



Q Ateşi

Dr. Güven ÇELEBİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

11 Mart 2022



Olgu 1

Olgu 1	41 yaşında erkek
Başvuru tarihi	Ocak 2018
Şikayet	Ateş
Öykü	10 gündür devam ediyor. Bulantı ve iştahta azalma var Gece terlemesi var 8 kilo kaybetmiş 10 gün içinde bir çok defa hekime başvurmuş. Semptomatik tedavi verilmiş
Meslek	Kamuda memur, mülteci komisyonunda görevli Mülteci evlerine ziyaret ... evlerde gıda tüketimi
Özgeçmiş	Kronik hastalık yok Düzenli kullandığı ilaç yok

• Öksürük yok
• Dizüri yok
• Çevresinde benzer hastalık yok
• Doğada aktivite yok
• Hayvan teması yok
• Tbc öksüsü yok

FM	Ateş 39 C
	Orofarensk doğal
	SS, KVS, GIS, Cilt muayene bulguları doğal
	LAP ele gelmedi

Olgu 1

BK	10900 mm3
Hgb	13.6 mg/dl
PLT	457000 mm3
ESR	48 mm/saat
CRP	50 (0-8) mg/dl
Prokalsitonin	0.32 (0.05)

ALT	119 (50)
AST	67 (50)
ALP	220 (105)
GGT	130 (55)
T. Bil	0.36
D. Bil	0.11
Alb	3.8
Total Protein	6.9
INR	
LDH	465 (248)
CK	42

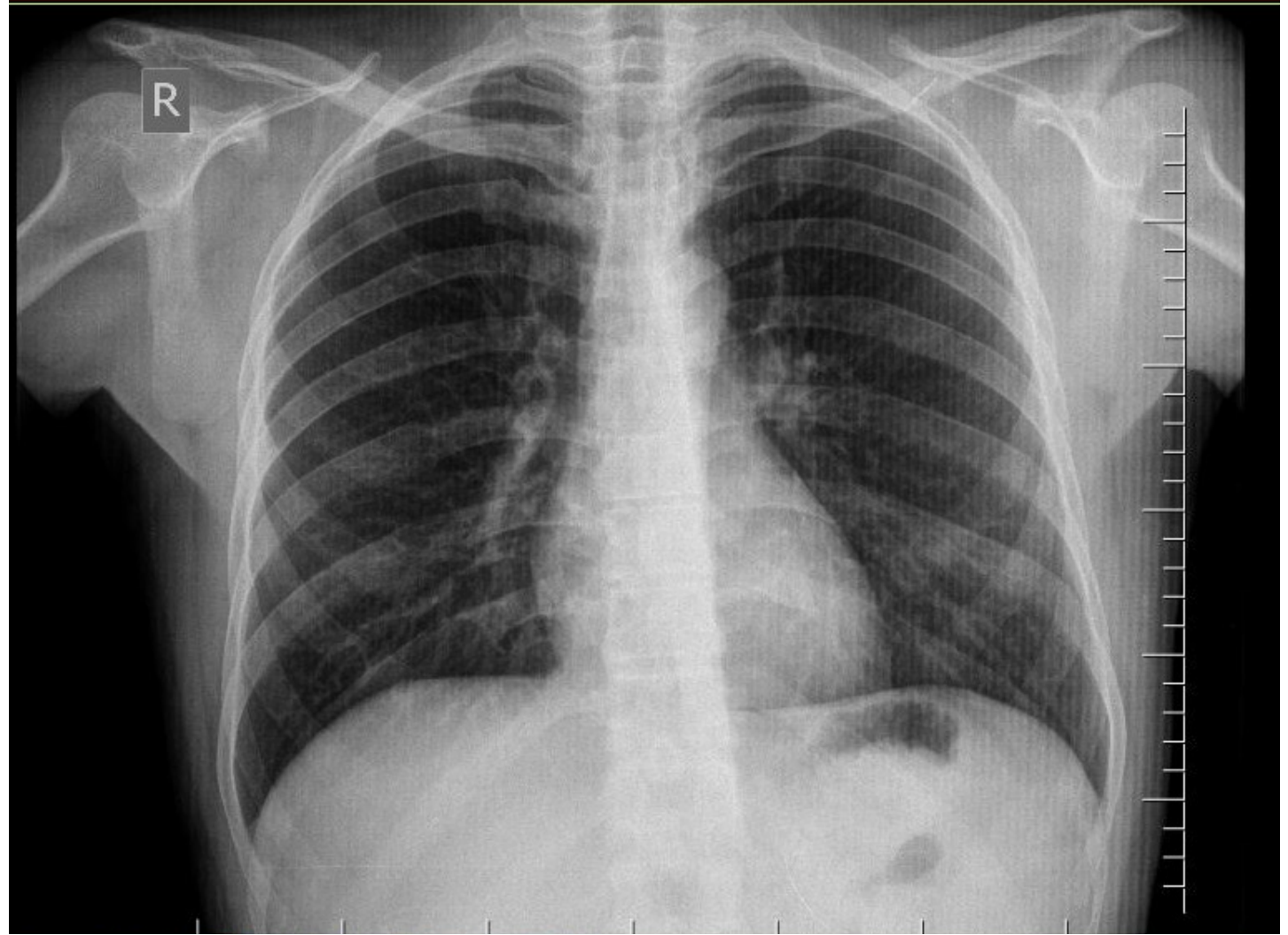
Üre	14
Kreatinin	0.6
Sodyum	138
Potasyum	4.7
Kalsiyum	8.9

Olgu 1

Tam idrar incelemesi	Normal

Görüntüleme	
Akciğer grafisi	Normal
Batın USG	Normal
Toraks BT	Normal
Kardiyak EKO	Vejetasyon saptanmadı

Kültür	
Kan kültürü (4 set)	Üreme yok
İdrar kültürü	Üreme yok
Gaita kültürü	SS üremedi



Olgu 1

HBsAg	negatif
Anti HBs	negatif
Anti HBcIgG	negatif
Anti HBcIgM	negatif
Anti HAV IgM	negatif
Anti HEV	negatif
Anti HCV	negatif
Anti HIV	negatif
CMV IgM ve IgG	negatif
EBV IgM ve IgG	negatif
Toxo IgM ve IgG	negatif
VDRL	negatif

RF	66.8 (<20)
ANA	negatif
Anti ds DNA	negatif
AMA	negatif
ASMA	negatif

Periferik kan flow sitometrik analizi;

Yorum : Hastanın **Lenfosit oranı hafif azalmış ve Granülosit oranı hafif artmıştır.** Blast bölgesinde hücre (%0,6) neredeyse yok düzeyindedir. Lenfositler ve Kök hücre-Blast bölgesindeki hücreler birlikte kapılanarak yapılan analizde; **T ve B lenfosit belirteç oranları normal sınırlardadır.** Myeloid belirteç yüksekliği görülmemiştir. CD4/CD8 oranı 1,11'e inmiştir. CD8 T lenfositlerinin %63'ü Sitotoksik karakterdedir. T lenfositlerinin %25'i aktivasyon belirteci olan HLADR taşımaktadır. CD64 taşıyan Granülosit oranı, ileri derecede ve granülositlerin yüzeyinde CD64 ifadesi hafif derecede artmıştır.

Olgu 1

Olgu 1	
Brusella IgM (ELISA)	Pozitif (sınırdı)
Brusella IgG(ELISA)	Pozitif (sınırdı)
Rose Bengal	negatif
Brusella SAT	negatif
Brusella Coombs	negatif
Tularemi MAT	negatif
Laismania dipstick	negatif

Test	Sonuç
Brucella IgM (Elisa)	11.3 POZİTİF
Pozitif	11 - 1000
Ara Değer	9 - 11
NEGATİF	0 - 9

Test	Sonuç
Brucella IgG (Elisa)	11.4 POZİTİF
Pozitif	11 - 1000
Ara Değer	9 - 11
NEGATİF	0 - 9

Ölgu 1

Patolojik bulgular	• Ateş • Gece terlemesi • Kilo kaybı • Şüpheli gıda tüketimi • Brusella ELISA IgM/IG pozitifliği
Ön Tanı	• Akut bruselloz
Ampirik Tedavi	Doksisiklin (2*100 mg, po) + Rifampisin (1*600 mg, po)

İzlem	• Ateş tedavi ile eş zamanlı düştü. • Ayaktan tedavi - Taburcu edildi
	• Taburcu olduktan 6 gün sonra ateş nedeniyle başvuru • <i>Bütün aile bireylerinde viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları tanımlıyor ?</i>
Detaylı sorgu	• Hayvanlar ile teması olmadığını • ancak kırsala gittiğinde • Çitlerin dışından hayvanları seyrettiğini ifade ediyor. • Coxiella serolojik testi istendi

Olgu 1

	Başvuru	Tedavi başlangıcı	Tedavinin 6. günü
BK	10900 mm3		
Hgb	13.6 mg/dl		
PLT	457000 mm3	445000	465000
ESR	48 mm/saat	83	49
CRP	50 (0-8) mg/dl	154	64
Prokalsitonin	0.32 (0.05)		
GÜLDAŞ			

	Başvuru	Tedavi başlangıcı	Tedavinin altıncı günü
ALT	119 (50)	55	42
AST	67 (50)	33	31
ALP	220 (105)	137	128
GGT	130 (55)	101	57
T. Bil	0.36		
D. Bil	0.11		
Alb	3.8		
Total Protein	6.9		
INR			
LDH	465 (248)	203	226
CK	42		

Olgu 1

Test	Sonuç
Brucella IgM (Elisa)	11.3 POZİTİF

Pozitif 11 - 1000
Ara Değer 9 - 11
NEGATİF 0 - 9

Test	Sonuç
Brucella IgG (Elisa)	11.4 POZİTİF

Pozitif 11 - 1000
Ara Değer 9 - 11
NEGATİF 0 - 9

14 gün
sonra

Test	Sonuç
Brucella IgM (Elisa)	4.82 NEGATİF

Pozitif 11 - 1000
Ara Değer 9 - 11
NEGATİF 0 - 9

Test	Sonuç
Brucella IgG (Elisa)	7.08 NEGATİF

Pozitif 11 - 1000
Ara Değer 9 - 11
NEGATİF 0 - 9

Kontrol EKO	Vejetasyon izlenmedi
PetCT	Patolojik tutulum görülmedi

Olgu 1

	Semptom başlangıcı 17. gün 17.01 2018	Semptom başlangıcı 24. gün 24.01.2018
Coxiella IgM	1/96	1/384
Coxiella IgG	1/64	1/512
<i>RSHM</i>		

Doksisiklin 14 gün verildi

Ateş ve semptom düzeldi

CRP ve ESR normale döndü

3 ay sonra

Kontrol EKO normal

CRP, ESR normal

Kıssadan Hisse !

- NBA olgularında *C. burnetii* serolojik testi rutin olarak çalışılmalı
- Brusella serolojisi- çapraz reaksiyon- yalancı pozitiflik!
 - Detaylı sorgu, tekrarlayan sorgu...
taniya götüren ipucunu sağlayabilir.

