

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**BRUSELLOZ VE ATİPİK PNÖMONİ ŞÜPHELİ
HASTALARDA *COXIELLA BURNETII* ANTİKOR
VARLIĞININ ELISA VE IFA YÖNTEMLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

DR. ALEV ÇETİN DURAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**BRUSELLOZ VE ATİPİK PNÖMONİ ŞÜPHELİ
HASTALARDA *COXIELLA BURNETII* ANTİKOR
VARLIĞININ ELISA VE IFA YÖNTEMLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALEV ÇETİN DURAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

DOÇ. DR. CEM ERGON

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca her türlü desteği sunan değerli hocam Prof. Dr. Hakkı Bahar'a, eğitim hayatıma ve tez çalışma sürecime bilgisi ve tecrübesi ile yön veren değerli danışman hocam Doç. Dr. Cem Ergon'a ve Prof. Dr. Hakan Abacıoğlu'na, yetişmemde emeği geçen değerli tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarımı gerçekleştirdiğim Seroloji Laboratuvarı sorumlusu değerli hocam Doç. Dr. Alpay Özbek'e desteğinden ötürü teşekkür ederim.

Sundukları sonsuz sevgi, anlayış ve destekle hayatımın her anında yanımda olan, hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, eşime, varlığıyla hayatımıza anlam katan kızım Deniz'e, destekleri ve her zaman hatırlayacağım dostlukları için tüm çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Alev ÇETİN DURAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	vi
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Tarihçe.....	7
4.2. Sınıflandırma.....	7
4.3. Morfoloji.....	7
4.4. Patogenez.....	9
4.5. Epidemiyoloji	13
4.6. Bulaşma Şekilleri.....	14
4.7. Dünyadaki Yaygınlığı	15
4.8. Türkiye’deki Yaygınlığı	16
4.9. Klinik.....	19
4.9.1 Akut Q Ateşi	19
4.9.2. Kronik Q Ateşi.....	20
4.9.3. Gebelik ve Q Ateşi	21
4.9.4. Çocuklarda Q Ateşi	21
4.9.5. Ayırıcı Tanı.....	22
4.10. Tanı.....	22

4.10.1. Özgöl Olmayan Laboratuvar Tanısı.....	22
4.10.2. Özgöl Laboratuvar Tanısı.....	23
4.11. Q Ateşinde Antikorların Seyri.....	32
4.12. Tedavi ve Prognoz.....	33
4.13. Korunma ve Kontrol.....	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
5.1. Hasta Grubu.....	35
5.2. <i>Coxiella burnetii</i> ELISA ve IFA Yöntemleri	35
5.2.1. <i>Coxiella burnetii</i> ELISA IgM Testi.....	36
5.2.2. <i>Coxiella burnetii</i> ELISA IgG Testi	37
5.2.3. <i>Coxiella burnetii</i> I+II IFA IgG/IgM Testi.....	38
5.3. İstatistiksel Yöntem.....	41
6. BULGULAR	42
6.1. Hasta Özellikleri.....	42
6.2. ELISA IgM ve IgG Test Sonuçları	42
6.3. IFA IgM ve IgG Testi Sonuçları.....	43
6.4. IFA Yöntemi ile IgM Pozitif Bulunan Hastaların Özellikleri.....	49
6.5. Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	50
6.6. Sonuçların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	50
7. TARTIŞMA.....	53
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
9. KAYNAKLAR.....	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ülkemizde *C. burnetii*'ye yönelik insanlarda yapılan çalışmalar

Tablo 2: IFA yöntemi ile Q ateşi tanısını koymak için, tek serum örneğinde kullanılan tanısal titreler

Tablo 3: Q ateşi tanısında *C. burnetii* faz II antikorunun “cut off “ titrelerinin sonuçları

Tablo 4: Kronik Q ateşi tanısında *C. burnetii* faz I ve faz II antikorlarının “cut off” titrelerinin sonuçları

Tablo 5: Toplam 84 hastanın ELISA ve IFA yöntemleri ile elde edilen sonuçlar

Tablo 6: Tüm hastaların serolojik testlerinin sonuçları ve yorumu

Tablo 7: Kitin ve literatürün önerdiği dilüsyonlara göre hastaların IFA testi sonuçları

Tablo 8: Cinsiyete göre *C. burnetii* IFA IgM ve IgG sonuçlarının dağılımı

Tablo 9: Çocuk (17 yaş ve altı) ve erişkin (18 yaş ve üstü) hastalara göre *C. burnetii* IFA IgM ve IgG sonuçlarının dağılımı

Tablo 10: Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

Tablo 11: Yaş gruplarına göre IFA IgM sonuçlarının dağılımı

Tablo 12: Yaş gruplarına göre IFA IgG sonuçlarının dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Patogeneizde Toll benzeri reseptörlerin rolü

Şekil 2: Q ateşi ve serolojik yanıt

RESİM LİSTESİ

Resim 1: *C. burnetii* KHV ve BHV yapılarının elektron mikroskopik görüntüsü

Resim 2: *C. burnetii* izolatlarının “shell vial” hücre kültürü sistemi ile direkt immünofloresan antikor yöntemi kullanılarak tanımlanması

Resim 3: *C. burnetii* ELISA IgM testi

Resim 4: *C. burnetii* ELISA IgG testi

Resim 5: *C. burnetii* faz II IFA IgM testi

Resim 6: *C. burnetii* faz II IFA IgG testi

KISALTMALAR

- **BHV:** Büyük Hücre Varyantı
- **KHV:** Küçük Hücre Varyantı
- **LPS:** Lipopolisakkarit
- **TLR:** Toll Benzeri Reseptör
- **IFN- γ :** Interferon Gama
- **TNF:** Tümör Nekroz Faktör
- **CDC:** “The Centers for Disease Control and Prevention”
- **ELISA:** “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”
- **IFA:** İndirekt Immunofloresan Antikor
- **DFA:** Direkt Immunofloresan Antikor
- **KBT:** Kompleman Birleşme Testi
- **MAT:** Mikroaglutinasyon Testi
- **RIA:** Radioimmunoassay
- **WB:** Western-Blot
- **PZT:** Polimerize Zincir Tepkimesi
- **RFLP:** “Restriction Fragment Length Polymorphism”
- **DNA:** Deoksiribonükleik Asit
- **BGD:** Biyogüvenlik Düzeyi
- **IgA:** Immunglobulin A
- **IgG:** Immunglobulin G
- **IgM:** Immunglobulin M
- **PBS:** “Phosphate Buffered Saline”

- **FITC:** Floresan İzotiyosiyonat
- **TMB:** Tetrametilbenzidin Substrat Solüsyonu
- **ALT:** Alanin Aminotransferaz
- **AST:** Aspartat Aminotransferaz
- **APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- **CRP:** C Reaktif Protein
- **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- **RF:** Romatoid Faktör
- **NPV:** Negatif Prediktif Değer
- **PPV:** Pozitif Prediktif Değer
- **CMV:** Sitomegalovirus
- **EBV:** Epstein–Barr Virus

1.ÖZET

BRUSELLOZ VE ATİPİK PNÖMONİ ŞÜPHELİ HASTALARDA *COXIELLA BURNETII* ANTİKOR VARLIĞININ ELISA VE IFA YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

Q ateşi, asemptomatikten, akut ve öldürücü kronik enfeksiyonlara kadar değişebilen klinik formlarda seyredabilen zoonotik bir enfeksiyondur. Klinik bulgularının özgül olmaması, tanının konulabilmesi için laboratuvar testlerine gereksinim olması, veterinerler ve hekimler arasında hastalığa karşı farkındalık eksikliği gibi pek çok faktör nedeniyle, hastalığın yeterli oranda tanısı konulamamaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 2013 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Seroloji Laboratuvarı'nda çalışılan ve *Brucella*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* enfeksiyonları açısından negatif saptanan, Q ateşi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bilgileri olan 84 hastanın serumunda, ELISA ve IFA yöntemleriyle *C. burnetii*'ye ait antikor varlığı araştırılmıştır.

1-67 yaşları arasındaki (yaş ortalaması: $30.00 \pm 21,764$ yıl) çalışma grubunda 46 kadın (%54.8) ve 38 erkek (%45.2) hasta bulunmaktadır. *C. burnetii* IgM ve IgG antikor varlığı ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisi ile de sırasıyla üç (% 3.6) ve dokuz (%10.7) hastada pozitif bulunmuştur. ELISA yöntemiyle, IgG antikorlarında iki hastada (%2.4) yalnızca pozitiflik saptanmıştır. Kadınlarda IgM ve IgG tipi antikorların pozitiflik oranı sırasıyla % 2.2 ve % 8.7 bulunurken, erkeklerde bunlar sırasıyla % 5.3 ve % 13.2 olarak bulunmuş olup farklılıklar istatistiksel yönden anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$). *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorların çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı incelendiğinde, IgM antikorları açısından çocuk ve erişkin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p > 0.05$), IgG antikorlarına sadece erişkinlerde ve %16.1 oranında rastlanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). IgM antikoruna en fazla 21-40 yaş arasında (%14.3) rastlanırken, IgG antikoruna ise en fazla 41-60 yaş arasında (%19.2) rastlanmıştır. Çalışmamızda sekiz hastada geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu IgG tipi antikorlara rastlanırken, iki hastada yalnızca IgM tipi antikorlara rastlanmıştır. faz II IgM $> 1:50$ ve faz II

IgG >1:200 olan bir hastada, antikardiyolipin antikorlarının eşlik ettiği akut Q ateşi ile uyumlu klinik ve serolojik bulgular mevcuttur.

Sonuç olarak, farklı klinik tablolara yol açabilen bu hastalığın tanısını atlamamak için, hayvanlarla teması olan riskli grupların yanı sıra nedeni bilinmeyen ateş olgularında, bruselloz şüpheli klinik bulguları olanlarda, influenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide, hepatitte ve endokarditli olgularda Q ateşinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Q ateşi, ELISA, IFA, bruselloz, atipik pnömoni

2.SUMMARY

DETECTION OF COXIELLA BURNETII ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SUSPICION OF BRUCELLOSIS AND ATYPICAL PNEUMONIA BY ELISA AND IFA METHODS

Q fever, is a zoonotic infection which causes highly variable clinical manifestations, ranging from asymptomatic to acute, fatal chronic infection. The disease is probably underdiagnosed because of the non-specific nature of its clinical signs, the requirement for a laboratory test to establish a diagnosis, and the lack of awareness of this disease in medical and veterinary communities.

In this study, the sera of 84 patients who were determined to be negative for *Brucella*, *Mycoplasma* and *Chlamydia* infections in the Seology Laboratory of Dokuz Eylul University Hospital, between January 2013 and August 2013 and whose clinical and laboratory data were compatible with Q fever, were investigated for the presence of *C. burnetii* antibody with ELISA and IFA methods.

Fourty six female (54.8%) and 38 male (45.2%) patients were participated in the study group consisting of between the ages of 1-67 (mean age: 30.00 ± 21.764 years). *C. burnetii* IgM and IgG antibodies were found to be positive in three (3.6%) and nine (10.7%) patients respectively, by both ELISA and IFA methods. False positive results for IgG antibodies were found in two patient (2.4%) by ELISA. The rates of IgM and IgG antibodies in female patients were 2.2% and 8.7% respectively, while these rates were 5.3% and 13.2% in male patients and these discrepancies were not found to be statistically significant ($p > 0.05$). When the distrubition of *C. burnetii* antibodies between pediatric and adult patients was analyzed, the difference was not statistically significant for IgM ($p > 0.05$), but IgG antibodies were only detected in adult group with the rate of 16.1% and this discrepancy was statistically significant ($p < 0.05$). IgM and IgG antibodies were mostly detected between the ages of 21-40 (14.3%) and 41-60 (19.2%), respectively. In our study, IgG antibodies which were consistent with previous infection was detected in eight patients, while IgM antibodies were found to be positive in two patients. Clinical and serological findings were compatible with acute Q fever, for one patient whose phase II IgM was $>1:50$, phase II IgG was $>1:200$ and anticardiolipin antibody was positive.

As a result, we consider that in order not to miss the diagnosis of Q fever which can lead to different clinical manifestations, Q fever should be investigated not only in the risk groups who are in contact with animals, but also in patients with fever of unknown origin, patients with suspicion of brucellosis, influenza-like illness, atypical pneumonia, hepatitis and endocarditis.

Key words: Q fever, ELISA, IFA, brucellosis, atypical pneumonia

3. GİRİŞ VE AMAC

Query (Q) ateşi, birçok ülkede görülen, zorunlu hücre içi, Gram negatif bir bakteri olan *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu, ilk kez 1937 yılında tanımlanmış zoonotik bir hastalıktır (1). Spor benzeri formunun bulunması nedeniyle zor yaşam koşullarına dayanıklıdır. 60°C'de 60 dakika, soğukta saklanmış ette ve sütte bir aydan fazla ve oda sıcaklığında süt tozunda 40 aydan fazla yaşayabilir. Formalin (%5) içerisinde dört saat canlı kalabilir. Gram negatif bakterilerdekine benzer bir membrana sahip olmasına rağmen, gram yöntemi ile boyanmaz (2). Klinik örneklerde ve laboratuvar kültürlerinde *C. burnetii*'yi boyamak için sıklıkla Gimenez boyama kullanılır (3). *C. burnetii* bakterilerde düzgün-pürtüklü (smooth-rough) değişikliği ile kıyaslanabilen bir faz değişikliği göstermektedir. Faz I formu doğal form olup enfekte canlılarda bulunur. Faz II formu, hücre hatlarında veya embriyonlu yumurtada pasaj sonrası faz I antijenlerini kodlayan genlerin delesyona uğramasıyla oluşur ve çok enfektif değildir. Bu antijenik değişim, yüzey proteinlerinin antikorlar tarafından bağlanabilmesine yol açar. Bu antijenlere karşı oluşan antikor cevabı akut ve kronik hastalık ayırımında iyi bir göstergedir. Akut hastalık, faz II antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı ile karakterize iken, faz I ve faz II antijenlerine karşı oluşan yüksek titreli antikorlar kronik enfeksiyonu olan hastalarda saptanır (4,5).

Q ateşi, insanlara en sık koyun, keçi ve sığırlardan bulaşmaktadır. Enfekte hayvanlar mikroorganizmaları idrar, dışkı, süt ve özellikle doğum artıklarıyla etrafa yayarlar. İnsanlar sıklıkla kontamine aerosollerin inhalasyonu ile enfekte olmaktadır. Enfeksiyon, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin alımı ve nadiren kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabilmektedir. Ayrıca daha nadir olarak sindirim kanalından ve deriden de bulaşabilmektedir (2,6). Ayrıca cinsel yolla geçişi de bildirilmiştir (7). Rezervuar olarak keneleri kullandıkları bilinmektedir (8).

Q ateşi, asemptomatik, akut hastalık (grip benzeri tablodan yoğun bakım gerektirecek ciddi pnömoni, hepatite kadar) veya kronik enfeksiyon şeklinde geçirilebilmektedir (6,9). Hastalık çoğunlukla asemptomatik veya kendiliğinden iyileşen bir seyir gösterirken, hastaların %2'sinde hastaneye yatış gerektiren tablolar da oluşabilmektedir. Gebelik, immun yetmezlik, kalp kapağı lezyonları ve vasküler anomaliler gibi bazı durumlar kronik Q ateşine zemin hazırlayabilmektedir (6). İmmun yetmezlik Q ateşinin kronikleşmesinde anahtar rol

oynamaktadır. Kronik formlar sıklıkla endokardit ve vasküler hastalıklar olarak görülmektedir (6,9).

C. burnetii çevre koşullarına dayanıklılığının yanında enfektivitesi yüksek bir patojendir (2,6). Tek bir mikroorganizma enfeksiyona yol açabilir ve B grubu biyoterörizm etkeni olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle tanısı serolojik testler ile yapılmaktadır.

Genelde asemptomatik veya hafif seyirli ateşli hastalık görünümünde olması nedeniyle akut Q ateşinin gözden kaçtığı bilinmektedir. Q ateşi, klinik bulguların değişken olması, tanı koymadaki zorluklar, enfektivitesinin yüksek olması, tanı testlerinin sadece kısıtlı sayıdaki merkezlerde yapılıyor olması gibi pek çok nedenden dolayı, sıklıkla tanısı atlanan bir hastalıktır. Ülkemizde prevelans çalışmalarının kısıtlı olmasına rağmen 1950’li yıllardan bu yana Türkiye’nin değişik bölgelerinde yaşayan bireylerde küçümsenmeyecek düzeyde anti-*C.burnetii* IgG pozitifliği saptanmıştır. *Brucella spp.* ile bulaş yolları ve klinik bulguları açısından benzerlik göstermektedir. Atipik pnömoni etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Bu nedenle, influenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide, nedeni bilinmeyen ateş olgularında, brusellozu düşündüren semptomları olan hastalarda, hepatitte ve endokarditte Q ateşinin ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Seroloji Laboratuvarı’nda çalışılan *Brucella spp.* yönünden negatif saptanan ve *C. burnetii* dışındaki atipik pnömoni etkenlerinin (*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*) dışlandığı şüpheli hasta gruplarına ait serum örneklerinde ELISA ve referans yöntem olan IFA yöntemlerini kullanarak, *C. burnetii* ye ait faz I ve faz II antikorlarını araştırmayı hedefledik. Ayrıca bu çalışma ile, Q ateşinin bölgemizdeki yaygınlığı ve hastalığın bölgedeki seroprevelansı ile ilgili verilere katkıda bulunmayı hedefledik. Çalışma sonuçları doğrultusunda bu testlere rutin laboratuvar uygulamalarında ne kadar ihtiyaç olduğu konusunda da fikir edinilebilecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

Q ateşi terimi, ilk kez 1937 yılında Edward Holbrook Derrick tarafından Avustralya'nın Brisbane şehrinde, mezbaha işçilerinde meydana gelen ateşli hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır (10). Hastalık, bilinmeyen anlamında kullanılan "query" kelimesinin baş harfi ve yüksek vücut sıcaklığı anlamına gelen "fever" kelimesi alınarak "Q fever" (Q humması veya Q ateşi) olarak isimlendirilmiştir (2). Etiyolojik ajanın izolasyon girişimleri başarısız olurken, enfeksiyonun kobaya transferi başarılı olmuştur. Buna dayanarak, hastalığa bilinmeyen bir virüsün neden olduğu düşünülmüş (Burnet ve Freeman,1937) ve salgından 2 yıl sonra bakteriyel etiyoloji açıklanmıştır. Domuzlara hasta kanı enjekte edildikten sonra dalaklarında gram negatif *Rickettsia* benzeri mikroorganizmalara rastlanmıştır. Cox, bakterileri izole etmek için 1938 yılında tavuk embriyosunda kültür yöntemi geliştirmiştir (12,13).

4.2. Sınıflandırma

Q ateşi'nin etkeni *Coxiella burnetii*'dir (14). *C. burnetii*, *Gammaproteobacteria* sınıfında, *Legionellales* takımında, *Coxiellaceae* familyasında sınıflandırılmıştır ve bu cins içindeki tek türdür (15) . 16S rRNA'yı kodlayan gen dizisi analizlerine göre de *Rickettsiella grylli*, *Legionella* ve *Francisella* türleri ile yakınlık göstermektedir (9,12,16,17).

4.3. Morfoloji

C. burnetii küçük (0.2-0.4 µm genişliğinde ve 0.4-1 µm uzunluğunda), gram negatif, hareketsiz, kapsülsüz, pleomorfik kokobasil ve zorunlu hücre içi bir bakteridir. Bakterinin elektron mikroskopik görüntüsü resim-1'de görülmektedir. Gram negatif bakterilerdekine benzer bir membrana sahip olmasına rağmen, gram yöntemi ile boyanmaz (2). Klinik örneklerde ve laboratuvar kültürlerinde *C. burnetii*'yi boyamak için sıklıkla Gimenez boyama kullanılır (3). *C. burnetii* suşları arasında düşük düzeyde genetik heterojenite saptanmıştır. Genomun boyutu, farklı *C. burnetii* suşları arasında oldukça değişkendir ve 1.5- 2.4 Mb arasında değişmektedir (18). Değişik *C. burnetii* suşları arasındaki genetik değişkenlik

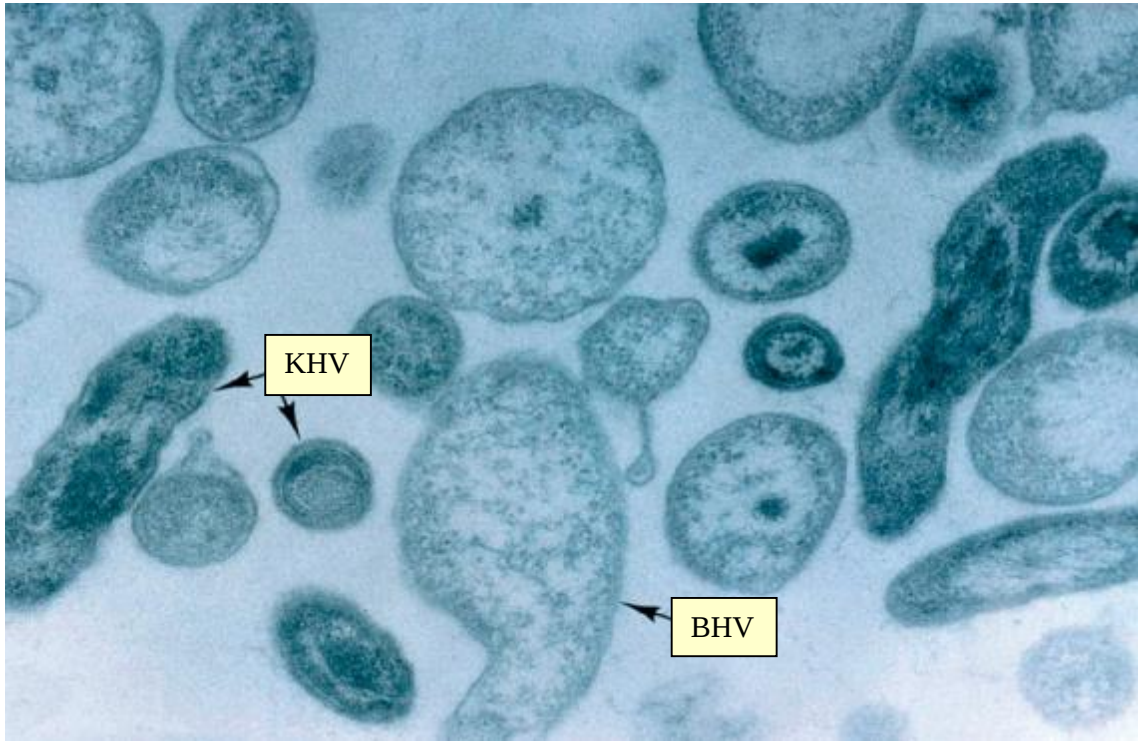
“restriction fragment length polymorphism” (RFLP) ile farklı genomik grupların varlığıyla gösterilmiştir (8,13). Genomik grup I, II ve III, hayvan, kene veya insanlardaki akut Q ateşi izolatları ile ilişkili akut suşlar olarak ifade edilirken, grup IV ve V, Q ateşi endokarditi ile ilişkili kronik suşlar olarak ifade edilmektedir. Grup VI izolatlar ise, rodentlerden elde edilmektedir. Bazı araştırmalar, akut veya kronik Q ateşi oluşumunda predispozan konak faktörlerin genomik varyasyonlardan daha önemli olduğunu belirtmektedir (19,20). Ayrıca yeni veriler genetik varyasyonun klinik görünümünden çok izolatların coğrafi kaynakları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2,9,13,16,17,21–23).

