



Q ateşi

«Query fever»

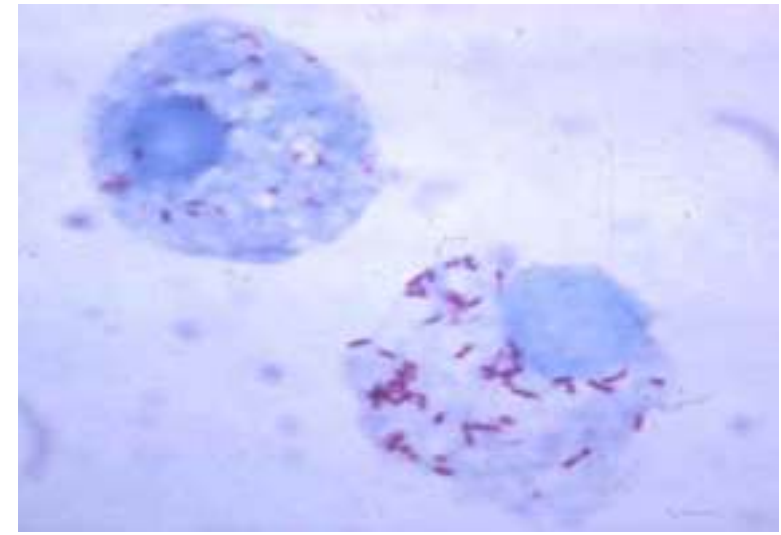
Query: kuşkulu, bilinmeyen

Prof. Dr. Figen KULOĞLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD.

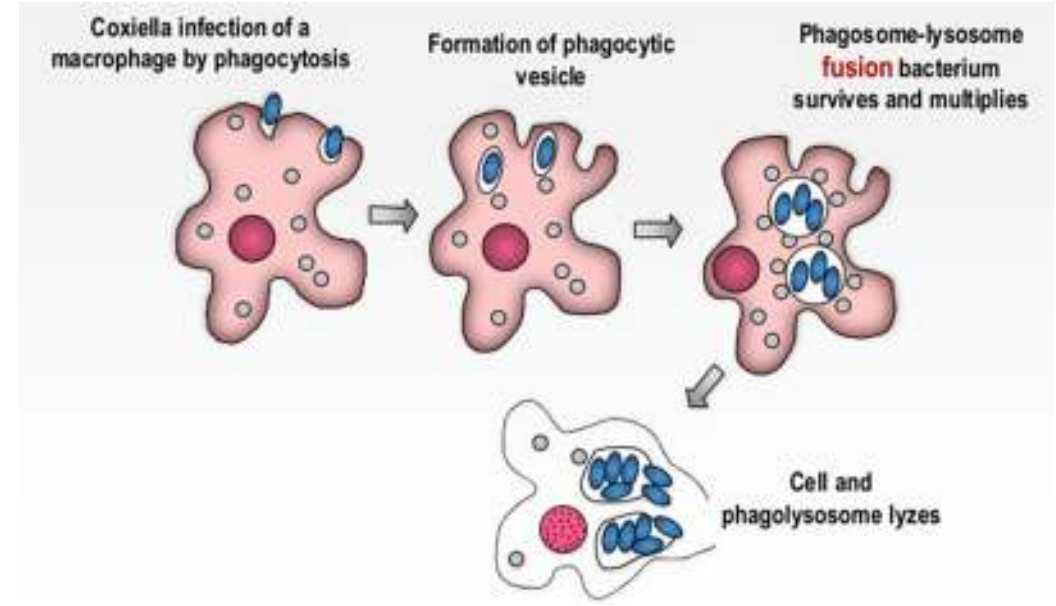
EDİRNE

Q ateşi



- *Etkeni Coxiella burnetii*
 - Tüm dünyada görülen bir zoonoz
 - *C. burnetii* hücre içinde yaŝar; ökaryot hücrelerde replike olur
 - Gram boyama ile boyanmayan ancak gram negatif bakteri hücre duvarı yapısına benzer bir duvar yapısına sahip pleomorfik kokobasil
 - Klinik rneklerde Gimenez metodu ile boyanabilir
- ✓ **From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change.** Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1): 115-190.