	Mikrobiyoloji
	Q ateşi : <i>Coxiella burnetii</i>
Derrick (1935)	Queensland (Avusturalya) et işletmesi çalışanlarında ortaya çıkan ateşli hastalık için Q fever ("Q" for query : bilinmeyen, kuşkulu)
Burnet and Freeman	Bu hastaların örneklerinde bir riketsiya (<i>R. burnetii</i>) izole etti
Davis and Cox	Kenelerden riketsiya (<i>R. diaporica</i>) izole etti
	Her iki etkenin identik olduğu saptandı ve <i>Coxiella burnetii</i> olarak isimlendirildi.
Sınıflandırma	Günümüzde Proteobacteria içinde sınıflandırılmaktadır (<i>Legionella</i> ve <i>Francisella</i> üyelerine yakın)

Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Chapter 63, 1254-1265.e7

Mandell, Principles and Practice of Infectious Diseases, 188, 2360-2367.e3

Mikrobiyoloji

- Kısa (0.3 - 0.7 μm), hareketsiz, pleomorfik, Gram negatif kokobasil
- Zorunlu intaselüler
- Embriyonlu yumurta, kobay, invitro hücre kültür sisteminde ürer.
- Enfekte ettiği memelinin makrofaji içinde (asit ortam) yaşar.



Mikrobiyoloji – Çevresel ortamda canlı kalabilme

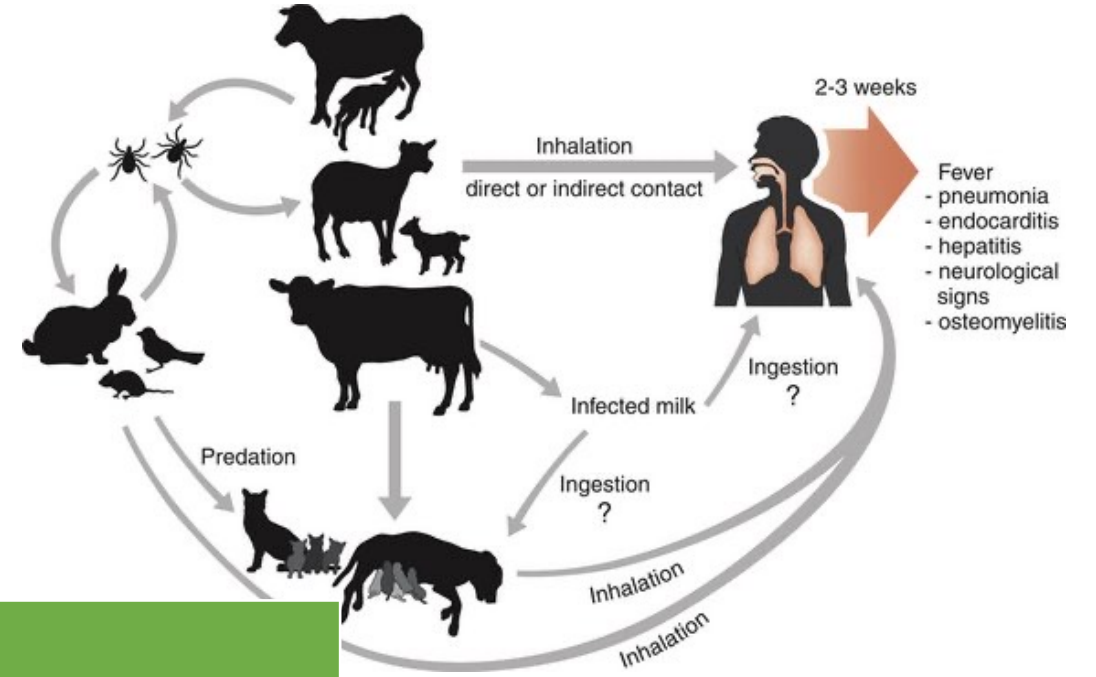
- Spor benzeri bir form oluştur
- Yün içinde 15-20 C de 7-10 ay
- Soğutucu içinde taze ette bir aydan fazla
- Süt kaymağında oda ısısında 40 aydan fazla
- Formaldehit ile inaktive olur.
*Formaldehit ile muamele edilmiş
doku örneklerinden ve parafin bloklardan izole edilebilmiştir !!!*
- İnaktivasyonu için; %1 Lysol veya %5 hydrogen peroxide kullanılabilir

Mikrobiyoloji

- Hücre duvarındaki LPS yapısına göre antijenik olarak Faz-1 ve Faz-2 varyantına ayrılmaktadır.
- **Faz-1** akut enfeksiyona yol açan **virülan form**
 - *Doğada ve laboratuvar hayvanlarında Faz-1 formunda bulunur*
- **Faz-2:** Hücre kültürlerinde seri pasaj sonrası kapsülün LPS yapısında antijenik değişim oluşur ve **avirülan** forma dönüşür
- Faz-2 formu hayvan pasajlarında tekrar Faz-1 formuna dönüşür
- İki form morfolojik olarak aynıdır. Virulans ve bazı metabolik özellikleri farklıdır

Rezervuar

- Doğada esas rezervuar **keneler**
- Kenelerden **memeliler, kuşlar ve artopodlara** yayılım gerçekleşir
- İnsanlara bulaşma çoğunlukla enfekte olmuş çiftlik hayvanları (**sığır, keçi, koyun** vb.) aracılığıyla oluşur
- **Kedi, köpek, at, domuz, papağan, güvercin ve keseliler** enfeksiyon kaynağı olarak rol alabilir.



Hayvanlarda klinik seyir

- Hastalık hayvanlarda **çoğunlukla asemptomatik** seyreder.
- Geviş getiren hayvanlarda (koyun, keçi, sığır ...) **abortus, erken doğum, endometrit, mastit, infertilite** gelişebilir.
- **Plasenta çok miktarda bakteri içerir ---- çevresel kontaminasyon**
- **Süt, idrar, dışkı ile çevresel kontaminasyon**

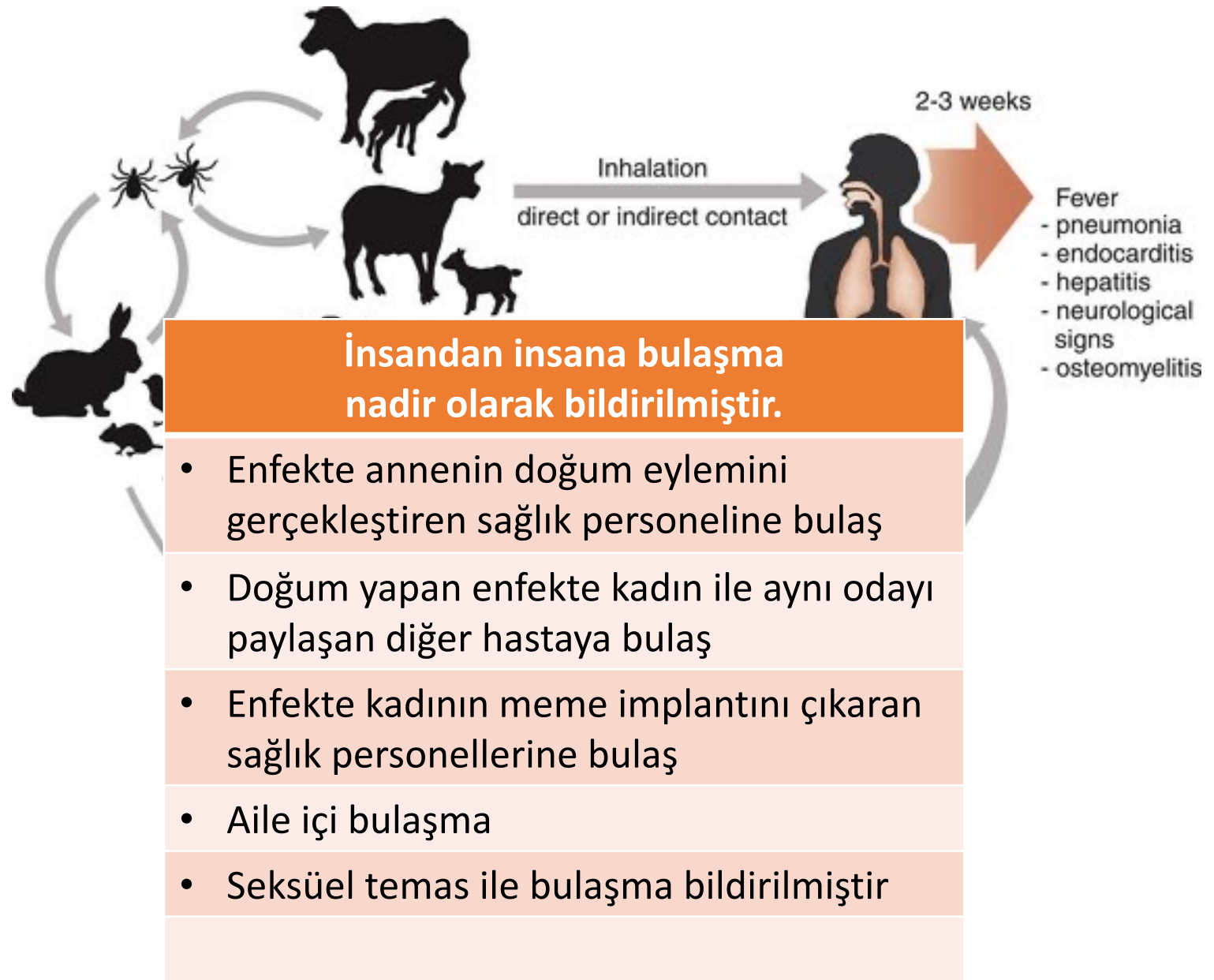


MMWR Recomm Rep. 2013 Mar 29;62(RR-03):1-30.

<https://microbenotes.com/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-coxiella-burnetii/>

Bulaşma

- Temel bulaşma yolu **kontamine olmuş aeresollerin inhalasyonu**
- Kontamine süt ürünlerinin tüketimi
- İntradermal inokülasyon
- Kan transfüzyonu
- Organ nakli
- Transplasental
- İnsandan insana bulaşma nadir



Kimler daha çok risk altında?