Bakteri, küçük ve büyük hücre varyantları olmak üzere iki gelişimsel formda bulunabilir (6). Büyük hücre varyantı (BHV) vejetatif hücre içi form iken, küçük hücre varyantı (KHV) spor benzeri form olup metabolik olarak aktif değildir. BHV ve KHV formlarında tipik gram negatif hücre duvar yapısı bulunmaktadır. Bunlar hücre morfolojisi ve peptidoglikanın içeriğine göre ayırt edilir (KHV formunda peptidoglikan daha yoğundur). BHV formu, bir mikrona ulaşan boyutlarda, daha az yoğunlukta peptidoglikan içeren gram negatif pleomorfik çomak şeklindedir. KHV ise, 0.2-0.4 mikron boyutlarında son derece yoğunlaştırılmış kromatini ve kalın duvarı ile çubuk şeklinde bir yapı ile karakterizedir. KHV, dış ortamda canlı kalmayı sağlar, rüzgarla kolayca taşınarak bulaştırmada rol oynar. Hayvanlar tarafından kontamine edilen çevrede (toprak, saman, vb.) uzun yıllar boyunca canlı kalabilmektedir. Konak hücre membranına (genellikle makrofajlara) bağlanan KHV, hücre içine alınır ve BHV formuna dönüşür. *C. burnetii* hücre içine girdikten sonra, asit pH’ın metabolik enzimleri aktive edici etkisinden de yararlanarak fagolizozomlar içinde gelişimini sürdürür. Burada BHV oluşmasının ardından da sporogenez başlar (24). Hücre içi büyümenin ilk iki gününde KHV, BHV’ye dönüşmektedir ve hızlı büyüme evresinin dört günü boyunca dominant hale gelmektedir. Enfeksiyondan altı gün sonra duraklama fazı başlar. Bu fazda KHV’ler tekrar oluşmaya başlar ve enfeksiyondan sekiz gün sonra sayıları artar. KHV formlarının enfekte hücreden salınması ile enfeksiyöz döngü yeniden başlar. Yaşam döngüsündeki bu farklı özellikteki yapıların, konak bağışıklık yanıtını azaltarak kronik enfeksiyondaki bakteriyel persistansa neden olduğu öne sürülmüştür (9)(25)(24).

Spor oluşumu, *C. burnetii*’nin oldukça başarılı bir patojen olmasının nedenlerini de açıklamaktadır. Isı ve kuruluğa dayanıklıdır. 60°C’de 60 dakika, soğukta saklanmış ette bir aydan fazla, oda sıcaklığında süt tozunda 40 aydan fazla yaşayabilir (2). Formalinde (%5) dört saat canlı kalabilir. Soğukta saklanmış taze sütte bir aydan fazla canlılığını koruyabilir (2,6) .

Kurumuş kene dışkısında, yün ve süt içinde +4°C’de oldukça dayanıklıdır. Bu durum, *C.burnetii*’nin endospor benzeri yapısından kaynaklanır. Serbest yaşayan amipler (*Acanthamoeba castellani*) içinde de yaşamını sürdürebilmektedir. Amiplerin sunduğu bu hücre içi ortam, bakterinin dış ortamlarda uzun süre yaşayabilmesini sağlar ve dayanıklılığını sağlayan olası mekanizmalardan biridir (26).

Resim 1: *C. burnetii* KHV ve BHV yapılarının elektron mikroskopik görüntüsü (Guideline of Q Fever Research Group and Infectious Diseases Laboratories in Australia)



4.4. Patogenez

Coxiella enfeksiyonlarının önemli bir özelliği, hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit (LPS) antijenlerinin ekspresyonlarında antijenik varyasyonlar göstermesidir. *C. burnetii*’nin faz varyasyonu gram negatif bakteri LPS’lerinin düzgün-pürtüklü (smooth-rough) değişimlerine benzemektedir. Temel olarak, *C. burnetii*’nin majör virulans determinantı olan LPS sentezleyen enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyona bağlıdır (27). Her iki faz arasında

morfolojik bir farklılığın yanı sıra, antijenik bileşenler, LPS'lerin karbonhidrat bileşimi ve fagositoza dirençlilik açısından da farklılıklar vardır (17,25). Bakterinin virulan formları, yüzey proteinleri ile antikorların etkileşimlerini engelleyen kompleks karbonhidratların (faz I antijen) bulunduğu LPS'lere sahiptir. Faz I formu doğal form olup enfekte canlılarda bulunur ve düzgün (smooth) LPS'e karşılık gelmektedir. Faz II antijen ise pürüklü (rough) LPS'e karşılık gelmektedir. Faz II formu, hücre hatlarında veya embriyonlu yumurtada pasaj sonrası faz I antijenleri kodlayan genlerin delesyona uğramasıyla oluşur ve avirulan formdur. Bu antijenik değişim yüzey proteinlerinin antikorlar tarafından bağlanabilmesine yol açar. Kromozomal delesyon sonucunda hem LPS'in çekirdek polisakkarit veya O-yan zincirlerindeki karbonhidrat bileşiminde hem de uzunluğunda bir değişime neden olmaktadır (2,4,13,28–30). Ayrıca faz dönüşümü esnasında, dış membranın bazı yüzeyel protein bileşenlerinde de değişiklikler meydana gelir. İki faz arasındaki geçiş muhtemelen konağın immün yanıtından kaçış stratejisidir (24,25,28,30).

Bu antijenlere karşı oluşan antikor cevabı akut ve kronik hastalık ayrımında iyi bir göstergedir. Akut hastalık faz II antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı ile karakterize iken, faz I ve faz II antijenlerine karşı oluşan yüksek titreli antikorlar kronik enfeksiyonu olan hastalarda saptanır (4,5). Faz I tam LPS zincirinden oluşurken, faz II LPS antijenlerinde eksiklikler vardır. Faz I antijeninde dallanmış zincir yapısında bulunan l-virenoz, dihidroksistrepto, galaktozaminüronil-alfa-(1,6)-glukozamin, O polisakkaritin uç kısmında yerleşik olup antijenik özgüllükten sorumludurlar (4). Ayrıca, bu yapılar virulanstan ve makrofaj aktivasyonundaki immunmodulasyondan da sorumludur (31,32). Faz II LPS, indirgenmiş form olup dallı şeker zinciri içermez. LPS'nin indirgenmesi genom seviyesinde düzenlenmektedir. LPS biyosentezi için gerekli enzimleri içeren (epimeraz, dehidrataz ve glikozil transferaz) kromozomal DNA bölgesinde delesyonlar meydana gelmektedir. Bu moleküler değişiklikler hücre hatları veya tavuk embriyosunda pasajlar sırasında görülmektedir (30,33).

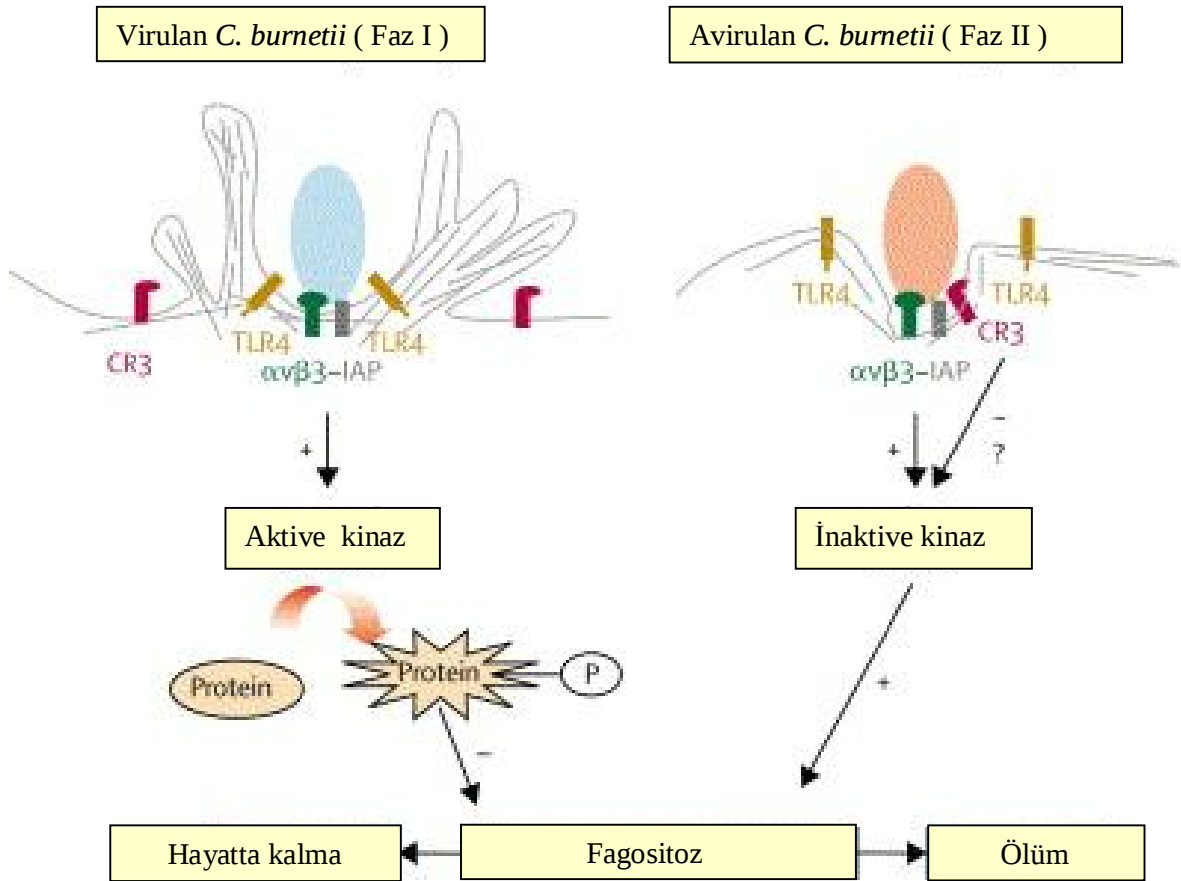
C. burnetii, integrinler gibi özgül ökaryotik reseptörleri kullanarak konak hücreye bağlanmaktadır. *C. burnetii*'nin konaktaki tek hedef hücre grubu monosit ve makrofajlardır (9,13,16,29). *C. burnetii*, hedef hücrelere bakteri LPS'si, LRI (leukocyte response integrin, $\alpha\beta3$) ve kompleman reseptör 3 (CR3) arasındaki etkileşimiyle girmektedir. Ancak konak hücreye girişte *C. burnetii* faz I ve faz II'ye göre önemli farklılıklar söz konusudur (13,25,34,35). Virulan faz I *C. burnetii*, monositlerin CR3 reseptörlerini bloke eder ve $\alpha\beta3$

integrin ve integrin ile ilişkili protein (IAP) ile toll-like reseptör 4 (TLR4) komplekslerini kullanarak monositlere bağlanır. Faz I *C. burnetii* monosit ve makrofajlarca zayıf bir şekilde içeriye alınır ve hücre içinde canlılığını sürdürebilir. Avirulan faz II *C. burnetii* ise $\alpha\beta3$ integrin, IAP ve CR3 etkileşirken TLR4 ile temas etmez. Faz II hücrenin CR3 reseptörlerine bağlanması bakterinin hızlı bir şekilde hücre içine alınarak fagolizozom yolu ile hemen öldürülmesiyle sonuçlanmaktadır (Şekil 1) (9,13,25,34–36). Ayrıca bu kompleksler, enfeksiyona erken bağışık yanıtta temel rol oynayan IFN- γ ve TNF- α sitokinlerinin üretimini de uyarmaktadır. IFN- γ , fagozom maturasyonunda ve *C. burnetii*'nin hücre içi öldürülmesinde görev alarak, enfeksiyon kontrolünde önemli rol üstlenir (37). IFN- γ ve TNF α enfeksiyonun erken kontrolü için gerekliken, T hücreleri mikroorganizmanın temizlenmesinde kritik öneme sahiptir. B hücreleri ise doku hasarını önlemede kilit rol oynar (38).

Konak hücreye pasif girişten sonra, *C. burnetii* fagozomlar ile ökaryotik hücre içine alınır ve hızla lizozom ile birleşerek fagolizozom oluşumu gerçekleşir. Makrofaj fonksiyonlarında değişiklikler yaparak tüm yaşam döngüsünü fagolizozom içerisinde geçirir. Mikroorganizmanın enzimleri fagolizozom içerisinde optimal pH'da iyi aktivite gösterir. Ayrıca *C. burnetii* konak hücredeki efektör proteinlerini kullanmak, hayatta kalmak ve çoğalmak amacıyla tip IV sekresyon sistemini kullanmaktadır (12,13,28,34,35). Faz I *C. burnetii* sodium iyon-proton değişim pompası, mekanik duyarlı iyon kanalları ve osmotik korucuyucu madde taşıyıcılarını kullanarak asidik (pH 4.7-5.2) fagolizozomlarda bulunan bakterisidal faktörlere (asit hidrolaz, defensin) karşı canlılığını devam ettirir ve yavaş bir şekilde (8-20 saat) çoğalabilir (2,13,24,25,34,35,39). Asidik pH'da *C. burnetii*'nin metabolizması arttığı için asidofilik bir bakteridir. Düşük pH; protein ve nükleik asit sentezi için gerekli besin maddelerinin alınmasında da gereklidir (28,35). Lizozoma affinite gösteren klorokin gibi maddeler ise fagolizozomal pH'ı yükselterek bakterinin çoğalmasını durdurmaktadır (9,24,36,40).

C. burnetii, başarıyla konak savunma mekanizmalarından kaçtıktan sonra, hayatta kalmak ve hücre içinde çoğalmak için apoptozu inhibe edebilmektedir. *C. burnetii* enfeksiyonu, apoptozis ile ilişkili pek çok genin ekspresyonunu etkiler ve antiapoptotik proteinlerin sentezini artırır. Bunlar A1/Bfl-1 (antiapoptotik protein olan Bcl-2 ailesinin üyesi), c-IAP2 (apoptosis inhibitör protein ailesinin üyesi – IAP), “prosurvival kinases” Akt ve Erk1/2 (extrasellüler sinyal düzenleyen kinaz 1 ve 2) proteinlerinden oluşmaktadır

(41). Enfeksiyon boyunca bu patojen, ürettiği proteinlerle direk veya indirek olarak mitokondrilerden sitokrom c salınımını önleyerek intrinsik hücre ölüm yolağına müdahale edebilmektedir (41). *C. burnetii* konaktaki apoptoz sürecini en az dört hafta boyunca inhibe edebilir (42). Bu fenomen bakterinin hücre içinde yaşamasına ve kronik hastalık gelişmesine izin vermektedir.



Şekil 1: Patogenezde Toll benzeri reseptörlerin rolü (9)

4.5. Epidemiyoloji

4.5.1. Etkenin konakları

C. burnetii insanları, sığır, koyun, keçi gibi geviş getiren hayvanları (ruminant) , evcil hayvanları, nadiren de sürüngen, kuş ve keneleri de içeren geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir (43).

4.5.2. Çiftlik Hayvanları

Önceki çalışmalar Q ateşi'nin çiftlik hayvanlarında yaygın olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çiftlik hayvanlarındaki seroepidemiolojik çalışmaların çoğu 1960' larda yapılmıştır ve çoğu bölgede bu hayvanlarda *C. burnetii* enfeksiyonunun gerçek prevalansı hâlâ bilinmemektedir (2). Sığırlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalar, *C. burnetii* antikor seroprevalansının 20-30 yıl öncesinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (44). Sığır, koyun ve keçiler etkenin insanlara bulaşmasında primer rezervuarlardır (2). Enfekte hayvanların idrar, dışkı, süt ve doğum artıklarıyla mikroorganizma etrafa saçılır ve insanlara bulaşabilir. Koyun ile keçilerde düşük, sığırlarda düşük doğum ağırlığı ve infertilite, kronik *C. burnetii* enfeksiyonu ile ilişkilidir (45). Epidemiyolojik veriler, süt veren ineklerin kronik olarak koyunlardan daha sıklıkla enfekte olduğunu ve insan enfeksiyonunun en önemli kaynağını oluşturduğunu göstermiştir (2). Koyunlarla karşılaştırıldığında, enfekte süt veren ineklerin serumlarındaki spesifik antikorların uzun süre saptanabildiği ve *C. burnetii*'nin sütle atılmasının uzun sürdüğü bildirilmiştir (44,46).

4.5.3. Evcil Hayvanlar

Kedi ve köpekler, *C. burnetii*'nin rezervuarlarıdır. Köpekler kene ısırması, enfekte ruminantların plasentaları veya sütünün tüketilmesi ve aerosol yoluyla enfekte olabilirler (2). *C. burnetii* enfeksiyonu, gebe köpeklerde yavruların erken ölümüne yol açabilir (47). Doğurmakta olan kedi ve köpeklerle temasta olan insanlarda Q ateşi vakaları bildirilmiştir (47,48).

4.5.4. Keneler ve Diğer Artropodlar

Ixodes, *Rhipicephalus*, *Amblyomma*, ve *Dermacentor* cinsine ait 40'dan fazla kene türü bu bakteri ile doğal olarak enfektidir. Memelilerdeki gibi kenelerde de *C. burnetii* organizmaları faz I formundadır ve bu nedenle yüksek derecede enfeksiyözdür (2). Keneler, yabani omurgalı hayvanlar, özellikle rodentler ve yabani kuşlar arasında Q ateşi'nin bulaşmasında önemli rol oynarlar (44,46). Keneler etkeni, kuşlar, rodentler ve ruminantlara ısırma veya dışkı yoluyla bulaştırırlar (44). *C. burnetii* pireler, bitler ve sinekleri içeren diğer artropodlardan da izole edilmiştir (2).

4.5.5. Diğerleri

C. burnetii enfeksiyonu at, tavşan, domuz, deve, manda, rat ve fareler dahil çok sayıda evcil ve yabani memelilerde nadir olarak bildirilmiştir. Kuşlar da enfekte olabilir ve etken güvercin, tavuk, ördek, kaz ve hindilerden izole edilmiştir (46). İnsanlar enfekte evcil kanatlı hayvanların çiğ yumurtalarını tüketmek suretiyle veya enfekte fomitlerin inhalasyonu ile Q ateşi'ne yakalanabilirler (49).

4.6. Bulaşma Şekilleri

Hayvanlar, enfeksiyonu hastalıklı materyal ile direkt temas sonucu ve kenelerden alırlar (50). *C. burnetii* idrar, süt, dışkı ve doğum ürünleri ile atılır. Bu ürünler çok miktarda bakteri içermekte olup kuruduktan sonra bakteriler aerosollerle bulaşabilmektedir. *C. burnetii* yüksek düzeyde enfektiftir ve birkaç mikroorganizma hastalık için yeterlidir. *C. burnetii* enfektivitesinin yüksek olması nedeniyle büyük salgınlara yol açabilmekte ve biyoterörizmin potansiyel bir aracı olarak kabul edilmektedir. "The Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) Q ateşini kategori B ajan olarak sınıflandırmıştır (13,51).

C. burnetii, spor benzeri yaşam döngüsü nedeniyle uzun süre canlılığını korumakta ve aylarca virulan halde kalabilmektedir. Spor benzeri yapılar, güneş ışını, UV, γ ışını, ısı, kuruluk, basınç, yüksek veya düşük pH gibi çevresel koşullara oldukça dirençlidir ve aerosol formda iki hafta enfektivitesini korumaktadır. Ayrıca bu yapılar nedeniyle diğer biyolojik ajanlar için kullanılan arındırma işlemlerinin çoğu, *C. burnetii*'nin eliminasyonunda etkisizdir (28,29,52).

Enfeksiyonun yaygın bulaş yolları, inhalasyon, kontamine süt, et, yün ve doğum ürünleri ile temastır. Q ateşi insanlara en sık enfekte koyun, keçi ve sığırlardan bulaşmaktadır.

Enfekte hayvanlar, mikroorganizmaları idrar, dışkı, süt ve özellikle doğum artıklarıyla etrafa saçarlar. Enfekte koyun plasentasının bir gramının $>10^9$ bakteri içerdiği belirtilmektedir. İnsanlar sıklıkla kontamine aerosollerin inhalasyonu ile enfekte olmaktadır. Enfeksiyon, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin alımı ve nadiren kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabilmektedir (2,6,53). Keneler mikroorganizmayı diğer hayvanlara aktarabilmekte ve vektör görevi görebilmektedir. Koyun ve keçilerin yünlerinin kırkma ve yavru olmasının gerçekleştiği ilkbahar döneminde ve çevresel kontaminasyonun fazla olduğu ilkbahar ve yaz başlangıcında hastalığın insanlardaki insidansında artış olduğu bildirilmiştir (54). *C. burnetii*'nin çevrede uzun süre canlı kalması uzaklara rüzgarla taşınmasını sağlar (54,55). Böylece, Q ateşi hayvanlarla herhangi bir temas olmayan insanlarda da görülebilir (2). İnsanlar kontamine yün, gübre veya dışkı ile kontamine elbiselere elle dokunmayla da enfekte olabilirler (28).

Enfekte insanın plasantasıyla temas, intradermal inokulasyon, otopsiler esnasında veya kan transfüzyonu gibi durumlarda ve nadiren de insandan insana bulaş bildirilmiştir (56). Seksüel geçiş de mümkündür (7,57). Bazı meslek grupları risk altındadır. Enfekte hayvanlarla direk temas eden kasaplarda, çiftçilerde, veterinerlerde, mezbaha işçilerinde ve laboratuvar çalışanlarında daha sık görülmektedir (2). Q ateşi tüm yaş gruplarında görülmektedir. Bazı çalışmalar erkeklerin kadınlardan daha fazla etkilendiğini göstermiştir. Bu durum riskli mesleklerde erkeklerin daha çok yer alması ile ilişkili olabilir (57,58). Ayrıca hormonlarla ilişki üzerinde de durulmaktadır. Örneğin, farelerde kadınlık hormonlarının koruyucu rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9).

4.7. Dünyadaki Yaygınlığı

Q ateşi, Antartika ve Yeni Zelanda hariç, dünyadaki bütün ülkelerde yaygındır (59). Q ateşi'ne Avrupa'da ilk kez İkinci Dünya Savaşı sırasında Yunanistan'da rastlanmıştır. Enfeksiyonun yeni olgularının çoğunluğu Avustralya, Kanada, Fransa, Almanya, Japonya, İspanya, İsviçre ve İngiltere'de tanımlanmıştır (28). İngiltere'de *C. burnetii*'nin saptanması amacıyla yapılan bir seroprevalans çalışmasında, şehir ve kırsal yerlerde yaşayan insanlarda %12,8 ve çiftçilerde ise %20 oranında seropozitiflik bulunmuştur (60). Diğer Avrupa ülkelerinde seropozitiflik %4-45 arasında değişmektedir. Kıbrıs'ta, *C. burnetii* faz II antijenine karşı IgG immunofloresan antikor testi (IFA) ile yapılan bir çalışmada, %52,7 oranında seropozitiflik saptanmıştır (61). İsviçre'de, faz II IgG IFA testi ile şehirde

yaşayanlarda %10,9 ve kırsal yerlerde yaşayanlarda %17 oranında seropozitiflik saptanmıştır (62). Fransa’da kan donörleri ve askeri personelden alınan 942 serum örneğinde faz II IgG IFA testi ile %4 oranında pozitiflik bulunmuştur (58). Fransa’da *C. burnetii*’ye bağlı endokardit prevalansı %5-8 iken akut Q ateşi prevalansı 100.000 kişi başına 50 olgu olarak rapor edilmiştir (63). Seroepidemiyolojik çalışmalar kan donörlerinde Morocco’da %18,3, Tunus’ta %26 (64) , Nijerya’da %44 (65), Afrika’nın kuzeydoğusunda % 10-37 ve Kanada’da %14,6-36,6 oranında anti-*C. burnetii* antikor varlığını göstermiştir (66). Bugüne kadar en büyük Q ateşi salgını Hollanda’da görülmüştür. 2007-2010 yılları arasında 4.000 olguya rastlanılmış olup 14 hasta kaybedilmiştir. Bu salgının ana nedeninin keçi yetiştiriciliğinde artış olduğu belirtilmiştir (67). Ayrıca İspanya (68), İsviçre (69) ,İngiltere (70) ve Almanya’da (71) da büyük salgınlar görülmüştür.