Coxiella burnetii



- Enfekte ettiği konağın monosit ve makrofajlarında fagolizozom benzeri asidik vakuollerde çoğalır
- Vakuoller içindeki asidik ortam bakterinin metabolik aktivitesini devam ettirebilmesi için gerekli
- Klorokin gibi vakuollerin asidifikasyonunu engelleyen maddeler tedavide etkili
- Ozmotik ve oksidatif streslerin olduğu bu çevreye adapte olmalarını sağlayacak çeşitli stratejiler geliştirir

Coxiella burnetii

- İki fazlı bir gelişim siklusu gözlenir:
- Doğada ve laboratuvar hayvanlarında virulan faz 1 durumunda bulunur
- Bakteri, faz I' in embriyonlu yumurtada tekrarlanan pasajları sonrasında ürettiğinde kromozomal delesyona uğrar ve avirulan bir mutanta dönüşür, faz II olarak adlandırılır
- Faz II hayvan pasajları ile tekrar faz I yapısı kazanır
- Bu iki fazdaki bakterilerin lipopolisakkarit tabakasındaki karbonhidratlarının içeriği, fagositoza olan dirençleri farklı
- Fazlar arasındaki antijenik farklılıklar, farklı antikor yanıtlarına neden olur
- 6 farklı pazmid yüzey LPS'lerini, antijenik özelliklerini, virülansını etkileyebilmekte: QpHI kronik enf., QpRS akut enf. neden olmakta

Coxiella burnetii

- **Large cell variant (LCV)**- bakteri sayısının katlanarak çoğaldığı form
- **Small cell variant (SCV)**- sabit, replikasyonun olmadığı form
 - Vero hücrelerinde ve axenic acidified cysteine citrate medium 2 (AACM2) de uzun süreli kültür sonrası (21 gün) gözlenir
- SCV ozmotik, mekanik, kimyasal, sıcaklık, kuruluk gibi streslere oldukça dayanıklı
- Yün üzerinde 7-10 ay, buzdolabında saklanan etlerde 1 ay, yağı alınmış sütte 40 aydan uzun süre canlı kalabilir
- *C. burnetii* yüksek virulansı, aerosol oluşturabilmesi, çevre koşullarında stabil kalabilmesi nedeni ile CDC tarafından kategori B biyolojik savaş ajanı olarak sınıflandırılmış

Epidemiyoloji

- En önemli rezervuarlar koyun, keçi, sığır gibi toynaklı hayvanlar
- Enfekte hayvanların idrara, dışkı, süt ve özellikle doğum materyellerinde çok sayıda mikroorganizma bulunur
- Enfekte koyun plasentasının bir gramında 10^9 organizma bulunur
- *C. burnetii* doğum sonrası 2 hafta süresince havada, 5-6 ay toprakta canlı kalabilmekte
- İnsanlar öncelikle kontamine aerosollerin inhalasyonu veya nadiren süt ürünleri ile enfekte olur
- Çiftçiler, veterinerler, mezbaha çalışanları
- Ortalama 20 günlük bir inkübasyondan sonra ciddi baş ağrısı, yüksek ateş, titreme, halsizlik ve miyalji gelişir

Klinik Belirtiler

- Hastaların %60'ında sadece serokonversiyona,
- %38'inde kendini sınırlayan hafif ateşli hastalığa (baş ağrısı, miyalji, artralji, döküntü, trombositopeni, KC enzim yüksekliği vs.)
- %2'inde hastalık semptomlarına neden olur
- **Pnömoni**: Kanada, İspanya, UK, Hollanda
- **Hepatit**: Fransa, Avusturalya
- Nadiren menenjit, ensefalit ve osteomyelitte neden olur
- Primer enfeksiyondan sonra hastaların **%0.2-0.5'inde kronik enf.** gelişir:
- Endokardit