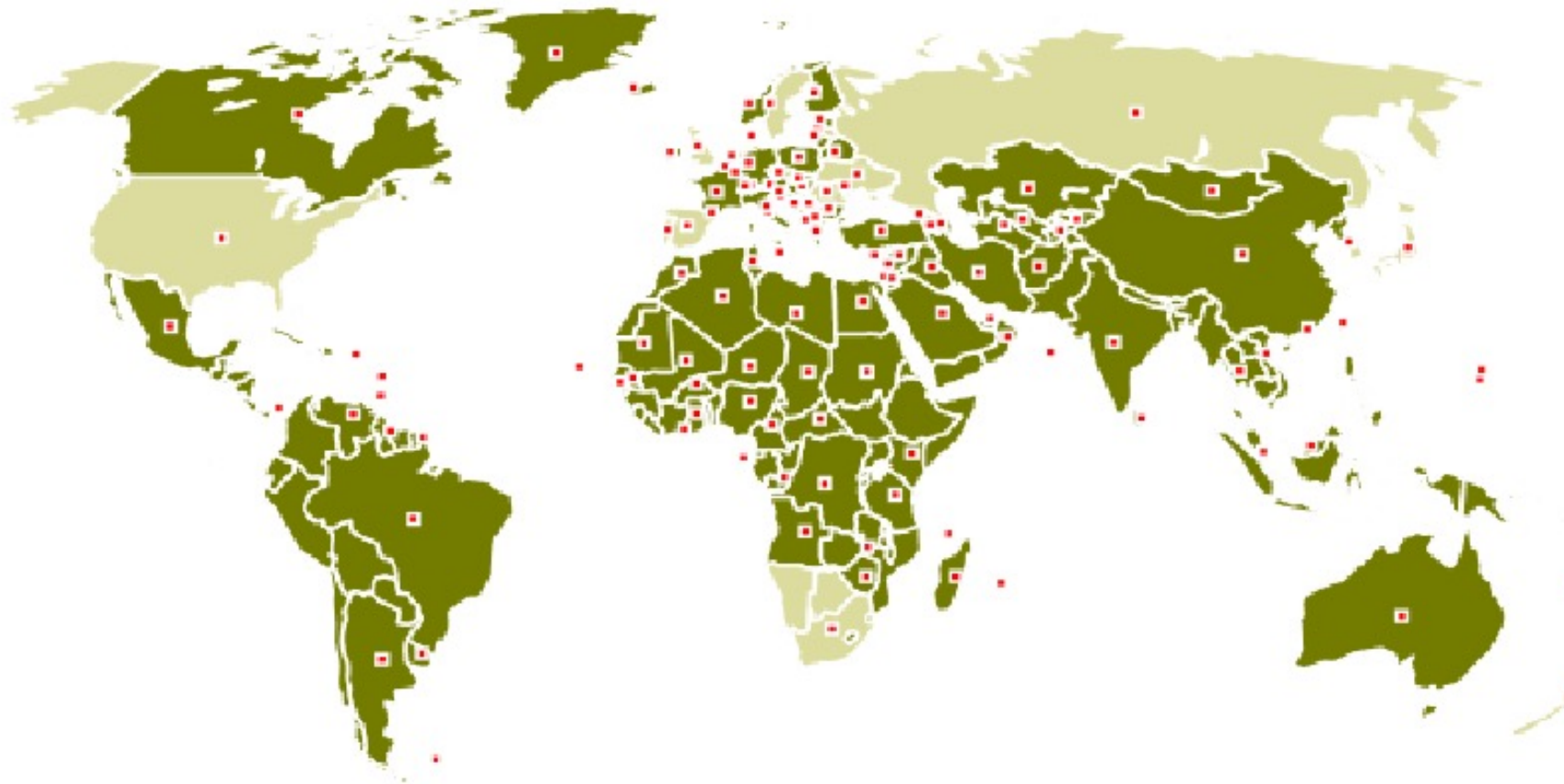
- Çiftlik hayvanları ile temas eden kişiler.
 - Veteriner hekimler
 - Mezbaha çalışanları
 - *C. burnetii* çalışan laboratuvar personeli
-
- Çiftlik hayvanlarının yakın çevresinde yaşayanlar bireyler !!!
Rüzgar ile taşınan kontamine aerosol



- Hollanda'da bir çiftlik kaynaklı salgında; çiftliğin **2 km yakın çevresinde yaşamak** bir risk faktörü
- İsviçre'de bir çiftlikten hayvan nakliyesinin yapıldığı **karayolu güzergahında** yaşayan 350 kişi enfekte oldu

Q-fever: Global distribution

Not Endemic Sporadic Endemic
Country note



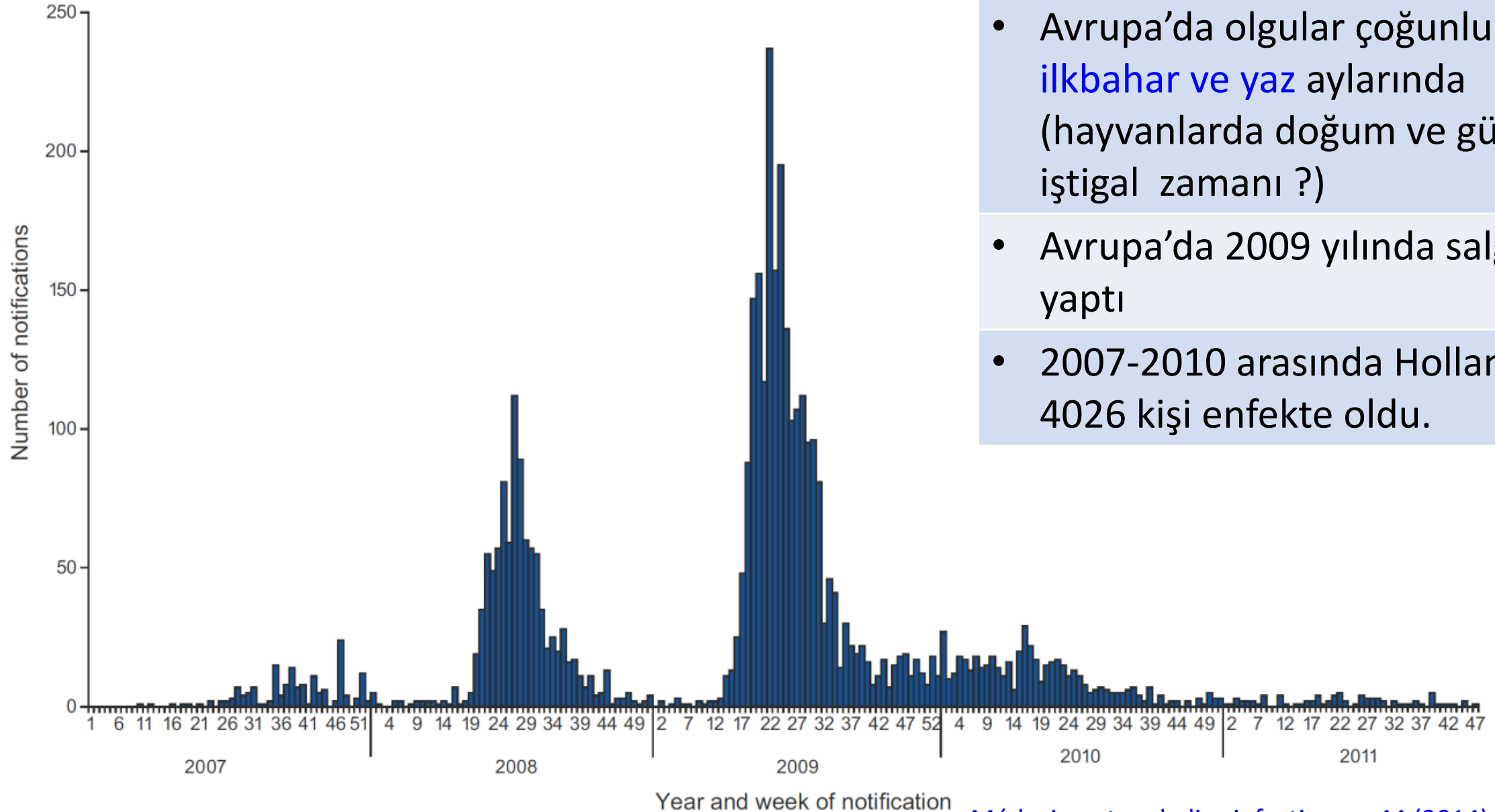
<https://www.semanticscholar.org/paper/Epidemiology%2C-diagnosis-and-prevention-of-Q-fever-Tozer/14650b6a107d10a2ec9576687c4694ecb221f756/figure/0>

Salgın yapma potansiyeli

- Bakterinin enfektivitesi çok yüksek:
enfektif doz: **1-10 bakteri**
- Tek bir kaynaktan onlarca insan enfeksiyonu
 - Almanya'da kuzu eti kaynaklı yüzlerce vaka
- Küçük baş hayvan çiftliği yakınlarında yaşayan onlarca kişi enfekte. Atak hızı %12

Epidemiyoloji

- Avrupa'da olgular çoğunlukla **ilkbahar ve yaz** aylarında (hayvanlarda doğum ve gübre ile iştigal zamanı ?)
- Avrupa'da 2009 yılında salgın yaptı
- 2007-2010 arasında Hollanda'da 4026 kişi enfekte oldu.



Seroprevelans

ABD: %3,4

Fransız Guiana'sında toplum kökenli
pnömonilerin %25'i Q ateşi

Türkiye



J Vet Res 63, 527-532, 2019
DOI:10.2478/jvetres-2019-0070

Seroprevalence of Q fever in sheep and goats from the Marmara region, Turkey

Mustafa Sencer Karagul¹, Mehmet Engin Malal², Kadir Akar²

¹Kartepe Vocational School of Equine Science, Kocaeli University, 41380 Kocaeli, Turkey¹

²Aerobic Vaccines Production and Control Unit, Istanbul, Turkey²

³Brucella Reference Diagnostic and Vaccine Production Unit, 34890 Istanbul, Turkey³

Toplam 832 koyun ve keçide

Seropozitiflik oranı : 13.2

Table 2. The provincial seroprevalence

Provinces	Total seropositivity (sheep + goat) (%)
Balıkesir	21.79
Bilecik	8.23
Bursa	1.38
Canakkale	15.71
Edirne	18.57
Istanbul	9.41
Kirklareli	11.59
Kocaeli	21.42
Sakarya	10.25
Tekirdag	11.42
Yalova	16.47

ARTICLE

Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey

A. Gozalan • J. M. Rolain • M. Ertek • E. Angelakis •
N. Coplu • E. A. Basbulut • B. B. Korhasan • B. Esen

- 2006 yılında Samsun Tekkeköy’de 407 sağlıklı bireyde serolojik tarama
- **%8.1 seropozitif**
- 30 yaş üstünde, avcılarda ve hayvan kesimi yapanlarda oran daha yüksek