Hastalık Amerika’da 1999’da rapor edildiğinden beri, olguların sayısı belirgin bir şekilde artmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre, Q ateşi 1978-1999 yılları arasında yılda 21 olgudan 2000-2004 yılları arasında yılda 51 olguya kadar artmıştır (72). Amerika’da seropozitiflik toplumda %3 iken, veterinerlerde %22’dir (73). Bu veri, Q ateşi’nin artık Amerika’da bir meslek hastalığı (çiftçiler, mezbahe çalışanları veya veterinerler) olduğunun düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (43). Son yıllarda, Irak ve Afganistan’a yerleşen Amerikan askerleri arasında 30’dan fazla Q ateşi olgusu bildirilmiştir (74,75).

4.8. Türkiye’deki Yaygınlığı

Türkiye’de yapılan çalışmalarda; 1948 yılında Payzın (76) Orta Anadolu bölgesi, 1971 yılında Karakartal (77) Ege bölgesi, 1990 yılında Özyer ve ark. (78) Çukurova bölgesi, 1999 yılında Kalkan ve ark. (79) Elazığ yöresi halkının serumlarında *C. burnetii* faz II antijenine karşı IgG seropozitifliğini sırası ile %32, %4,5, %14,6, %9,2 olarak saptamışlardır. Bu kaynak bilgilerinden anlaşıldığı üzere, 1950’li yıllardan bu yana Türkiye’nin değişik bölgelerinde yaşayan bireylerde küçümsenmeyecek düzeyde anti-*C. burnetii* IgG pozitifliği saptanmıştır. Q ateşi tanısına yönelik ilk çalışmalar Sabahattin Payzın ile S. Bilal Golem tarafından başlatılmış ve peşi sıra ilk olgular 1948 yılında Ankara’da belirlenmiştir (80,81). Günümüze kadar ülkemizden akut Q ateşi olgu bildirimleri kısıtlı sayıdadır.

Türkiye’de hayvanlarda Q ateşi’nin varlığı ilk defa 1946-1947 yıllarında sütlerden *C. burnetii*’nin izole edilmesiyle ortaya konulmuştur (82). Daha sonra yapılan ve çoğu serolojik olan çalışmalarda, hastalığın Türkiye’deki yaygınlığı araştırılmıştır. Bu çalışmalar hastalığın hayvanlar ve insanlar için oluşturduğu riski ortaya koymuştur. Sığırlarda yapılan çalışmalarda seroprevalans oranının %5,8- 21,7 arasında değiştiği rapor edilmiştir (78,83–85). Çetinkaya ve ark. (86) Elazığ ili ve ilçelerinden sığır, koyun ve insanlardan toplanan serum örneklerinden Q ateşi seroprevalans çalışmasında, sırasıyla %5,8, %10,5 ve %8 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir. Kalender (87), Elazığ ve komşu illerdeki koyunlarda *C. burnetii* enfeksiyonunun yaygınlığını ortaya koymak amacıyla yaptığı çalışmada, düşük yapmış koyunlarda %38,59 ve düşük yapmamışlarda ise %11,01 oranında seropozitiflik bulmuştur. Aynı araştırmacı Elazığ’da %20, Malatya’da %20, Bingöl’de %27,95 ve Muş’ta %27,27 oranlarında pozitiflik saptamıştır (87). Yine, Elazığ’daki koyunlardan alınan sütlerde immunomagnetik separasyon-Polimerize Zincir Tepkimesi yöntemi ile (PZT), *C. burnetii* yönünden %3,5 oranında bir pozitiflik bulunmuştur (88). Antalya, Diyarbakır ve Samsun il merkezlerinde toplanan serum örneklerinden Q ateşi seroprevalans çalışmasında, sırasıyla % 13,2, %6 ve %1,8 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (89). Aydın ve ark. (90), İç Anadolu bölgesi sokak kedilerinde *C. burnetii*’nin seroprevalansını saptamak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, Ankara’da %1,37, Kayseri’de %8,3 ve Niğde’de %7,4 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Sığırlardan alınan kan örneklerinde PZT yöntemi ile, *C. burnetii*’nin varlığını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, %4,3 oranında pozitiflik saptanmıştır (91).

Ülkemizde Q ateşi seroprevalansına ilişkin yapılmış çalışmaların yakın zamanda yayımlanan birleşik sonuçlarına göre genel popülasyonda %15,2, risk gruplarında %30,1 ve pnömonili olgularda %15,3 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (Tablo 1) (76–78,81,85,86,89,92–107). Ülkemizde *C. burnetii*’ye yönelik insanlarda yapılan çalışmalar Tablo 1’ de sunulmuştur.

Tablo 1: Ülkemizde *C.burnetii*'ye yönelik insanlarda yapılan çalışmalar (76–78,81,85,86,89,92–109)

Araştırmacı	Bölge	Çalışma Grubu	Prevalans (%)	Yöntem
Payzın (1948-1953)	İç Anadolu	Pnömoni ön tanılı	21 23	KB
Çoşkunlar (1948)	İç Anadolu	Atipik pnömoni ön tanılı	47	KB
Payzın (1964)	İç Anadolu Güney Doğu ve Doğu Anadolu Trabzon	Kalp-damar hastalığı olanlar	28 56 40.2 11.1	MAT
Karakartal (1975)	Ege Bölgesi	Genel Popülasyon	4.5	KB
Leloğlu (1977)	Doğu Anadolu	Genel Popülasyon	11.2	
Ozyer (1990)	Çukurova	Sağlıklı kişiler Pnömoni ön tanılı	14.6 35.8	KB
Özgür (1996)	İstanbul	Risk Grubu Hayvan teması olmayanlar	51.8 25	ELISA
Çetinkaya (1998)	Elazığ	Risk Grubu	7.8	IFA
Kalkan (1999)	Elazığ	Genel popülasyon	9.2	IFA
Sayan (2003)	İzmir	Pnömoni ön tanılı	7.5	IFA
Berberoğlu (2004)	Antalya, Samsun, Diyarbakır	Sağlıklı kişiler - Genel Popülasyon	7.1	IFA
Sertpolat (2005)	İzmir	Kan bağışçıları	39.3	IFA
Büke (2005)	İzmir-Ovacık	Risk grubu	25	IFA
Ergonul (2005)	Tokat- Aydın	Veteriner hekim	7.2	IFA
Seyitoğlu (2006)	Erzurum	Çiftçi	19.5	ELISA
Eyigör (2006)	Aydın	Risk grubu	IgM: 7.6; IgG: 42.3	IFA
Akgün (2006)	Sivas	Atipik pnömoni	18,8	PCR
Kılıç (2007)	Hatay	Mezbaha çalışanları Veteriner hekim Veteriner Fakültesi öğrencileri	23.3 28.6 14	IFA
Bozkurt (2007)	Van	Pnömoni ön tanılı	2	IFA
Güneş (2007)	Ankara	Pnömoni ön tanılı	9.2	ELISA IgM
Karabay (2007)	Bolu	Genel popülasyon	20.8	IFA
Çelebi (2008)	Ankara	Veteriner Veteriner teknisyeni Hayvan sahibi Sağlık çalışanı	30.6 32 28.5 5	IFA
Kılıç (2008)	Ankara	Kan bağışçıları	IgG: 32.3 IgM: 2.3	ELISA IgG/IgM IFA ile doğrulama
Aslan (2008)	Erzurum, Kars, Ardahan	Risk grubu	IgM: 15.7; IgG: 71.9	IFA
Gözalan (2010)	Samsun	Genel popülasyon	Geçirilmiş enf. :8.1 Akut enf.: 4.1, Kronik enf.: 1.2	IFA
Günel (2013)	Tokat	Ateşli hastalar	Faz II IgG: 36	IFA
KB: Kompleman Birleşme Testi MAT: Mikro-aglütinasyon Testi IFA: İmmünfloresan antikor testi				

4.9. Klinik

Q ateşi, klinik belirtileri genellikle subklinik veya hafiftir. İnkübasyon süresi 1-3 haftadır. Klinik bulgular hastadan hastaya büyük ölçüde değişir. Enfekte kişilerin %60'ı asemptomatiktir. Diğerlerinde ise nonspesifik influenza benzeri hastalık, baş ağrısı, ani şiddetli ateş, terleme, halsizlik, nonproduktif öksürük, kas ağrısı, artralji, atipik pnömoni, hepatit görülebilir (110). Semptomatik hastaların çoğunluğu (%40'ın yakalaşık %38'i) hastaneye yatışa gerek kalmadan hastalığı hafif olarak 2-6 hafta içinde atlatır. Hastaneye yatış ancak %2 hastada görülür ve bu olguların ise 1/10'unda (% 0.2) kronik Q ateşi gelişir (2).

4.9.1 Akut Q Ateşi

Akut Q ateşi, kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık (influenza benzeri sendrom), atipik pnömoni ve hepatit olmak üzere üç tablo ile karşımıza çıkmaktadır . Ateş, pulmoner belirtiler ve karaciğer enzim düzeyindeki artış gibi üç ana sendrom ayrı ayrı olabileceği gibi bir arada da görülebilir (5,12,111,112).

4.9.1.1. Kendi kendini sınırlayan ateşli hastalık: Q ateşinin en yaygın formudur. Akut Q ateşinde, ateş 39-40 dereceye ulaşır tüm gün yüksek seyredebilir. Tipik olarak 2-4 günde platoya erişip, 5-14 günde hızla normale döner. Ateşe sıklıkla şiddetli baş ağrısı eşlik eder. Tedavi edilmeyen olgularda, ateş 5-57 gün sürebilir. Bu nedenle, nedeni bilinmeyen uzamış ateş etiolojisinde akla gelmelidir. En sık görülen belirtiler, ani başlangıçlı yüksek ateş, yorgunluk, kilo kaybı, kuru öksürük, baş ağrısı ve kas ağrısıdır. Bazı olgularda döküntü, artralji, bulantı-kusma, transaminaz yüksekliği görülebilir. İspanya'da bir haftadan fazla üç haftadan kısa süren ateş ataklarının %21'inden Q ateşinin bu formu sorumlu tutulmuştur (2,110).

4.9.1.2. Pnömoni: Atipik pnömoni akut Q ateşinin yaygın tanımlanan formlarından biridir ve genellikle hafif seyirli olup 2-3 hafta içinde iyileşmektedir. Çoğu olgu asemptomatik olup bir kısmında kuru öksürük, ateş, minimal oskültuar anormallikler görülmektedir. Hastaların %24-90'nında öksürük vardır. En sık bulgu inspiratuar rallerdir. Radyografide tek veya birden fazla yuvarlak opasiteler, retiküler dansite artışı, ateletazi, plevral efüzyon görülebilir. Akut Q ateşi pnömonisi olan hastaların %5'inde splenomegali görülür. Fakat bazı hastalarda akut solunum sıkıntısı oluşabilir (2,113–115).

4.9.1.3. Hepatit: Q ateşi hepatiti, genellikle sadece hepatik enzimlerin yüksekliği ile kendini gösterir. Alkalen fosfataz, ALT ve AST düzeyleri normalin 2-3 katı kadar yükselir (116). Semptomların süresi 10 -90 gün arasında değişmektedir. Hepatit üç farklı görünümde ortaya çıkar. İlki enfeksiyöz hepatit benzeri tablo, ikincisi nedeni bilinmeyen ateşle birlikte karaciğere özgü granülomlar (“doughnut” granulom) ve sonuncusu akut pnömonili hastada rastlantısal olarak belirlenen hepatittir. Mortalite % 0.5-1.5 oranındadır (117).

4.9.1.4. Diğer Belirtiler ve Klinik Tablolar: Perikardit/ miyokardit (bunlar sıklıkla ölümcül seyreder) ve şiddetli baş ağrısı oluşabilir. Nadiren nöbet ve komanın eşlik ettiği aseptik menenjit-ensefalit % 0.2-1.3 hastada görülebilir (118). Akut Q ateşinde nadiren rastlanan diğer klinik formlar ise Guillain-Barre sendromu, kraniyel sinir felci, bulanık görme, poliradikülonevrit, optik nörit, hemofagositoz, hemolitik anemi, geçici hipoplastik anemi, tiroidit, gastroenterit, pankreatit, lenfomayı taklit eden lenfadenopati, kemik iliği nekrozu, uygunsuz ADH salgılanması, antifosfolipid antikorlarla ilişkili mesangioproliferatif glomerulonefrit ve dalak rüptürüdür. Maküler, papüler döküntü ve eritema nodosum %5-21 hastada görülebilir (2,119–121). Akut Q ateşinin geç sekeli olarak kronik yorgunluk sendromu gelişebilir (122).

4.9.2. Kronik Q Ateşi

Hastalığın kronik formunda mikroorganizma makrofajlarda canlılığını sürdürür ve persistan yüksek antikor düzeylerine neden olur. Kronik Q ateşinde faz I antikorlarda artış saptanır (123,124). Kronik enfeksiyon, akut enfeksiyondan sonra yavaş olarak gelişebileceği gibi, bazı hastalarda akut hastalık öyküsü bulunmamasına bağlı hastalığın ilk dönem formu olarak da açığa çıkabilir (2,9,12,16,25,66,125). Tipik olarak kalp en sık etkilenen organdır; bunu sırasıyla arterler, kemikler ve karaciğer izler (66). Endokardit, genellikle kapak hasarı olanlarda ve immunsupresiflerde görülür (126). Tüm endokarditlerin %1.5-3’ünde ve kültür negatif endokardit olgularının ise %30-35’inde etkenin *C.burnetii* olduğu kabul edilmektedir (125,127–129). Bu nedenle kültür negatif endokarditlerde mutlaka *C. burnetii* araştırılmalıdır. Emboli, hastaların %20’sinde meydana gelmektedir (127). Vejetasyonlar genellikle yumuşak ve nodülerdir ve nadiren transtorasik kardiyak ultrasonografi tarafından görülür (130). Spesifik semptomların olmaması tanıyı 12-24 ay geciktirir ve bu durum mortalitenin

artmasıyla sonuçlanır. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite oranı %60 iken, son yıllarda tedavi olanaklarındaki gelişmeye bağlı olarak %10'un altına inmiştir (66,127,129).

Kronik Q ateşinin diğer belirtileri olarak, anevrizmaların ve vasküler greftlerin enfeksiyonu (131), hepatik fibrozise ve siroza kadar ilerleyen hepatit (66) , osteoartrit, osteomyelit (132), perikardiyal efüzyon (133), pulmoner interstisyel fibrozis, akciğer psödötümörü, lenfoma benzeri klinik, amiloidoz ve mikst kriyoglobulinemi literatürde bildirilmiştir (2).

4.9.3. Gebelik ve Q Ateşi

Gebelikte Q ateşi ile ilgili çok az veri vardır. Hem akut hem kronik Q ateşi gebelik sırasında görülebilir ve memelilerde gebelik sırasında aktive olarak yüksek oranda düşük, prematürite ve düşük doğum ağırlığına neden olur (134). İnsanlarda akut Q ateşi epizodundan iki yıl sonra bile plasentadan izole edilebilir (135). Fakat klinik olarak çoğu olgu asemptomatiktir, komplikasyonlar hastalığın seyrini kötüleştirebilir (136–138). Şimdiye kadar tedavi edilmemiş annelerin çocuklarında teratojenik defektler gözlenmemiştir. Tedavi edilmemiş olgularda, intrauterin fetus ölümü , erken doğum, intra uterin gelişme geriliği, spontan abortus ve oligohidroamnios gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Komplikasyonlar en sık birinci trimesterde görülür (139). *C. burnetii*'nin plasentaya penetre olup fetusu enfekte ettiği çok iyi bilinmektedir. Uterus, plasenta ve meme dokusunda kolonize olup çoğalabilir. Vaskülit ve trombozise neden olarak plasental yetmezliğe yol açabilir (140). Gebelikte enfeksiyonun geçirilmesi, hastalığın kronik formunun gelişmesi ve ileride spontan abortus gelişimi için yüksek risk faktörüdür. Hastalığın bir sonraki gebelik sırasında aktive olma olasılığı nedeni ile tedavide uzun süreli ko-trimaksazol kullanımı gerekmektedir (141,142).

4.9.4. Çocuklarda Q Ateşi

Çocuklarda Q ateşi daha hafif belirtilerle seyrettiği için erişkinlere göre çocuklarda daha az tanımlanmaktadır. (9,143,144). Erişkinlerde olduğu gibi çoğu olgu asemptomatiktir (28). Akut olgularda kendiliğinden sınırlı ateş en sık görülen tablo olmasına rağmen, osteomyelit, endokardit gibi kronik enfeksiyonlar ve ölüme kadar ilerleyen tablolar bildirilmiştir (2,143,144).

4.9.5. Ayırıcı Tanı

Q ateşinin ayırıcı tanısı tutulan organla ilgili olarak düşünülmelidir. Pnömonik formu diğer atipik pnömoni etkenlerinden, piyogenik pnömonilerden, hızlı ilerleyen tipi lejyoner hastalığı ve tularemiden ayırdedilmelidir. Endokarditin ayırıcı tanısında; olağan endokardit etkenlerinin yanı sıra, brucelloz gibi zoonotik infeksiyonlar da düşünülmelidir. Hepatik tutulumun ağır formu, viral hepatitlerden ayrılmalıdır. Granülomatoz hepatit tipinde ise Hodgkin lenfoma, infeksiyöz mononükleoz, tuberküloz, sarkoidoz, brucelloz, tularemi, sifiliz, histoplazmoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Başlangıç döneminde akciğer belirtileri ortaya çıkmadan önce influenza düşünülmelidir. Bunlardan başka salmonelloz, leptospiroz ve riketsiyozlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Tropikal bölgelerde sıtma ve Dengue ateşi de hatırlanmalıdır (6,145,146).

4.10. Tanı

4.10.1. Özgül Olmayan Laboratuvar Tanısı

4.10.1.1. Akut Q Ateşi

Akut Q ateşi olan hastalarda lökosit sayısı genellikle normaldir (66). Fakat % 25 hastada lökosit sayısında artış görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında artış olabilir. Trombositopeniye % 25 hastada rastlanmıştır. Karaciğer enzimlerinde normalin 2-10 katı artış % 85 kadar hastada görülebilir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, Q ateşi hepatitinde görülebileceği gibi, Q ateşi pnömonisinde de görülebilir. Uzamış ateş ile birlikte normal lökosit sayısı, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimleri varlığında Q ateşinden şüphelenilmelidir. Hastaların %20'sinde kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme olabilir. Q ateşi meningoensefalitinde spinal sıvıda hafif bir lenfositik pleositoz görülebilir.

Hastalığın seyri sırasında otoantikorlar yaygın olarak bulunmakla birlikte, bunun gerçek önemi bilinmemektedir. Olasılıkla hastalığın epifenomeni olan otoantikorlar, ciddi komplikasyonlardan sorumlu olabilirler. Antimitokondriyal antikorlar, anti-düz kas antikorlar (%65 oranında) ve antifosfolipid antikorlarını (%50 oranında) da içeren çeşitli otoantikorların varlığı, akut Q ateşinde tarif edilmiştir (147,148). Bu otoantikorlar, geçici bir süre kanda bulunup iyileşme döneminde kaybolurlar (149).

4.10.1.2. Kronik Q Ateşi

Q ateşi endokarditinde semptomlar, mikroorganizmaya karşı gelişen hücresel aracılı bağışık yanıt ile ilişkilidir (66,125,150). Kan kültürleri negatiftir. Anemi, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı ve poliklonal hipergamaglobulinemi görülebilir. Lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik sıklıkla saptanır. Kreatinin yüksekliği ve mikrohematürinin eşlik ettiği böbrek fonksiyonlarında bozukluklar oluşabilir. Kronik Q ateşinde kriyoglobulinler ve otoantikorlar (özellikle romatoid faktör, anti-düz kas antikor ve anti-nükleer antikor) sıklıkla saptanır (148,151).

4.10.2. Özgül Laboratuvar Tanısı

İnsanlarda klinik tablonun çok değişken olması nedeniyle Q ateşinin klinik tanısı zordur. Bu nedenle tanı laboratuvar yöntemleri ile konulmaktadır. *C. burnetii*'nin enfektif dozunun düşük olması ve aerosol yolla bulaşması nedeniyle çok sayıda laboratuvar kaynaklı Q ateşi olguları bildirilmektedir. Bu nedenle şüpheli klinik materyalden, izolasyon ve kültür işlemleri (hayvan veya hücre kültürü) deneyimli personel tarafından biyogüvenlik 3 düzeyindeki (BGD-3) araştırma laboratuvarlarında uygulanmalıdır. Serolojik inceleme ve boyama işlemlerinin ise biyogüvenlik 2 düzeyindeki koşullarda yapılması önerilmektedir (152,153). Q ateşinin laboratuvar tanısı esas olarak serolojik yöntemler ile antikörlerin saptanmasına dayanmaktadır (119).

4.10.2.1. Direkt Tanı Yöntemleri

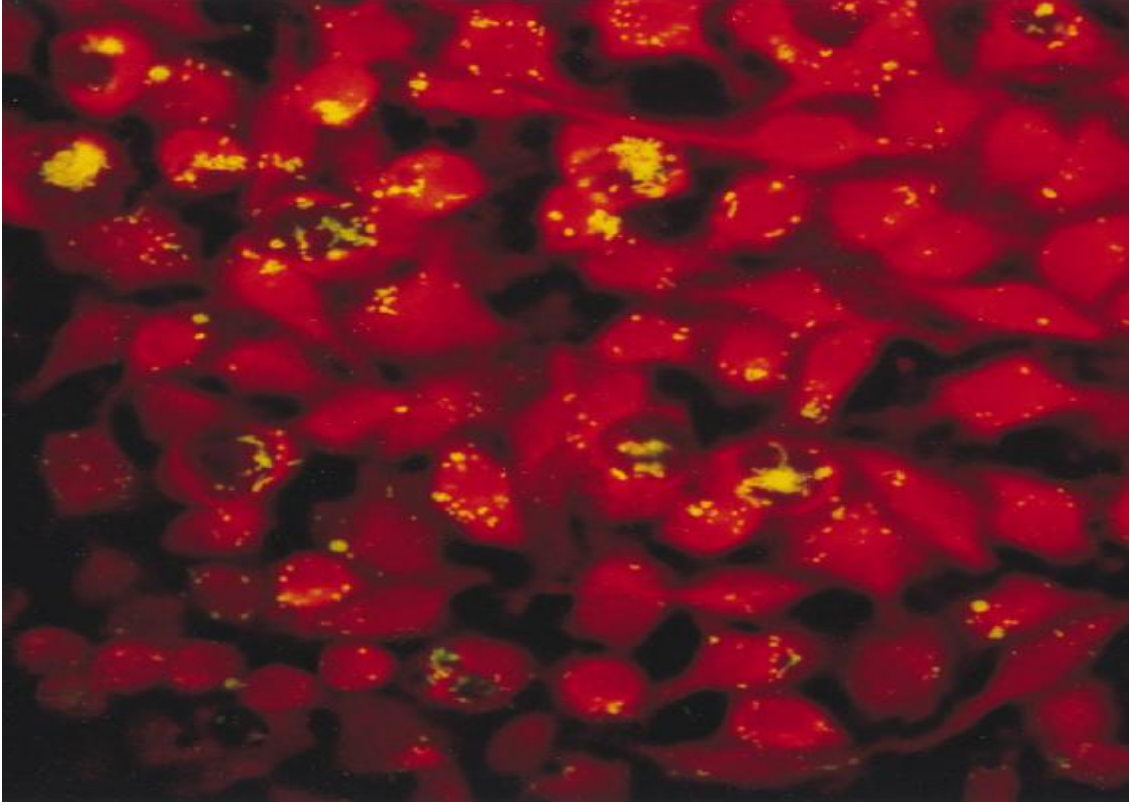
Dokulardan *C. burnetii*'nin saptanması genellikle kronik Q ateşinde tercih edilebilen bir yöntemdir. Kalp kapakçık dokusu ve vasküler örnekler en çok tercih edilenlerdir. Akut Q ateşi, daha hafif seyrettiği ve mortalitesi düşük olduğu için bu hastalardan doku örnekleri alınmamaktadır. İmmunhistokimya, doku örneklerinde (kronik Q ateşi olgularında kardiyak dokular enfeksiyon süresince mikroorganizma ile kolonizedir) *C. burnetii* antijenlerini saptmada iyi bir yöntemdir. Ayrıca dokulardaki mikroorganizma, direkt immunfloresan antikor (DFA) ve elektron mikroskopi ile de ortaya konabilir (2,5,13).

