştı. İkinci olgunun BUN ve kreatinin değerleri yüksekti. Her iki olgu, epidemiyolojik
ve klinik özelliklerine göre ABA olarak kabul edildi ve doksisisiklin ile tedavi edildi. İki hastanın se-
rum örneğinde indirek immunfloresan assay (IFA) ile riketsiyalara karşı oluşan antikorlar pozitif-
ti. İlk vakada polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile deri biyopsi örneği, *R.conorii* için pozitif
bulundu. Her iki olgu komplikasyon gelişmeden taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Boutonneuse ateşi; ateş; ekzantem; kenelerle bulaşan hastalıklar

ABSTRACT Mediterranean spotted fever (MSF) is an endemic disease that is caused by *R.conorii*
and spreads with tick bite. Two cases with high fever, headache, muscle pain, extensive macu-
lopapular rash involving palms and soles have been followed up in our clinic in July and August
2008. The first case had "tache noire" on his leg. Hepatosplenomegaly was detected in the second
case. Leukocyte counts were within normal limits while AST, ALT, LDH and CK levels were in-
creased. BUN and creatinin levels were elevated in the second case. Both cases were considered as
MSF based on epidemiological and clinical features and treated with doxycycline. Antibodies against
to *Rickettsia* were positive with immunofluorescence assay in the sera of both patients. Skin biopsy
material was found positive in the first case for *R.conorii* with polymerase chain reaction method.
Both cases were discharged without any complications.

Key Words: Boutonneuse fever; fever; exanthema; tick-borne diseases

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(6):1554-8

Akdeniz benekli ateşi (ABA) özellikle yaz aylarında görülen, yüksek
ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, avuç içi ve ayak tabanlarını tuta-
bilen makülopapüler deri döküntüsü ile seyreden bir hastalıktır.¹
ABA etkeni *R. conorii*'dir; hem vektör hem rezervuar olan kenelerin ısır-
ması ile bulaşır. Hastalık ilk olarak 1910 yılında Tunus'ta tanımlanmış; ke-
nenin ısırıldığı yerde oluşan tipik inokulasyon eskarı (tache noire) 1925
yılında Marsilya'dan bildirilmiştir.¹ Kahverengi köpek kenesi *Rhipicepha-
lus sanguineus*, 1932 yılında vektör olarak belirlenmiştir.^{1,2} Hastalığın günü-
müzde Güney Avrupa ve Kuzey Afrika'yı kapsayan Akdeniz ülkelerinde ve
Hindistan'da endemik olduğu bilinmektedir.¹⁻³

Ülkemizde çeşitli merkezlerden klinik tanı konulmuş ve serolojik testler ile desteklenmiş ABA olguları bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Söz konusu ABA olgularında etken olan *R. conorii*, ilk kez Trakya Bölgesi'nde saptanan hastalarda üretilmiştir.⁷ Hastaların eskar veya deri döküntülerinden alınan doku biyopsi örnekleri shell vial yöntemi ile insan embriyonik akciğer fibroblastlarına ve L929 hücrelerine ekilmiş; üretilen mikroorganizmanın DNA'sında bulunan dış membran protein A (*ompA*) ve sitrat sentaz (*gltA*) genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilmiş; PCR ürünlerinin DNA dizi analizi sonucunda gen bankasında bulunan *R. conorii* strain 7 (Malish) ile %100 benzer olduğu saptanmıştır.

Riketsiyoz tanısı, ülkemizde genelde epidemiyolojik, klinik, özgün olmayan laboratuvar testleri değerlendirilerek konulmaktadır. Olgularımızdan birine referans serolojik yöntem olarak kabul edilen IFA pozitifliği, diğerine IFA pozitifliği ile birlikte PCR ile etken belirlenerek tanı konulmuştur. Bu olgular, moleküler ve immunfloresan yöntemlerinin tanıdaki önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Kırk bir yaşında erkek hasta, ateş yüksekliği, deride döküntü, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı ve halsizlik yakınması ile 2008 yılı Haziran ayında kliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetlerinin dört gün önce başladığı, ateşinin her gün 40°C'ye kadar yükseldiği öğrenildi. Hastaya daha önce gittiği sağlık kuruluşunda sefuroksim aksetil 500 mg tablet 2x1 verilmiş, ancak tedaviye yanıt alınamamıştı. İlaç kullanımından bir gün sonra tüm vücudunu kaplayan döküntüler ortaya çıkmıştı. Hasta, kırsal bölgede yaşamakta ve kene teması olabileceğini belirtmekteydi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, oryante ve koopere idi. Ateşi 38°C, nabızı 96/dak, TA: 140/80 mm/Hg idi. Tüm vücutta basmakla solan kaşıntısız, el ve ayak tabanını kapsayan makulopapüler döküntü vardı. Sağ bacak ön iç kısımda 2-3 cm çapında siyah kurutlu, etrafi hiperemik eskar saptandı (Resim 1). Laboratuvar incelemesinde Hb: 15.5 gr/dl, Hct: %44.75, lökosit



