

Q ATEŞİ

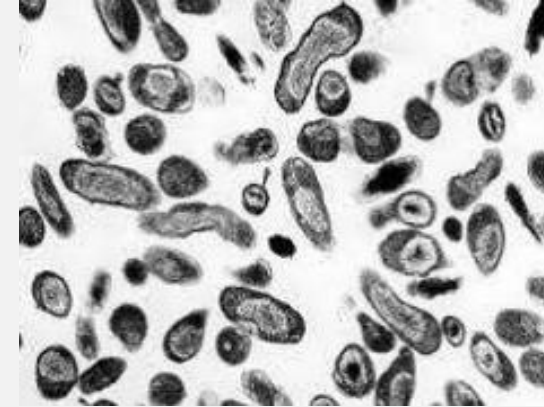
Dr. Güneş Şenol
Bakırçay Üniversitesi
Çiğli EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Q ATEŞİ

- Q fever hastalığı “Query” ‘Şüpheli’ veya ‘gizemli’ kelimesinin başharfi “Q” ile
- Yüksek vücut sıcaklığını anlatan “Fever” kelimesi alınarak “Q-Fever” olarak isimlendirilmiştir.

ETKEN

- *Coxiella burnetii*
- Gammaproteobacteria sınıfında, *Legionellales* takımında, Coxiellaceae familyasında yer alır
- Küçük (0.2-0.4 μm genişliği ve 0.4-1 μm uzunluğunda), Gram negatif, pleomorfik kokobasil
- Gram negatif bakterilerdekine benzer bir membrana sahip olmasına rağmen, genellikle Gram yöntemi ile boyanmaz.
- *C. burnetii*'yi boyamak için genellikle Gimenez boyama kullanılır.
- Zorunlu hücre içi parazitidir.

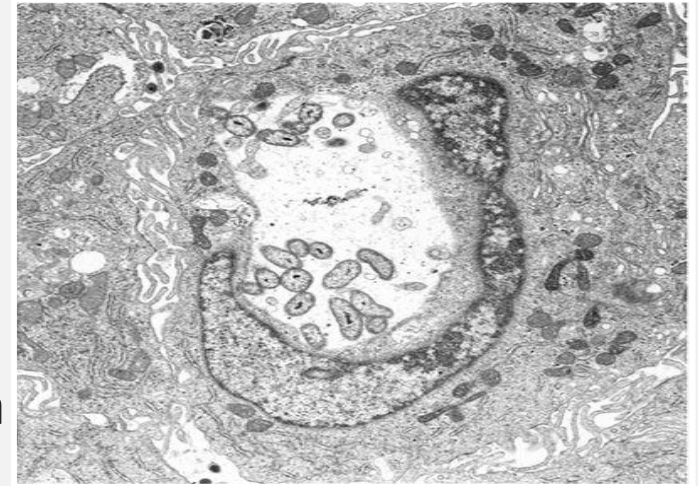


C. burnetii

- Özellikle mononükleer fagositleri ve makrofajları tutma eğilimi vardır
- Dış membran lipopolisakarit yapısındaki değişikliklerle ilişkili 2 antijenik fazı bulunmaktadır:
 - Faz 1: virulan olan infeksiyöz formudur. (patojenik): Enfekte hayvan ve insanlardan izole edilen suşların fazıdır
 - Faz 2: patojenitesi düşük, laboratuvar pasajlarında veya hücre kültürlerinde oluşur.
 - Faz II asıl immünojenik olan faz olmasına karşın aşılar faz I formundan hazırlanır.

C. burnetii

- *C. burnetii* çevre koşullarına dayanıklılığının yanında infektivitesi yüksek bir patojendir .
- Tek bir bakteri ile enfeksiyon mümkün.
- 60 °C'de 60 dakika , %5 formalinde 4 saat canlı kalabilir.
- Soğukta saklanmış taze sütte bir aydan fazla canlılığını koruyabilir.
- Aerosollerde 2 hafta boyunca ve toprakta 5 aya kadar enfektif kalabilir .