4.10.2.2. Moleküler Yöntemler

Moleküler teknikler, klinik örnekler (kan, serebrospinal sıvı, kemik iliği, kalp kapakçığı biyopsisi, vasküler anevrizma veya grefti, kemik biyopsisi veya karaciğer biyopsisi örnekleri, süt, plasenta, düşük sonucu elde edilen fetal örnekler) ve hücre kültüründen *C. burnetii*'nin DNA'sının gösterilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PZT yönteminin tedavi edilmiş kronik Q ateşi olgularının takibinde ve dondurulmuş örneklerin retrospektif tanısında, standart kültür tekniklerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (5,119,154,155). Bazı referans laboratuvarlar PZT yöntemini, serum örneklerine göre duyarlılığı daha yüksek olan rezeke kalp kapakçıkları gibi doku örneklerinde kullanmaktadırlar. Mikroorganizma uzun süreli antimikrobiyal tedaviden sonra bile dokularda kalabilir (156). PZT için örnekler, akut enfeksiyonun erken döneminde özellikle hastaların bakteriyemik olduğu, semptomların başlangıcından sonraki ilk dört hafta içinde alınmalıdır. Serolojik testlerin negatif olduğu erken seronegatif dönemde, özellikle semptomların başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Serolojik testlerin duyarlılığının yüksek olduğu dönem olan dördüncü haftadan sonra serolojik testler tercih edilmelidir (155).

4.10.2.3. Kültür

C. burnetii standart besiyerlerinde üremez. Bu mikroorganizma, örneklerin (kan, BOS, kalp kapakları, karaciğer biyopsi ve gebelik ürünleri) hücre kültürlerine (maymun böbrek hücresi, Vero hücreleri) veya embriyonlu yumurtaya veya laboratuvar hayvanlarına (fare, domuz) inokule edilmesiyle izole edilebilir (157,158). Günümüzde hücre kültürü, deney hayvanlarına inokülasyonun yerini almıştır. Virüs kültürü için kullanılan bir ticari sistem olan "shell vial" tekniği uygulanarak kan, kemik iliği, deri biyopsisi, kemik, arteriyel protez ve kalp kapakçık doku örneklerinden *C. burnetii* izole edilmiştir (Resim 2). İnsan embriyonik akciğer fibroblastlarının yer aldığı "shell vial" tekniği ile tedavi almamış akut olguların %17'inde, kronik Q ateşi olgularının ise %53'ünde kan örneklerinden bakteri izole edilmiştir. Bu tekniğin, antibiyotik duyarlılık ve suş identifikasyon çalışmaları için de uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir (5,159)



Resim-2: *C. burnetii* izolatlarının “shell vial” hücre kültürü sistemi ile direkt immüno floresan antikor yöntemi kullanılarak tanımlanması. *C. burnetii* izolatları kısa basiller olarak görünür (119).

4.10.2.4. Seroloji

Q ateşinin tanısında, etkenin yüksek enfeksiyözitesi ve izolasyon tekniklerinin pahalı, zaman alıcı ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle daha çok serolojik testler tercih edilir (16,160). Mikroaglutinasyon (MA), kompleman birleşme (KBT), indirekt immüno floresan (IFA), ELISA, radioimmunoassay (RIA), dot immunoblot, western immunoblot ve indirekt hemoliz test gibi serolojik yöntemlerle *C. burnetii*'ye karşı oluşan özgül antikorlar saptanabilmektedir. Günümüzde Q ateşinin serolojik tanısında ELISA, IFA ve KBT en sık kullanılan yöntemlerdir (2,5,12,16,119). *C. burnetii* antijenik faz varyasyonu göstermektedir. Bu durum hastalığın hangi dönemde olduğunu belirlemede faydalıdır. *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikor yanıtı Şekil 4'te şematize edilmiştir. Akut dönemde faz II antikorları hakimdir. Faz II IgM antikorları hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra ortaya çıkar, 4-8 haftada en

üst düzeye ulaşır, sonra düşmeye başlar ve sıklıkla dördüncü aydan sonra kaybolur. Bazen 12 aya kadar uzayabilir. Faz II IgM antikorundan sonra faz I IgM antikorı oluşur. Daha sonra faz II IgG antikorları (hastalığın başlangıcından 15-20 gün sonra) ortaya çıkar ve yıllarca, hatta ömür boyu pozitif kalabilir. En son da faz I IgG antikorları ortaya çıkar. Antikorlar semptomların ortaya çıkmasını takiben üçüncü haftada %90 oranında saptanabilmektedir. Konvelesan döneme geçişle birlikte faz I antikorların düzeylerinde hızlı bir düşüş görülür. Kronik Q ateşinde ise hem faz I hem de faz II antijenlere karşı antikor yanıtı (IgG ve IgA) gelişir ancak faz I antikor düzeyleri daha yüksektir. Akut Q ateşi genellikle bağışıklık sistemi sağlam bireylerde iyileşmeyle sonuçlanırken, bağışıklık yetmezliği olanlarda antikor yanıtına rağmen bakterinin çoğalması engellenemez ve enfeksiyon kronikleşir (5,16,25,29,125,161).

almaktadır (136). Tavuk yumurta antijenleri ile çapraz reaksiyon sonucu yanlış pozitiflikler olabilir. Sonuçların yorumlanabilmesi için akut ve konvelasan faz serumlarına ihtiyaç vardır. Serokonversiyon, IFA ve ELISA yöntemlerinden daha geç saptanır (yaklaşık bir hafta) (70,164). Kronik Q ateşi olgularında bazen prezon fenomeni nedeniyle yüksek antikor titrelerine bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (165). Bu yöntemin dezavantajları, deneyimli personele gerek göstermesi, değerlendirmenin subjektif olması, laboratuvarlar arası standardizasyonunun sağlanamaması, geniş çaplı seroprevalans araştırmaları için uygun olmaması ve otomatize edilememesidir (2,5,12,13,119,160).

4.10.2.4.2. ELISA

ELISA plakaları saflaştırılmış *C. burnetii* antijeni ile kaplanmıştır. Bu yöntem ile faz I ve faz II antijenlerine karşı gelişen antikorlar saptanabilir. KBT'ne göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir (166). IFA' ya göre daha duyarlı bir test olmasına rağmen özgüllüğü daha düşüktür. Ancak yüksek duyarlılığı, otomatize edilebilme potansiyeli ve seroepidemiolojik çalışmalarda çok sayıda örneğe kolaylıkla uygulanabilmesi yönünden avantajlı bir tarama yöntemidir (167,168). IFA ile KB testinde sonuçların yorumlanmasında problem yaratan hemolitik ve antikomplementer aktiviteden etkilenmez (13,36,162,163). ELISA testinin, özellikle IgM için özgüllüğü daha düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle ELISA yöntemi ile IgM pozitif bulunan örneklerin, IFA ile doğrulanması önerilmektedir (5,63,119,160,162,163).

4.10.2.4.3. İndirekt İmmunofloresan Testi

İndirekt immunofloresan (IFA) testi, Q ateşi tanısında referans yöntemdir (161). IFA yöntemi hızlı bir yöntem olup test için çok az miktarda antijen yeterli olmaktadır. Antijen olarak *C. burnetii* "Nine Mile" suşu (ATCC VR 616) kullanılır. Faz II antijen, hücre kültüründe büyüyen *C. burnetii*'den elde edilirken, faz I antijeni ise infekte farenin dalağından elde edilir. IFA yöntemi, faz I ve faz II antijenlerine karşı oluşmuş IgM, IgG, IgA antikorlarının saptanmasında kullanılır. Aşılamadan sonra antikor yanıtı ölçmek için kullanılabilir. IgM ve IgA titreleri belirlenmeden önce IgG tipi antikorları uzaklaştırmak için, serumlar Romatoid faktör (RF) absorbanı ile muamele edilmelidir. IFA'nın dezavantajları,

deneyimli personele gerek göstermesi, değerlendirmenin subjektif olması, laboratuvarlar arası standardizasyonunun sağlanamaması, geniş çaplı seroprevalans araştırmaları için uygun olmaması ve otomatize edilememesidir (2,5,12,13,119,160). IFA ile 2-4 hafta (en az 10-20 gün) ara ile alınan çift serum örneğinde negatiften pozitifte değişen serokonversiyon veya faz II IgG antikor titresinin dört kat artışı akut Q ateşi tanısını koydurmaktadır. Akut enfekte hastada en sınırlayıcı faktör, geç serokonversiyondur. Serokonversiyonun gösterilmesi zaman alıcı olduğu için tanıda gecikmeye neden olduğu gibi, genellikle hastalardan tek bir serum rneği alınabilmektedir (5,12,16,119,162,163). Serokonversiyonun görülmesi veya antikor titresinde dört katlık artış Q ateşi tanısında önemli olmakla birlikte yukarıda sözü edilen kısıtlılıklar nedeniyle, tek serum rneği ile tanının konulması nadir değildir. Tek serum örneğinde faz II IgG $\geq 1:200$ ve faz I IgM $\geq 1:50$ olması akut Q ateşini gösterirken, faz I IgG $\geq 1:800$ olması kronik Q ateşini tanımlar. IFA yöntemi ile Q ateşi tanısını koymak için, tek serum örneğinde kullanılan tanısal titreler Tablo 2’de sunulmuştur (2,63) Tablo 3 ve 4’ de Q ateşi tanısında antikor “cut off” titrelerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir (63).

Tablo 2: IFA yöntemi ile Q ateşi tanısını koymak için, tek serum örneğinde kullanılan tanısal titreler (2,16,36,63,110,119,160)

Evre	Faz I IgG	Faz I IgM	Faz I IgA	Faz II IgG	Faz II IgM	Faz II IgA
Akut Q ateşi (%100 olasılıkla)	Pozitif olabilir, ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	Pozitif olabilir, ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	Pozitif veya negatif, ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	$\geq 1:200$	$\geq 1:50$	Pozitif veya negatif
Kronik Q ateşi (%98 olasılıkla)	$\geq 1:800$	Pozitif veya negatif	$\geq 1:100^*$	Pozitif, ancak faz I antikorlar ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif veya negatif, fakat genellikle faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif, ancak faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede
Kronik Q ateşi (%100 olasılıkla)	$\geq 1:1600$	Pozitif veya negatif	$\geq 1:100^*$	Pozitif, ancak faz I antikorlar ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif veya negatif, fakat genellikle faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif, ancak faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede
Aktif Q ateşi yok	-	-	-	≤ 100	-	-
Geçirilmiş enfeksiyon	Pozitif veya negatif	-	-	Pozitif	-	-

* Kronik Q ateşi tanısında IgA titresinin tanısal değeri tartışmalıdır. Serolojik takipte kullanılmaktadır.

Tablo 3: Q ateşi tanısında *C. burnetii* faz II antikorunun “cut off “ titrelerinin sonuçları (63)

Faz II “cut off” titreleri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
IgG ³ 100	86.0	92.9	59.0	96.6
IgG ³ 200	81.9	96.1	70.8	95.8
IgM ³ 50	67.2	98.8	88.3	95.7
IgG ³ 100 ve IgM ³ 50	61.5	99.7	96.2	94.7
IgG ³ 200 ve IgM ³ 50	58.4	100.0	100.0	94.0

IgG $\geq$ 100 (düşük “cut off” değeri) “cut off” titresinde negatif prediktif değer (NPV) yüksektir (%96.6), özgüllük ise %92.9’dur. Buna göre bu titrenin altında tanı yüksek olasılıkla red edilebilir. Aksine yüksek “cut off” titresinde (faz II IgG $\geq$ 200 ve IgM $\geq$ 50) pozitif prediktif değer (PPV) artmakta ve tanı yüksek olasılıkla konabilmektedir. Bu bilgiler ışığında, yüksek titrede pozitiflik (faz II IgG $\geq$ 200 ve IgM $\geq$ 50) saptanan hastalarda klinik bulgular varlığında, ikinci bir seruma ihtiyaç olmadan akut Q ateşi tanısı konabilir. Bu iki titre arasında kalan durumlar gri zon olup tanıyı doğrulamak için en az iki hafta ara ile ikinci seruma ihtiyaç vardır (63).

Tablo 4: Kronik Q ateşi tanısında *C. burnetii* faz I ve faz II antikorlarının “cut off” titrelerinin sonuçları (63)

“Cut off” titreleri	Faz	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
IgG ³ 800	I	100.0	99.6	98.1	100.0
	II	100.0	93.4	53.5	100.0
IgG ³ 1.600	I	80.4	99.8	100.0	99.6
	II	88.5	96.4	71.4	99.9

Q ateşi endokarditi tanısı modifiye Duke kriterleri ve faz I IgG titresinin 1:800 ve üzerinde olması ile konur. Faz I IgG titrelerindeki artışı tespit etmek için her üç ayda bir IFA tekrarlanabilir. Erken dönemde serolojik testlerin duyarlılığı düşük olduğu için (%18) tanıda PZT ve transözofageal ekokardiyografi yapılabilir (2,124,169).

4.10.2.4.4. Mikroaglutinasyon Testi

Mikroaglutinasyon testi (MAT) *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorları (faz I ve faz II) erken dönemde saptayabilen, basit, duyarlılığı yüksek, hayvanlarda ve insanlarda kolayca uygulanabilen bir testtir (170). MAT'ın, duyarlılığı ve özgüllüğü KBT'ye göre daha yüksek olup duyarlılığı ELISA ve IFA'ya göre daha düşüktür (171). Aglutininler, olguların yarısında ilk haftada saptanabilmesine rağmen, genellikle 2-4 haftada saptanabilmektedir. İmmunofloresan testleriyle karşılaştırıldığında, aglutinasyon testlerinde fazla miktarda antijen kullanılması en önemli dezavantajıdır (170,172).

4.10.2.4.5. Western-Blot

Western Blot yöntemi (WB), Q ateşi tanısında duyarlı ve özgül bir yöntemdir. Fakat zaman alıcı bir yöntem olup, tarama testi olarak uygun değildir (173).

4.10.2.4.6. Dot-immunoblotting

ELISA ve immunofloresan yöntemleri kadar duyarlı ve özgül bir yöntemdir. KBT' ye göre daha duyarlıdır. Tarama testi olarak kullanılabilir (167).

4.11. Q Ateşinde Antikorların Seyri

C. burnetii' nin fagolizozom içerisinde kalarak immün yanıtı saklanması sonucu yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Ayrıca *C. burnetii*, *Legionella spp.* ve *Bartonella spp.* ile çapraz reaksiyon verebilir. Bu durumda faz I ve faz II antikorların varlığı ile ayırıcı tanı yapılabilir (174–178).

Akut Q ateşinde, hastalığın başlangıcından itibaren 4-8 haftada immunofloresan testlerin titrelerindeki artış maksimum düzeye çıkar. Daha sonra 12. aya kadar yavaş yavaş titrelerde düşüş görülür (70). ELISA yöntemi, spesifik antikorları, akut ataktan sonra beş yıldan uzun süre saptayabilmektedir (179). Tedavi ile faz I IgG titresi 1:200' ün altına inmelidir. (110). Tedaviye rağmen anti-faz I antikorlarının yüksek düzeyde devam etmesi veya yeniden yükselmesi kronik Q ateşini akla getirmelidir. Kalp kapak ve vasküler anormallikleri olan, immunsupresif ve hamilelerde daha önce akut Q ateşi öyküsü veya sebebi açıklanamayan uzamış ateşi varsa *C. burnetii* serolojisi tekrar edilmelidir. Böyle durumlarda altı boyunca ayda bir kez immunofloresan test yapılmalıdır. Kronik Q ateşi açısından tedavi edilen hastaların takibi de serolojik olarak yapılmalıdır. Tedavi boyunca, ilk altı ay ayda bir

kez, daha sonra üç ayda bir test tekrarı yapılmalıdır. Antikor düzeyleri çok yavaş azalmaktadır. İlk önce IgM, daha sonra IgA antikorları kaybolurken, IgG antikorları yıllarca pozitif kalabilir (180,181).

4.12. Tedavi ve Prognoz

Akut Q ateşi genellikle hafif seyirli olup iki hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Fakat komplikasyon ve kronik enfeksiyon gelişimini önlemek için tedavi uygulanmalıdır. Antibiyotik tedavisi, akut Q ateşinin özellikle ilk üç gününde başlanırsa daha etkilidir. Bu nedenle, akut olgu şüphesinde serolojik tanı beklenilmeden tedaviye başlanması önerilmektedir (180,182). *C. burnetii* tedavisinde ilk seçilecek ilaç doksisisiklin veya tetrasiklidir. Doksisisiklin 12 saat arayla günde 100 mg 14 gün boyunca, tetrasiklin ise günde dört kere 500 mg olarak 14 gün boyunca kullanılmalıdır. Kloramfenikol, kinolonlar (siprofloksasin ve pefloksasin), kotrimaksazol, rifampin ve makrolidlerin de Q ateşi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (183). Antibiyotik tedavisi hastalığın şiddetini ve süresini %50 oranında azaltmaktadır. Ağır olgularda doksisisiklin ve kinolonlar intravenöz yol ile uygulanmalıdır. Tedavi süresi iki ya da üç hafta olmalıdır (112,180).

Q ateşi endokarditi, kronik Q ateşinin en sık ve en ağır klinik tablosu olup ölüm oranı % 65' in üzerindedir. *C. burnetii*, in-vitro olarak beta-laktam bileşiklere ve aminoglikozidlere dirençlidir. Kronik olgularda doksisisiklin ile birlikte kinolon, kotrimaksazol veya rifampisin kombinasyonlarının en az üç yıl veya antikor titrelerinin sınır değere düşüne kadar uygulanması önerilmektedir (66,125,127,180,182). Antimalaryal bir ilaç olan klorokin, fagolizozomlardaki pH'yı arttırarak tetrasiklin ve doksisisiklinin bakterisidal aktivitesini arttırmaktadır. Endokarditte, doksisisiklin ve hidroksiklorokin 1.5-3 yıl süreyle kullanılması önerilmektedir (127–129). Antikor düzeyleri tedavi sırasında her altı, tedavi sonrasında ise her üç ayda bir kontrol edilmelidir Tedavinin faz I IgG antikor titrelerinin IgG <1:800 ve IgA<1:50 düzeylerine düşene kadar uygulanması önerilmiştir. Kronik endokarditte antibiyotik tedavisinin yanında, kapak replasmanı da sıklıkla gereklidir (2,182).

Gebelik sırasında Q ateşi geliştiğinde, kotrimaksazol en uygun ve etkili ajan olarak kabul edilmektedir. Gebelik esnasında geçirilen Q ateşinde, doğuma kadar kotrimaksazol uygulamasının abortus ve neonatal ölüm gibi komplikasyonların sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. Tedavinin hastalığın kronikleşmesini azaltmasına rağmen, tümüyle engelleyemediği bildirilmiştir (139,182). Tedaviden sonraki gebeliklerde, relaps gelişiminin

saptanması amacıyla en az iki yıl süre ile serolojik izlem gereklidir. Gebelikte geçirilen ve kronikleşen olgularda, doğumdan sonra bir yıl süreyle hidroksiklorokin ve doksisisiklin kullanımının *C. burnetii*'yi elimine ettiği ve sonraki hamilelik dönemleri için koruyucu olduğu gösterilmiştir (2,136,139,140,142). Sekiz yaş altı çocuklarda da seçilecek antibiyotik kotrimoksazoldür (184).

4.13. Korunma ve Kontrol

İnsandaki enfeksiyon, kontamine hayvan ürünleriyle temas veya kontamine partiküllerin aerosolü ile ilişkilidir. Gebelik ürünlerinin atık kontrolünün uygun yapılması, pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin tüketiminin önlenmesi, risk gruplarına yönelik aşılama gibi önlemler en önemlileridir (2,12,13,16,28,29,36).

Q ateşi aşıları ölü aşılardır ve saflaştırılmış LPS-protein kompleks antijenlerini içeren *C. burnetii* faz I'e ait tüm hücre yapılarını içermektedir (2,12,25). Aşının, Q ateşinin endemik olduğu bölgelerde mesleki olarak yüksek risk taşıyanlara veya biyoterörizm tehdidi altında olan topluma veya askeri gruplara uygulanması önerilmektedir. Ayrıca kronik enfeksiyon gelişme riski yüksek olan kalp kapak hastalığı, vasküler anevrizma veya protezli ve immün yetmezliği olan hastalara da aşı uygulanabilmektedir (13,25,36). Aşıdan 15 gün sonra bağışıklık gelişmektedir (185). Aşının etkinliği %83-100 arasında değişmektedir (186). Aşının beş yıl süreyle etkinliğinin %95'ten fazla olduğu belirtilmektedir (43).

Biyolojik saldırı sonucunda temaslılara ve akut Q ateşi için risk grubunda yer alanlara temasdan sonraki 8-12. günlerde başlanmak üzere 5-7 gün süreyle doksisisiklinle kemoproflaksi önerilmektedir. İnsandan insana bulaşma nadiren görüldüğü için, standart koruyucu önlemlerin alınması yeterlidir. Enfekte bireylerle temas sonrası kemoproflaksi gerekli değildir (13,36).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Seroloji Laboratuvarı'na gönderilen serum örneklerinden çalışılan ve *Brucella*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* enfeksiyonları açısından negatif saptanan hastaların dosya bilgilerine ulaşarak, Q ateşi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bilgileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu amaçla, Ocak 2013 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında seroloji laboratuvarına serum örnekleri gönderilen hastalar arasından, aranan kriterlere uygun 84 hasta seçildi.

5.2. *Coxiella burnetti* ELISA ve IFA Yöntemleri

C. burnetti faz II antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorları ELISA kitleri (Vircell, İspanya) kullanılarak araştırıldı. ELISA ile pozitif ve kuşkulu saptanan örnekler, IFA testi ile değerlendirildi. *C. burnetii* faz I ve faz II antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının varlığı, hazır ticari IFA testi (Vircell, İspanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlendi.

C. burnetii I+II IFA IgM (Vircell, İspanya) kitinin negatif “cut off” titre seçimi 1/24 iken *C. burnetii* I+II IFA IgG (Vircell, İspanya) kitinin ise 1/64'dür. Negatif “cut off” titresinin seçimi, antijenin saflığına, kaynağına ve incelenen popülasyonun antijen stimülasyon alt yapısına göre değişmektedir (63). Pek çok çalışmada farklı titrasyonlar kullanılmıştır. CDC'nin tanı kriterleri de bu titrasyonlarla uyumludur. Bu nedenle IFA IgM testi için üretici firmanın önerilerine göre 1/24, 1/48, 1/96 dilüsyonları ile birlikte diğer çalışmalarda da olduğu gibi 1/50 ve 1/100 titrasyonları da çalışıldı. IFA IgG testi için kitin önerdiği 1/64, 1/128, 1/256 dilüsyonları yanı sıra 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 titrasyonları da çalışıldı (2,5,16,36,63,119,160,183).