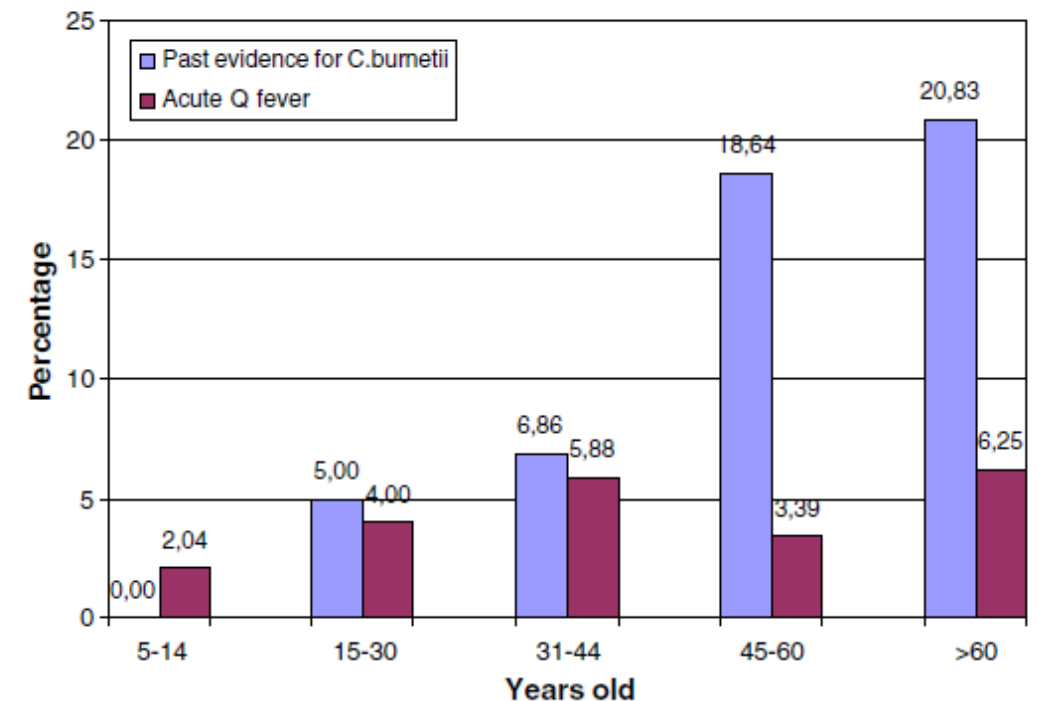


Fig. 1 Distribution of laboratory results for *Coxiella burnetii* in relation to age in the study group

Akut Ateş Yakınmasıyla Başvuran Hastalarda *Coxiella burnetii* ve *Brucella* Seropozitifliğinin

ÖZET

Tokat bölgesi ve Kelkit Vadisi bruselloz ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi için endemik bir bölge olup, enfeksiyonların bulaşında risk faktörlerinin benzer olması nedeniyle, bu bölgede *Coxiella burnetii* seropozitifliğinin de yüksek olma olasılığı mevcuttur. Bu çalışmada, akut ateş şikayeti olan hastalarda Q ateşi ve bruselloz seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Haziran 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında hastanemizin acil servis ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine akut ateş şikayetiyle başvuran 18-65 yaş arasındaki 53 hasta (37 erkek, 16 kadın; yaş ortalaması: 47.13 ± 16.40 yıl) dahil edilmiştir. Hastaların semptomları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar test sonuçları kaydedilmiş; ayrıca yaşadıkları yer, köy yaşantısıyla bağlantılı olma, hayvan temasının varlığı ve özelliği sorgulanmıştır. Hastalara ait serum örneklerinde *C.burnetii* Faz II IgM ve IgG antikorları indirekt immünofloresan antikor yöntemiyle, *Brucella* spp. antikorları ise Rose Bengal ve standart tüp aglütinasyon yöntemleriyle araştırılmıştır. Çalışmamızda hastaların 19 (%36)'unda *C.burnetii* seropozitifliği saptanmış; bunlardan 2 (%4)'sinde hem IgG hem de IgM pozitifliği belirlenerek akut Q ateşi tanısı konulmuştur. *C.burnetii* seropozitif ve seronegatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, hayvan teması, meslek, yaşanan yer ve kırsal yaşamla ilişki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda 10 hastada akut ateşin nedeni pnö-

Seropozitiflik

Coxiella	%36
Brusella	%11

The seroprevalence of *Coxiella burnetii* in Erzincan, Turkey: Identification of the risk factors and their relationship with geographical features

Aytekin Cikman¹, Merve Aydin¹, Baris Gulhan¹, Faruk Karakecili², Adalet Ozcicek³, Ozan Arif Kesik⁴, Mehmet Parlak⁵, Fatih Ozcelik⁶ & Bilge Gültepe⁷

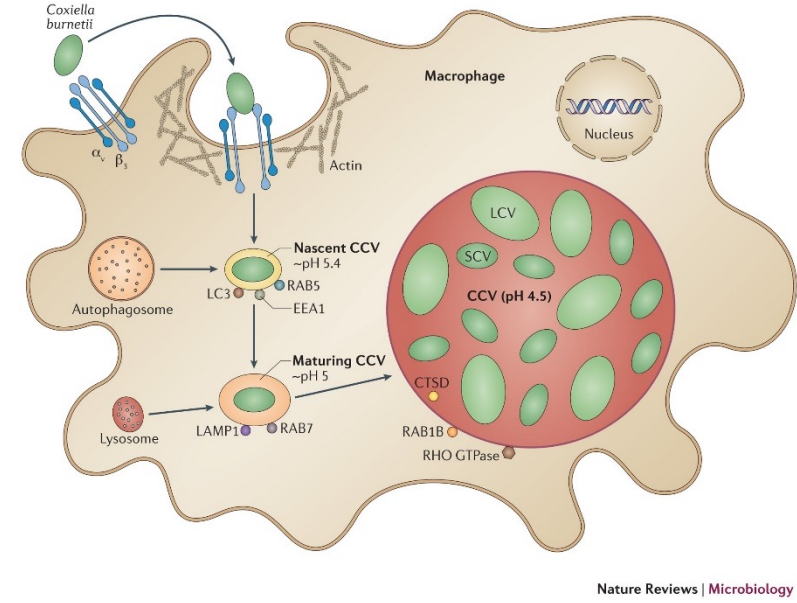
and geographical features.

Results: The overall seroprevalence of *C. burnetii* was found to be 8.7% (32/368). In rural residents it was 8.5% (26/306), while in urban population it was 9.7% (6/62). Cattle breeding and contact with animal afterbirth waste were found to be major risk factors, and were significantly correlated with seropositive cases ($p < 0.05$). The seropositive cases were only observed in the areas between 1067 and 1923 masl. Of the total seropositive cases, 65.6% were within 1000 m and 87.5% within 4000 m of rivers and their main tributaries. Around 59.4% cases were observed in areas with a slope of 0 to 5°.

Yıl (yayın)	Bölge	Popülasyon	Seropozitiflik	Kaynak
2006	Samsun	Sağlıklı bireyler (407) 	%8,1	Gözalan A.
2007	Hatay	- Veteriner hekim (21) - Veterinerlik fakülte öğrencisi - Mezbaha işçisi (43)	- Veteriner hekim %28,6 - Veterinerlik fak öğr. %14 - Mezbaha işçisi %23,3	Kılıç S.
2008	Ankara	- Veteriner Hekim (88), - Vet. teknisyen (25), - Hayvan sever (14) - Kontrol grubu (20)	- Veteriner hekim % 36,6 - Teknisyen %32 - Gönüllü %28,5 - Kontrol grubu %5	Çelebi B.
2013	Ankara	Ateş yakınması olan (53)	%36	
2017	Erzincan	Kırsalda yaşayan (368) 	%8,7	Çıkman A.
2019	Kahramanmaraş	Vet. hekim/kasap (40)	%4	Kireççi E
2020	Erzurum Kars Ardahan	Süt ürünleri ile uğraşanlar (153)	- Erzurum %87,8 Kars %92 - Ardahan %76,2	Aslan MH.

Patogenez

- **İnkübasyon** süresi ortalama **20 gün** (1-39 gün)
- İnhalasyon ile alınan etken **alveolar makrofajlar** tarafından fagozite edilir.
- Makrofaj içindeki **fago-lizozom** içinde replike olur ve bakteremi yapar. **(asit ortam !)**
- Doğal savunma mekanizmalarından kaçır,
- Optimal bir immün yanıt oluşmaz
- Çoğunlukla asemptomatik/subklinik bir enfeksiyon gelişir
- Akut enfeksiyon döneminde immün sistem tarafından elimine edilemezse;
 - **Plasenta, kalp kapağı, lenf bezi, kemik iliği** gibi dokularda «sessizce» replike olmaya devam eder **persistan enfeksiyona** yol açar



Patogenezi

- Seropozitifler arasında **Erkek/Kadın oranı 3:1** (bazı çalışmalarda)

Erkeklere göre;

- kadınlar ve çocuklarda semptomatik enfeksiyon daha az (hormonal ilişki ?)
- Gebe kadınlar primer enfeksiyonda çoğunlukla asemptomatik

Klinik Seyir	Semptom	Sıklık (%)
• Hafif seyirli, kendini sınırlayan ateşli hastalık	Ateş	~100
• Grip benzeri tablo	Yorgunluk	98
• Pnömoni	Üşüme-tireme	88
• Endokardit- vasküler enfeksiyon	Gece terlemesi	84
• Hepatit	Baş ağrısı	75
• Kolesistit	Miyalji	68
• Osteomiyelit	Bulantı	45
• SSS enfeksiyonu (aseptik menenjit, ensefalit)	Kusma	25
• Bağışıklığı baskılanmış bireyde Q ateşi	Plöretik göğüs ağrısı	28
• Gebelikte Q ateşi	İshal	21
• Q ateşi sonrası yorgunluk sendromu		

TABLE 1. Percentage of acute Q fever patients with selected clinical and laboratory findings

Clinical or laboratory finding	% of patients		
Clinical			
Fever	88–100		
Fatigue	97–100		
Chills	68–88		
Headache	68–98		
Myalgia	47–69		
Sweats	31–98		
Cough	24–90		
Nausea	22–49	Akut Q ateşi	Semptom süresi 3 aydan kısa
Vomiting	13–42		
Chest pain	10–45		
Diarrhea	5–22		
Skin rash	5–21		
Myocarditis	0.5–1		
Pericarditis	1		
Meningoencephalitis	1		
Death	1–2		

Klinik

- Enfekte olan bireylerin yaklaşık **yarısında semptomatik** enfeksiyon gelişir.
- Uygun antibiyotik tedavisi almayan olgularda **ateş ortalama 10 gün** (5-57) gün devam eder.
- Doksisisiklin alan olgularda 3 gün içinde ateş düşer