EPİDEMİYOLOJİ

- Sığır, koyun, keçiler birincil rezervuarlardır
- Ev hayvanları, tavşanlar, kuşlar gibi pek çok tür enfeksiyon kaynağı olabilir
- Hayvan enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Klinik hastalık esas olarak düşük, ölü doğum ile kendini gösterir



TARİHÇE

- Q humması ilk olarak 1935 yılında Avustralya da tespit edilmiştir.
- 2. Dünya savaşı sırasında salgınlar bildirilmiş.
- Ülkemizde ilk Q humması olayı 1947 yılında Aksaray İli Ozancık köyünde tespit edilmiştir.
- 2013 de Yalova'da salgın tespit edilmiş (58 olgu).
- Ülkemizin çeşitli bölgelerinde yapılan serolojik taramalar sonucu hayvanlarda % 1,1'den % 78,6'ya kadar değişen oranlarda seropozitiflik saptanmıştır.
- İnsanlarda ise bu oran % 2 ile % 56 arasında değişmektedir.
- 2011 yılında bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır (Grup C)

Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? Vet Res 2005; 36: 327-349
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Birimler/Saha_Epidemiyolojisi_ve_Erken_Uyari/15-Q_atesi_16_nisan.pdf

BULAŞMA

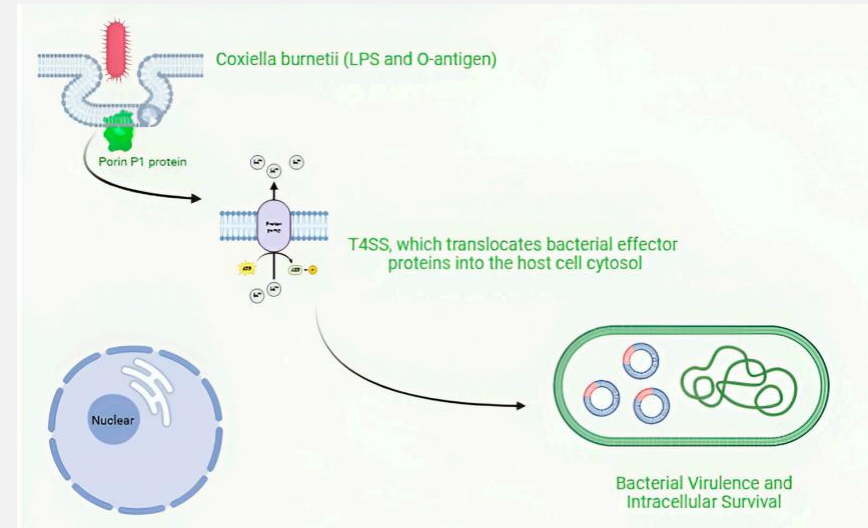
- En sık enfekte hayvanların feçes, idrar süt veya doğum sıvılarından kaynaklanmış enfeksiyöz aerosollere doğrudan maruz kalınması – solunum yolu-
- Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile geçiş -oral yol-
- Tek bir organizmanın solunum yolundan alınması bile enfeksiyon meydana gelmesi için yeterli
- Enkübasyon: 3- 40 gün (2-3 hafta)
- Bulaşma en fazla hayvanların doğum zamanı (bahar ayları)
- Biyotehdit ajanları arasında sınıflanmaktadır (B grubu)

BULAŞMA

- Kene tutunması ile geçiş nadirdir
- İnsandan insana bulaşma oldukça nadirdir
- Transplasental (konjenital)
- Kan transfüzyonları
- Kemik iliği transplantasyonları
- İntradermal inokülasyon
- Seksüel temas

PATOGENEZ

- Solunan *C. burnetii* alveolar makrofajlar tarafından fagosit edilir.
- *C. burnetii* makrofajlarda oluşan fagolizozomlarda çoğalır.
- Fagolizozomlarda lize olmadığı sürece hücreye zarar vermezler
- Böylece derin dokulara kadar yayılarak komplikasyonlara neden olurlar.