Klinik Belirtiler

- Bağışıklığı baskılanmış veya kalp kapağı lezyonu olan olgular, akut enfeksiyon sonrası *C. burnetii* enfeksiyonunu tam olarak kontrol edemez; yüksek antikor titrelerine rağmen etken çoğalmaya devam eder
- Gebe kadınlarda semptom olsun ya da olmasın Q ateşı gebeliği etkiler; düşük, malformasyon, neonatal ölüm görülebilir
- Kronik yorgunluk sendromu akut Q ateşinin konvelesan dönemindeki hastalarda sık

Klinik Belirtiler

- Q ateşli endokarditi olan hastalarda
- hafif ateş yüksekliği,
- kapak fonksiyonlarında ilerleyen kötüleşme ve
- ilerleyici kalp yetmezliği gelişir
- Karaciğer enzimlerinde artış, lökopeni, trombositopeni gelişebilir

Tanı

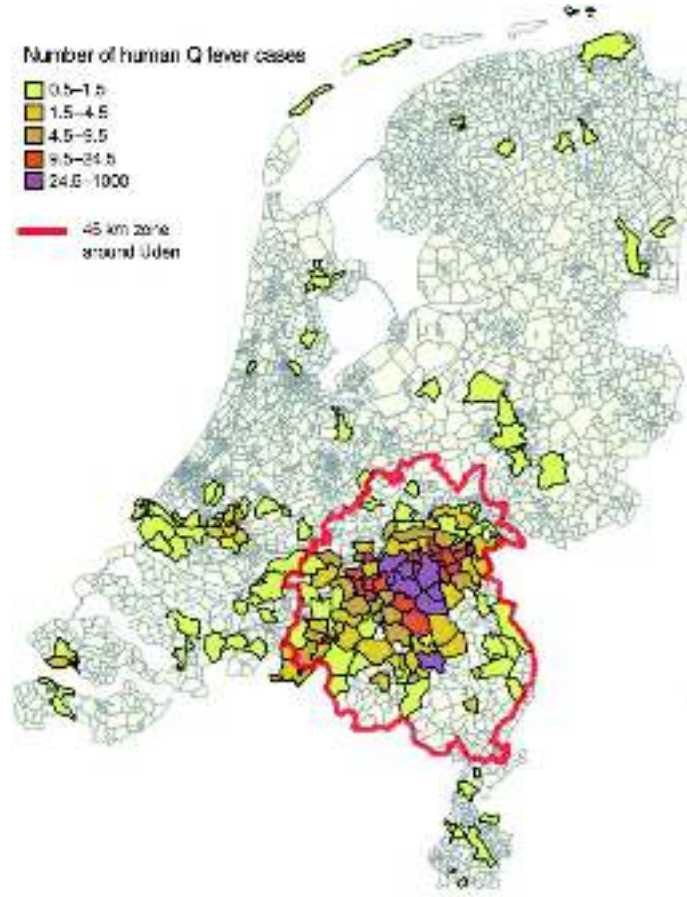
- İndirekt immunfloresan testi serolojik tanıda referans yöntem
- Akut Q ateşi tanısı
- Çift serum örneğinde faz II antijenine karşı IgG antikorlarında serokonversiyon veya dört kat titre artışı saptanmalı
- Tek serum örneğinde faz II antijenine karşı IgG>200 ve IgM>50 saptanmasının da tanısal değeri var
- Kronik Q ateşinde hem faz I hem faz II antijenlerine karşı antikorlar yükselir
- Faz I antijenine yönelik IgG antikorlarının en az ≥ 800 titrede pozitif olması ve faz II antikorlarından yüksek olması tanısal
- *C. burnetii* hücre kültüründe üretilebilir
- PZR ile DNA'sı saptanabilir; primer enfeksiyonda ilk 2 haftada önerilir
 - Pozitiflik oranı Fransa'da (IS1111 geni) seronegatif serumlarda %44, erken seropozitif serumlarda %30, endokarditli olgu serumlarında %80
 - İsviçre'de (OmpA geni) endokardit olgularında valvüler örneklerde %88, kanda %69

The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection

H. I. J. ROEST, J. J. H. C. TILBURG, W. VAN DER HOEK , P. VELLEMA, F. G. VAN ZIJDERVELD, C. H. W. KLAASSEN
AND D.RAOULT

Epidemiol. Infect. (2011), 139, 1–12.