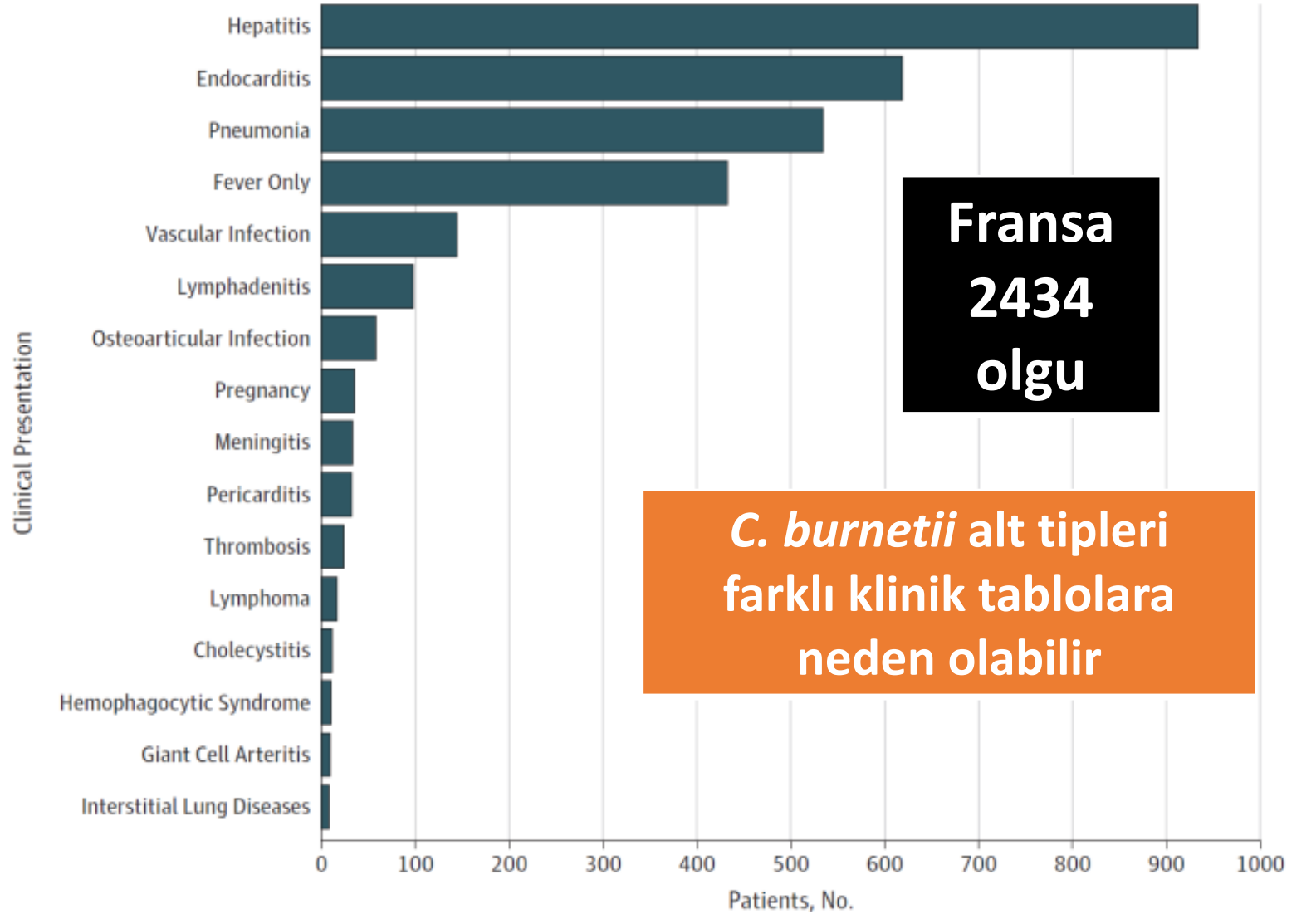
Akut Q ateşi Klinik görünüm

- Grip benzeri tablo
- Transaminaz yüksekliği
- Pnömoni

SSS tutulumu

- Şiddetli baş ağrısı !
- Direkt invazyon nadir
- Aseptik menenjit, ensefalit (%0,2-1,3)
- LP; plesositoz (mononükler), protein hafif artmış, şeker normal

Figure 2. Clinical Presentations of *Coxiella burnetii* Infection



Laboratory

Normal leukocyte count	90
Thrombocytopenia	25
Increased transaminase levels*	45–85
Increased bilirubin levels	9–14.3
Increased alkaline phosphatase levels	27.7–57
Increased γ -glutamyl transferase levels	25–75
Increased creatine phosphokinase levels	29
Increased lactate-dehydrogenase levels	33.3–40
Increased creatinine levels	29–40
Elevated erythrocyte sedimentation rate	43–87.5
Smooth muscle antibody	65
Antiphospholipase antibody	50

Laboratuvar Testlerinde yalancı pozitiflik

- Brusella
- Anti-HIV
- Sifiliz testleri
- Nötrofil sitoplazmik antikor

Laboratuvar Bulgular

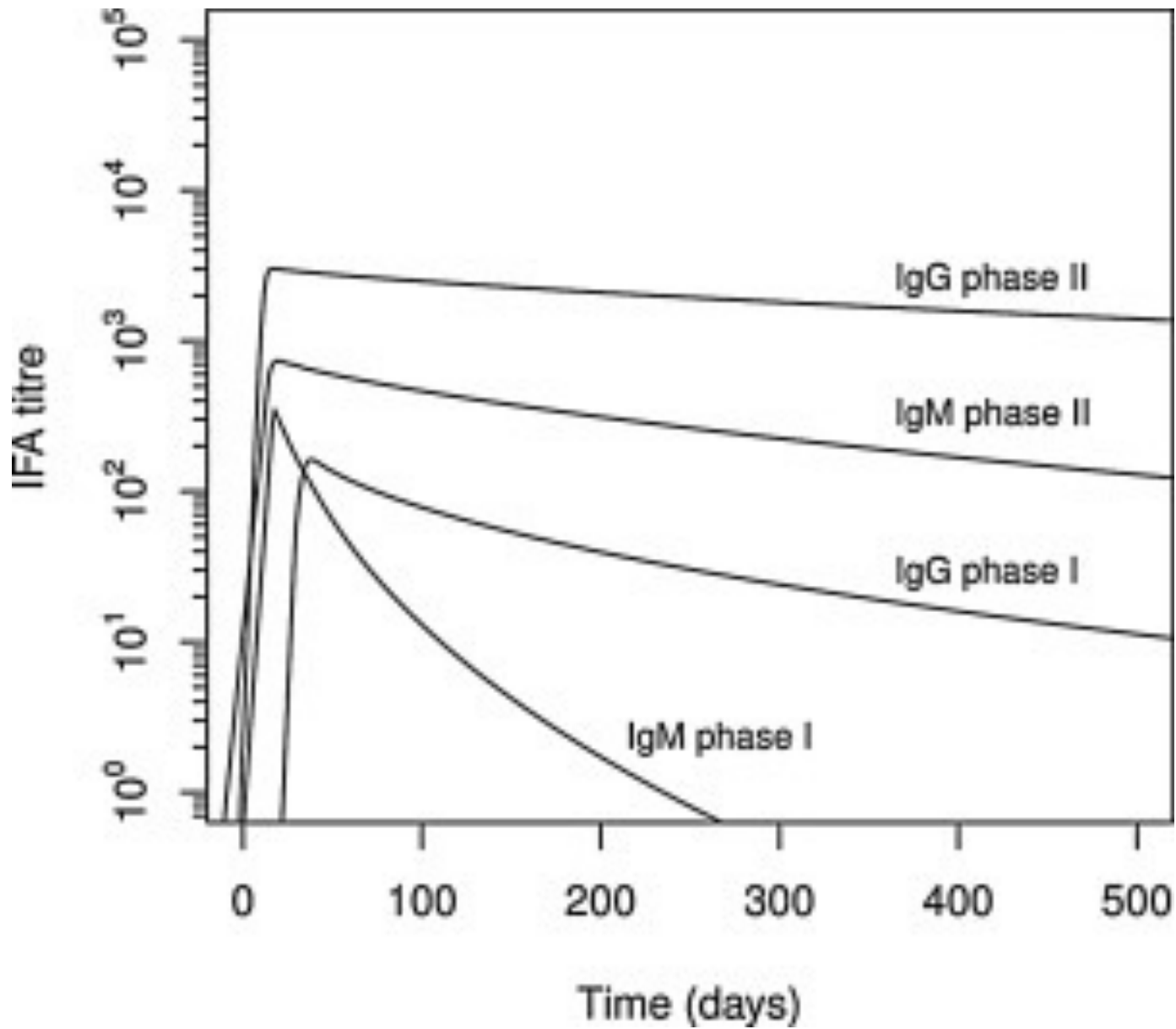
- Lökosit çoğunlukla normal
- %30 olguda lökositoz
- Trombositopeni %25, iyileşme döneminde trombositoz
- Transaminazlar 2-3 kat yüksek

Tanı

- Akut Q ateşi semptom ve bulguları «non-spesifik».
- Şüphe etmek ve tanısal mikrobiyolojik testleri (seroloji ve PCR) çalışmak

Tanı Metotları

- Kültür yöntemleri (BSL-3)
- Serolojik testler
 - IFA
 - Kompleman fiksasyon
 - ELISA
 - Mikroaglutinasyon
- Moleküler testler (PCR)
- Görüntüleme yöntemleri
 - 18F-FDG-PET/CT
 - TTE/TEE



Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever):
Estimation of the seroresponse onset from antibody levels