RİSK GRUPLARI

- Çiftçiler , üreticiler
- Veterinerler ve teknisyenler
- Et işlemcileri, mezbaha çalışanları
- Laboratuvar çalışanları

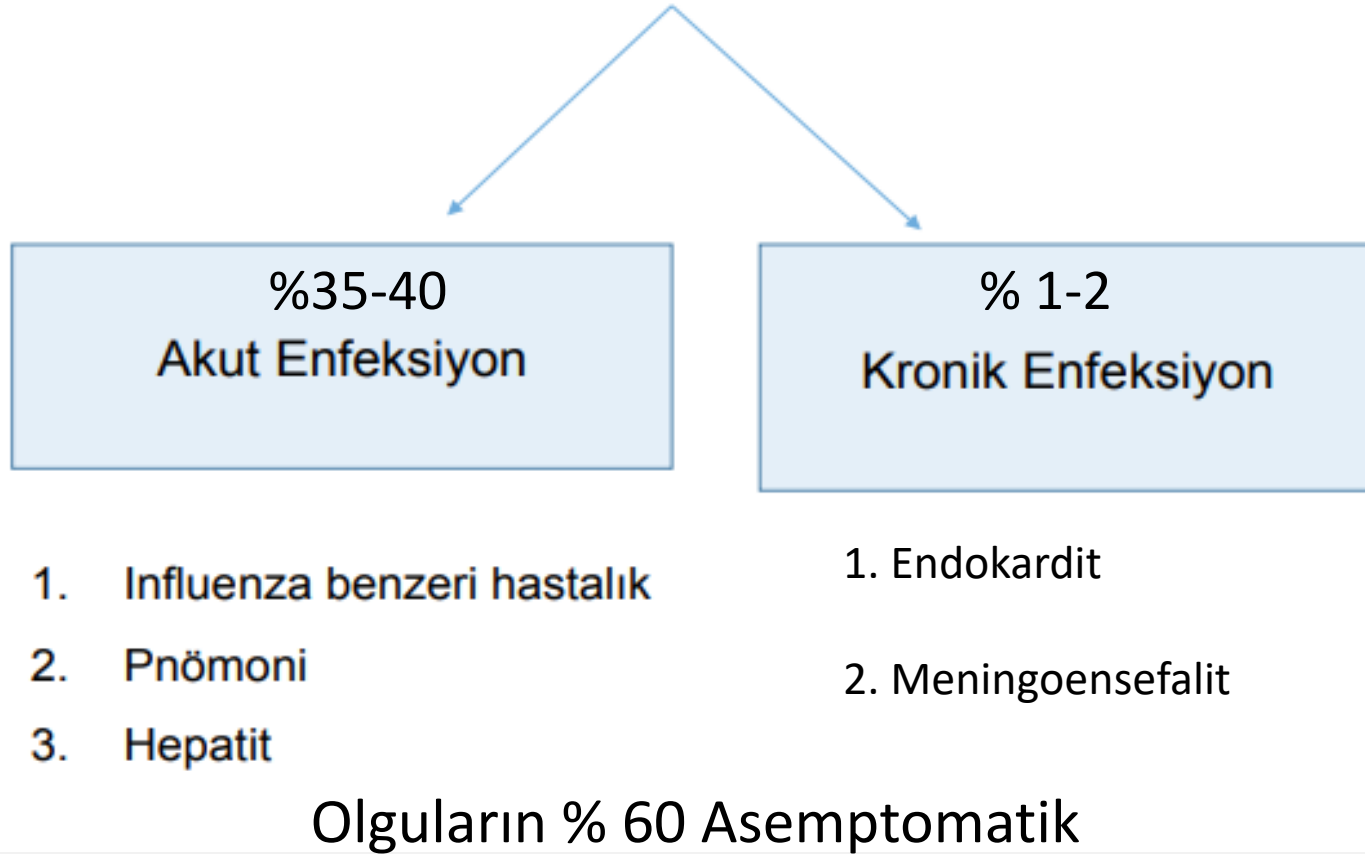


KLİNİK (HAYVANLARDA)

- Sığır, koyun ve keçilerde geç dönemde düşük,
- Prematüre doğum, ölü doğum gibi reproduktif hastalıklar
- Sığırlarda metritis ve infertilite
- Evcil hayvanlar genellikle subklinik taşıyıcıdırlar. Sekresyon ve çıkartıları ile çevreyi kontamine ederler



KLİNİK (İNSANLARDA)