- 2005-2009 yılları arasında Hollanda' da süt üretimi için keçi /koyun yetiştirilen 30 çiftlikte Q ateşine bağlı düşükler rapor edilmiş
- 2007-2009 yılları arasında ise toplam 3523 insan Q ateşi olgusu bildirilmiş
- 2008 yılında 545 pnömoni, 33 hepatit, 115 ateşli hastalık görülmüş
- Düşük yapan küçükbaş hayvanlara yakınlık ve çok sayıda duyarlı insan olması, salgınının olası ana nedenleri
- Prevalansın yüksek olduğu tahmin edilen bölgede, kan donörlerinde yapılan seroprevalans çalışması sonucunda, bildirilen 3522 enfeksiyonunun, 44000 primer *C. burnetii* enfeksiyonuna karşılık geldiği görülmüş (%8)



2007-2008 yıllarında insan olgularının sayısı



2005-2008 yıllarında düşük olan çiftlikler

Bildirim yapılan hastaların %59'u, bildirim yapılan çiftliklerin çevresindeki 5 km'lik alanda yaşayan kişiler



[Journal of Infection](#)
[Volume 64, Issue 3](#), March 2012, Pages 247-259



Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria

[M.C.A.Wegdam-Blans^{ai}L.M.Kampschreur^{bi}C.E.Delsing^cC.P.Bleeker-Rovers^cT.Sprong^dM.E.E.van Kasteren^eD.W.Notermans^fN.H.M.Renders^gH.A.Bijlmer^fP.J.Lestrade^hM.P.G.Koopmans^fM.H.Nabuurs-Franssen^dJ.J.Oosterheert^b](#)
[The Dutch Q fever Consensus Group^j](#)

The Dutch consensus guidelines criteria for chronic Q fever

Category and criterion (criteria)^b

Proven chronic Q fever

Positive *C. burnetii* PCR in blood or tissue or
IFA titer of ≥1:1,024 for *C. burnetii* phase I IgG and
Definite endocarditis according to the modified Duke criteria or
Proven large-vessel or prosthetic infection by imaging studies (18 F-FDG PET, CT, MRI, or AUS)

Probable chronic Q fever

IFA titer of ≥1:1,024 for *C. burnetii* phase I IgG and one or more of the following criteria:
Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria
Known aneurysm and/or vascular or cardiac valve prosthesis without signs of infection by means of TEE/TTE, 18 F-FDG PET, CT, MRI, or abdominal Doppler ultrasound
Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever
Pregnancy
Symptoms and signs of chronic infection such as fever, wt loss, and night sweats, hepatosplenomegaly, persistent elevated ESR and CRP
Granulomatous tissue inflammation, proven by histological examination
Immunocompromised state

Possible chronic Q fever

IFA titer of ≥1:1,024 for *C. burnetii* phase I IgG without manifestations meeting the criteria for proven or probable chronic Q fever

Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. [Raoult D. J Infect. 2012 Aug; 65\(2\):102-8.](#)

A. Definite criterion

Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve

B. Major criteria

Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an embolus or serology with IgG phase I antibodies ≥ 6400

Evidence of endocardial involvement:

Echocardiogram positive for IE: oscillating intra-cardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient).

Pet-scan showing a specific valve fixation and mycotic aneurism.

C. Minor criteria

Predisposing heart condition (know or found on echography)

Fever, temperature $> 38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (see at Pet-scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions.

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roths spots, or rheumatoid factor.

Serological evidence: IgG phase I antibodies ≥ 800 , < 6400

Diagnosis definite

1) 1A criterion

2) 2B criteria

3) 1B criterion, and 3C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)

Diagnosis possible

1) 1B criterion, 2C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)

2) 3C criteria (including positive serology, and cardiac predisposition)

Rep 62:1–30.