Serolojik Testler

Faz I
antikor
yanıtı

Hücre duvarı **LPS-O**
antijenine karşı

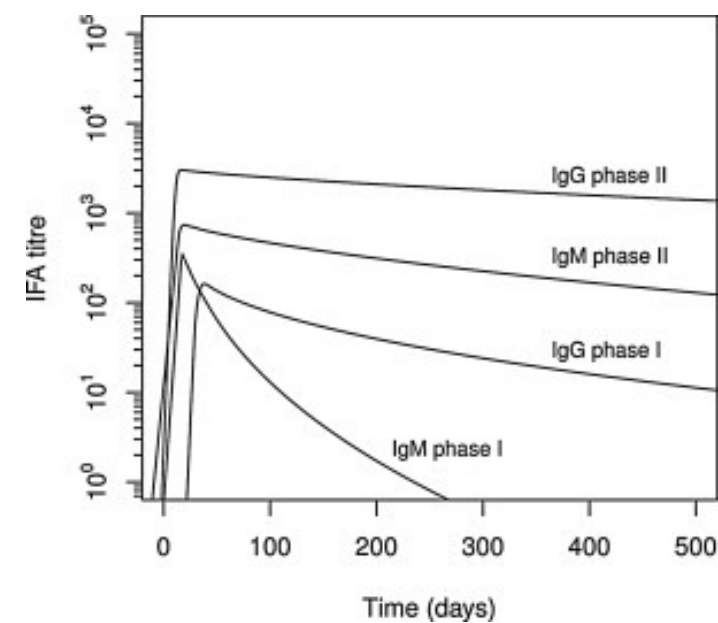
Faz II
antikor
yanıtı

Hücre duvarı **protein**
yapılı antijenlere karşı

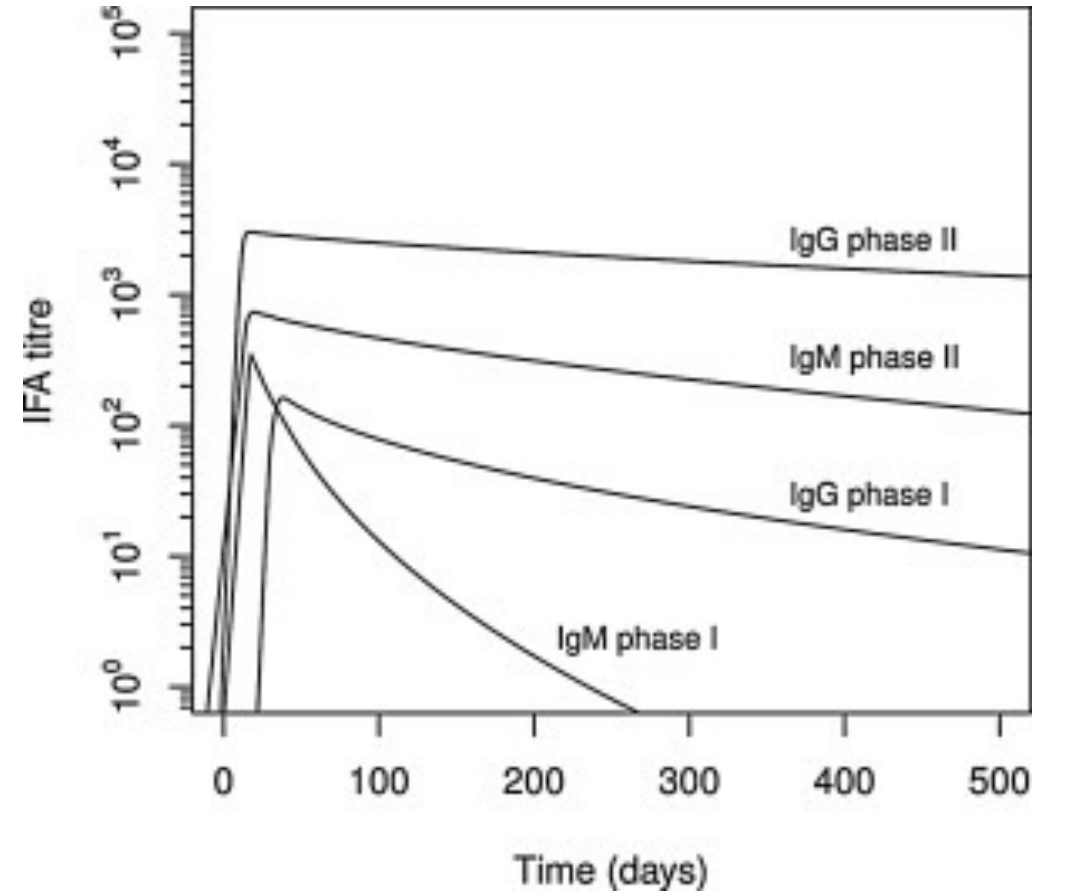
- Hastalığın erken evresinde önce Faz II, daha sonra Faz-I antikorları yükselmeye başlar
- IgM çapraz reaksiyon, yalancı pozitiflik daha fazla
- %5 olguda IgM yanıtı görülmedi (Fransa)

Antibody	Time to onset (days) Median (95% CI)	Time to peak (days) Median (95% CI)
IgG phase I ^a	29 (0–185)	42 (0–198)
IgG phase II ^a	5 (0–182)	18 (0–196)
IgM phase I ^b	17 (0–209)	76 (17–253)
IgM phase II ^b	14 (0–205)	47 (8–237)

Peak titre (IFA units) Median (95% CI)	Half time (days) Median (95% CI)
141 (6– 3.5×10^4)	650 (17– 8.7×10^4)
2120 (69– 1.2×10^6)	937 (44– 7.1×10^3)
245 (2– 2.9×10^5)	122 (12– 1.6×10^3)
580 (28– 4.3×10^4)	400 (25– 6.4×10^3)



- IgM yanıtı olmayan olgularda;
 - Akut enfeksiyon/persistan enfeksiyon ??? ayrımı zor.
 - **Avidite** testi faydalı olabilir
- Doksisiklin başlanması serokonversiyonu baskılamaz
- Antikor yanıtı ile C. burnetii DNA kaybolmaya başlar.
- **Akut enfeksiyonda PCR ilk 14 gün** duyarlı
- Serolojik çapraz reaksiyon
 - **Lejyonella**
 - **Bartonella**



Akut Q Enfeksiyonu Tanı

- **Anti-faz II IgG tiresinde 4 kat ve üzerinde artış**
 - Serokoversiyon 7-14 gün içinde gelişir
 - 3. hafta sonunda serokonversiyon oranı %90
 - Tercihen ilk serum ilk hafta, konvelesan dönem serumu 3-6 hafta sonra alınmalı
- Kanda veya diğer vücut örneklerinde **C. burnetii PCR pozitifliği**
 - Antikor yanıtı oluşmadan önce ~%100 pozitif
 - Hastalığın **ilk iki haftası içinde** örnek alınmalı
 - **Antibiyotik başlanmadan önce**, en geç ilk 1-2 gün içinde
- Hastalık ile uyumlu öykü/semptomu olan hastada;
 - Anti-faz II IgG tiresi ≥ 200 ve/veya Anti-Faz II IgM ≥ 50

Kesin Tanı

Kesin Tanı

Olası Tanı

Akut Q enfeksiyonu tanısı alan hastada tanısal yaklaşım	
• Potansiyel persistan odakları saptamak amacıyla	
• Valvülopati var mı?	TTE/TEE
• Muayenede/Görüntüleme LAP mevcut	8F-FDG-PET/CT

«Kronik Q ateşi» === «Persistan Lokalize Q Ateşi»

- Akut enfeksiyonu (semptomatik veya asemptomatik) takiben; olguların %5'inde «persistan lokalize enfeksiyon» gelişir
- Aylar, yıllar, on yıllar sonra ortaya çıkabilir.
 - Akut enfeksiyonu takiben ömür boyu immünite gelişir --- re-enfeksiyon görülmeyebilir
 - Latent enfeksiyon

Kronik Enfeksiyon için Risk Faktörleri

- Kalp kapak hastalığı
 - Akut enfeksiyon sonrasında endokardit gelişme riski %40
- Vasküler greft
- Arteriyel anevrizma
- Akut enfeksiyon döneminde
 - İmmünsüpresyon
 - Gebelik

Lokalize Persistan Enfeksiyon

Endokardit (%60-78)

Vasküler enfeksiyon

Hepatit

Osteomyelit,

Osteoartrit

Endokardit

- Akut Q enfeksiyonundan ortalama 2,5 ay (1-66 ay) sonra
- Yaş ortalaması genellikle >40
- Tedavi edilmeyen endokardit olgularında 10 yıl içinde mortalite oranı yaklaşık %20

Endokardit - Semptomlar

- Halsizlik
- Kilo kaybı
- Gece terlemesi
- Karın ağrısı
- Göğüs ağrısı
- Hepatomegali
- Embolik olaylar (Arteriyel, pulmoner, DVT)
- ...

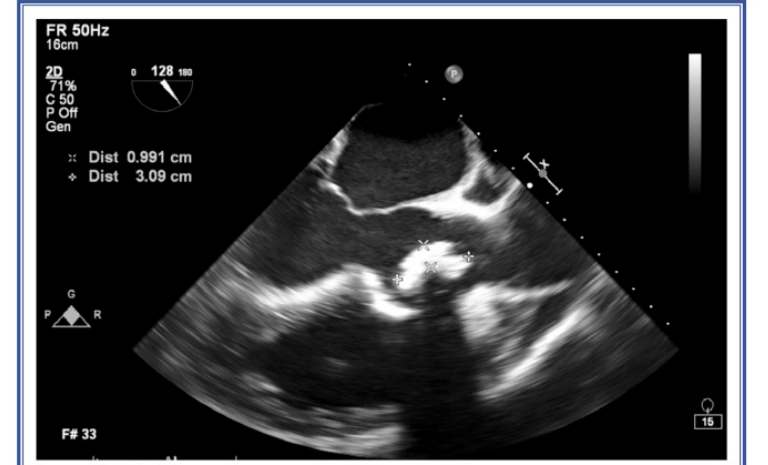


Figure 3. Two-dimensional transesophageal echocardiogram image of the left ventricular long axis demonstrating a large, hyperechogenic, immobile vegetation attached to an aortic cusp.

Endokardit

- En çok **mitral** ve **aortik** kapak etkilenir
- Vejetasyon küçük olabilir, gözden kaçabilir
- TTE ve/veya TEE'de vejetasyon görülmemesi tanıyı dışlamaz
- Primer enfeksiyon sonrasında yüksek seviyelerde **anti-kardiyolipin antikor** varlığı endokardit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- İE gelişenlerde **IL-10** seviyeleri yüksektir

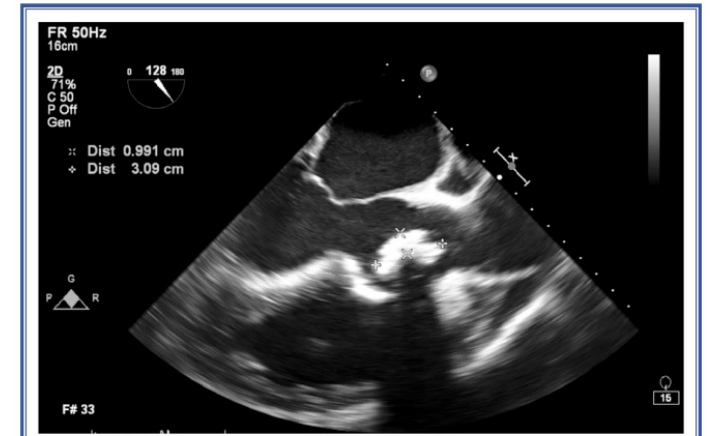


Figure 3. Two-dimensional transesophageal echocardiogram image of the left ventricular long axis demonstrating a large, hyperechogenic, immobile vegetation attached to an aortic cusp.

Hangi durumlarda TEE yapılmalı?

- TTE şüpheli
- Erkek cinsiyet
- 40 yaş
- Anti-kardiyolipin antikoru yüksek

Kronik/Persitan Lokalize Enfeksiyon: TANI

- Klinik örnekten etkenin kültür ile izolasyonu (BSL-3)
 - *Sensivite %64*
- Klinik örnekte PCR pozitifliği
 - *Kan/serum örneklerinde %33-64, %81 pozitiflik*
- Seropozitiflik
 - **Anti-Faz-I IgG ≥ 6400 (PPD=%75)**
 - **Anti-Faz-I IgG ≥ 800 ve < 6400 (PPD= %37)**

Tüm vücut 18F-FDG PET/BT

(18F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi)

- Diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan enfeksiyon odakları görüntülenebilir. (hiper-metabolik alanlar)
- Tanı ve tedavi izleminde kullanılabilir.

Anti-Kardiyolipin Antikoru

- Akut Q ateşinde %47-81 pozitif saptandı
- Tedavi sonrasında halen yüksek persistan enfeksiyon?
- Fransa'da yüksek seviyeler
 - Endokardit
 - Hepatit
 - Menenjit
 - Trombüs
 - Kolesistit
 - Hemofagositoz ile ilişkili bulunmuş

Endocarditis*	Prosthetic joint arthritis*	Vascular infection*
Definite (Positive culture, PCR, or immunohistochemistry of the following specimens)		
Cardiac valve	• Periprosthetic biopsy OR • Joint aspirate	• Arterial sample (prosthesis or aneurysm) OR • Periarterial abscess OR • Spondylodiscitis linked to aorta

•* **Definite diagnosis of persistent Q fever infection**

Definite criteria (positive culture, PCR, or immunohistochemistry of the specimens described above):

•OR

Clinical criteria using:

2 major criteria.

1 major criteria and 3 minor criteria (including one piece of microbiology evidence and the presence of a cardiac predisposition, joint prosthesis, or vascular predisposition).

Endocarditis*	Prosthetic joint arthritis*	Vascular infection*
Microbiology		
•Positive culture or PCR of the blood or an emboli OR •Positive serology with IgG I antibodies ≥6400	•Positive culture or PCR of the blood OR •Positive serology with IgG I antibodies ≥6400	•Positive culture or PCR of the blood or emboli OR •Positive serology with IgG I antibodies ≥6400
Evidence of end-organ involvement		
•Echocardiogram positive for infective endocarditis[¶] •PET scan showing a specific valve fixation and/or mycotic aneurysm	•CT scan or MRI consistent with prosthetic infection^Δ •PET scan or leukocyte indium scan consistent with infection (eg, specific prosthetic hyperfixation)	•CT scan: aneurysm or vascular prosthesis, periarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis •PET scan with specific fixation on an aneurysm or vascular prosthesis
Minor		
Temperature >38°C	Temperature >38°C	Temperature >38°C
<i>C. burnetii</i> serology with IgG I antibodies ≥800 and <6400	<i>C. burnetii</i> serology with IgG I antibodies ≥800 and <6400	<i>C. burnetii</i> serology with IgG I antibodies ≥800 and <6400
Predisposing heart condition [¶]	Presence of a joint prosthesis	Predisposing vascular condition; aneurysm or vascular prosthesis
Vascular phenomena [¶] (eg, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, conjunctival hemorrhages)	Joint pain	Emboli
Immunologic phenomena [¶] (eg, glomerulonephritis, Osler's nodes)		

TABLE 3. CDC surveillance case definition and case classification for acute and chronic Q fever

	Acute Q fever	Chronic Q fever
Clinical evidence of infection	Fever and one or more of the following: rigors, severe retrobulbar headache, acute hepatitis, pneumonia, or elevated liver enzymes	Newly recognized culture-negative endocarditis (particularly in a patient with previous valvulopathy or compromised immune system), suspected infection of a vascular aneurysm or vascular prosthesis, or chronic hepatitis, osteomyelitis, osteoarthritis, or pneumonitis in the absence of other known etiology
Laboratory criteria^{*,†}	Laboratory confirmed (one or more of the following): • Fourfold change in IgG antibody titer to <i>Coxiella burnetii</i> phase II antigen by IFA between paired sera • Detection of <i>C. burnetii</i> DNA in a clinical specimen by PCR • Demonstration of <i>C. burnetii</i> in a clinical specimen by IHC • Isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture Laboratory supportive (one or more of the following): • Single IgG titer $\geq 1:128$ to <i>C. burnetii</i> phase II antigen by IFA (phase I titers may be elevated as well) or • Elevated phase II IgG or IgM antibody reactive with <i>C. burnetii</i> antigen by ELISA, dot-ELISA, or latex agglutination	Laboratory confirmed (one or more of the following): • IgG titer $\geq 1:800^S$ to <i>C. bur</i> • Detection of <i>C. burnetii</i> DNA in a clinical specimen by PCR • Demonstration of <i>C. burnetii</i> in a clinical specimen by IHC • Isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture Laboratory supportive: • IFA IgG titer $\geq 1:128$ and $< 1:800^S$ to <i>C. burnetii</i> phase I antigen
Case classification	Confirmed acute Q fever: Laboratory-confirmation with clinical evidence of infection or an epidemiological link to a laboratory-confirmed case Probable acute Q fever: Clinical evidence of infection with laboratory-supportive results	Confirmed chronic Q fever: Clinical evidence of infection with laboratory confirmation Probable chronic Q fever: Clinical evidence of infection with laboratory-supportive results

Tedavi

Akut Q ateşi

- Semptom süresini kısaltmak
- Komplikasyonları önlemek

Erken başlanan tedavi daha etkili !!!

Semptom başlangıcından sonraki **ilk 3 gün**

Tedavi öncesi değerlendirme

- **EKO**

Özellikle 40 yaş üstü ve anti-kardiyolipin antikorlar pozitif

- **Abdominal USG/BT**

Özellikle 65 yaş üstü, sigara öyküsü ve ailede anevrizma öyküsü

	Tedavi
Akut enfeksiyon	Doksisiklin 2*100 mg po 14-21 gün

	Tedavi
Akut enfeksiyon Risk faktörleri mevcut - RA öyküsü - Protez kapak - Kapak stenoz/kaçak - Mitral valf prolapsusu - Kapakta kalınlaşma - Bikuspid aortik kapak - Konjenital kardiyomiyopati - Aort anevrizması	Doksisiklin 2*100 mg po + Hidroksiklorokin 600 mg/gün po 12 ay

Alternatif antibiyotikler
TMP-SXT (160/800) 2*1 po
Klaritromisin 2*500 mg po
Siprofloksasin 2*500 mg po

Tedavi

Lokalize persistan enfeksiyon

Doksisiklin + Hidroksiklorokin
en az 18 ay süreyle

**Endokardit
Vasküler enfeksiyon
Protestetik eklem enfeksiyonu**

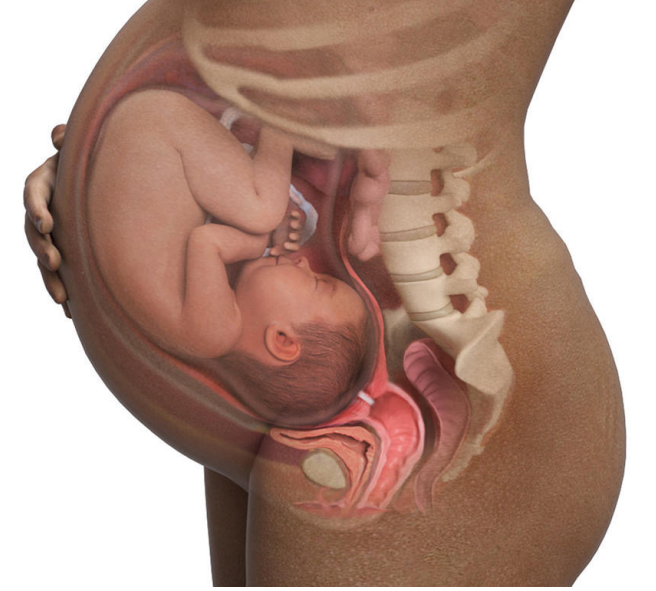
Protez kapak endokarditi

Doksisiklin + Hidroksiklorokin
en az 18-24 ay süreyle

Antimikrobik tedaviye ilave olarak;
olanaklı ise prostetik materyal ve anevrizma
cerrahi olarak çıkartılmalı

Gebelikte Q ateşı

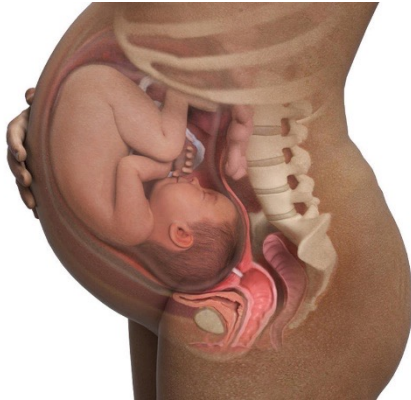
- Gebelerde akut Q ateşı erişkin Q ateşı olgularına göre daha yüksek oranda **asemptomatik**
- Gebelikte gelişen Q enfeksiyonu **persistan forma** dönüşme potansiyeli yüksektir.
- C. burnetii plasentada replikasyon ... fetal komplikasyonlar (**%60**)
 - Fetal ölüm
 - Spontan abortus
 - İntrauterin gelişme geriliği
- **Antibiyotik** seçeneği sınırlı
- Doğum sonrası **emzirme ???**



Gebe kadınlar

Temas açısından riskli gebelerde
sekrolojik tarama (ilk trimester)

- anti-phase II IgG ≥ 200
- IgM ≥ 50
- Akut ve konvelesan serumda ≥ 4 kat titre artışı



Gebelikte tedavi

Akut Enfeksiyon

TMP-SXT (160/800) 2*1 po

Gebeliğin **7-8. ayına** kadar

*TMP-SXT yenidoğanda
kernikterusa neden olabilir!*

İlk trimesterde tedavi
başlanırsa folik asit takviyesi

Akut enfeksiyon
Endokardit gelişimi
açısından yüksek riskli
gebe

Uzun süreli tedavi ?
Olgu bazında karar verilmeli

Persistan Enfeksiyon

TMP-SXT + HQ

Persistan enfeksiyon
Emzirme dönemi

Gelişmiş ülkelerde emzirme
önerilmiyor.

Tedavi

Asemptomatik enfeksiyonu tedavi edelim mi?

- Asemptomatik
- IgG ≤ 200
- IgM negatif
- IgA negatif
- Gebelik yok
- İmmünsüpresyon yok



Tedavi sonrası izlem:

Akut enfeksiyon,
14 günlük tedavi sonrası
3-6 ay arayla serolojik kontrol

anti-faz I IgG <800: *kür ?*

anti-faz I IgG ≥ 800

- *EKO (TTE, TEE)*
- *Serumda C. burnetii PCR*
- *PET -CT*

Akut Enfeksiyon
Uzun süreli tedavi alan hastalar

IgG titresi takip edilir

- Tedavi süresince her ayda bir
- Tedavi bitiminden sonra 6 ay arayla (birkaç yıl)
- IgG titresinde en az 2 dilüsyon azalma

Akut enfeksiyon iyileşme kriteri (Fransa)

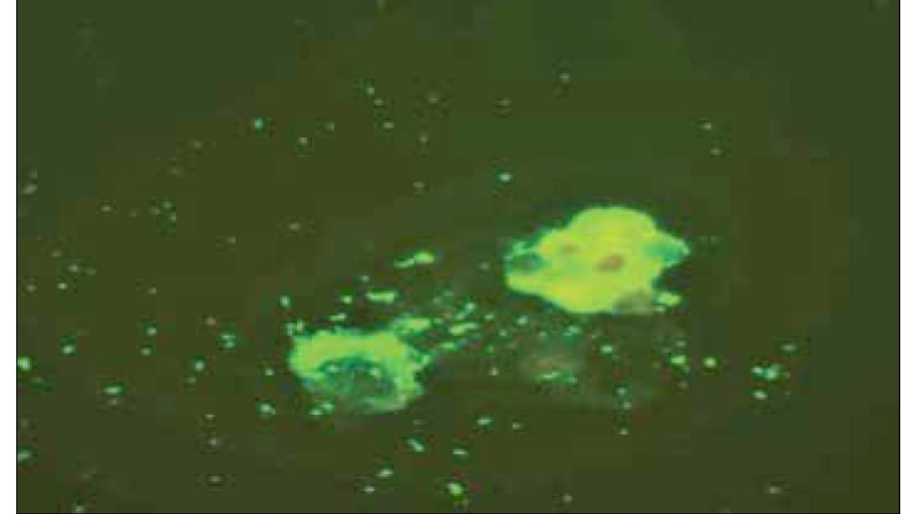
Tedavinin 12. ayında;

- Faz-I IgG titesi en az iki dilüsyon azalmış
- Faz II IgM negatif
- PCR negatif

Re-enfeksiyon ? Relaps?	İmmünitesi normal bireylerde bireylerde re-enfeksiyon beklenmez İmmünsüpresyon nedeniyle relaps görülebilir
Mortalite	% 2-3

Endokarditli Bir Olgudan *Coxiella burnetii*'nin Türkiye'de İlk İzolasyonu; Antijen Üretimi ve Faz Değişimi Çalışması

B ÇELEBİ, B BAŞ, EA BALI, SŞ YAVUZ
Mikrobiyol Bul, 2019 - mikrobiyolbul.org



Resim 1. Vero hücre kültüründe üremiş *Coxiella burnetii*'nin IFAT'ta görüntüsü.