AKUT Q ATEŞİ

- 2-3 haftalık inkübasyon periyodundan sonra hepatit veya pnömoni ile birlikte görülebilen non spesifik febril hastalık
- En sık ateş, yorgunluk ve üşüme
- Şiddetli retroorbital baş ağrısı, fotofobi
- Pnömoni olguların % 40-60'inde saptanabilir, %15-20 olguda tek semptom
- Q ateşi pnömonisi, toplum kökenli pnömoni olarak düşünülüp gözden kaçabilir, radyolojik olarak diğer pnömonilerden ayırt edilemez . Genellikle non prodüktif öksürük olur.

AKUT Q ATEŞİ- KLİNİK

- Hastaların yaklaşık %50-60'ında hepatit görülür
- Sıklıkla ateşle beraber transaminazlarda artış
- Orta yaşlı erkeklerde inflamatuvar sendromla ve otoantikörlerle ilişkilidir
- Antibiyotik tedavisine dirençli olabilir
- Karaciğer biyopsisi yapıldığında granulomlar görülür; bir lipit vakuolü etrafında geniş bir fibrinoid halka ile tipik görünümü vardır

KRONİK Q ATEŞİ

- Akut infeksiyondan aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilir
- Endokardit, kronik vasküler infeksiyonlar, kronik hepatit, osteomyelit, osteoartrit
- Kalp kapak hastalığı, damar grefti veya arteriyel anevrizması olan kişiler kronik Q ateşi açısından risk altındadırlar
- İmmünsuprese kişiler ve hamilelerdeki akut infeksiyonlar kronikleşme eğilimindedir
- Dünyada kronik olguların %60-78'i endokardittir. Valvulopatisi olanların yaklaşık %40'ında endokardit gelişir

KRONİK Q ATEŞİ KLİNİK

- Başlangıç belirti ve bulgular non spesifik ve değişkendir
- Yorgunluk, ateş, göğüs ve karın ağrısı
- Kilo kaybı, gece terlemesi ve hepatosplenomegali
- Arteriyel emboli, pulmoner emboli, derin venöz trombozu gelişebilir
- Vejetasyonlar EKO'da %10 oranında saptanır
- Negatif EKO, Q ateş endokarditi olmadığını göstermez

LABORATUVAR BULGULARI

Nonspesifik laboratuvar bulguları

- Lökositoz (% 25)
- Trombositopeni (% 25)
- Karaciğer enzim yüksekliği (% 85)
- Sedimentasyon yükseliği (% 20)
- Kreatin Kinaz artış (%20)

TANI

- Spesifik bir semptomu yoktur, tanı serolojik
 - İmmün floresan antikor (IFA) testi
 - Kompleman birleşme (KB) testi
 - ELISA
- İmmünohistokimya
- PCR
- Kültür



TANI

- Semptomların başlangıcından itibaren 3 haftada %90 olguda antikorlar belirlenir.
- KB testi; IFA ve ELISA'ya göre duyarlılığı daha düşüktür ve çalışılması zaman alıcı
- IFA kolayca uygulanabilen, hızlı, test için çok az miktarda antijene gereksinim gösteren ve her iki faza karşı gelişen IgM, IgG ve IgA sınıfı antikorları saptayabilir

TANI

- *C. burnetii* standart besiyerlerinde üremez
- İzolasyonu uzun, zor ve kültürünün yapılması tehlikelidir
- Biyogüvenlik düzey 3 koşula gerek duyulur
- *C. burnetii* çeşitli hücre kültürü dizilerinde üreyebilir.
- Hücre kültürü yapabilen klinik laboratuvarlar (BGD2) öngörmemiş olsalar da etkeni izole edebilirler
- 5-15 günlük inkübasyondan sonra enfekte hücrelerde sitoplazmik inklüzyonlar ile saptanır

TANI-AKUT Q ATEŞİ

- Akut ve konvalesan serumlar arasında Faz II IgG antikor titrelerinin 4 kat arttığının gösterilmesi
- *C. burnetii* Faz II IgM antikorları hızla ortaya çıkar, 14 günde en yüksek titrelere ulaşır ve 10-12 hafta kalır
- Kesin tanı için akut Q ateşinin erken dönemlerinde serolojik testin PCR ile kombine edilmesi
- Semptomlar başladıktan kısa bir süre sonra PCR pozitifleşir, ancak antibiyotik kullanımından sonra negatif olur

Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

TANI - KRONİK Q ATEŞİ

- Belirlenmiş bir kronik enfeksiyonun varlığında faz I IgG antikorlarının yükseldiğinin (>1:800) gösterilmesine dayanır.
- Etkilenen dokudan PCR, immünohistokimyasal boyama ya da kültür ile de *C. burnetii* enfeksiyonu doğrulanabilir

VAKA TANIMLARI

Tanı için laboratuvar kriteri

- Destekleyici;
Spesifik antikorların tek bir yüksek titresi.
- Doğrulayıcı;
 - Bir klinik örnekten *C. burnetii*'nin izolasyonu,
 - Spesifik antikor yanıtının gösterilmesi,
 - Bir klinik örnekte *C. burnetii*'nin antijeninin ya da nükleik asidinin gösterilmesi.

Vaka sınıflaması

- Olası vaka: Destekleyici laboratuvar kriterini yerine getiren ve klinik olarak uyumlu bir vaka **ya da** epidemiyolojik ilişkili bir vaka.
- Kesin vaka: Doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden birini yerine getiren klinik olarak uyumlu bir vaka **veya** laboratuvarca doğrulanmış bir vaka ile epidemiyolojik ilişkili vaka.

ULUSAL MİKROBİYOLOJİ STANDARTLARI: AKUT Q ATEŞİNİN MİKROBİYOLOJİK TANISI

- Hastalığın başlangıcında alınan tek serum örneğinde **IFA IgG** titresinin $\geq 1:128$ bulunması ya da ELISA ile IgM antikorlarının pozitif olarak saptanması “olası tanı” bulgusudur.
- Hastalığın başlangıcında alınan tek serum örneğinde **IFA faz II IgG** titresinin $\geq 1:64$ ve aynı anda IgM titresinin $\geq 1:48$ olması ise akut Q ateşi için “kesin tanı” koydurur
- IFA ile çift serum örneğinde 4 kat titre artışı saptanması da akut Q ateşi için “kesin tanı” bulgusudur
- KB testi ile antikor titrelerinde ≥ 4 kat artış veya tek serumda KB testi titresinin $\geq 1:40$ bulunması akut Q ateşi tanısını destekler
- Bartonella türleri ile çapraz reaksiyonlar görülebilir. Ancak reaksiyon zayıftır ve titre farklılıkları ile ayırım kolaylıkla yapılmaktadır

ULUSAL MİKROBİYOLOJİ STANDARTLARI: KRONİK Q ATEŞİNİN MİKROBİYOLOJİK TANISI

- IFA ile faz I IgG antikorlarının $\geq 1:800$ bulunması kronik Q ateşi (endokardit) için “kesin tanı” bulgusudur. KB testi ile $\geq 1:200$ titreler kronik Q ateşi tanısını doğrular
- Uygun tedaviye rağmen Faz I antikorlarının devam etmesi veya kaybolan antikorların yeniden ortaya çıkması kronik Q ateşi olasılığını güçlendirir

AKUT Q ATEŞİ İÇİN SEROLOJİK TEST YAPILMASI GEREKEN GRUPLAR

- ✓ Toynaklı hayvanlarla temas etmiş hastalarda ateş
- ✓ Açıklanamayan uzamış ateş (>7 gün)
- ✓ Granülomatöz hepatit
- ✓ Ateş ve trombositopeni
- ✓ Meningoensefalit
- ✓ Myokardit, Perikardit
- ✓ Eritema nodozum
- ✓ Gebelikte ateş
- ✓ Spontan abortus
- ✓ Hamile evcil hayvanlarla temas etmiş hastalarda ateş
- ✓ Açıklanamayan atipik pnömoni
- ✓ Ateş ve transaminaz yüksekliği (normal seviyenin 2–5 katı)
- ✓ Aseptik menenjit