Category	Description
<p>Indications</p>	<p>osteomyelitis, or vascular prosthesis, or chronic hepatitis, osteomyelitis, osteoarthritis, or pneumonitis in the absence of other known etiology</p>
<p>confirmed</p>	<p>One or more of the following criteria: <u>IgG titer of $\geq 1:800$ to <i>C. burnetii</i> phase I</u> <i>burnetii</i> in a clinical specimen by IHC, isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture</p>
<p>Laboratory supportive</p>	<p>IFA IgG titer of $\geq 1:128$ and $< 1:800$ to <i>C. burnetii</i> phase I antigen</p>
<p>Q fever</p>	<p><u>Clinical evidence of infection with laboratory confirmation</u></p>
<p>Q fever</p>	<p><u>Clinical evidence of infection with laboratory supportive results</u></p>



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

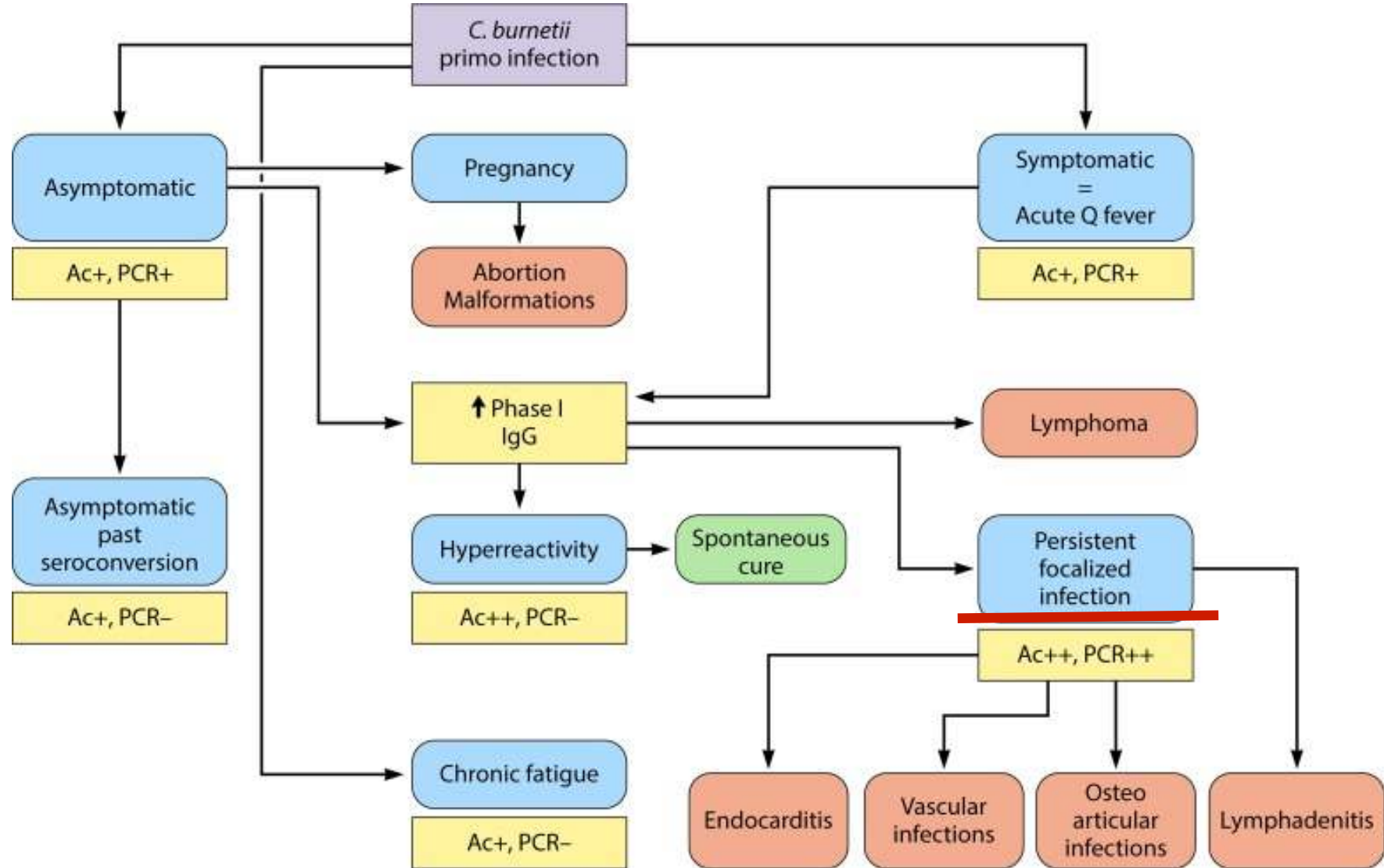
[Clin Microbiol Rev.](#) 2017 Jan; 30(1): 115–190.

From Q Fever to *Coxiella burnetii* : a Paradigm Change



Eldin, Cléa Mélenotte, Oleg Mediannikov, Eric Ghigo, Matthieu Million, Sophie Edouard, Jean-Louis Mege, Max Maurin, Didier Raoult
URMITE,UMRCNRS7278,IRD198,INSERMU1095,FacultédeMédecine,Marseille,France;
InstitutdeBiologie etdePathologie,CHUdeGrenoble,Grenoble,France

Natural history of *C. burnetii* infection



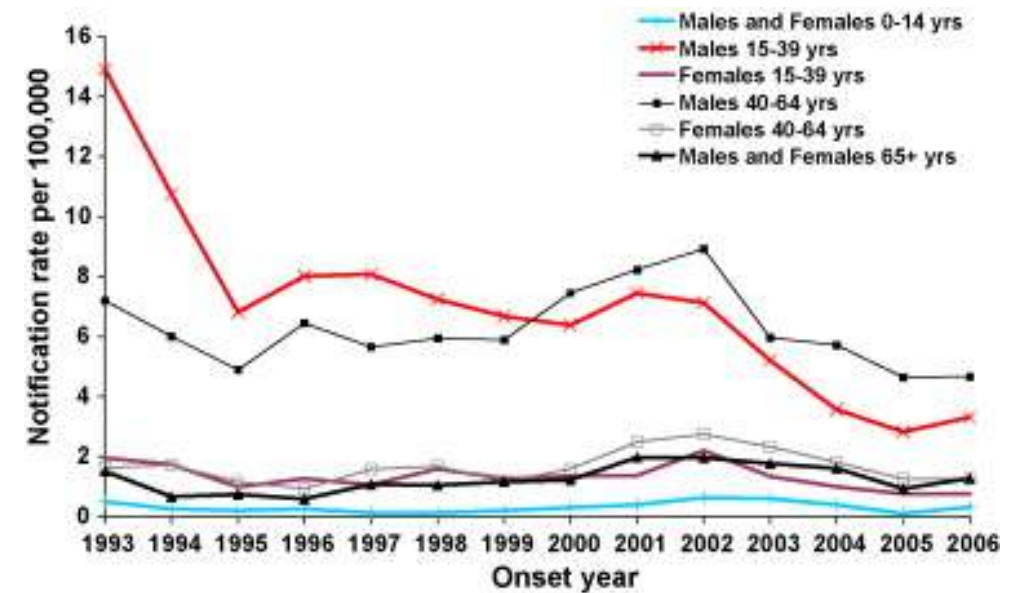
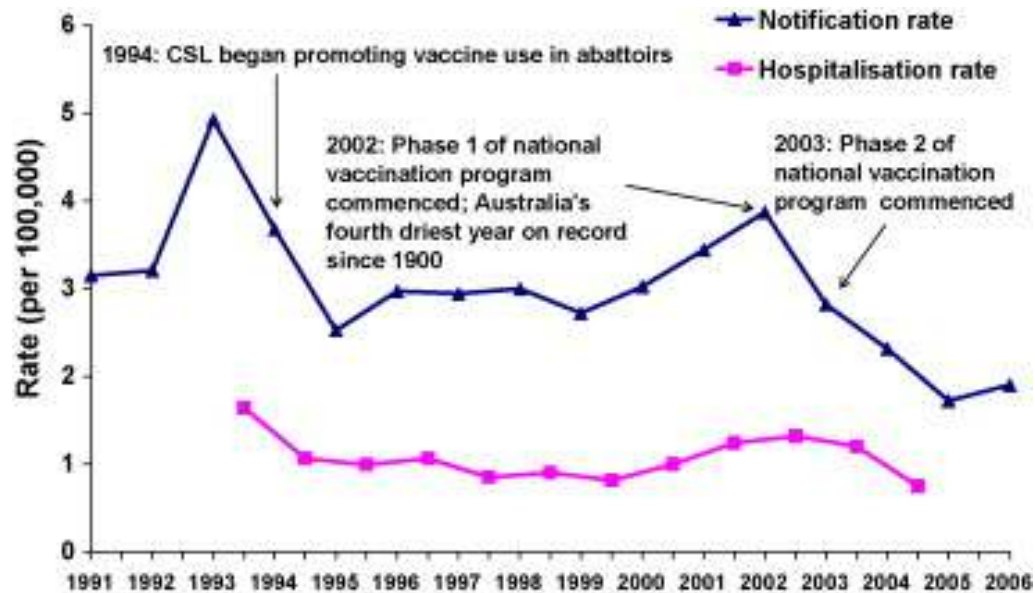
From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):115-190.

Tedavi

- Doksisiklin akut Q ateşi tedavisinde etkili
- Kotrimoksazol gebelikte Q ateşi tedavisinde etkili
- Akut olgularda 2 hafta verilmeli
- **Endokardit** tanılı hastalarda bakterisidal etkili doksisiklin 200 mg/gün+ hidroklorokin 600 mg/gün kombinasyonu önerilir
- Tedavi serolojik yanıtı göre 18-36 aydır
- Alternatif tedavi doksisiklin+ofloksasin
- Bu zoonozun önlenmesi için hayvanlar veteriner kontrolünde olmalı ve risk altındaki kişiler aşılanmalıdır

Australia's national Q vaccination program

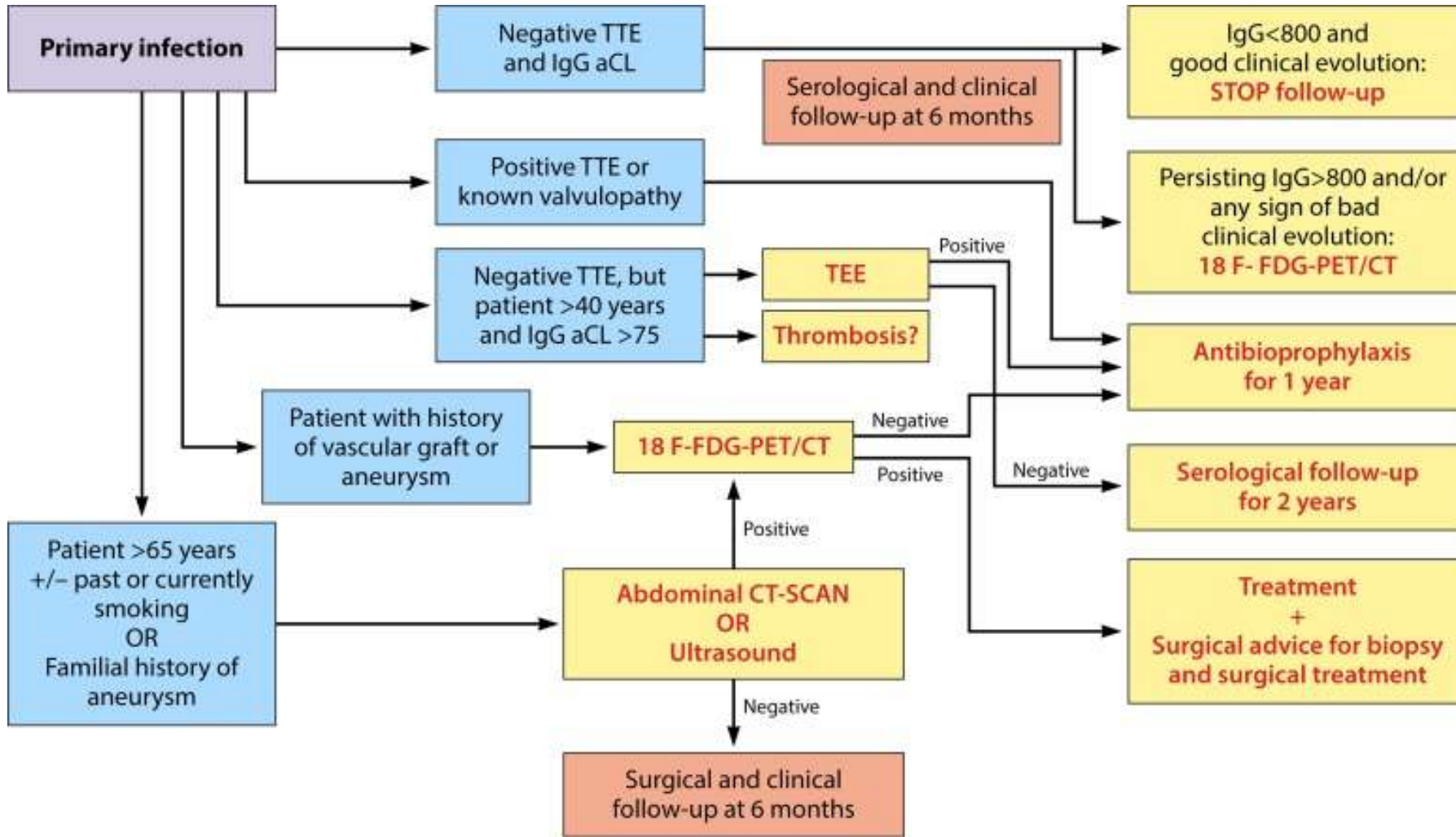
Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, McIntyre P.



[Vaccine](#)

[Volume 27, Issue 14](#), 23 March 2009, Pages 2037-2041

Management strategy for *C. burnetii* infection



OLGU

- 52 yaşında erkek hasta, hayvancılıkla uğraşüyor
- Şikayetleri başlamadan yaklaşık 10 gün önce düşük yapan küçükbaş hayvanın yavrusunu eliyle tahliye etmiş
- 6 gün önce baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş yüksekliği, terleme şikayetleri ile farklı bir merkeze başvuruyor
- Trombosit sayısı 25 000, tekrarında 19 000, AST:323, ALT:215, LDH:846, CK:208, CRP:16 mg/L saptanması üzerine KKKA ön tanısı ile 12 Aralık 2017 tarihinde hastanemize sevk edilmiş
- İlk muayenede ateş yüksekliği yok, patolojik özellik yok
- WBC:4700, %67PNL, trombosit:38 000, CRP:16 mg/L, ESH:10, AST:434, ALT:219, CK:762, LDH:1316, üre:46, kre:1
- KKKA, bruselloz, Q ateşi, leptospiroz düşünüldü.

OLGU

-
- Brucella tüp aglütinasyon testi NEGATİF
- Coxiella burnetii IgG (ELISA) POZİTİF
- Coxiella burnetii IgG (FAZ II) IFA 1/256 POZİTİF
- Coxiella burnetii IgG (FAZ I) IFA 1/128 POZİTİF
- Coxiella burnetii IgM (FAZ II) IFA NEGATİF
- Coxiella burnetii Real time PCR NEGATİF
- KKKA Real time PCR NEGATİF
- KKKA Real time PCR POZİTİF
- KKKA Real time PCR POZİTİF



Teşekkürler