A Q fever case mimicking crimean-congo haemorrhagic fever.

Karabay O, Gozdas HT, Ozturk G, Tuna N, Utku AC.

Indian J Med Microbiol. 2011 Oct-Dec;29(4):418-9. doi: 10.4103/0255-0857.90183

An Unusual Manifestation of Q Fever: Peritonitis.

Yılmaz G, Öztürk B, Memikoğlu O, Coşkun B, Yalçı A, Metin Ö, Ünal H, Kurt H.

J Infect Public Health. 2015 Jul-Aug;8(4):373-6. doi: 10.1016/j.jiph.2015.02.004. Epub 2015 Apr 18.

Unusual manifestations of acute Q fever: autoimmune hemolytic anemia and tubulointerstitial nephritis.

Korkmaz S, Elaldi N, Kayatas M, Sencan M, Yildiz E.

Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012 May 18;11:14. doi: 10.1186/1476-0711-11-14.

[A Case of Chronic Q Fever Endocarditis Mimicking Lymphoproliferative Disorders].

Tunçer G, Kılıç S, Başaran S, Erdem S, Şimşek Yavuz S, Eraksoy H.

Mikrobiyol Bul. 2021 Oct;55(4):642-647. doi: 10.5578/mb.20219715.

Q fever as a rare cause of **hemophagocytic lymphohistiocytosis**: Case report.

Sağlam B, Albayrak M, Acar A, Yıldız A, Maral S, Tıglioğlu M, Battal İ, Şahin EN, Kuş A.

Transfus Apher Sci. 2020 Aug;59(4):102747. doi: 10.1016/j.transci.2020.102747. Epub 2020 Feb 28.

Q fever endocarditis: is it always subacute or chronic?

Sonsöz MR, Agüloğlu Bali E, Aydoğan M, Mercanoğlu F, Şimşek Yavuz S.

Türk Kardiyol Dern Ars. 2020 Jan;48(1):72-76. doi: 10.5543/tkda.2019.59153.

A preliminary report of relationship between abortion and **Q fever** in Central Black Sea Region **Turkish** woman

Ö Günal, F Demirtürk, Ş Barut, S Kılıç... -

Cumhuriyet Medical ..., 2014 - dergipark.org.tr

Olgu 2

	Olgu 2
	44 yaş erkek hasta, Bartın, Askeriyede şoför/çöp toplama işinde çalışıyor.
Şikayet	Bir hafta önce başlayan (Eylül sonu) ateş (39 C), üşüme titreme
Öykü	Bir çok defa sağlık merkezine başvuru. • Sefuroksim aksetil (po), • Amoksisilin-Klavunat (po), • Seftriakson (im) • Parasetamol, NSAİ kullanmış • Ateş devam ettiği ve karaciğer enzimleri yükseldiği için kliniğimize başvurmuş
	• Çevresinde benzer hastalık yok • Seyahat öyküsü yok • Doğada aktivite yok (Bartın – orman ile iç içe) • Hayvan teması: Dedesinin evinde temizlik yapmış, fare pislikleri görmüş.
Özgeçmiş	Özellik yok

Olgu 2

BK	6800
Hgb	14,9
PLT	79000
ESR	31 mm/saat
CRP	186 mg/dl (0-8)
Prokalsitonin	

ALT	191 (< 40)
AST	418 (< 40)
ALP	87
GGT	198 (< 40)
T. Bil	0,88
D. Bil	0,52 (< 0,4)
Alb	3,6
Total Protein	6,9
INR	0,94
LDH	711 (< 225)
CK	448 (< 190)

Üre	40
Kreatinin	1.0
Sodyum	129 (135-145)
Potasyum	3.3 (3.5-5.5)
Kalsiyum	8.2 (8.6-10.2)

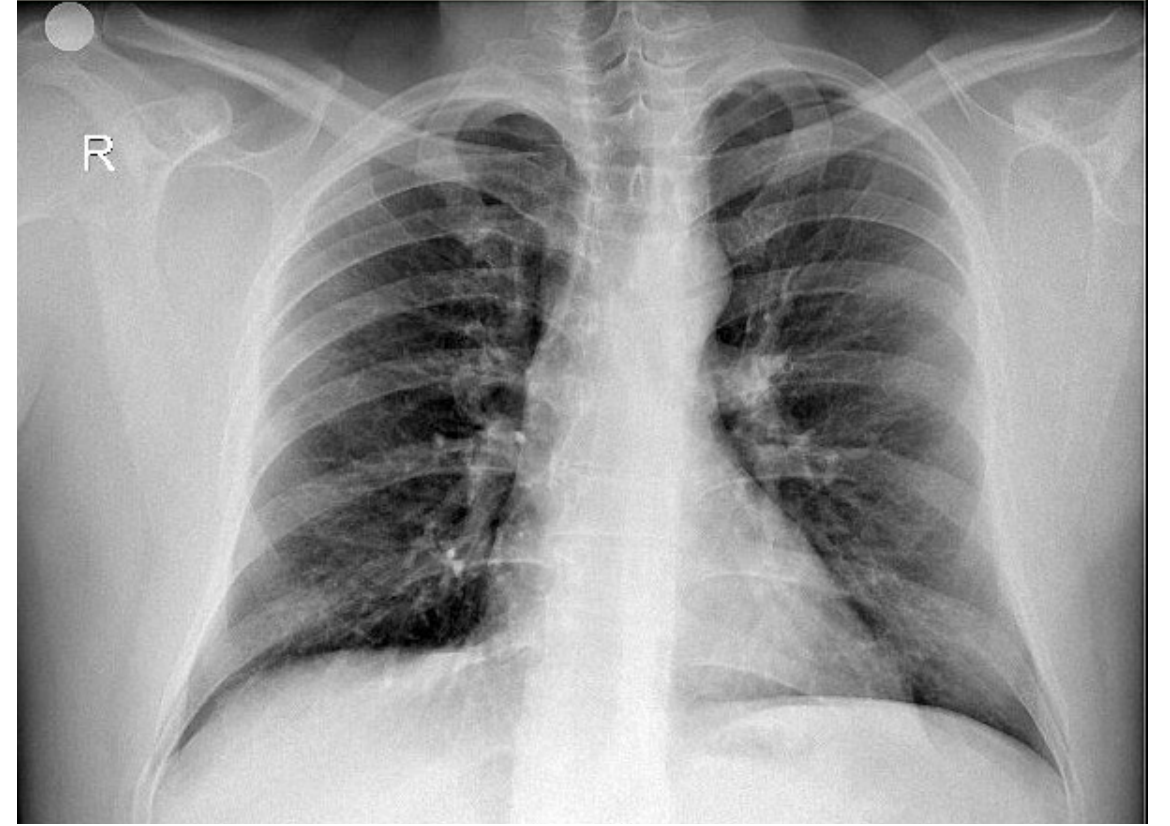
Olgu 2

Sonuç Tarihi : 31.10.2018 14:45:07

TEST ADI	SONUÇ	
Eritrosit	++	-
Bilirubin	-	-
Glukoz	-	-
Protein	++	-
Ürobilinojen	+	-
Keton	-	-
Dansite	1030	1000 - 1030
Lökosit	-	-
pH	5,5	5 - 9
Nitrit	-	-

Kültür

Kan kültürü (2 set)	Üreme yok
İdrar kültürü	Üreme yok
Gaita kültürü	SS üremedi



Kardiyak EKO

Vejetasyon saptanmadı

Yorum : Hastanın periferik kan flow sitometrik analizinde; Lenfosit oranında artış bulunmaktadır. Blast bölgesinde çok küçük bir hücre grubu (%0,8-%1,7) izlenmiştir. Blastlar kapılanarak yapılan analizde T, B ve Myeloid seri belirteç pozitifliği izlenmiştir. Düşük CD34 ve CD10 pozitiflikleri dikkat çekmiştir.

Lenfositler kapılanarak yapılan analizde; T ve B Lenfosit belirteç oranları normal sınırlardadır. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür.

Granülositler kapılanarak yapılan analizde CD64 oranı ve Granülosit başına düşen CD64 molekü oranında ileri derecede artış vardır. Bu ciddi infeksiyon göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Saygılarımızla.

Olgu 2

HBsAg	negatif
Anti HBs	negatif
Anti HBcIgG	negatif
Anti HBcIgM	negatif
Anti HBe	negatif
Anti HAV IgM	pozitif
Anti HAV IgG	pozitif
Anti HEV	negatif
Anti HCV	negatif
Anti HIV	negatif
Anti CMV IgM ve IgG	negatif
Toxo IgM	negatif

RF	20,6 (20.0)
ANA	negatif
Anti ds DNA	negatif
AMA	negatif
ASMA	negatif
Anti TPO	negatif
Anti tiroglobülin	negatif

Olgu 2

Patolojik bulgular	• Akut başlayan yüksek ateş • Trombositopeni, ALT, CK yüksekliği, proteinüri • Fare pisliği ile temas, orman ile iç içe yaşam?
Ön Tanılar	• Nedeni bilinmeyen ateş? • Leptospiroz? • Hantavirüs enfeksiyonu? • Riketsiyöz? • Q ateşi?
	Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü lab numune gönderildi
Ampirik Tedavi	Doksisiklin 2*100 mg po,
İzlem	• 7 günlük tedavi sonunda; • ateş düştü, • klinik düzeldi, • laboratuvar değerleri normale döndü

Olgu 2

Leptospria MAT	negatif
Leptospiria PCR	negatif
Hantavirüs IgM, IgG	negatif

Olgu 2

	Semptom başlangıcından sonra 8. gün	Semptom başlangıcından sonra 4. hafta	Semptom başlangıcından sonra 6. hafta
Test Tarihi	31/10/2018	19/11/2019	30/11/2018
Coxiella Faz 2 IgM	1/96	1/768	1/768
Coxiella Faz 2 IgG	1/256	1/2048	1/1024
Coxiella Faz 1 IgG	-	-	-
Coxiella PCR	Negatif	-	-

SONUÇ

- *C. burneti* ülkemizde **endemik** olarak mevcuttur.
- Bazı çalışmalarda **genel popülasyonda %8** civarında **seropozitiflik** bildirilmiştir
- **Riskli popülasyonda %4-92** aralığında **seropozitiflik** bildirilmiştir.
- **Ateş, NBA, grip benzeri şikayet, pnömoni** gibi klinik tablolarla başvuran hastaların ayırıcı tanısında;
 - Q ateşi de düşünülmeli ve
 - **tanısal testler rutin** olarak çalışılmalıdır

Teşekkürler