KRONİK Q ATEŞİ İÇİN SEROLOJİK TEST YAPILMASI GEREKEN GRUPLAR

- Kültür negatif endokardit
- Kapak bozuklukluğu olan hastada açıklanamayan ateş
- Kilo kaybı, kronik yorgunluk
- Sedimentasyon artışı, transaminaz artışı, trombositopeni
- Vasküler anevrizma veya protezi olan hastada ateş
- Kronik perikardit
- Çoklu spontan abortus

Ledina D, Bradaric N, Milas I, Ivic I, Brncic N, Kuzmicic N. Chronic fatigue syndrome after Q fever. Med Sci Monit

Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

Q ATEŞİ SONRASI YORGUNLUK SENDROMU

- Akut Q ateşi sonrasında %20 olguda yorgunluk sendromu görülebilmektedir
- Hastaların çoğu daha önceden sağlıklıdır ve altta yatan medikal veya fizyolojik hastalıkları yoktur
- Bulantı, baş ağrısı, miyalji, artralji, uykusuzluk, depresyon eşlik edebilir
- Q ateşi yorgunluk sendromu; halsizlik ve diğer beklenen Q ateşi semptomlarının yıllarca veya ömür boyu sürmesi ile karakterizedir
- Yorgunluk sendromu gelişiminde genetik predizpozisyon ve akut hastalığın şiddeti rol oynayabilir

Ledina D, Bradaric N, Milas I, Ivic I, Brncic N, Kuzmicic N. Chronic fatigue syndrome after Q fever. Med Sci Monit

Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

Q ATEŞİ SONRASI YORGUNLUK SENDROMU - TANI

- Semptomların akut infeksiyondan sonra bir yıl daha devam etmesi
- *C. burnetii* antikor titrelerinin yüksek olması
- Organ yetmezliği ile beraber kronik Q ateşinin klinik ve laboratuvar kanıtların olmaması
- Tedavide; Egzersiz, kognitif davranış terapisi kullanılabilir
- Antibiyotik tedavisinin başarısı ile ilgili veriler kısıtlı, kanıta dayalı öneri yoktur