5.2.1. *Coxiella burnetii* ELISA IgM Testi

Bu yöntemde, antijen olarak *C. burnetii* “Nine Mile” suşu (ATCC VR 616) faz II antijeni kullanılmaktadır.

Test, üretici firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki basamaklar izlenilerek çalışıldı:

1. Bütün reaktifler kullanılmadan önce 1 saat oda ısısında bekletildi.
2. Tüm bileşenler kullanılmadan önce çalkalandı.
3. Plâğın ilk dört kuyucuğu kontroller için kullanıldı. Birinci kuyucuğa 5 µl pozitif kontrol, ikinciye 5 µl negatif kontrol, üçüncü ve dördüncüye 5'er µl “cut off” kontrol konuldu ve üzerlerine 100 µl serum dilüsyon solüsyonu ilave edildi.
4. İlk dört kuyucuk dışındaki tüm kuyucuklara, IgM ölçümlerinde romatoid faktöre bağlı yalancı pozitiflikleri önlemek için IgG sorbent ilave edildi. Bunun için ayrı bir plakta 50 µl IgG sorbent, 10 µl serum ve 150 µl serum dilüsyon solüsyonu pipetör yardımıyla karıştırıldı ve homojen bir karışım elde edildi. Bu karışımdan 105 µl alınarak ELISA plâğına aktarıldı.
5. Plâğın üzeri kapatıldıktan sonra 2 dakika çalkalandı.
6. Plâğın üzeri kapatılarak 37 °C’de 45 dakika inkübe edildi.
7. Tüm kuyucuklardaki sıvı çekildi. Bir seferde bir kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu konarak 5 kez yıkandı.
8. Her kuyucuğa 100 µl IgM konjugatı eklendi ve plâğın üzeri kapatılarak 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
9. Tüm kuyucuklardaki sıvı çekildi. Bir seferde bir kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu konarak 5 kez yıkandı.
10. Her kuyucuğa tetrametilbenzidin substrat solüsyonundan (TMB) 100 µl eklendi ve plak 20 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi.

11. Son aşamada her kuyucuğa 50 µl “stop” solüsyonu eklendi ve hemen spektrofotometrede 450/620 nm’de absorbans değerlendirildi.
12. Testin geçerliliği kontrol edildi. “Cut off” kontrol optik dansite değeri ortalaması hesaplandı.
13. Her hasta için, (serum optik dansite / “cut-off” kontrol optik dansite ortalaması) x10 formülü ile antikor indeksi hesaplandı. Sonuç, antikor indeksi <9 bulunduğunda negatif, 9-11 arasında kuşkulu, >11 ise pozitif olarak kabul edildi.

5.2.2. *Coxiella burnetii* ELISA IgG Testi

Bu yöntemde, antijen olarak *C. burnetii* “Nine Mile” suşu (ATCC VR 616) faz II antijeni kullanılmaktadır. Test üretici firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki basamaklar izlenerek çalışıldı:

1. Bütün reaktifler kullanılmadan önce bir saat oda ısısında bekletildi. Tüm bileşenler kullanılmadan önce çalkalandı.
2. Plâğın ilk dört kuyucuğu kontroller için kullanıldı. Birinci kuyucuğa 5 µl pozitif kontrol, ikinciye 5 µl negatif kontrol, üçüncü ve dördüncüye 5’er µl “cut off” kontrol konuldu ve üzerlerine 100 µl serum dilüsyon solüsyonu ilave edildi.
3. Ayrı bir plakta 10 µl serum ve 200 µl serum dilüsyon solüsyonu pipetör yardımıyla karıştırıldı. Bu karışımdan 105 µl alınarak ELISA plâğına aktarıldı.
4. Plâğın üzeri kapatıldıktan sonra iki dakika çalkalandı.
5. Plâğın üzeri kapatılarak 37 °C’de 45 dakika inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuklardaki sıvı çekildi. Bir seferde bir kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu konarak beş kez yıkandı.
7. Her kuyucuğa 100 µl IgG konjugatı eklendi ve 37 °C’ de 30 dakika inkübe edildi.

8. Tüm kuyucuklardaki sıvı çekildi. Bir seferde bir kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu konarak beş kez yıkandı.
9. Her kuyucuğa TMB substrat solüsyonundan 100 µl eklendi ve 20 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi.
10. Son aşamada her kuyucuğa 50 µl “stop” solüsyonu eklendi ve hemen 450/620 nm’de okutularak absorbans değerlendirildi.
11. Testin geçerliliği kontrol edildi. “Cut off” kontrol optik dansite değeri ortalaması hesaplandı.
12. Her hasta için (serum optik dansite / “cut-off” kontrol optik dansite ortalaması) x10 formülü ile antikor indeksi hesaplandı. Sonuç, antikor indeksi <9 bulunduğunda negatif, 9-11 arasında kuşku, >11 ise pozitif olarak kabul edildi.

5.2.3. *Coxiella burnetii* I+II IFA IgG/IgM Testi

5.2.3.1. *Coxiella burnetii* I+II IFA IgM Testi

Bu yöntemde, antijen olarak *C. burnetii* “Nine Mile” suşu (ATCC VR 616) kullanılmaktadır. Lam üzerinde faz I antijenleri kuyucuğun sol tarafına, faz II antijenleri kuyucuğun sağ tarafına yerleştirilmiştir. Test üretici firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki basamaklar izlenerek çalışıldı:

1. Kullanılacak tüm reaktifler 1 saat oda ısısında bekletildi.
2. Numaralandırılan temiz tüplere 25 µl “phosphate buffered saline” (PBS) ve 25 µl serum eklenerek 1/2 serum dilüsyonu hazırlandı. Kontroller seyreltilmedi.
3. Seyreltilmiş serumlardan 10 µl alınarak üzerine 50 µl anti-human IgG sorbent eklendi. Böylece 1/12 serum dilüsyonu hazırlanmış oldu. Kontrollere sorbent eklenmedi.

4. Elde edilen 1/12 serum dilüsyonundan 25 µl alındı ve 25 µl PBS ile karıştırılarak 1/24 serum dilüsyonu elde edildi. Bu şekilde seri dilüsyonlarla 1/48 ve 1/96 serum dilüsyonları hazırlandı.
5. Ayrıca 1/50 ve 1/100 serum dilüsyonları da hazırlandı. Bunun için, 1/2 serum dilüsyonundan 10 µl alınarak 240 µl IgG sorbent ile muamele edildi ve 1/50 serum dilüsyonu elde edilmiş oldu. 1/50 serum dilüsyonundan 25 µl alınarak 25 µl PBS ile karıştırıldı ve 1/100 serum dilüsyonu elde edilmiş oldu.
6. Hazırlanan dilüsyonlardan 5 µl alınarak faz I ve faz II kuyucuklarına konuldu. Pozitif ve negatif kontroller de kuyucuklara konuldu.
7. Lamlar nemli ortamda 37 °C’de 90 dakika bekletildi.
8. Lamlar PBS ile yıkanarak 10 dakika PBS içinde bekletildi ve distile suyun içine daldırılarak yıkandı.
9. Kurutulan lamlardaki her kuyucuğa, 5 µl anti-insan IgM FITC konjugat solüsyonu (anti-human IgG floresan izotiyosiyonat) eklendi.
10. Lamlar nemli ortamda 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
11. Lamlar PBS ile yıkanarak 10 dakika PBS içinde bekletildi ve distile suyun içine daldırılarak yıkandı.
12. Lamlar hava ile kurutuldu.
13. Her kuyucuğa küçük bir damla “mounting medium” damlatıldı ve kuyucuklar lamelle dikkatlice kapatıldı.
14. Lamlar hemen floresan mikroskopunda 400x büyütmede değerlendirildi.
15. Elma yeşili kokobasil morfolojisinde floresan görülmesi pozitiflik olarak değerlendirildi.

5.2.3.2. *Coxiella burnetii* I+II IFA IgG Testi

Bu yöntemde, antijen olarak *C. burnetii* “Nine Mile” suşu (ATCC VR 616) kullanılmaktadır. Lam üzerinde faz I antijenleri kuyucuğun sol tarafına, faz II antijenleri kuyucuğun sağ tarafına yerleştirilmiştir. Test üretici firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki basamaklar izlenerek çalışıldı:

1. Tüm reaktifler çalışmaya başlamadan 1 saat önce oda ısısında bekletildi.
2. 10 µl serum 630 µl PBS ile muamele edilerek 1/64 serum dilüsyonu hazırlandı.
3. 1/64 serum dilüsyonundan 50 µl alınarak PBS ile karıştırıldı ve 1/128 serum dilüsyonu elde edildi. 1/128 serum dilüsyonundan 50 µl alınarak 50 µl PBS ile karıştırıldı ve 1/256 serum dilüsyonu elde edilmiş oldu.
4. Ayrıca 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 serum dilüsyonları hazırlandı. Bunun için, 10 µl serum 490 µl PBS ile karıştırılarak 1/50 serum dilüsyonu elde edilmiş oldu. 1/50 serum dilüsyonundan 50 µl alındı ve 50 µl PBS ile muamele edilerek 1/100 serum dilüsyonu elde edildi. Bu şekilde seri dilüsyonlarla 1/800 serum dilüsyonuna kadar ulaşıldı.
5. Hazırlanan dilüsyonlardan 5 µl alınarak faz I ve faz II kuyucuklarına konuldu. Aynı işlem, pozitif ve negatif kontroller için de yapıldı.
6. Lamlar nemli ortamda 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
7. Lamlar, PBS ile yıkanarak 10 dakika PBS içinde bekletildi ve distile suyun içine daldırılarak yıkandı.
8. Kurutulan lamlardaki her kuyucuğa, 5 µl anti-insan IgG FITC konjugat solüsyonu (anti-human IgG floresan izotiyosiyonat) eklendi.
9. Lamlar nemli ortamda 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
10. Lamlar PBS ile yıkanarak 10 dakika PBS içinde bekletildi ve distile suyun içine daldırılarak yıkandı.

12. Lamlar hava ile kurutuldu.
13. Her kuyucuğa küçük bir damla “mounting medium” damlatıldı ve kuyucuklar lamelle dikkatlice kapatıldı.
14. Lamlar hemen floresan mikroskopunda 400x büyütmede değerlendirildi.
15. Elma yeşili kokobasil morfolojisinde floresan görülmesi pozitiflik olarak değerlendirildi.

5.3. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler doğrultusunda SPSS 15.00 programında veri tabanı oluşturuldu ve tanımlayıcı istatistik analiz uygulandı. Verilerin analizinde ki-kare ve “Fisher’s exact” testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

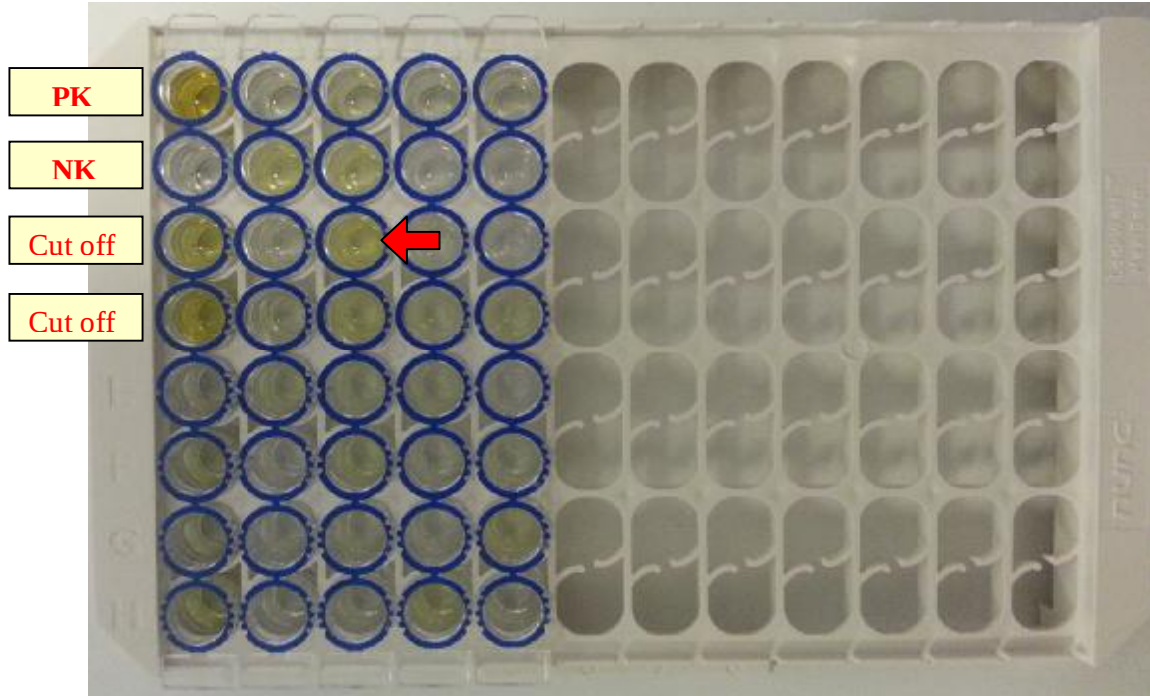
6.1. Hasta Özellikleri

Çalışmada yer alan hastalarda ateş, kırgınlık, kas ve eklem ağrısı, grip benzeri bulgular, öksürük, pnömoni, solunum sıkıntısı, eklem ağrıları, transaminazlarda yükseklik, CRP (C reaktif protein) ve ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı) yüksekliği gibi bulgular bulunmaktaydı.

6.2. ELISA IgM ve IgG Test Sonuçları

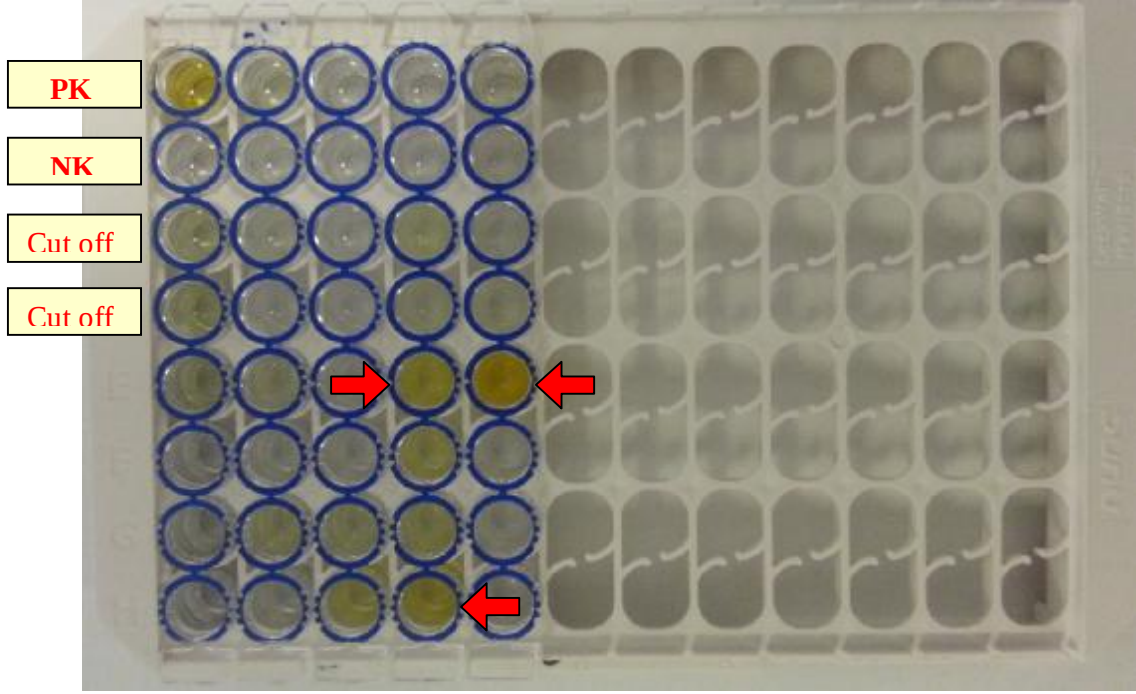
İlk olarak 84 hastanın serumunda *C. burnetii* IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemi ile araştırıldı. *C. burnetii* IgM antikorları, üç hastada (%3.6) pozitif bulundu. Bu hastalardan birinde aynı zamanda *C. burnetii* IgG antikorları da pozitif bulundu. Dokuz hastada (%10.7) *C. burnetii* ELISA IgG testinde pozitiflik, iki hastada ise (%2.4) kuşku sonuç saptandı. ELISA IgM ve IgG testlerinin çalışmamıza ait örnekleri Resim 3 ve 4’de gösterildi.

Resim 3. *C. burnetii* ELISA IgM testi



*Okla işaretli kuyucuklar pozitif hastaları göstermektedir.

Resim 4. *C. burnetii* ELISA IgG testi

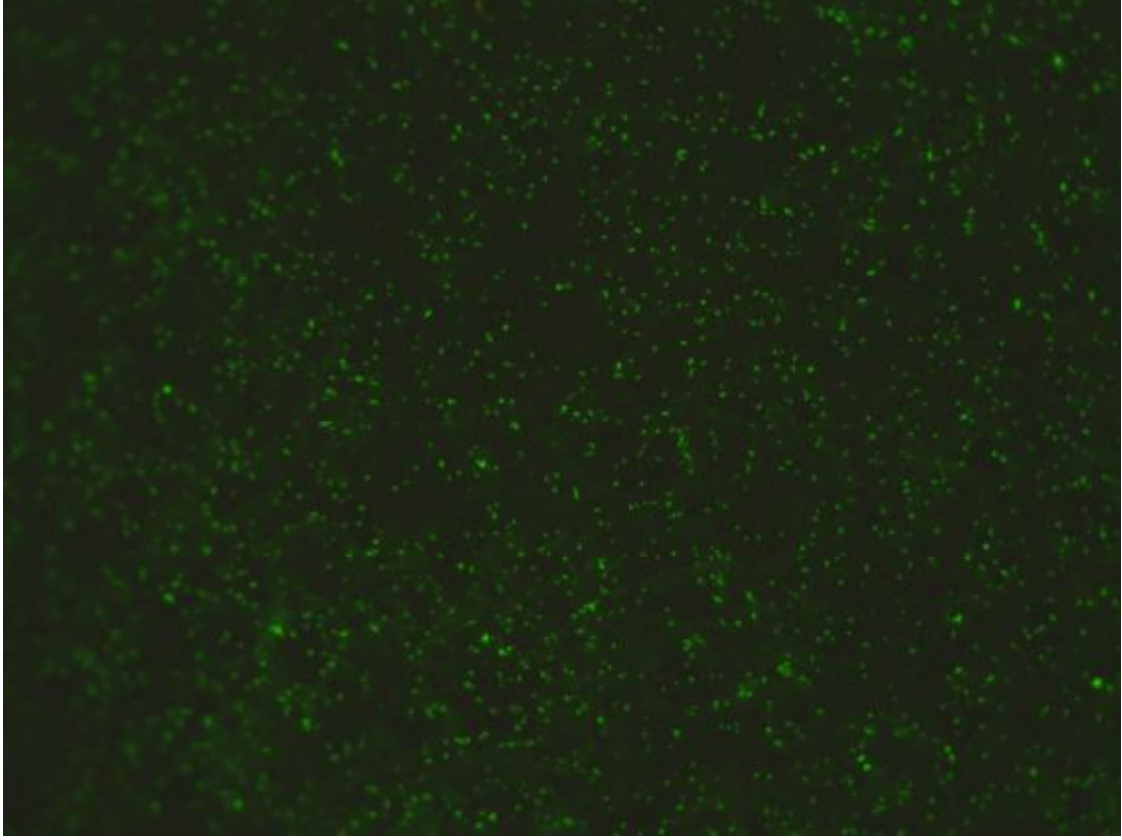


*Okla işaretli kuyucuklar pozitif hastaları göstermektedir.

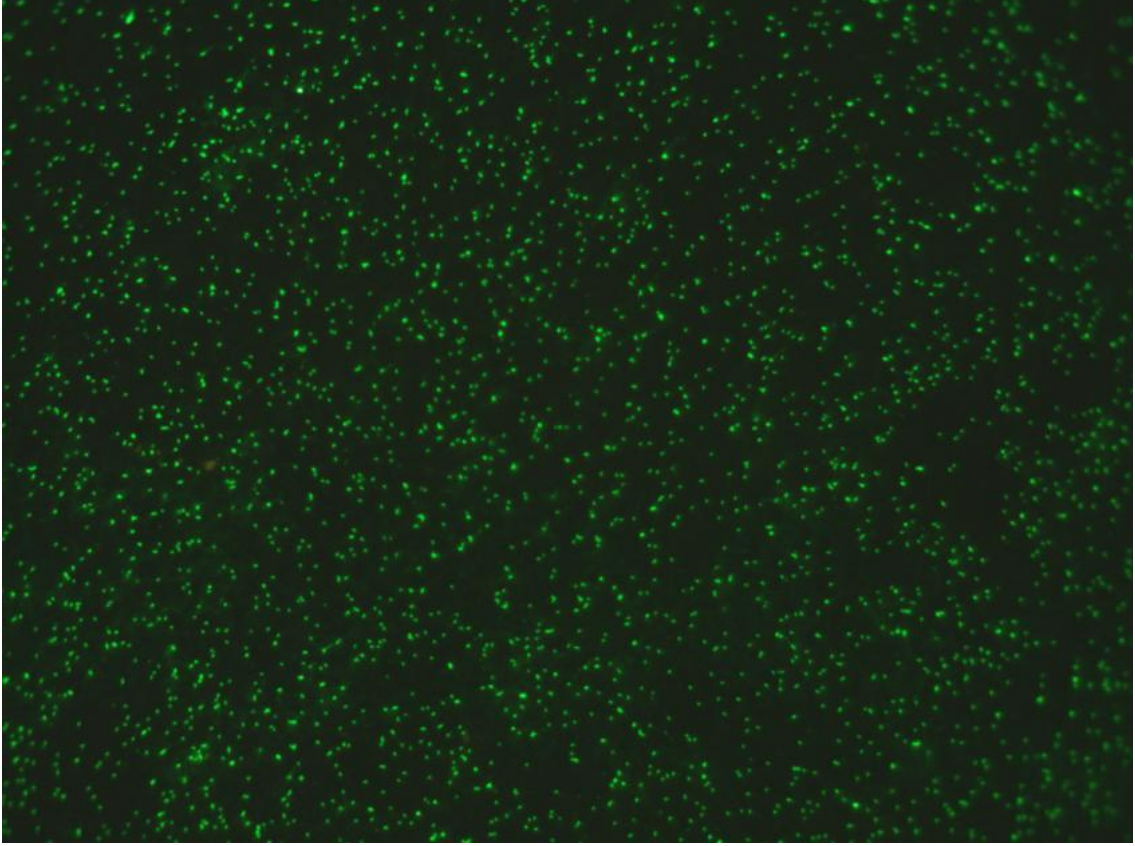
6.3. IFA IgM ve IgG Testi Sonuçları

Pozitif ve kuşkulu olan hastalar, *C. burnetii* I+II IFA IgG/IgM testi ile doğrulamaya alındı. ELISA IgM testi ile pozitif saptanan üç hastada *C. burnetii* I+II IFA IgM testinde de pozitiflik saptandı. ELISA ile IgG antikorü şüpheli olarak saptanan iki hasta *C. burnetii* I+II IFA IgG testi ile doğrulanmadı. Bu nedenle bu iki hastadaki ELISA IgG pozitifliği yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi. ELISA IgG pozitifliği saptanan dokuz hasta *C. burnetii* I+II IFA IgG testi ile de pozitif saptandı. *C. burnetii* faz II IFA IgM ve IgG testi pozitif bulunan hastalara ait örnekler Resim 5 ve 6'da gösterildi.

Resim 5. *C. burnetii* faz II IFA IgM testi (pozitif)



Resim 6. *C. burnetii* faz II IFA IgG testi (pozitif)



ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisinde de IgM tipi antikorların pozitiflik oranları %3.6 olarak bulundu. ELISA yöntemi ile IgG tipi antikorların pozitiflik oranı %10.7 iken iki hastada (%2.4) kuşku sonuç elde edildi. IFA yöntemi ile de IgG pozitifliği % 10.7 olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Toplam 84 hastanın ELISA ve IFA yöntemleri ile elde edilen sonuçları

Yöntem	Pozitif (%)	Kuşku (%)	Negatif (%)	Toplam
ELISA IgM	3 (%3.6)	-	81 (%96.4)	84 (%100.0)
ELISA IgG	9 (%10.7)	2 (%2.4)	73 (%86.9)	
IFA I+II IgM	3 (%3.6)	-	81 (%96.4)	
IFA I+II IgG	9 (%10.7)	-	75 (%89.2)	

Çalışmada 71 hastada *C. burnetii*'ye karşı antikor saptanmadı. Bir hastada sadece *C. burnetii* faz II IgM antikorı saptanırken, iki hastada faz II IgM antikorı ile beraber düşük titrede faz I IgM antikorı da saptandı. Bu hastalardan birinde aynı zamanda faz II IgG antikorı da pozitiflikti.

İki hastada ELISA IgG testinde pozitiflik olmasına karşın doğrulama testinde negatif olduğu görüldü ve bu iki sonuç yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi. ELISA IgG testinde pozitiflik saptanan sekiz hastanın altısında yalnızca IFA faz II IgG testinde pozitiflik saptanırken, iki hastada beraberinde IFA faz I IgG testinde de pozitiflik görüldü (düşük titrede pozitiflik). Bu sekiz hastanın sonuçları geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu olarak değerlendirildi. Seksendört hastanın yapılan serolojik testlerinin sonuçlarının ayrıntıları ve yorumu Tablo 6'da, kitin ve literatürün önerdiği dilüsyonlara göre hasta sonuçları ise Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6: Tüm hastaların serolojik testlerinin sonuçları ve yorumu

Hasta Sayısı (n)	ELISA		IFA				Yorum
	ELISA IgM	ELISA IgG	IFA IgM Faz I	IFA IgM Faz II	IFA IgG Faz I	IFA IgG Faz II	
1	+	-	Daha düşük titrede +	+	D	D	<i>C. burnetii</i> ' ye karşı IgM antikor varlığı
1	+	-	-	+	D	D	<i>C. burnetii</i> ' ye karşı IgM antikor varlığı
1	+	+	Daha düşük titrede +	+	-	+	Akut Q ateşi olabilir
2	-	+	D	D	-	-	Yalancı pozitiflik
6	-	+	D	D	-	+	Geçirilmiş enfeksiyon
2	-	+	D	D	Daha düşük titrede +	+	Geçirilmiş enfeksiyon
71	-	-	D	D	D	D	<i>C. burnetii</i> ' ye karşı antikor yok

D: değerlendirilmedi

Tablo 7: Kitin ve literatürün önerdiği dilüsyonlara göre hastaların IFA testi sonuçları

Grup	Anti-Faz I				Anti-Faz II			
	IgG		IgM		IgG		IgM	
Dilüsyonlar	Kite Göre	Literatüre Göre	Kite Göre	Literatüre Göre	Kite Göre	Literatüre Göre	Kite Göre	Literatüre Göre
Akut Q ateşi (n=1)	-	-	1/48	1/50	1/256	1/800	1/96	1/100
IgM pozitifliği (n=2)	-	-	1/48	1/50	-	-	1/96	1/100
	-	-	-	-	-	-	1/96	1/100
Geçirilmiş enfeksiyon (n=8)	-	-	-	-	1/256	1/200	-	-
	-	-	-	-	1/128	1/200	-	-
	1/64	1/50	-	-	1/256	1/200	-	-
	-	-	-	-	1/128	1/100	-	-
	-	-	-	-	1/256	1/400	-	-
	-	-	-	-	1/64	1/100	-	-
	-	-	-	-	1/64	1/50	-	-
	1/64	1/50	-	-	1/256	1/200	-	-

6.4. IFA Yöntemi ile IgM Pozitif Bulunan Hastaların Özellikleri

Çalışmada, IFA yöntemi ile hem faz I hem de faz II IgM antikorlarında pozitiflik saptanan hastada faz I IgM antikoru 1/50 titrede pozitif sonuç verirken, faz II IgM, 1/100 titrede pozitif idi. Aynı hastada faz I IgG saptanmazken faz II IgG antikoru 1/800 titrede pozitif idi. faz II IgM >1:50 ve faz II IgG >1:200 olan bu hastanın serolojik test sonuçları doğrultusunda akut Q ateşi olabileceği düşünüldü. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları dosyasında özet olarak aşağıdaki gibi yer almaktaydı:

Eşlik eden bir hastalık tanısı olmayan 27 yaşında erkek hasta, acil servise titremeyeyle yükselen ateş, sırt ağrısı, öksürük, balgam, nefes alırken batma hissi ve nefes darlığı ile başvurmuştur. Çekilen Toraks BT’de plevral kalınlaşma, konsolidasyon ve pulmoner emboli saptanmıştır. Antikoagülan tedavi ve ateş yüksekliği için sulbaktam-ampisilin başlanıp, göğüs hastalıkları servisine yatırılan hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Lökositoz, trombositoz ve AST, ALT, CRP ile APTT yükseklikleri saptanmıştır. Aynı zamanda anti-kardiyolipin IgM ve IgG antikorlarında pozitiflik bulunmuştur. Diğer otoantikorlar ve tromboza eğilime neden olan mutasyonlar (Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin mutasyonu) saptanmamıştır. Sulbaktam-ampisilin tedavisinin dördüncü günü olmasına rağmen ateş (38 °C) ve CRP yüksekliği devam eden hastanın tedavisine klaritromisin de eklenmiştir. Klaritromisin eklenmesiyle hastanın ateşinde ve CRP’de düşme gözlenmiştir.

ELISA IgM pozitifliği olup IFA faz I+II IgM testi ile doğrulamaya alınan bir diğer hastada, hem faz I hem de faz II IgM tipi antikorlarda pozitiflik saptandı. Ancak faz I antikorların titresi faz II antikordardan daha düşüktü. Bu hastanın ELISA testi ile IgG antikoru negatif bulunduğu için IFA IgG testine alınmayıp IgG antikoru yönünden negatif olarak değerlendirildi. Bu bulgulara göre hastanın, IgM tipi antikorların oluşup (hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra oluşur), IgG tipi antikorların (hastalığın başlangıcından 15-20 gün sonra oluşur) henüz oluşmadığı erken dönem akut Q ateşi olabileceği düşünüldü. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları dosyasında özet olarak aşağıdaki gibi yer almaktaydı:

Ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, öksürük şikayeti olan üç yaşındaki erkek hastada, tonsillerde hiperemi, servikal LAP ve hepatosplenomegali saptanmıştır. Lökosit, CRP, ESR yüksekliği de olan hastaya seftriakson tedavisi başlanmıştır. Seftriakson tedavisine yanıt alınamayınca amoksisilin-klavulonat ile tedaviye devam edilmiştir. Hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG testleri pozitif bulunmuş

ancak CMV avidite çalışılmamıştır. Antibiyotik tedavisinden sonra döküntüleri olunca tedaviye azitromisin, ibuprofen, deksametazonla devam edilmiş ve tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulguları gerilemesi nedeni ile hasta taburcu edilmiştir.

IFA yöntemi ile IgM antikorı saptanan fakat ELISA ile IgG antikorı saptanmayan diğer hastada, çalışmada yer alan genel hasta özellikleri dışında Q ateşi ile uyumlu başka bir bulguya rastlanmadı.

6.5. Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

1-67 yaşları arasındaki toplam 84 kişiden oluşan çalışma grubunun (yaş ortalaması: $30.00 \pm 21,764$ yıl) 28'i (%33.3) çocuk, 32'si (%38.1) kadın, 24'ü (%28.6) erkek idi. Tüm grubu cinsiyete göre ayırdığımızda 46 kadın (%54.8) ve 38 erkekten (%45.2) oluşmaktaydı. Kadın hastaların yaş ortalaması $36.80 \pm 21,387$ yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise $35.03 \pm 22,460$ yıl idi.

6.6. Sonuçların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

IFA yöntemi ile, *C. burnetii*'ye karşı saptanan antikorların cinsiyete göre dağılımı Tablo 8'de sunulmaktadır. Kadınlarda IgM ve IgG tipi antikorların pozitiflik oranı sırasıyla % 2.2 ve % 8.7 bulunurken, erkeklerde bu değerler sırasıyla % 5.3 ve % 13.2 olarak bulundu. Ancak, *C. burnetii* IFA IgM ve IgG seropozitif ve seronegatif hastalarda cinsiyet ile ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.587$ ve $p=0.725$).

Tablo 8: *C. burnetii* IFA IgM ve IgG sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	<i>C. burnetii</i> IFA IgM			<i>C. burnetii</i> IFA IgG		
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Kadın	1 (2,2)	45 (97,8)	46 (100.0)	4 (8,7)	42 (91,3)	46 (100.0)
Erkek	2 (5,3)	36 (94,7)	38 (100.0)	5 (13,2)	33 (86,8)	38 (100.0)
Toplam	3 (3.6)	81 (96.4)	84 (100.0)	9 (10.7)	75 (89.3)	84 (100.0)

IFA yöntemi ile *C. burnetii*'ye karşı saptanan antikorların çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı Tablo 9'da sunulmaktadır. IFA IgM sonuçları açısından çocuk ve erişkin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1.000$). IFA yöntemi ile IgG antikorlarına çocuk hastalarda rastlanmazken, erişkin hasta grubunda %16.1 oranında pozitiflik görüldü. IFA yöntemiyle *C. burnetii* IgG seropozitiflik ve seronegatifliği açısından, erişkin ve çocuk hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.026$).

Tablo 9: *C. burnetii* IFA IgM ve IgG sonuçlarının çocuk (17 yaş ve altı) ve erişkin (18 yaş ve üstü) hastalara göre dağılımı

	<i>C. burnetii</i> IFA IgM			<i>C. burnetii</i> IFA IgG		
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
17 yaş ve altı	1 (3.6)	27 (96.4)	28 (100.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	28 (100.0)
18 yaş ve üstü	2 (3.6)	54 (96.4)	56 (100.0)	9 (16.1)	47 (83.9)	56 (100.0)
Toplam	3 (3.6)	81 (96.4)	84 (100.0)	9 (10.7)	75 (89.3)	84 (100.0)

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 10'da sunulmaktadır. Tablo 11 ve 12'de ise yaş gruplarına göre IFA IgM ve IgG sonuçları gösterilmektedir. IFA IgM pozitifliği en fazla 21-40 yaş arasında (%14.3) saptanırken, IFA IgG pozitifliği ise en fazla 41-60 yaş arasında (%19.2) saptandı.

Tablo 10: Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

Yaş grupları	Sayı (n)	%
1-20	30	35.7
21-40	14	16.7
41-60	26	31.0
61 ve üzeri	14	16.7
Toplam	84	100.0

Tablo 11: IFA IgM sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	IFA IgM		Toplam (%)
	Pozitif (%)	Negatif (%)	
1-20	1 (%3.3)	29 (%96.7)	30 (%100.0)
21-40	2 (%14.3)	12 (%85.7)	14 (%100.0)
41-60	0 (%0.0)	26 (%100.0)	26 (%100.0)
61 ve üzeri	0 (%0.0)	14 (%100.0)	14 (%100.0)
Toplam	3 (%3.6)	81 (%96.4)	84 (%100.0)

Tablo 12: IFA IgG sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	IFA IgG		Toplam (%)
	Pozitif (%)	Negatif (%)	
1-20	0 (%0.0)	30 (%100.0)	30 (%100.0)
21-40	2 (%14.3)	12 (%85.7)	14 (%100.0)
41-60	5 (%19.2)	21 (%80.8)	26 (%100.0)
61 ve üzeri	2 (%14.3)	12 (%85.7)	14 (%100.0)
Toplam	9 (%10.7)	75 (%89.3)	84 (%100.0)

7. TARTIŞMA

Q ateşi, hayvanları ve insanları etkileyen önemli bir zoonotik enfeksiyondur. Hastalığın insana bulaşmasında en önemli rezervuarlar; koyun, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanlarıdır. Etken, çiğ veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile sindirim sisteminden, deri ve mukozalardan veya kontamine tozların inhalasyonu ile insana bulaşmaktadır. *C. burnetii*'nin insanlara bulaşmasında en önemli yol inhalasyondur (2,187). Oluşan enfeksiyonların yaklaşık %60'ında asemptomatik seyir görülür. Diğerlerinde ise nonspesifik influenza benzeri hastalık, baş ağrısı, terleme, nonproduktif öksürük, kas ağrısı, artralji, atipik pnömoni, hepatit, perikardit, miyokardit, baş ağrısı, menenjit, meningo-ensefalit, periferik nöropati, makulopapüler döküntü gibi tablolar da görülebilir (2,110).

Seroepidemiolojik çalışmalar *C. burnetii* enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olduğunu gösterse de, klinik bulgu ve tanı eksikliği nedeniyle hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir (54,58,188,189). Klinik bulgularının özgül olmaması, tanının konulabilmesi için laboratuvar testlerine ihtiyaç olması, veterinerler ve hekimler arasında hastalığa karşı farkındalık eksikliği gibi pek çok faktör nedeniyle, hastalık yeterince tanınmamaktadır. Hastalık hakkındaki epidemiyolojik bilgiler, yapılan serolojik araştırmalardan ve çeşitli salgınlar sırasında elde edilen verilerden oluşmaktadır. Çalışmalar, genellikle hayvanlar ve hayvancılıkla ilişkisi olan kişilerde ve meslek gruplarında seroprevalans çalışmaları şeklindedir (2) *C. burnetii* enfeksiyonunun prevalansı, farklı coğrafi bölgelerde, farklı mevsimlerde ve farklı popülasyon çalışmalarında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bildirilen prevalans, antikor tespiti için kullanılan yöntem ve pozitif olguları tanımlamak için belirlenen kriterlerine göre değişmektedir (12,190).

Q ateşi'nin tanısı serolojik incelemeyi temel alır ve *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorların saptanması için kullanılan testler KF, IFA, ELISA ve mikroaglutinasyon testleridir. IFA testi basit, güvenilir ve faz I ve faz II antijenleri kullanarak akut ve kronik Q ateşi arasındaki ayrımı sağlar. *C. burnetii* faz değişikliği gösteren bir bakteri olup, akut enfeksiyonda faz II antijenlerine karşı oluşan antikorlar daha yüksek oranda tespit edilirken, kronik enfeksiyonda ise, hem faz I hem de faz II antijenlerine karşı yüksek oranda antikorlar tespit edilir (2,43,53,119). IgM antikor saptanmasında ELISA yönteminin, IFA ve KFT ile karşılaştırıldığı ve IFA' nın referans yöntem olarak kabul edildiği bir çalışmada, ELISA için duyarlılık %99, özgüllük % 88 bulunurken; KFT için duyarlılık %73, özgüllük %90 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre ELISA testinin taramalarda kullanılabileceği ve doğrulama için

IFA testinin kullanılması gerektiği bildirilmektedir (163). Benzer şekilde, *C. burnetii* IgG saptanmasında IFA referans yöntem olarak kabul edildiğinde ELISA testinin duyarlılığı %71, özgüllüğü %96 olup taramalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (191). *C. burnetii* IgG antikorlarını saptama açısından, iki farklı ticari ELISA kitinin karşılaştırıldığı bir çalışmada duyarlılık sırasıyla; %91 ve %73, özgüllük ise %96 ve %94 olarak bulunmuştur (192). Yapılan başka bir çalışmada faz II IgM antikorlarını saptamada IFA yönteminin duyarlılığı %85.7 özgüllüğü %97.6 olarak saptanmıştır (193).

Çalışmamızda tarama testi olarak ELISA yöntemi kullanılmıştır. ELISA’da pozitif ya da kuşkulu bulunan örnekler IFA yöntemi ile doğrulanmıştır. Çalışmamızda kullanılan ELISA testi faz II IgM ve IgG antikorlarını saptarken, IFA yöntemiyle hem faz I, hem de faz II antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının saptanması sayesinde hastalığın akut veya kronik dönemde olduğu değerlendirilebilmektedir. IgA tipi antikorlar, kronik Q ateşinin izleminde kullanıldığı için, kullandığımız IFA kiti IgA tipi antikorları da saptayabilmesine rağmen bu antikorlar araştırılmamıştır.

C. burnetii I+II IFA IgM kitinin negatif “cut off” titre seçimi 1/24 iken *C. burnetii* I+II IFA IgG kitinin ise 1/64’dür. Negatif “cut off” titresinin seçimi, antijenin saflığına, kaynağına ve incelenen popülasyonun antijen stimülasyon alt yapısına göre değişmektedir (63,194). Pek çok çalışmada, çok sayıda hasta gruplarında farklı titrasyonlar kullanılmıştır. CDC’nin tanı kriterleri de, Tablo 2’de yer alan titrasyonlarla uyumludur. (2,5,16,36,63,119,160,183,195). IgG ≥ 100 (düşük “cut off” değeri) “cut off” titresinde negatif prediktif değer (NPV) yüksektir (%96.6), özgüllük ise %92.9’dur. Buna göre bu titrenin altında tanı yüksek olasılıkla reddedilebilir. Aksine yüksek “cut off” titresinde (faz II IgG ≥ 200 ve IgM ≥ 50) pozitif prediktif değer (PPV) artmakta ve tanı yüksek olasılıkla konabilmektedir (Tablo 3 ve 4). Bu bilgiler ışığında, yüksek titrede pozitiflik (faz II IgG ≥ 200 ve IgM ≥ 50) saptanan hastalarda klinik bulgular varlığında, ikinci bir seruma ihtiyaç olmadan aktif Q ateşi tanısı konabilir. Bu iki titre arasında kalan durumlar gri zon olup tanıyı doğrulamak için ikinci seruma ihtiyaç vardır

IFA IgM testi için üretici firmanın önerilerine göre 1/24, 1/48, 1/96 dilüsyonları ile birlikte diğer çalışmalarda da olduğu gibi 1/50 ve 1/100 titrasyonları ve IFA IgG testi için kitin önerdiği 1/64, 1/128, 1/256 dilüsyonları yanı sıra 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 titrasyonları da çalışılmıştır. Farklı kaynaklarda, iki farklı titrasyon setine göre değerlendirme

olması nedeni ile çalışmamızın sonuçlarını her iki titrasyon setine göre değerlendirmek ve literatür ile karşılaştırmak istedik.

Bizim çalışmamızda ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisi ile de IgM ve IgG pozitiflik oranları sırasıyla % 3.6 ve %10.7'dir. ELISA IgG testi ile iki hastada ise yalancı pozitiflik saptanmıştır (Tablo 5). Bu nedenle, ELISA yönteminde yalancı pozitif sonuçların saptanma olasılığı bulunduğu düşünülebilir.

Ülkemizde hastalığın varlığı 1947 yılından beri bilinmesine rağmen Q ateşinin insanlar ve hayvanlar arasında coğrafi dağılımı ve insidansı hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (106). Türkiye'de yapılan çalışmalara göre, *C. burnetii* seropozitiflik oranları %7.1 ile %39.3 arasında değişmektedir (79,89,96). *C. burnetii* prevalansı yıllar, coğrafik bölge, çalışma grubu ve kullanılan serolojik yöntemdeki tanısal kriterler nedeniyle belirgin bir farklılık göstermektedir.

Bu oranlar çalışmaya alınan toplumun özelliklerine göre değişmektedir. Hayvancılıkla uğraşanlar, hayvan ürünleri ile direk teması olanlar, veterinerler, kasaplar ve bazı laboratuvar çalışanları Q ateşi için risk altındadırlar (2). Risk gruplarında seropozitiflik daha yüksektir. Eyigör ve ark. (99), risk gruplarında ELISA ve IFA yöntemlerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, *C. burnetii* faz II IgM pozitifliğini %7.6, faz II IgG pozitifliğini %42.4 oranında rapor etmişlerdir. Özgür ve ark. (84), İstanbul'da veteriner hekimlerde % 26, veteriner teknisyenlerinde %80, mezbaha işçilerinde % 75, veterinerlik öğrencilerinde % 33,3 oranında *C. burnetii* antikor pozitifliği saptamışlardır. Büke ve ark. (97), İzmir'in Ovacık beldesinde risk gruplarında yaptıkları çalışmada 96 kişinin % 25'inde pozitiflik bulmuşlardır. Kılıç ve ark. (101), Hatay ilinde risk gruplarında IFA yöntemiyle yaptığı çalışmada %20.6 oranında *C. burnetii* faz II IgG antikorunu saptamışlardır. Berktaş ve ark. (196), Türkiye'nin doğu bölgelerinde yüksek riskli gruplarda yaptıkları çalışmada *C. burnetii* IgG seropozitiflik oranını %36.6 olarak bildirmişlerdir. Çelebi ve ark. (105), risk gruplarında IFA ile yaptıkları çalışmada %30.7 oranında *C. burnetii* faz I antijenine karşı IgG saptandığını bildirmişlerdir. Yurdumuzda yapılan bu çalışmalar incelendiğinde hepsinin farklı yörelerde ve farklı gruplarda gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu çalışmalar, risk gruplarında yüksek oranda pozitifliklerin olduğunu göstermekte ve enfeksiyonların yayılmasında hayvanlarla temasın oldukça önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Son yıllarda, farklı ülkelerde kan bağışçılarında yapılan çalışmaların sonuçları, *C. burnetii* prevalansının sanılandan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, prevalansın

kentsel yerleşim bölgelerinde kırsal bölgelerde olduğu gibi yüksek olması bakterinin sadece risk grubundakilerle sınırlı enfeksiyon etkeni olmadığını göstermiştir. Ülkemizde Q ateşi seroprevalansına ilişkin yapılan çalışmaların sonuçları birleştirildiğinde, genel popülasyonda hastalığın saptanma oranının %15.2, risk gruplarında %30.1 ve pnömonili olgularda ise %15.3 olduğu belirlenmiştir (Tablo 1) (76–78,81,85,86,89,92–109).

Yukarıdaki veriler ışığında, Q ateşi seropozitifliğinin genel popülasyonda ve pnömonili olgularda da azımsanmayacak kadar yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Leloğlu' nun (94), Doğu Anadolu Bölgesi'nde genel popülasyonda, yaptığı çalışmada % 11.2 oranında pozitiflik saptanmıştır. Özyer ve ark. (78), Çukurova'da kompleman birleşme testi ile sağlıklı kişiler ve pnömoni ön tanılı kişilerde yaptıkları çalışmada sırasıyla % 14.6 ve %35.8 oranında seropozitiflik rapor etmişlerdir. Sayan ve ark. (197), pnömoni ön tanılı hastalarda IFA ile yaptıkları araştırmada IgM antikorlarında %7.5, IgG antikorlarında %30.1 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Berberoğlu ve ark. (89), Antalya, Diyarbakır ve Samsun il merkezlerinde rastgele topladıkları serum örneklerinde IFA ile yaptıkları çalışmada sırasıyla %13.2, %6 ve %1.8 oranında faz II IgG pozitifliği bildirmişlerdir. Kalkan ve ark. (79), IFA yöntemiyle yaptıkları çalışmada, %9.2 oranında *C. burnetii* faz II IgG'ye karşı pozitiflik bildirmişlerdir. Sertpolat ve ark. (96) , İzmir ve çevresinde yaşayan sağlıklı kan donörlerinde yaptıkları çalışmada, IFA yöntemiyle faz II IgG antikorlarını % 39.3 hastada pozitif olarak bildirmişlerdir. Akgün ve ark. (198), Sivas'ta pnömoni ön tanılı 80 hastaların %18.8'inde Q ateşi açısından nested-PZT ile pozitiflik saptamışlardır. Güneş ve ark. (103), Ankara'da pnömoni ön tanılı hastalarda ELISA ile % 9.2 oranında pozitiflik rapor etmişlerdir. Karabay ve ark. (104), Bolu'da 293 sağlıklı insandan topladığı serumlarda IFA yöntemini kullanarak %20.8 oranında seropozitiflik bildirmişlerdir. Kılıç ve ark. (106), Ankara'da kan donörlerinde ELISA ve IFA yöntemleriyle faz II IgM'de % 2.8, IgG'de %32.3 oranında pozitiflik saptamışlardır. Gözalan ve arkadaşları (108), Samsun bölgesinde 407 gönüllü ile yaptıkları çalışmada, Q ateşi seropozitifliğini IFA ile %13.5 olarak bulmuşlar; bunların %4.1'ini akut, %1.2'sini ise kronik Q ateşi olarak tanımlamışlardır. Günal ve ark. (109), Tokat bölgesinde ateş yakınmasıyla başvuran hastalarda, IFA yöntemiyle %36 oranında faz II IgG antikor pozitifliği saptamışlardır. Bazı diğer Akdeniz ülkelerinde sağlıklı insanlarda saptanan anti *C. burnetii* IgG pozitifliği %23-48.6 arasında değişmektedir (58,64,188,189,199,200). Seropozitiflik oranları, incelenen gruba, incelenen sayıya, coğrafi koşullara, hayvanlardaki prevalansa, kullanılan serolojik yöntem ve tanısal titre değerlerine bağlı olarak değişmektedir.

Çalışmamızın daha kısıtlı sayıda hasta ile yapılmasına bağlı olarak, seropozitiflik oranlarımızın diğer çalışmalara göre daha düşük oranda olduğunu düşünmekteyiz. Genel olarak insanlardaki çalışmalarda örnek sayısının az olması, farklı serolojik yöntemlerin kullanılması ve IFA'da kullanılan tanısal titre farklılıkları nedeniyle çalışma sonuçlarını karşılaştırmak oldukça zordur.

Çalışmamızda, IgM ve IgG tipi antikorların pozitiflik oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olsa da, seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8). Benzer olarak Gözalan ve arkadaşları (108) , Günal ve arkadaşları (109) ve Kılıç ve arkadaşları (106) da, erkeklerde daha fazla seropozitiflik saptamalarına karşın, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Genel olarak cinsiyete bağlı bir predispozisyon olmadığı kabul edilmesine karşın, çiftlik ve endüstriyel aktivitelerde erkeklerin daha fazla yer almasına bağlı olarak erkeklerde enfeksiyon daha yüksek oranda görülebilir. Bu durum, incelenen sayıya ve incelenen gruba göre farklılık gösterebilir. Bu nedenle, *C. burnetii* seropozitifliğinin cinsiyetle ilişkili olup olmadığını belirlemek için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekir.

Çalışmamızda IgG antikoruna çocuk hastalarda rastlanmazken, erişkin hasta grubunda %16.1 oranında pozitiflik görülmüştür (Tablo 9). IFA yöntemiyle *C. burnetii* IgG seropozitiflik ve seronegatifliği açısından, erişkin ve çocuk hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. IgM pozitifliği en fazla 21-40 yaş arasında (%14.3) saptanırken, IgG pozitifliği ise en fazla 41-60 yaş arasında (%19.2) saptanmıştır (Tablo 11-12). Bulgularımız yapılan diğer çalışmaların bulgularıyla paralellik göstermektedir. Gözalan ve arkadaşlarının çalışmasında (108), IgG pozitifliği 60 yaş üzerinde, Serpolat ve arkadaşlarının çalışmasında (96), 40 ve üstü yaş grubunda en yüksek oranda saptanmıştır. Bu durumun, 40 yaş üstündekilerin enfeksiyona daha uzun süre maruz kalmaları nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Karabay ve ark. (104), faz II IgG pozitifliğini 18 yaş üstünde %23.8, 18 yaş altında %4.4 oranında saptayarak erişkin ve çocuk hastalarda seropozitiflik açısından bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Cardenosa ve arkadaşlarının çalışmasında (201), en yüksek pozitiflik 44-65 yaş arası hastalarda izlenmektedir. Yaş grupları ile Q ateşi seroprevalansı arasındaki ilişki açısından yabancı literatür bilgileri, seropozitifliğin erişkinlerde çocuklara göre daha fazla olduğu ve 30-60 yaş arası aktif popülasyonda daha yüksek oranda görüldüğü şeklindedir. Yaşla birlikte prevalans

artışının, endüstriyel ve çiftlik aktivitelerde artan temasa bağlı olduğu kabul edilmektedir (2,12,57,58,111,187–189,200,202).

Çalışmamızda, sekiz hastada geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu IgG tipi antikorlara rastlanırken; iki hastada yalnızca IgM tipi antikor ve bir hastada ise IgM ve IgG tipi antikorlar birlikte mevcuttur. Tek serum örneğinde, faz II IgM >1:50 ve faz II IgG >1:200 olan hastanın sonuçları, akut Q ateşi ile uyumludur (Tablo 2). Klinik ve laboratuvar bulguları, bulgular bölümünde verilmiş olan bu hastanın, Q ateşi ile örtüşen verileri literatürde yer alan makale ve olgu sunumları tarafından desteklenmektedir (203–207). Çalışmamızdaki hastada da saptanmış olan antifosfolipid antikorları (Lupus antikoagülanı, anti-kardiyolipin antikor, anti- β 2 glikoprotein I) *C. burnetii* enfeksiyonu sırasında sıklıkla görülmektedir (208). Q ateşi ile birlikte anti-kardiyolipin antikoru % 42-84 ve lupus antikoagülanı %76 oranında rapor edilmektedir (205,209,210). Anti-kardiyolipin IgM antikoru ağırlıklı olarak üretilen antikor olup, IgG'ye de sık rastlanır. Anti- β 2 glikoprotein I prevalansı ile ilgili bilgi yoktur. Akut Q ateşi sırasında görülen antifosfolipid antikorlar hemen hemen tüm olgularda geçicidir. Yapılan çalışmalar, enfeksiyon kaynaklı antifosfolipid antikorlarının varlığının patogenetik mekanizmasında, moleküler taklit olduğunu düşündürmektedir. Patojene ait bazı peptidlerin, anti- β 2 glikoprotein I antikorları için hedef epitop olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak β 2 glikoprotein I antikorlarının antifosfolipid antikor sentezinde kilit rol oynayabileceği düşünülmektedir (209,211). Q ateşi'ne bağlı otoimmün reaksiyon sonucunda bireylerin genetik alt yapılarına bağlı olarak antifosfolipid antikor sendromu gelişebilir. Bu durum gerçek bir otoimmün fenomen olmasına rağmen şimdiye kadar bu olgularda antifosfolipid antikor sendromu rapor edilmemiştir (205). Trombositoz ve antifosfolipid antikorlarına bağlı olarak hastada tromboza eğilim görülmektedir. Pulmoner emboli saptanmış olan hastada 75 gün sonra poliklinik kontrolü sırasında anti-kardiyolipin IgM ve IgG antikorları saptanmamış ve AST, ALT, CRP değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ayrıca hastanın klinik bilgilerinde dikkat çeken bir diğer nokta ise, ateşe betalaktam grubu antibiyotikle değil de makrolid grubu antibiyotikle yanıt alınmasıdır. Bu bilgiler ışığında, hastada akut Q ateşine bağlı olarak antifosfolipid antikorlarının geliştiği ve antikorlarla birlikte trombositozun tromboza eğilimi artırmasına bağlı pulmoner emboli geliştiği düşünülebilir. Q ateşi ile otoimmün antikorların birlikteliği uzun yıllardır bilinmesine rağmen moleküler mekanizması üzerinde yeterince durulmamıştır. Bu konuyu aydınlatacak daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

ELISA IgM pozitifliği olup IFA faz I+II IgM testi ile doğrulamaya alınan bir diğer hastada, hem faz I hem de faz II IgM tipi antikorlarda pozitiflik saptanmıştır. Ancak faz I antikorların titresini faz II antikorlardan daha düşük bulunmuştur. IgG tipi antikorlar ise saptanmamıştır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları, bulgular bölümünde verilmiştir. IFA ile 2-4 hafta (en az 10-20 gün) ara ile alınan çift serum örneğinde negatiften pozitive değişen serokonversiyon veya faz II antikor titresinin dört kat artışı akut Q ateşi tanısını koydurmaktadır (12,16,119). Bu bulgulara göre, söz edilen hasta IgM tipi antikorların oluşup (hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra oluşur), IgG tipi antikorların (hastalığın başlangıcından 15-20 gün sonra oluşur) henüz oluşmadığı erken dönem akut Q ateşi olabilir. Bu nedenle, akut enfeksiyon diyebilmek için 2-4 hafta ara ile ikinci bir serum örneğinde antikor yanıtına tekrar bakılması gereklidir. Akut Q ateşinde özgül olmayan immünolojik yanıt gelişebilir. Hastada hem CMV IgM hem de CMV IgG antikor pozitifliği olup CMV avidite testi çalışılmamıştır. CMV avidite testi ile, bu durumun uzamış IgM pozitifliği nedeniyle mi yoksa reaktivasyon nedeniyle mi olduğu ortaya konabilmektedir. Ayrıca bu durumun, hastada akut Q ateşine bağlı özgül olmayan CMV IgM pozitifliği ile ilişkili olup olmadığı belli değildir. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri, retrospektif bir çalışma olması nedeni ile klinik ve laboratuvar bilgilerine hasta dosyalarından elde edilebildiği kadarıyla ulaşılmıştır. Akut Q ateşi, önemli sayıda hastada özgül olmayan immünolojik yanıtı neden olduğu için, klinik ve serolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (212). Akut Q ateşi'nde farklı enfeksiyöz etkenlere karşı, özgül olmayan immünolojik yanıt gelişebilir. Yapılan bir çalışmada, akut Q ateşi tanısı olan hastaların %8.3'ünde CMV IgM ve %13.8'inde EBV IgM pozitifliği görülmüştür (210). Akut Q ateşindeki güçlü immün yanıtı bağli olarak, literatürde vurgulandığı üzere, hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan hastalıklara karşı serolojik bir yanıt dikkati çekmektedir (208,210,213). Bu nedenle, klinisyen tanı ve tedavide zorluk yaşayabilir. Konunun aydınlatılmasına ve klinisyene yol gösterme adına bu durumun, çok çeşitli hasta gruplarında prospektif çalışmalar ile ortaya konulmasına gereksinim vardır.

Böyle polimorfik bir hastalığın tanısında serolojik tanı esas yol olsa da, Q ateşi olgularının saptanabilmesi için şüpheli klinik bulguları olan hastalarda ve kronik Q ateşi açısından riskli hasta gruplarında klinisyenin *C. burnetii* tanısında kullanılan serolojik testleri istemesi sağlanmalıdır (214). Ayrıca, Q ateşi ile ilgili laboratuvar testlerin çok kısıtlı merkezler tarafından yapıldığı düşünüldüğünde, bu merkezlerin yaygınlaştırılması durumunda hastalığın saptanma oranları artacaktır.

Türkiye’de, bugüne kadar olgu sunumu şeklinde 111 akut Q ateşi olgusu yayınlanmıştır. Bunların sekizi çocuk olup, dördünde pnömoni dördünde ise aseptik menenjit görülmüştür. Geriye kalan 103 erişkin olgunun 71’inde pnömoni, 23’ünde ateşli hastalık, yedisinde hepatit, ikisinde pnömoniye eşlik eden hepatit olduğu görülmüştür (76,80,81,215–228). Q ateşi, olgularda en sık pnömoni ve ateşli hastalık şeklinde seyretmiştir.

C. burnetii, atipik pnömoni etkenleri arasında *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*’ den sonra üçüncü sırada yer almaktadır (53). Ayrıca, endokardite neden olması nedeniyle, kan kültürü negatif infektif endokardit vakalarında tüm hastalarda Q ateşi serolojisinin araştırılması önerilmektedir (229). Q ateşi her yaş grubunda, hemen her yörede görülen önemli bir enfeksiyondur. Ülkemizdeki oranlar da göz önüne alındığında, nedeni bilinmeyen ateş olgularında, bruselloz şüpheli klinik bulguları olanlarda, influenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide, hepatitte ve endokarditli olgularda, Q ateşinin ayırıcı tanıda akılda tutulması ve araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile, klinik ve laboratuvar bilgilerine hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise hasta sayısının az olmasıdır. Benzer çalışmaların özellikle çok merkezli ve yüksek örneklem sayılarıyla yapılması, akut ve kronik Q ateşi enfeksiyonlarının daha yüksek oranlarda saptanmasına ve hastalığın ülkemizdeki gerçek prevalansının belirlenmesine katkıda bulunacaktır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bruselloz ve atipik pnömoni şüpheli hastalarda, *C. burnetii* antikor varlığını ELISA ve IFA yöntemleri ile araştırmak için yaptığımız bu çalışmada;

1) *C. burnetii* IgM ve IgG antikor pozitifliği ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisi ile de sırasıyla % 3.6 ve %10.7 olarak bulundu. ELISA yöntemiyle IgG antikorlarında iki hastada yalancı pozitiflik saptandı.

2) *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, kadınlarda IgM ve IgG tipi antikorların pozitiflik oranı sırasıyla % 2.2 ve % 8.7 bulunurken, erkeklerde bunlar sırasıyla % 5.3 ve % 13.2 olarak bulunmuş olup farklılıklar istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

3) *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorların çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı incelendiğinde, IgM antikorları açısından çocuk ve erişkin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). IgG (%16.1 oranında) antikorları ise sadece erişkinlerde saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

4) *C. burnetii* IgM ve IgG antikorlarına en fazla sırası ile 21-40 yaş arasında (%14.3) ve 41-60 yaş arasında (%19.2) rastlandı.

5) Çalışmamızda, sekiz hastada geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu IgG tipi antikorlar saptanırken, iki hastada yalnızca IgM tipi antikorlar bulundu.

6) Bir hastada akut Q ateşi ile uyumlu klinik ve serolojik bulgular saptandı. Faz II IgM >1:50 ve faz II IgG >1:200 olan bu hastada, transaminazların, CRP ve ESR'nin yüksek seyrettiği, antikardiyolipin antikorlarının eşlik ettiği, pulmoner emboli tablosu bulunmaktadır.

7) Ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, öksürük, tonsillerde hiperemi, servikal LAP, hepatosplenomegali, beyaz küre, CRP, ESR yüksekliği olan bir hastada *C. burnetii* faz II ve

faz I IgM (daha düşük titrede pozitif) antikor pozitifliği saptandı. Hastada beraberinde anti-CMV IgM ve IgG antikorları bulunmaktaydı.

Sonuç olarak, farklı klinik tablolara yol açabilen Q ateşi, ülkemizde hemen her yaş grubu ve yörede görülebilen ve toplumumuzda yüksek oranda saptanan bir enfeksiyon hastalığıdır. Nüfus artışı ve göçler nedeniyle kırsal alanların yapılaşmaya açılması ve kırsal alanlarla kentlerin iç içe geçmesi nedeniyle mikroorganizmayla temas olasılığı artmaktadır. Bu nedenle, genel popülasyonda da sık rastlanılmaktadır. Korunma ve kontrol önlemlerinin uygulanması gerekmektedir.

Hayvanlarla teması olan riskli grupların yanı sıra nedeni bilinmeyen ateş olgularında, bruselloz şüpheli klinik bulguları olanlarda, influenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide, hepatitte ve endokarditli olgularda Q ateşinin araştırılması gerekmektedir. Tanının serolojik yöntemler ile konulması nedeni ile referans merkezler yaygınlaştırılmalı ve bu konuyla ilgili farkındalığın artırılarak tanı yöntemlerinin kullanımının artışı sağlanmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Derrick EH. "Q" fever, new fever entity:clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Medi J of Aust. 1937;2:281–99.
2. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12:518–53.
3. Gimenez DF. Staining Rickettsiae in yolk-sac cultures. Stain technology. 1964;39:135–40.
4. Amano K, Williams JC. Chemical and immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II *Coxiella burnetii*. J Bacteriol. 1984;160:994–1002.
5. Graves RS and Massung RF. *Coxiella*. Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW eds. In Manuel of Clinical Microbiology. 10th ed. ASM press. 2011;p:1027-1034.
6. Marrie T. *Coxiella burnetii*. Q Fever. Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2010; p:2511–9.
7. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, et al. Sexually transmitted Q fever. Clin Infect Dis. 2001;33:399–402.
8. Vodkin MH, Williams JC, Stephenson EH. Genetic heterogeneity among isolates of *Coxiella burnetii*. J Gen Microbiol. 1986;132:455–63.
9. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. 2005;5:219–26.
10. Derrick EH. Q Fever, a New Fever Entity: Clinical Features, Diagnosis and Laboratory Investigation. Rev Infect Dis. 1983;5:790–800.
11. Arda M, Minbay A, Leloğlu N ve ark. Özel Mikrobiyoloji. Medisan Yayın Serisi, No. 26, 1999. p: 286–8.
12. Kováčová E, Kazár J. Q fever still a query and underestimated infectious disease. Acta Virol. 2002;46:193–210.
13. Miller JD, Shaw EI, Thompson HA. *Coxiella burnetii*, Q Fever, and Bioterrorism. Springer Science-Business Media. Springer; 2006;32:181–224.
14. Aydın N, İzgür M. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). İlke-Emek. Aydın N, Paracıkoğlu J, eds. 2006. p: 219–21.
15. Labrenz M, Hirsch P. The genus *Coxiella*. Garrity G, Boone DR, Castenholz RW eds. Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology. Springer-Verlag. 2003.

16. Raoult D, Mege JL. Q fever: Queries Remaining after decades of Research. *Emerging Infections* 5. 1st ed. ASM Press.2001;p:29-56.
17. Drancourt M, Raoult D, Brenner DJ. *Coxiella*. *Bergey's manual of Systematic Bacteriology*. Volume 2, The Gammaproteobacteria 2nd ed. Springer-Verlag. 2005;p:237–42.
18. Willems H, Jäger C, Baljer G. Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol*. 1998;180:3816–22.
19. La Scola B, Lepidi H, Maurin M, Raoult D. A guinea pig model for Q fever endocarditis. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178:278–81.
20. Yu X, Raoult D. Serotyping *Coxiella burnetii* isolates from acute and chronic Q fever patients by using monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;117:15–9.
21. Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathog*. 1993;15:177–85.
22. Thiele D, Willems H. Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in “acute” and “chronic” isolates still valid? *Eur J Epidemiol*. 1994;10:427–34.
23. Beare PA, Samuel JE, Howe D. Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons. *J Bacteriol*. 2006;188:2309–24.
24. McCaul TF, Williams JC. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol*. 1981;147:1063–76.
25. Waag DM. *Coxiella burnetii*: host and bacterial responses to infection. *Vaccine*. 2007;25:7288–95.
26. La Scola B, Raoult D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoeba *Acanthamoeba castellanii*. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:75–9.
27. Hackstadt T. Steric hindrance of antibody binding to surface proteins of *Coxiella burnetii* by phase I lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1988;56:802–7.
28. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet Res*. 2005;36:327–49.
29. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Res Vet Sci*. 2004;77:93–100.
30. Hoover TA, Culp DW, Vodkin MH, Williams JC. Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514, of the *Coxiella burnetii* nine mile strain. *Infect Immun*. 2002;70:6726–33.

31. Izzo AA, Marmion BP. Variation in interferon-gamma responses to *Coxiella burnetii* antigens with lymphocytes from vaccinated or naturally infected subjects. Clin Exp Immunol. 1993;94:507–15.
32. Dellacasagrande J, Ghigo E, Hammami SM, Toman R. $\alpha(v)\beta(3)$ integrin and bacterial lipopolysaccharide are involved in *Coxiella burnetii*-stimulated production of tumor necrosis factor by human monocytes. Infect Immun. 2000;68:5673–8.
33. Denison AM, Massung RF, Thompson HA. Analysis of the O-antigen biosynthesis regions of phase II Isolates of *Coxiella burnetii*. FEMS Microbiol Lett. Wiley Online Library; 2007;267:102–7.
34. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. Microbiol Rev. 1983;47:127–49.
35. Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. Trends Microbiol. 1999;7:149–54.
36. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM. Q fever: a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis. 2003;3:709–21.
37. Ghigo E, Capo C, Tung C-H, Raoult D. *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN-gamma mediates its restoration and bacterial killing. J Immunol. 2002;169:4488–95.
38. Andoh M, Zhang G, Russell L, Kasi ES, et al. T cells are essential for bacterial clearance, and gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and B cells are crucial for disease development in *Coxiella burnetii* infection in mice. Infect Immun. 2007;75:3245–55.
39. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomes of *Coxiella burnetii*-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. Infect Immun. 1992;60:5013–6.
40. Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:1512–4.
41. Voth DE, Heinzen RA. Sustained activation of Akt and Erk1/2 is required for *Coxiella burnetii* antiapoptotic activity. Infect Immun. 2009;77:205–13.
42. Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S. Inhibition of fibroblast apoptosis by *Borrelia afzelii*, *Coxiella burnetii* and *Bartonella henselae*. Pol J Microbiol. 2011;60:269–72.
43. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis and treatment. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. 2008;83:574–9.

44. Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. In: Marrie TJ. eds. Q Fever: The Disease, Vol. 1. CRC Press.1990;p:23-48.
45. Ho T, Htwe K, Yamasaki N, Zhang GQ, et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. Microbiol Immunol. 1995;39:663–71.
46. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. Adv Vet Sci. 1959;5:81–154.
47. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. A dog-related outbreak of Q fever. Clin Infect Dis. 1996;23:753–5.
48. Marrie T, Durant H, Williams J, et al. Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. J Infect Dis. 1988;158:101–8.
49. Webster JP, Lloyd G, Macdonald DW. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. Parasitology. 1995;110:31–5.
50. Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y, Yagami K, et al. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. Vet Rec. 1992;131:490.
51. Wilson DE. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health.
52. Scott GH, Williams JC. Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. Ann N Y Acad Sci. 1990;590:291–6.
53. Scola BL. Current laboratory diagnosis of Q fever. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13:257–62.
54. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. Emerg Infect Dis.2001;7:789–96.
55. Carrieri MP, Tissot-Dupont H, Rey D, Brousse P, et al. Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. Eur J Clin Microbiol. 2002;21:17–21.
56. Cutler SJ, Bouzid M, Cutler RR. Q fever. J Infect. 2007;54:313–8.
57. Domingo P, Muñoz C, Franquet T, Gurguí M, et al. Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area. Clin Infect Dis. 1999;29:874–9.
58. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med. 1992;93:427–34.

59. Greenslade E, Beasley R, Jennings L, Woodward A, et al. *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand? Emerg Infect Dis. 2003;9:138–40.
60. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, Coyle P V, et al. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. Zoonoses and public health. 2008;55:189–94.
61. Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, Soteriades E, et al. Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:576–86.
62. Dupuis G, Péter O, Mottiez MC, Vouilloz M. Seroprevalence of human Q fever in Switzerland. Schweiz Med Wochenschr. 1986;116:494–8.
63. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol. 1994;1:189–96.
64. Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, et al. Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995;89:266–8.
65. Blondeau J, Yates L, Martin R, Marrie T, et al. Q fever in Sokoto, Nigeria. Ann N Y Acad Sci. 1990;590:281–2.
66. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. Arch Intern Med. 1993;153:642–8.
67. Speelman P. The largest Q fever outbreak ever reported Neth. J. Med. 2010;68:380–1.
68. Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Hernandez Almaraz JL, De la Hoz Torres C, et al. An outbreak of Q fever in the Basque country. Can Med Assoc J. 1984;131:48–9.
69. Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. Int J Epidemiol. 1987;16:282–7.
70. Guigno D, Coupland B, Smith EG, Farrell ID, et al. Primary humoral antibody response to *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. J Clin Microbiol. 1992;30:1958–67.
71. Schneider T, Jahn HU, Steinhoff D, Guschoreck HM, et al. A Q fever epidemic in Berlin. The epidemiological and clinical aspects. Dtsch Med Wochenschr. 1993;118:689–95.
72. McQuiston JH, Holman RC, McCall CL, Childs JE, et al. National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978–2004. Am J Trop Med Hyg. 2006;75:36–40.

73. Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, et al. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. Clin Infect Dis. 2009;48:550–7.
74. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. Clin Infect Dis. 2006;43:77–82.
75. Hartzell JD, Peng SW, Wood-Morris RN, Sarmiento DM, et al. Atypical Q fever in US soldiers. Emerg Infect Dis. 2007;13:1247–9.
76. Payzın S. Orta Anadolu’da bir köyde Q humması salgını. Türk İji Tec Biyol. Derg. 1948;8:116.
77. Karakartal G. Ege bölgesinde Q humması serolojik epidemiyolojisi. Ege Üniv Tıp Fak Derg. 1975;14:185 – 190.
78. Özyer M, Mirioğlu M, Köksal F. Çukurova Bölgesinde yaşayan insan ve hayvanlarda Q fever enfeksiyonu insidansının komplement fiksasyon testi ile araştırılması. Pendik Hayv Hast Merk Araşt Enst Derg . 1990;21:28–39.
79. Kalkan A, Kalender H, Özden M, Çetinkaya B. Elazığ’da sağlıklı bireylerde *Coxiella burnetii* antikorlarının indirekt floresan antikor , testi ile araştırılması. Mikrobiyol Bul. 1999;33:179–85.
80. Payzın S, Golem SB. Türkiye’de Q humması (rapor 1). Turk İj Tec Biyol Der. 1948;8:94–114.
81. Coşkunlar M. Ankara’da takip edilen 50 Q humması vakası üzerine klinik bir inceleme. Anadolu Klin. 1948;15:144–7.
82. Payzın S. Türkiye’de Q humması Epidemiyolojisi. Türk Hyg Tec Biol Derg. 1949;2:101–10.
83. Gökçen S. Ege Bölgesi sığırları arasında Q-fever vakalarının yaygınlık derecesinin mikroaglutinasyon tekniği ile araştırılması. Etlik Mikrobiyoloji Derg. 1989;6:79–85.
84. Özgür N , Hasöksüz M, Yılmaz H, İkiz S. ve ark. İnfertilite sorunu olan dişi sığırlarda ve insanlarda *Coxiella burnetii* antikorlarının ELISA testi ile belirlenmesi ve seroprevalansının saptanması. Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi. 1997;28:207–17.
85. Seyitoğlu Ş, Özkurt Z, Dinler U, Okumuş B. The Seroprevalence of Coxiellosis in Farmers and Cattle in Erzurum District in Turkey. Turk J Vet Anim Sci. 2006;30:71–5.
86. Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB et al. Seroprevalence of Coxiellosis in cattle, sheep and people in the East of Turkey. Vet Rec. 2000;146:131–6.

87. Kalender H. Elazığ ve komşu illerdeki koyunlarda *Coxiella burnetii* enfeksiyonunun yaygınlığı. Turk J Vet Anim Sci. 2001;25:51–5.
88. Ongör H, Cetinkaya B, Karahan M, Açık MN. Detection of *Coxiella burnetii* by immunomagnetic separation- PCR in the milk of sheep in Turkey. Vet Rec. 2004;154:570–2.
89. Berberoğlu U, Gözalan A, Kılıç S, Kurtoğlu D. A seroprevalence study of *Coxiella burnetii* in Antalya, Diyarbakir and Samsun provinces. Mikrobiyol Bul. 2004;38:385–91.
90. Aydın N, Çelebi B, Komiya T, Karatepe B. İç Anadolu Bölgesi sokak kedilerinde *Coxiella burnetii* seroprevalansının araştırılması. VII. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiri Kitabı, Antalya. p:200–201.
91. Kırkan Ş, Kaya O, Tekbıyık S, Parın U. Detection of *Coxiella burnetii* in cattle by using PCR. Turk J Vet Anim Sci. 2008;32:215–20.
92. Kılıç S, Çelebi B. Türkiye’de *C.burnetii*’nin Epidemiyolojisi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2008;65:21–7.
93. Payzın S, Akan S. *Rickettsia prowazeki*, *R.muzeri*, *R.conori*, *R.burnetii* ve *Neorickettsia*’lara karşı Orta ve Doğu Anadolu halkının kanlarında artı aglutininler. Türk Hyg Tec Biyol Derg 1964;24: 44-62.
94. Leloğlu N. Erzurum, Kars ve Ağrı illerinde Q humması üzerine çalışmalar. Atatürk Üni Ziraat Fak Derg. 1977;8:113–31.
95. Özgür NY, Hasöksüz M, Yılmaz H, İkiz S ve ark. Risk grubundaki insanlarda *Coxiella burnetii* antikorlarının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 1996;26:109–13.
96. Sertpolat M, Karakartal G. The investigation of *Coxiella burnetii* seroprevalence by indirect immunofluorescent antibody test in the healthy blood donors living in the Izmir region. Turkish Journal of Infection. 2005;19:419–23.
97. Büke Ç, Atalay S, Tunçel M, Arsu G ve ark. İzmir’in Ovacık beldesi’nde Q humması seroprevalansının kesitsel değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi. 2006;20:155–8.
98. Ergönül O, Zeller H, Kılıç S, et al. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. Int J Infect Dis 2006;6:465-9.
99. Eyigör M, Kırkan Ş, Gültekin B, Yaman S. Q Humması için risk gruplarında *Coxiella burnetii*’ye karşı oluşan antikorların ELISA ve IFA testleri ile saptanması. Enfeksiyon Dergisi. 2006;20:31–6.

100. Akgün E, Yılmaz M, Pınarbaşı E. Q Fever şüphesi olan hasta serum ve kan örneklerinde nested-PCR yöntemiyle *Coxiella burnetii*'nin saptanması. CÜ Tıp Fak Derg 2006;2: 50–4.
101. Kılıç S, Aslantaş Ö, Çelebi B, Pınar D. Hatay ilinde risk gruplarında Q ateşi, Bruselloz ve Toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 2007;64:16–21.
102. Bozkurt H, Çiftçi İH, Güdücüoğlu H ve ark. Pnömoni tanılı erişkin hastalarda kültür ve floresan antikor yöntemleriyle etkenlerin araştırılması. Van Tıp Dergisi 2007;2:41-5.
103. Güneş RK, Deniz Ö. Toplum kökenli pnömonilerde atipik ajanların seropozitiflik oranı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2007;4:279–84.
104. Karabay O, Koçoğlu E, Baysoy G. *Coxiella burnetii* seroprevalence in the rural part of Bolu, Turkey. Turk J Med Sci. 2009;39:641–5.
105. Çelebi B, Babür C, Kılıç S, Çarhan A. Zoonotik enfeksiyonlardan Q ateşi, Listerioz, Toksoplazmoz ve kistik Ekinokokkoz'un risk grubunda seroprevalansının araştırılması. Turk Hij ve Den Biyol Derg. 2008;65:67–73.
106. Kurtoglu Y, Karakoc E, Kılıç S, Yılmaz G ve ark. Prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. The new microbiologica. 2008;31:527–34.
107. Aslan MH. Erzurum, Kars ve Ardahan illerindeki süt ve süt ürünleri üreticilerinde Q Humması Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Erzurum 2008.
108. Gözalan A, Rolain JM, Ertek M, Angelakis E, et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. Eur J Clin Microbiol. 2010;29:465–9.
109. Günal O, Barut S, Ayan M, Kılıç S. ve ark. Investigation of *Coxiella burnetii* and *Brucella* seropositivities in patients presenting with acute fever. Mikrobiyol Bul. 2013;47:265–72.
110. Honarmand H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. Clin Vaccine Immunol. 2012;2012:131932.
111. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J. et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine. 2000;79:109–23.
112. Marrie T, Thomas J. Q fever pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2004;17:137–42.
113. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Infect Dis. 1989;11:586–99.

114. Lieberman D, Boldur I, Manor E, Hoffman S, et al. Q-fever pneumonia in the Negev region of Israel: a review of 20 patients hospitalised over a period of one year. *J Infect.* 1995;30:135-40.
115. Gordon JD, MacKeen AD, Marrie TJ, Fraser DB. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. *J Can Assoc Radiol.* 1984;35:293–6.
116. Marrie TJ. Liver involvement in acute Q fever. *Chest.* 1988;94:896–8.
117. Rice PS, Kudesia G, McKendrick MW, Cullen DR. *Coxiella burnetii* serology in granulomatous hepatitis. *J Infect.* 1993;27:63–6.
118. Marrie TJ, Raoult D. Rickettsial infections of the central nervous system. *Semin Neurol.* 1992;12:213–24.
119. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1823-34.
120. Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 2002;162:693–700.
121. Ong C, Ahmad O, Senanayake S, Buirski G, et al. Optic neuritis associated with Q fever: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2010;14:269–73.
122. Ayres JG, Smith EG, Flint N. Protracted fatigue and debility after acute Q fever. *Lancet.* 1996;347:978–9.
123. Yebra M, Marazuela M, Albarrán F, Moreno A. Chronic Q fever hepatitis. *Rev Infect Dis.* 1988;10:1229–30.
124. Wegdam-Blans M, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect.* 2012;64:247–59.
125. Raoult D, Levy PY, Harlé JR, Etienne J, et al. Chronic Q fever: diagnosis and follow-up. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;590:51–60.
126. Raoult D, Levy PY, Dupont HT, Chicheportiche C. Q fever and HIV infection. *AIDS.* 1993;7:81–6.
127. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J.* 1995;16:19–23.
128. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177–207.
129. Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS. Chronic Q fever in the United States. *J Clin Immunol.* 2006;44:2283–7.

130. Jortner R, Demopoulos LA, Bernstein NE. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of Q-fever endocarditis. *Am Heart J.* 1994;128:827–31.
131. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1996;100:629–33.
132. Raoult D, Bollini G, Gallais H. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii*. *J Infect Dis.* 1989;159:1159–60.
133. Valéro F, De Groote P, Millaire A, Raoult D. Pericardial effusion as the initial feature of Q fever. *Am Heart J.* 1995;130:1308–9.
134. Zeman DH, Kirkbride CA, Leslie-Stein P, Duimstra JR. Ovine abortion due to *Coxiella burnetii* infection. *Journal of veterinary diagnostic investigation*: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc. 1989;1:178–80.
135. Prasad BN, Chandiramani NK, Wagle A. Isolation of *Coxiella burnetii* from human sources. *Int J Zoonoses.* 1986;13:112–7.
136. Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, et al. Q fever in pregnancy. *J Infect.* 1997;34:75–8.
137. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy-a risk for women, fetuses, and obstetricians. *N Engl J Med.* 1994;330:371.
138. Riechman N, Raz R, Keysary A, Goldwasser R. Chronic Q fever and severe thrombocytopenia in a pregnant woman. *Am J Med.* 1988;85:253–4.
139. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:548–55.
140. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. *Clin Infect Dis.* 1998;27:592–6.
141. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1166:79–89.
142. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med.* 2002;162:701–4.
143. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:686–91.
144. Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, Vlahou V, et al. Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:540–4.

145. Fernández-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:135–52.
146. Dupont H, Hornick R, Levin H. Q fever hepatitis. *Ann. intern. Med.* 1971;74:198.
147. Elouaer-Blanc L, André C, Zafrani ES, Saint-Marc Girardin MF. Anti-mitochondria antibodies with an anti-M aspect, in Q fever. *Gastroenterol Clin Biol.* 1984;8:980.
148. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q-fever and autoimmunity. *Eur J Epidemiol.* 1989;5:447–53.
149. Tolosa-Vilella C, Rodríguez-Jornet A, Font-Rocabanyera J, Andreu-Navarro X. Mesangioproliferative glomerulonephritis and antibodies to phospholipids in a patient with acute Q fever: case report. *Clin Infect Dis.* 1995;21:196–8.
150. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, Maurer B. et al. Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1982;72:396–400.
151. Enzenauer RJ, Arend WP, Emlen JW. Mixed cryoglobulinemia associated with chronic Q-fever. *J Rheumatol.* 1991;18:76–8.
152. Özbey G, Kalender H, Muz A. Q humması'nın Epidemiyolojisi ve Teşhisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2009;18:100–10.
153. Kılıç S, Çelebi B. *Coxiella burnetii* 1. Bölüm Genel Bilgiler. *Türk Hij. Der. Biyol. Derg.* 2008;65:1–20.
154. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4919–24.
155. Fournier P-E, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5094–8.
156. Healy B, Van WH, Raoult D. “Chronic Q fever: different serological results in three countries—results of a followup study 6 years after a point source outbreak”. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1013–9.
157. Ormsbee RA. The growth of *Coxiella burnetii* in embryonated eggs. *J Bacteriol.* 1952;63:73–86.
158. Williams J, Thomas L. Humoral immune response to Q fever: enzyme-linked immunosorbent assay antibody response to *Coxiella burnetii* in experimentally infected guinea pigs. *J Clin Microbiol.* 1986;24:935–939.
159. Musso D, Raoult D. *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q-fever patients. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3129–32.

160. Kováčová E, Kazár J. Rickettsial diseases and their serological diagnosis. Clinical laboratory. 2000;46:239–45.
161. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. Infect Immun. 1983;41:1089–98.
162. Péter O, Dupuis G, Peacock MG, Burgdorfer W. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. J Clin Microbiol. 1987;25:1063–7.
163. Field PR, Mitchell JL, Santiago A. Comparison of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay with immunofluorescence and complement fixation tests for detection of *Coxiella burnetii* (Q fever) immunoglobulin M. J Clin Microbiol. 2000;38:1645–7.
164. Péter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Peacock M. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. Eur J Clin Microbiol. 1985;4:394–6.
165. Péter O, Flepp M, Bestetti G, Nicolet J, et al. Q fever endocarditis: diagnostic approaches and monitoring of therapeutic effects. Clin Investig. 1992;70:932–7.
166. Field PR, Hunt JG, Murphy AM. Detection and persistence of specific IgM antibody to *Coxiella burnetii* by enzyme-linked immunosorbent assay: a comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. J Infect Dis. 1983;148:477–87.
167. Cowley R, Fernandez F, Freemantle W, Rutter D. Enzyme immunoassay for Q fever: comparison with complement fixation and immunofluorescence tests and dot immunoblotting. J Clin Microbiol. 1992;30:2451–5.
168. Péter O, Dupuis G, Bee D, Lüthy R, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. J Clin Microbiol. 1988;26:1978–82.
169. Raoult D, Houpihan P, Tissot Dupont H, Riss JM, et al. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Archives of internal medicine. 1999;159:167–73.
170. Nguyen S, Otsuka H, Zhang GQ, To H. et al. Rapid method for detection of *Coxiella burnetii* antibodies using high-density particle agglutination. J Clin Microbiol. 1996;34:2947–51.
171. Kováčová E, Kazár J, Spanělová D. Suitability of various *Coxiella burnetii* antigen preparations for detection of serum antibodies by various tests. Acta Virol. 1998;42:365–8.

172. Kazár J, Brezina R, Schramek S. Suitability of the microagglutination test for detection of post-infection and post-vaccination Q fever antibodies in human sera. *Acta virologica*. 1981;25:235–40.
173. Blondeau JM, Williams JC, Marrie TJ. The immune response to phase I and phase II *Coxiella burnetii* antigens as measured by western immunoblotting. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;590:187–202.
174. Dobija-Domaradzki M, Hausser JL, Gosselin F. Coexistence of Legionnaires' disease and Q fever in a single patient. *Can Med Assoc J*. 1984;130:1022–3.
175. Dwyer DE, Gibbons VL, Brady LM, Cunningham AL. Serological reaction to *Legionella pneumophila* group 4 in a patient with Q fever. *J Infect Dis*. 1988;158:499–500.
176. Finidori JP, Raoult D, Bornstein N, Fleurette J. Study of cross-reaction between *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* using indirect immunofluorescence assay and immunoblotting. *Acta virologica*. 1992;36:459–65.
177. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2270–4.
178. Musso D, Raoult D. Serological cross-reactions between *Coxiella burnetii* and *Legionella micdadei*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1997;4:208–12.
179. Waag D, Chulay J, Marrie T. Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:421–7.
180. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1733–6.
181. Raoult D, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis*. 1995;20:489–95.
182. Dumler SJ. Q fever. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2002;4:437–45.
183. Center for Disease Control and prevention. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Q fever.
184. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:529–39.
185. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect*. 1990;104:275–87.
186. Chiu CK, Durrheim DN. A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. *N S W Public Health Bull*. 2007;18:133–6.

187. McQuiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002;2:179–91.
188. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol.* 1998;27:142–5.
189. Suárez-Estrada J, Rodríguez-Barbosa JI, Gutiérrez-Martín CB. Seroepidemiological survey of Q fever in León province, Spain. *Eur J Epidemiol.* 1996;12:245–50.
190. Kazar J. *Coxiella burnetii* infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1063:105–14.
191. Field PR, Santiago A. Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting *Coxiella burnetii* specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3526–9.
192. Kantsø B, Svendsen CB, Jørgensen CS, Krogfelt KA. Comparison of two commercially available ELISA antibody test kits for detection of human antibodies against *Coxiella burnetii*. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:489–94.
193. Jager MM, Weers-Pothoff G. Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:963–8.
194. Marrie TJ, Pollak PT. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia: evidence for age dependent cohorts and geographical distribution. *Eur J Epidemiol.* 1995;11:47–54.
195. Hunt JG, Field PR, Murphy AM. Immunoglobulin responses to *Coxiella burnetii* (Q fever): single-serum diagnosis of acute infection, using an immunofluorescence technique. *Infect Immun.* 1983;39:977–81.
196. Berktaş M, Ceylan E, Yaman G. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* Antibodies in High Risk Groups in Eastern Turkey. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2011;31:45–50.
197. Sayan M, Kılınç O, Yüce A. Toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalarda atipik pnömoni etkenlerine karşı seropozitifliğin araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2003;37:247–53.
198. Yılmaz M. Q Fever şüphesi olan hasta serum ve kan örneklerinde nested-PCR yöntemiyle *Coxiella burnetii*'nin saptanması. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak Derg.* 2006;2:50–4.
199. Punda-Polic V, Leko-Grbic J, Radulovic S. Prevalence of antibodies to *rickettsiae* in the north-western part of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Epidemiol.* 1995;11:697–9.
200. Tselentis Y, Gikas A. Q fever in the Greek Island of Crete: epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1311–6.
201. Cardenosa N, Sanfeliu I. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:33–5.

202. Aitken ID, Bögel K, Cracea E, Edlinger. Q fever in Europe: current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. *Infection*. 1987;15:323–7.
203. Del Arco A, De La Torre J, Luís Prada J, García J. Pulmonary embolism in a patient with Q fever. Are the anticardiolipin antibodies the origin? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:137–8.
204. Cuenca Luque R, Simeón Aznar CP, Mendive Arbeloa JM, Bosch Gil JA, et al. Q fever and pulmonary thromboembolism. *Rev Clin Esp*. 1990;187:151–2.
205. Ordi-Ros J, Selva-O’Callaghan A, Monegal-Ferran F. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis*. 1994;18:213–8.
206. Aguilar C, Ortega JL, Caro N. Autoimmune type antiphospholipid antibodies in a patient with Q fever. *Haematologica*. 2005;90:ECR12.
207. Wagner-Wiening C, Brockmann S, Kimmig P. Serological diagnosis and follow-up of asymptomatic and acute Q fever infections. *Int J Med Microbiol*. 2006;296:294–6.
208. Camacho MT, Outschoorn I, Tellez A, Sequí J. Autoantibody profiles in the sera of patients with Q fever: characterization of antigens by immunofluorescence, immunoblot and sequence analysis. *J Autoimmune Dis*. 2005;2:10.
209. Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol*. 2004;24:12–23.
210. Vardi M, Petersil N, Keysary A, Rzotkiewicz S, et al. Immunological arousal during acute Q fever infection. *Eur J Clin Microbiol*. 2011;30:1527–30.
211. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N. et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109:797–804.
212. McDade JE. Diagnosis of rickettsial diseases: a perspective. *Eur J Epidemiol*. 1991;7:270–5.
213. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infectious disease clinics of North America*. 2008;22:505–14.
214. Fergusson RJ, Shaw TR, Kitchin AH. Subclinical chronic Q fever. *Q J Med*. 1985;57:669–76.
215. Serinken LS. İzmir ve civarında Q fever. *Acta Medica (İzmir)*. 1948;1:135–40.
216. İstanbul’da Q fever vakaları münasebetiyle. *Prat Dokt*. 1949;19:61–3.
217. Fakaçelli NM. Q fever hakkında. *Türk Tıp Cemiyi Mecn*. 1949;15:408–13.

218. Titiz I, Erkip H. Ağır seyretmiş bir Q humması vakası. Türk Hyg Tec Biol Derg. 1950;10:7–15.
219. Sökmen C. izmir (Narlidere’de) gördüğüm iki Q humması vakası. Ankara Üniv. Tıp Fak. Mecn. 1950;4:117–20.
220. Payzın S. Aureomycin ile tedavi edilen bir Q humması vakası. Poliklinik. 1950;16:14–7.
221. Onul B. Q humması ile iştirak eden bir piyogen enfeksiyon. Anadolu Klin. 1951;17:88–91.
222. Özgür S, Taneli B. 1961-1964 yıllarında kliniğimizde rastladığımız Q humması vakaları. Ege Üniv Tıp Fak Mecn. 1964;3:409–15.
223. Sezen N, Payzın S, Gültan K. *Coxiella burnetii* enfeksiyonları ve iki Q humması vakası. Ankara Üniv Tıp Fak Mecn. 1973;26:163–72.
224. Mısıtık R, Helvacı S. Bir Q fever hepatiti olgusu. İnfeks Derg. 1992;6:73–4.
225. Tabak F, Mert A, Başaranoğlu M, Koçak F. Bir Q ateşi olgusu. Klimik Derg. 1999;12:43–4.
226. Çelikbaş A, Baykam N. Q humması: 6 olgu sunumu. Klimik Derg. 2003;16:320.
227. Gözalan A, Akın L. Tokat ili çevresinde saptanan olası bir salgının epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2004;38:33–44.
228. Yıldırım T, Şimşek F, Çelebi B. Ağır Sarılıkla Başvuran, Nadir Görülen Bir Akut Q Ateşi Olgusu ve Literatüre Bakış. Klimik Dergisi. 2010;23:124–9.
229. Werner M, Fournier P-E, Andersson R, Hogevis H. *Bartonella* and *Coxiella* antibodies in 334 prospectively studied episodes of infective endocarditis in Sweden. Scand J Infect Dis. 2003;35:724–7.