RESİM 1: İlk olgumuzda saptanan eskar.

sayısı: 5200/mm³, trombosit sayısı: 142 000/mm³, CRP: 15 mg/dL (N<0.8), ESH: 34 mm/saat, AST: 115 IU/L, ALT: 78 IU/L, GGT: 95 IU/L, LDH: 1273 IU/L, CK: 1976 IU/L, Na: 133 mEq/L saptandı. Hastaya yatışının ikinci gününde riketsiyoz ön tanısı ile doksisisiklin 2 x 100 mg p.o başlandı. Tedavinin üçüncü günü ateş yanıtı alındı. Tedavi yedi güne tamamlandı. Klinik ve laboratuvar değerleri normale dönen hasta şifa ile taburcu edildi.

Hastanın kliniğimize yatışında alınan serum örneğinde Weil-Felix testi negatif iken, iki hafta sonra tekrar edildiğinde OX2 ve OX19 1/320 titrede pozitif saptandı. ABA tanısında referans serolojik yöntem olarak kabul edilen indirekt immunfloresan assay (IFA) (*R. conorii* IFA IgG; Focus-Technologies, USA) ile hasta serumlarında *R. conorii*'e karşı oluşan IgM ve IgG yapısındaki antikorlar arandı. Hastanın yatışında alınan serum örneğinde IFA testi ile IgM antikorları negatif, IgG antikorları 1/64'de pozitif iken, iki hafta sonra tekrarlanan serum örneğinde IgM 1/100'de, IgG 1/2040'da pozitif saptandı. Eskardan alınan deri biyopsisinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics, Germany) ile DNA elde edildi. Riketsiyalara özgü dış membran protein A (*ompA*) ve sit-

rat sentaz (*gltA*) genlerini kodlayan korunmuş bölgelerle hibridizasyona uygun primerler ve deri biyopsi örneklerinden elde edilen DNA'lar kullanılarak standart PCR yapıldı, sonucun pozitif olduğu saptandı. Deri biyopsinin histopatolojik incelemesi küçük damar vaskülitisi olarak değerlendirildi.

OLGU 2

Kırk dört yaşında erkek hasta, ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı ve vücutta döküntü yakınmaları ile 2008 yılı Ağustos ayında kliniğimize başvurdu. Hastanın yatışından on gün önce tüm vücutta yaygın ağrı yakınması olduğu, ateşinin 39 °C üzerine çıktığı öğrenildi. Asetil salisilik asit, naproksen sodyum kullanan hastaya, dört gün önce de amoksisilin-klavulanat 1000 mg tablet 2x1 verilmişti. Döküntü, yatışından bir gün önce ortaya çıkmış ve tüm vücuduna yayılmıştı. Hasta, köpek beslediğini ifade etmekte, ancak kene teması tanımlanamamaktaydı. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, şuru açık, oryante ve koopere idi. Ateşi 38°C, nabızı 94/ dak, TA:130/90 mmHg idi. Tüm vücutta, elde, ayak tabanında basmakla solan makülopapüller döküntüleri vardı. Hepatosplenomegali saptandı. Laboratuvar incelemesinde Hb: 13 gr/dl, Hct: %37.7, lökosit sayısı: 10.900/mm³, trombosit sayısı: 155 000 mm³, CRP: 17.2 mg/dL, ESH: 28 mm/saat, AST: 148 IU/L, ALT: 91 IU/L, GGT: 217 IU/L, LDH: 798 IU/L BUN:64 mg/dL, Kreatinin:3.8 mg/dL, Na:132 mEq/L saptandı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali belirlendi. Doksisisiklin tedavisinin üçüncü gününden itibaren ateş yanıtı alındı. Klinik ve laboratuvar değerleri normale döndü. Tedavi yedi güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi.

Hastanın yatışında alınan serum örneğinde *R.conorii*'e karşı oluşan IgM antikorları 1/1000'de ve IgG antikorları 1/1024'de pozitif saptandı. Makülopapüler döküntüden alınan deri biyopsi örneğinde elde edilen DNA'da *omp A* ve *glt A* genleri PCR ile negatif saptandı. Deri biyopsinin histopatolojik incelemesi papiller dermiste seyrek perivas-küler lenfosit artışı şeklinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Akdeniz benekli ateşi etkeni *R. conorii*, benekli ateş grubunda yer alır.^{1,8,9} Hastalığın insanlara geçi-

şi, mevsimsel etkinlikler sırasında kenelerle temas veya evcil hayvanların kenelerinin temizlenmesi sırasında olmakta; kene akivitesindeki artışla birlikte yaz aylarında çoğalmaktadır. Hastalar, larva ve nimfleri fark edemeyebilir, kene ısırığını tanımlayamayabilir.⁴ Raoult ve ark., 199 ABA olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların %82'sinin köpek beslediğini, %37'sinin kene ile temas öyküsü olduğunu belirlemişlerdir.¹⁰ Haziran ve Ağustos aylarında kliniğimize başvuran ilk olgumuz, kırsal kesimde yaşadığını ve kene teması olabileceğini, diğeri ise köpek beslediğini belirtmiştir.

Akdeniz benekli ateşi, tipik olarak ateş, döküntü ve 'tache noire' denilen siyah renkli eskar ile karakterizedir. İnokulasyon eskarı, bakterinin ilk giriş alanında epidermo-dermal nekroz ve perivas-küler ödem sonucu oluşur.^{1,8,9} İlk olgumuzda, sol bacak bölgesinde tache noire belirlenmiş, ancak ikinci olgumuzda tespit edilmemiştir.

ABA'da inkübasyon periyodu 2-14 gün arasında değişmekte; hastalık proinflatuvar sitokinlerin etkisi ile ateş, miyalji ve baş ağrısı şikayetleri ile başlamaktadır.⁹ Anton ve ark.nın 144 olguyu kapsayan çalışmalarında; vakaların tümünde (%100) ateş, %96'ında döküntü, %84'ünde tache noire, %79'unda kas ağrısı, %76'sında baş ağrısı, %60'ında AST, %49'unda ALT, %36'sında GGT, %74'ünde LDH, %17'sinde kreatinin yüksekliği, %30'unda hiponatremi saptanmıştır.¹¹ Daha önce bildirilen ABA olgu serilerine benzer şekilde her iki olguda da ateş yüksekliği, makülopapüler döküntü, avuç içi ve ayak tabanında döküntü, baş ağrısı ve yaygın kas ağrısı saptanmış, ikinci olguda hepatosplenomegali dikkat çekmiştir (Tablo 1). Laboratuvar verileri irdelendiğinde; olgularımızın lökosit değerleri normal olup, CRP, AST, ALT, GGT değerinde yükselme, sodyum değerinde azalma saptanmıştır. İkinci olguda ek olarak BUN ve kreatinin değerleri de artmıştır.

Riketsiyoz tanısında IFA, lateks aglütinasyon, ELISA, indirekt immunoperoksidaz, Western blot yöntemi kullanılabilir.¹⁴ Weil-Felix *Proteus* aglütinasyon testi, geç pozitifleşen, duyarlılık ve özgüllüğü düşük bir testtir.⁹ Weil-Felix testi, daha iyi bir yöntemin olmadığı durumlarda yapılmalı, olanak var ise özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan

TABLO 1: Türkiye’de bildirilen olgu serilerindeki klinik ve laboratuvar verileri (%).^{4,5,12,13}

	Kuloğlu ve ark. (30 olgu)	İnan ve ark. (19 olgu)	Mert ve ark. (15 olgu)	Şengöz ve ark. (56 olgu)
Erkek cinsiyet	50	57.8	73	48
Yaş (ortalama)	53±16	44.6	41	43
Kene öyküsü	33	-	40	29
Ateş	100	100	100	100
Makülopapuler döküntü	100	100	100	100
Baş ağrısı	63	74	87	88
Miyalji/atralji	27	37	93	
Peteşi	33	53	27	1.8
Konjuktivit	13	10	20	11
Hepatomegali	13	16	13	20
Splenomegali	0	5	13	18
Tache noire	33	74	13	63
Trombositopeni	47	63	33	25
Lökopeni	23	10	13	4
CRP yüksekliği	96	95	100	93
AST ve/veya ALT artışı	77	84	60	79
BUN yüksekliği	23	21		

bir test kullanılmalıdır. İlk olgumuzda, hastalığın başlangıcından beş gün sonra yapılan Weil-Felix testi negatif iken tekrarlayan örnekte sonuç pozitif olarak saptanmıştır.

Akdeniz benekli ateşi tanısında IFA referans serolojik yöntemdir.^{1,14} IFA testi IgM- IgG ayrımı yapabilen, özgül, duyarlı ancak gruba özgü reaktif olduğundan benekli ateş grubu üyelerini birbirinden ayıramayan bir testtir.^{3,14} Raoult ve ark. hastalığın 10. gününde olguların yarısında, 15. gününde olguların %80’inde, 30. günde %100’ünde IFA testini pozitif olarak değerlendirmişlerdir.¹⁰ İlk olgumuzun IFA testi kliniğimize ilk başvurduğunda IgM negatif, IgG 1/64’de pozitif iken, tekrarlanan örnekte IgM 1/100’de, IgG 1/2040’da pozitif bulunmuş ve serokonversiyon olarak kabul edilmiştir. İkinci olgumuz, şikayetlerinin başlangıcından 10 gün sonra kliniğimize başvurmuş ve IFA testi ilk bakıda pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tanıda kullanılan diğer bir yöntem, hücre kültürü yöntemidir. Biyolojik tehlike nedeniyle sadece referans laboratuvarlarda yapılmaktadır.^{3,9,14} PCR ve sekanslama yöntemleri ile kanda ve deri biyopsi örneklerinde hızlı ve duyarlı bir şekilde tespit edilebilmektedir. *Rickettsia* cinsi için özgül 17-kDa lipoprotein, sitrat sentaz, OmpB (outer

membrane protein B) ve benekli ateş grubu için özgül ompA (outer membrane protein A) genleri PCR yöntemi ile amplifiye edilebilmektedir.¹⁴ İlk olguda eskardan alınan cilt biyopsi örneğinde *R.conorii omp A* ve *glt A* genleri pozitif saptanmıştır.

ESCAR çalışma grubunun (ESCMID Study Group for *Coxiella*, *Anaplasma*, *Rickettsia* and *Bartonella*) “ tanı kriterlerine göre skorun >25 olması tanı koydurucudur.¹⁵ Epidemiyolojik, klinik ve özgün olmayan laboratuvar bulgularının yanı sıra ilk olgumuzda serolojik olarak IFA pozitifliği saptanmış ve bakteriyolojik olarak *R.conorii* PCR yöntemi ile belirlenmiş, diğer olgumuzda da IFA pozitif olarak değerlendirilmiştir. Olgularımıza serolojik ve bakteriyolojik olarak tanı konulması anlamlıdır.

Akdeniz benekli ateşin ayırıcı tanısında tifoid ateş, kızamık, kızamıkçık, enteroviral infeksiyonlar, leptospiroz, sepsis, meningokoksemi, ikinci evre sifiliz, leptospiroz, toksik şok sendromu, infeksiyöz mononükleoz, erlihiyoz, anaplazmoz, immun kompleks vaskülit, immun trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, ilaç reaksiyonu ve diğer riketsiyal hastalıklar yer alır.⁹ Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri benzer, ancak tedavi farklılığı olan Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) de ayırıcı tanıda

unutulmamalıdır. Şengöz ve ark.nın yaptığı çalışmada; kanama bulguları, kene teması öyküsü, bulantı-kusma, trombositopeni ve lökopeni oranlarının KKKA olgularında, ABA olgularına göre daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir.¹³ Ülkemizden bildirilen bir olgu sunumunda da ABA ve KKKA birlikteliği dikkati çekmektedir.¹⁶

Akdeniz benekli ateşi genelde iyi seyirli bir hastalıktır.¹ Bazı olgularda renal yetmezlik, myokardit, pnömoni, ensefalit, anikterik hepatit, gastrointestinal kanama, anemi ve glukoz toleransında bozulma olabileceği bildirilmektedir.^{1,8} Son yıllarda ABA'da mortalite oranlarında artışlar saptanmıştır. Raoult ve ark.nın 1986 yılında yaptıkları çalışmada mortalite oranı %2.5 iken, 1997'de De Sousa ve ark.nın yaptıkları çalışmada mortalite oranı %32 olarak bildirilmiştir.^{10,17} Diyabetikler, alkolikler, kronik karaciğer hastalığı, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda ve yaşlılarda mortalite oranlarında artma belirlenirken, etkili antibiyotik tedavisi ile bu oran %5'lere indirilebilmektedir.^{1,4}

Akdeniz benekli ateşinin tedavisinde doksiklin 2x100 mg önerilmektedir. Tedavi süresi yedi gündür. Ateşin düşmesinden sonra, iki gün daha tedavinin devam edilmesi önerilmektedir.⁹ Tetrasiklin, (25 mg/kg/gün), siprofloksasin (1.5 g/gün) veya kloramfenikol (2 g/gün) 7-10 gün önerilen tedavi yöntemleridir.⁵ Tetrasikline alerji geliştiğinde, çocuk yaş grubunda ve hamilelerde josamisin kullanılabilirliği bildirilmektedir. Klaritromisin ve azitromisin çocuklarda uygulanabilecek alternatif tedavilerdendir.³ İki olgumuza da doksiklin uygulanmış ve olgular şifa ile taburcu edilmiştir.

İlkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde ateş yüksekliği, döküntü, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı ile başvuran olgularda kene ile temas sorgulanmalı, ayırıcı tanıda ülkemizin endemik bölge olması nedeniyle ABA yer almalıdır. Tanıda, moleküler ve immunfloresan yöntemler gibi özgün ve duyarlı yöntemlerin kullanılması, ülkemizdeki ABA olgularının özelliklerinin belirlenmesi bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Rovey C, Raoult D. Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(3): 515-30.
2. Rovey C, Brouqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. *Emerg Infect Dis* 2008;14(9): 1360-7.
3. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging disease challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):719-56.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R. Mediterranean spotted fever: a review of fifteen cases. *J Dermatol* 2006;33(2):103-7.
5. İnan A, Özsoy Hitit G, Metin F, Özyürek ŞÇ, Gökaş P. Akdeniz benekli ateşi: On dokuz olgunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19(3):297-302.
6. Oztoprak N, Celebi G, Aydemir H, Pişkin N, Bektaş S, Koca R, et al. [Mediterranean spotted fever due to contact with dog-tick]. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(4):701-6.
7. Kuloğlu F, Rolain JM, Fournier PE, Akata F, Tuğrul M, Raoult D. 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.
8. Rovey C, Raoult D. Rickettsia conorii infections (Mediterranean spotted fever, Israeli spotted fever, Indian tick typhus, Astrakhan fever). *Rickettsial Diseases*. 1st ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p.125-37.
9. Walker DH, Raoult D. Rickettsia rickettsii and other spotted fever group Rickettsiae (Rocky Mountain Spotted Fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.2287-94.
10. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35(4):845-50.
11. Antón E, Font B, Muñoz T, Sanfeliu I, Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(2):126-8.
12. Kuloğlu F, Akata F, Tansel Ö, Gürcan Ş, Otkun M, Tuğrul M. [Characteristics of cases with spotted fever group in Trakya region during the last six years]. *KLİMİK Dergisi* 2004; 17(2):87-90.
13. Şengöz G, Yıldırım F, Kart Yaşar K, Tözalgan Ü, Altuntaş Aydın Ö. [Fifty-six cases with Mediterranean spotted fever: evaluation of tick-borne spotted diseases in Turkey]. *TURKDERM* 2009;43(4):139-43.
14. La Scola, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997;35(11):2715-27.
15. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR, et al; ESCMID Study Group on Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella; European Network for Surveillance of Tick-Borne Disease. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(12):1018-32.
16. Ergönül Ö, Midilli K, Tigen E, Ergin S, Batirel A, Özer S. Bir olguda Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve rickettsia enfeksiyonu birlikteliği [Özet]. Saltoğlu N, Sakarya S. editörler. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009), Antalya. Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti; 2009;277:12-25.
17. de Sousa R, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci* 2003;990:285-94.