TEDAVİ

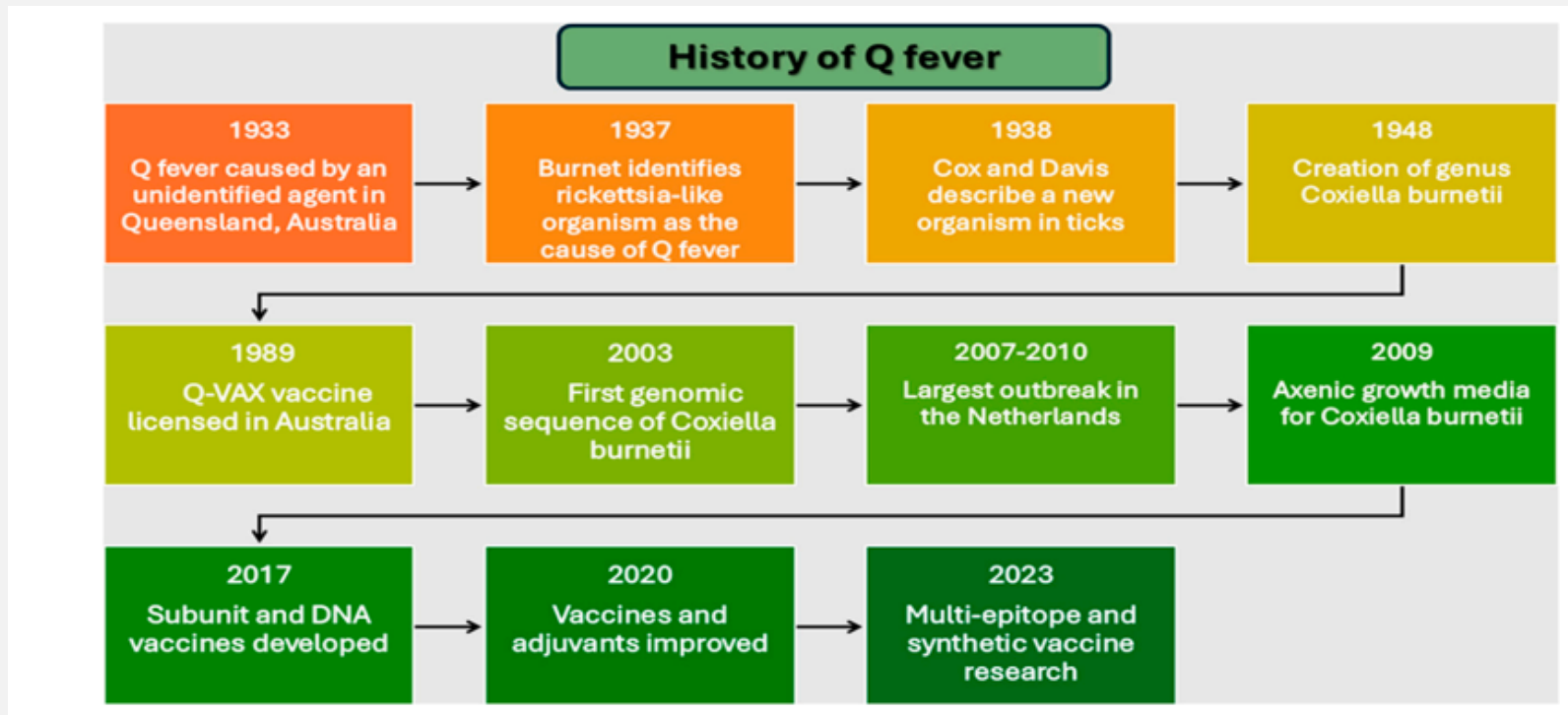
- Akut Q ateşi olgularının büyük bir çoğunluğu 2-3 haftada kendiliğinden iyileşir.
- Tanısı doğrulanmış veya şüpheli semptomatik olgular tedavi edilmelidir
- Semptomların ilk üç günü içinde tedavi başlanırsa daha etkili olur, hastalığın süresi kısalır ve ciddi komplikasyon gelişim riski azalır
- Asemptomatik veya semptomları gerilemiş olan akut infeksiyonlar rutin olarak tedavi edilmemelidir
- Kronik Q ateşi gelişimi açısından risk grubunda olanlarda tedavi verilebilir

TEDAVİ - AKUT Q ATEŞİ

- Doksisisiklin en etkili antibiyotiktir . 2x100 mg dozunda 14 gün kullanılmalıdır
- Moksifloksasin, klaritromisin, trimetoprim/sulfametoksazol, rifampisin doksisisiklin kontrendike ise kullanılmalıdır
- Gebe kadınlarda tüm gebelik süresince trimetoprim/sulfametoksazol alınması istenmeyen sonuçları önlemiştir
- Hepatitli bazı hastalar aşırı immün yanıt nedeniyle tedaviye yanıt vermezler
- Kısa süreli glukokortikoidlerle hızlı düzelme gösterirler

TEDAVİ - KRONİK Q ATEŞİ

- Doksisisiklin 100 mg günde iki kez ve Hidroksiklorokin 200 mg günde üç kez
- Tedavi süreleri:
 - Endokardit veya vasküler infeksiyon: (≥ 18 ay)
 - Postpartum; 12 ay
 - Kardiyak olmayan organ hastalıkları; klinik ve serolojik yanıtı göre belirlenmeli



Q ateşi ve aşı çalışmalarının tarihçesi

ÖZET

- Lökosit sayısı normal sınırlarda
- Trombositopenisi olan
- Transaminaz değerleri yüksek
- 10 günden daha uzun süredir ateşi bulunan olgular ???
- ❖ Çocuklarda hastalık daha hafif seyreder ancak döküntü çok daha sıktır (Yaklaşık %50)
- ❖ Gebe kadınlarda düşük ve erken doğum riski
- ❖ Kronik hastalık en sık endokardit olarak görülmekte

SONUÇ

C.burnetii enfeksiyonlarının kontrolü için;

- 1- Veteriner ve beşeri hekimliğin birlikte çalışması,
- 2- Her iki hekimlik alanında Q humması konusunda farkındalığın yaratılması,
- 3- Risk gruplarında korunma ve kontrol önlemlerinin uygulanması gereklidir.

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER