Araştırma Makalesi/Original Article
Makale Dili "Türkçe"/Article Language "Turkish"

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Bruselloz ve atipik pnömoni şüpheli hastalarda *Coxiella burnetii* antikor varlığının ELISA ve IFA yöntemleri ile araştırılması

Detection of *Coxiella burnetii* antibodies in patients with suspicion of brucellosis and atypical pneumonia by ELISA and IFA methods

Alev ÇETİN-DURAN[1], Cem ERGON[2]

ÖZET

Amaç: Query (Q) ateşi, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bulaş yolları ve klinik bulguları açısından Bruselloz ile oldukça benzerlik göstermektedir. Ayrıca, *C. burnetii* önemli bir atipik pnömoni etkenidir. Bu çalışmada, atipik pnömoni ve bruselloz şüpheli klinik bulguları olan hastalarda *C. burnetii* antikorlarının ELISA ve IFA yöntemleri ile araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Rose Bengal testi ile Brucella spp. yönünden, ELISA ve IFA yöntemleri ile *C. burnetii* dışındaki diğer önemli atipik pnömoni etkenleri olan *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* yönünden negatif saptanan hasta serumları alındı. Dosyaları incelenen ve Q ateşi açısından klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalara ait serum örneklerinde *C. burnetii* faz I ve faz II antikorları ELISA ve IFA yöntemleri ile araştırıldı. Q ateşinin en sık rastlanan klinik belirtileri olan ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, grip benzeri hastalık bulguları, öksürük, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı gibi belirtileri ve eritrosit sedimantasyon hızında (ESR) ve transaminazlarda (AST, ALT) yükseklik olan 84 hasta serumu çalışmaya dâhil edildi. Çalışma grubu 46

ABSTRACT

Objective: Query (Q) fever is a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*. The transmission routes and clinical manifestations of *C. burnetii* are similar with brucellosis. *C. burnetii* is important agent of atypical pneumonia. In this study, *C. burnetii* antibodies were investigated by ELISA and IFA methods in patients whose clinical findings suspected with atypical pneumonia and brucellosis.

Methods: In this study, the sera of patients were chosen who were determined to be negative for Brucella spp. by Rose Bengal test and for Mycoplasma pneumoniae and *Chlamydia pneumoniae* infections by ELISA and IFA in Microbiology Laboratory of Dokuz Eylul University Hospital. *C. burnetii* phase I and phase II antibodies were investigated by ELISA and IFA methods in serum samples of patients whose clinical and laboratory data were compatible with Q fever. Eighty four patients were included in the study who had symptoms and findings such as fever, headache, myalgia, arthralgia, flu-like syndrome symptoms, cough, chest pain, respiratory distress, elevation of ESR, ALT, AST. The study group consisted of 46 (54.8%) women (median / min-max = 38.0 / 3-67 years) and 38

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Adana
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

İletişim / Corresponding Author : Alev ÇETİN-DURAN
Çukurova Üni. Tıp Fak. Tıbbi Mik. Abd. Temel İmmünoloji Bilim Dalı Sarıçam Adana - Türkiye
Tel : +90 505 477 66 24 E-posta / E-mail : alevctndrn@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.09.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.23255

Çetin-Duran A, Ergon C. Bruselloz ve atipik pnömoni şüpheli hastalarda Coxiella burnetii antikor varlığının ELISA ve IFA yöntemleri ile araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(3): 245-252

(%54.8) kadın (ortanca/min-max=38.0/3-67 yaş) ve 38 (%45.2) erkek hastadan (ortanca/min-max=35.0/1-65 yaş) oluşmaktadır.

Bulgular: *C. burnetii*'ye karşı %13.1 oranında seropozitiflik saptanmış olup bu pozitiflikler %9.5 oranında geçirilmiş enfeksiyon, %1.2 oranında akut Q ateşi ve %2.4 oranında *C. burnetii* IgM antikoru pozitifliği şeklindeydi. *C. burnetii* IgG antikoru çocuk hastalarda saptanmazken erişkinlerde %16.1 oranında ve en fazla 41-60 yaş arasındaki hastalarda (%19.2) saptanmıştır.

Sonuç: Ateşli olgularda, influenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide ve bruselloz şüpheli klinik bulguları olanlarda, Q ateşinin ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

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

(45.2%) male patients (median / min-max = 35.0 / 1-65 years).

Results: Seropositivity of *C. burnetii* was detected in 13.1% of the study group, and 9.5% of theme was past infection, 1.2% was acute Q fever and 2.4% was *C. burnetii* IgM antibody positivity. While *C. burnetii* IgG antibodies were not observed in paediatric patients, positivity rate was 16.1% in adult patients and IgG positivity was highest between 41-60 years of age (19.2%).

Conclusion: Q fever should be taken into consideration in the differential diagnosis of a febrile diseases, influenza-like illness, atypical pneumoniae, patients with symptoms suggestive of brucellosis.

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

GİRİŞ

Query (Q) ateşi, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. *C. burnetii*, insanlara en sık koyun, keçi, sığır gibi hayvanlardan bulaşmaktadır. Bulaşta en önemli yol, enfekte hayvanların idrar, dışkı, süt, doğum artıkları ile etrafa yayılan mikroorganizmanın inhalasyonla alınmasıdır. Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin oral alımı ile de bulaş mümkündür (1).

Bakteri ile temas eden kişilerin yaklaşık %60'ı hastalığı asemptomatik olarak geçirmektedir. Akut Q ateşi, grip benzeri tablodan yoğun bakım gerektirecek ciddi pnömoni ve hepatite kadar değişen klinik formlarda kendini gösterebilmektedir. Gebelik, immunsupresyon, kalp kapağı ve vasküler problemlerin varlığında kronik enfeksiyon gelişebilmektedir (2, 3).

Etkenin yüksek enfeksiyözitesi nedeniyle tanıda, tarama amaçlı ELISA yöntemi, doğrulama için ise IFA yöntemi tercih edilmektedir. IFA testi, Q ateşi tanısında referans yöntem kabul edilmektedir (3).

C. burnetii iki farklı faz formu *gös*termektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren 14 gün içinde faz II IgM antikorları yüksek seviyelere ulaşır ve 10-12 hafta varlığını sürdürür. Faz I IgM antikorları ise daha düşük düzeyde oluşur. Faz II IgG antikorları ise hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve yıllarca pozitif kalabilir. Oysa Faz I IgG antikorları daha düşük düzeyde ortaya çıkar ve konvelesan döneme geçişle birlikte hızlı bir düşüş gösterir. Kronik Q ateşinde, faz I antijenine karşı daha yüksek düzeyde olmak üzere, her iki faz antijenine de antikor yanıtı gelişmektedir (1,3).

Ülkemizde Q ateşinin varlığı uzun yıllardır bilinmesine rağmen, özgül olmayan semptomlarla kendini göstermesi ve laboratuvar testlerinin kısıtlı sayıdaki merkezlerde yapılıyor olması nedeniyle tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Hem bulaş yolları hem de klinik bulguları açısından *Bruselloz* ile oldukça benzerlik göstermektedir. Ayrıca *C. burnetii* önemli bir atipik pnömoni etkenidir (2). İnfluenza benzeri hastalıklarda, atipik pnömonide, nedeni bilinmeyen ateş olgularında, brusellozu düşündüren semptomları olan hastalarda,

hepatitte ve endokarditte; ayırıcı tanıda Q ateşinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bu çalışmada, *Brucella* spp. ve *C. burnetii* dışındaki diğer önemli atipik pnömoni etkenleri yönünden negatif saptanan ve Q ateşi açısından klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalara ait serum örneklerinde, *C. burnetii*'ye ait antikorların araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na *Brucella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonlarının araştırılması amacıyla gönderilen ve bu etkenlere yönelik test sonuçları negatif saptanan hastaların dosyaları incelendi. Bu incelemede, Q ateşinin en sık rastlanan klinik belirtileri olan ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, grip benzeri hastalık bulguları, öksürük, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı gibi belirtileri gösteren ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), transaminazlarda yüksekliği (AST, ALT) olan hastalar saptandı. Q ateşi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve serum örnekleri ELISA ve IFA testleri çalışılana kadar -20 °C' de saklandı.

Örnekler *Brucella* spp. *açısından*, tarama testi olan Rose Bengal testi ile araştırılmıştır. *C. pneumoniae* IgM ve IgG antikorları indirekt immünofloresan antikor (IFA; Vircell, İspanya) yöntemiyle; *M. pneumoniae IgM ve IgG antikorları ise* ELISA (Euroimmun, Almanya) yöntemiyle test prosedürlerine uygun olarak araştırılmıştır.

Ocak-Ağustos 2013 tarihleri arasında, belirtilen kriterlere uygun 1-67 yaşları arasında 84 hasta seçilerek, bu hastalara ait serumlarda *Coxiella burnetti*'ye yönelik antikorlar ELISA ve IFA yöntemleriyle araştırıldı.

Coxiella burnetti ELISA ve IFA Yöntemleri

C. burnetti faz II antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorları, ELISA kitleri kullanılarak araştırıldı. ELISA ile pozitif veya kuşkulu saptanan örnekler, IFA testi ile değerlendirildi.

ELISA: *C. burnetii* faz II antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar, *C. burnetii* ELISA IgM ve IgG (Vircell, İspanya) kitleriyle, üretici firmanın önerilerine göre araştırıldı. Bu yöntemde, antijen olarak *C. burnetii* "Nine Mile" suşu (ATCC VR 616) faz II antijeni kullanılmaktadır.

IgM ölçümlerinde yalancı pozitiflikleri önlemek için serumlar IgG sorbent ile muamele edildi. Her hasta için (serum optik yoğunluk/cut-off kontrol optik yoğunluk) x 10 formülü ile antikor indeksi hesaplandı. Sonuç antikor indeksi < 9 sonuçlar negatif, 9-11 kuşkulu, > 11 sonuçlar ise pozitif olarak kabul edildi.

IFA: ELISA ile kuşkulu veya pozitif saptanan örneklere IFA testi uygulandı. Antijen olarak *C. burnetii* "Nile Mile" suşu (ATCC 616-VR) kullanılan "*C. burnetii* Phase I+II" kiti (Vircell, İspanya) ile, faz I ve faz II antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorları araştırıldı. IgM ölçümünde yalancı pozitifliği önlemek için serum örnekleri IgG sorbent ile muamele edildi.

IFA IgM testi üretici firmanın önerilerine göre 1/24, 1/48, 1/96 dilüsyonlarda, IFA IgG testi 1/64, 1/128, 1/256 dilüsyonlarda çalışıldı. lgM testi için pozitif kabul etme sınırı (negatif "cut off" titresi) 1/24, lgG testi için ise 1/64 olarak kabul edildi. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırma yapabilme ve akut ile kronik enfeksiyon kriteri olan titrasyonları içermeleri nedeni ile IgM testi için 1/50 ve 1/100, IgG testi için 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 titrasyonları da çalışıldı (3, 4). Hazırlanan preparatlar floresan mikroskobunda iki ayrı uzman tarafından değerlendirildi.

Negatif "cut off" titresinin seçimi, antijenin saflığına, kaynağına ve incelenen popülasyonun antijen stimülasyon alt yapısına göre değişmektedir ve pek çok çalışmada farklı titrasyonlar kullanılmıştır (4).

Çalışmada, faz II IgG ≥ 1:200 ve faz II IgM ≥ 1:50 olması akut Q ateşi, faz I IgG ≥ 1:800 olması kronik Q ateşi olarak değerlendirildi. Faz I ve faz II IgM antikorları negatifken, özellikle faz II IgG antikor pozitifliği geçirilmiş enfeksiyon olarak tanımlandı (3-7).

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.

BULGULAR

Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan 84 hastanın (yaş ortalaması: 36.0 ± 21.8 yıl, yaş aralığı: 1-67 yaş) 28 (%33.3)'i çocuk (<18 yaş), 56 (%66.7)'sı ise yetişkin hastaydı (32 kadın (%38.1), 24 erkek (%28.6)). Tüm grubu cinsiyete göre ayırdığımızda, hastaların 46 (%54.8)'sı kadın (ortanca/min-max=38.0/3-67 yaş) ve 38 (%45.2)'i erkek hastadan (ortanca/min-max=35.0/1-65 yaş) oluşmakta idi.

ELISA ve IFA IgM ve IgG Test Sonuçları

C. burnetii IgM antikorları, çalışma grubunun %3.6 sında (3/84) ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisi ile de pozitif saptandı. IgG antikorları, ELISA yöntemi ile olguların %10.7 (9/84)'sinde pozitif, %2.4 (2/84)'ünde ise kuşkulu olarak bulundu. Pozitif ve kuşkulu olguların IFA ile değerlendirilmesinde, pozitif saptanan sonuçlar doğrulanırken, ELISA ile şüpheli olarak saptanan iki hasta (%2.4) *C. burnetii* I+II IFA lgG testi ile doğrulanmadı ve ELISA IgG pozitifliği yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi (Tablo 1).

IFA yönteminde, üretici firmanın önerdiği dilüsyonlar ve literatürlerde yer alan dilüsyonları kullanarak aldığımız sonuçlar birbiriyle uyumlu bulundu. Serolojik testlerinin sonuçları ve yorumu Tablo 2'de özetlendi.

Pulmoner emboli tanısıyla izlenen ve antifosfolipid antikoru olan antikardiyolipin IgM ve IgG antikorlarının pozitif olarak belirlendiği bir hastada, *C. burnetii* faz II IgG (1/800), faz II IgM (1/100) ve faz I IgM (1/50) pozitif saptandı. Bu hastanın laboratuvar sonuçları akut Q ateşi ile uyumlu bulundu (akut Q ateşi tanı kriteri, faz II IgM ≥1:50 ve faz II IgG ≥1:200) (3-7) (Tablo 2).

Sonuçların Cinsiyete ve Yaşa Göre Dağılımı

IFA ile elde edilen test sonuçlarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı Tablo 3'de verilmiş olup, *C. burnetii* IFA IgM ve IgG seropozitif ve seronegatif hastalarda cinsiyet ile ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.587$ ve $p = 0.725$).

IFA yöntemi ile belirlenen *C. burnetii* IgM sonuçları açısından, çocuk (< 18 yaş) ve erişkin (≥ 18 yaş) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p = 1.000$), *C. burnetii* IgG seropozitifliği ve seronegatifliği açısından, erişkin ve çocuk hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.026$). *C. burnetii* IgG antikoru çocuk hastalarda saptanmazken erişkinlerde en fazla 41-60 yaş arasındaki hastalarda (%19.2) saptandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

C. burnetii enfeksiyonunun prevalansı, coğrafi bölge, mevsim, populasyon ve kullanılan yöntem farklılıklarına göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (3, 6).

1982-2010 yılları arasında Avrupa ülkelerinde Q ateşini araştırmaya yönelik yapılmış çalışmalarda, genel populasyonda seropozitiflik Hollanda'da %12.2-24.0, Almanya'da %22.0, Bulgaristan'da %38.0 olarak bildirilmiştir (8). Fransa'da 1985-2009 yılları arasında yapılan çalışmalar incelendiğinde, Q ateşinin prevelansının yıllar içinde %10.4'den %21.9'a doğru bir artış gösterdiği dikkati çekmektedir (9).

Tablo 1. Hastaların *C. burnetii* ELISA ve IFA test sonuçları

Yöntem	Pozitif (%)	Kuşkulu (%)	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 lgM	3 (%3.6)	-	81 (%96.4)	
IFA I+II lgG	9 (%10.7)	-	75 (%89.3)	

Tablo 2. *C. burnetii* ELISA ve IFA test sonuçları ve yorumu

Hasta Sayısı (n) (%)	ELISA		IFA				Yorum
	IgM	IgG	Faz I IgM	Faz II IgM	Faz I IgG	Faz II IgG	
1 1 n:2 (%2.4)	+ +	- -	1/50 -	1/100 1/100	D D	D D	*C. burnetii*' ye karşı IgM antikoru varlığı
1 n:1 (%1.2)	+	+	1/50	1/100	-	1/800	Akut Q ateşi
1 2 2 1 2 n:8 (%9.5)	-	+	D	D	- - - - 1/50	1/400 1/200 1/100 1/50 1/200	Geçirilmiş enfeksiyon
2 n:2 (%2.4)	-	Şüpheli	D	D	-	-	Yalancı pozitiflik
71 n:71(%84.5)	-	-	D	D	D	D	*C. burnetii*' ye karşı antikor yok

D: değerlendirilmedi

Tablo 3. IFA test sonuçlarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	IFA IgM		IFA IgG		Toplam
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	
Cinsiyet					
Kadın	1 **(%2.2)**	45 (%97.8)	4 **(%8.7)**	42 (%91.3)	46 (100.0)
Erkek	2 **(%5.3)**	36 (%94.7)	5 **(%13.2)**	33 (%86.8)	38 (100.0)
Yaş					
<18 yaş (çocuk)	1 (%3.6)	27 (%96.4)	0 (%0.0)	28 (%100.0)	28 (100.0)
≥18 yaş (erişkin)	2 (%3.6)	54 (%96.4)	9 **(%16.1)**	47 (%83.9)	56 (100.0)
18-40 yaş	2 (%12.5)	14 (%87.5)	2 (%12.5)	14 (%87.5)	16 (100.0)
41-60 yaş	0 (%0.0)	26 (%100.0)	5 **(%19.2)**	21 (%80.8)	26 (100.0)
≥61 yaş	0 (%0.0)	14 (%100.0)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	14 (100.0)
Toplam	3 **(%3.6)**	81 (%96.4)	9 **(%10.7)**	75 (%89.3)	84 (100.0)

Türkiye'de genel popülasyonda ve Q ateşi açısından şüpheli klinik bulguları olan hastalarda, *C. burnetii*'ye yönelik ELISA ve/veya IFA yöntemleri ile yapılmış çalışmalar Tablo 4' de özetlenmiştir.

Bu çalışmalarda, geçirilmiş enfeksiyonu gösteren IgG antikorlarına, genel populasyonda %7.1-39.3 oranları arasında rastlanılmıştır (10-14). Bu sonuçlar, ülkemizde genel popülasyonda, *C. burnetii* seropozitifliğinin %40'lara kadar ulaşabildiğini ve mikroorganizma ile temasın azımsanmayacak düzeyde olduğunu göstermektedir. Pnömoni ön tanılı ve ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda, *C. burnetii* IgM antikoruna %2.0-9.2 oranında, *C. burnetii* IgG antikoruna ise %30.1-36.0 oranında rastlanmıştır (15-18).

Çalışmamızda, ELISA ve IFA yöntemlerinin her ikisi ile de IgM ve IgG pozitiflik oranları sırasıyla % 3.6 ve %10.7'dir. *C. burnetii*'ye karşı %13.1 oranında seropozitiflik saptanmış olup, geçirilmiş enfeksiyon %9.5 oranında, akut Q ateşi %1.2 oranında gözlenmiştir. Q ateşi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan ve *C. burnetii* IgM antikoru saptanan iki hastanın (%2.4), IgM tipi antikorların oluşup, IgG tipi antikorların henüz oluşmadığı erken dönem akut Q ateşi olabileceği görüşüne varıldı. Ancak bu hastaların kesin tanısının serolojik testlerle izlem sonucunda konulabileceği düşünüldü. Akut Q ateşi tanısını, 2-4 hafta ara ile alınan serum örneğinde serokonversiyonun görülmesi veya faz II antikor titresinin dört kat artışı koydurmaktadır (3, 6).

Benzer hasta grubuyla yapılan diğer çalışmalara göre çalışmamızda elde edilen *C. burnetii* seropozitifliği daha düşük bulunmuştur (15, 18). Bu durum, bölgemizin kırsal yaşamla ilişkisinin daha zayıf olmasından kaynaklanabilir. Günal ve arkadaşlarının (18) çalışması,

Tablo 4. Türkiye'de genel popülasyonda ve şüpheli klinik bulguları olan hastalarda *C. burnetii*'ye yönelik ELISA ve/veya IFA yöntemleri ile yapılmış çalışmalar

Kaynak	Bölge-Yıl	Sayı	Çalışma Grubu	Prevelans (%)
Berberoğlu ve ark. (10)	Antalya, Samsun, Diyarbakır (2004)	339	Genel popülasyon	IFA Faz II IgG: % 7.1
Sertpolat ve ark.(11)	İzmir (2005)	303	Genel popülasyon (kan donörleri)	IFA Faz II IgG: % 39.3
Karabay ve ark.(12)	Bolu (2007)	293	Genel popülasyon	IFA Faz II IgG: % 20.8
Kılıç ve ark.(13)	Ankara (2008)	601	Genel popülasyon (kan donörleri)	IFA Faz II IgM: % 2.8 IFA Faz II IgG: % 32.3
Gözalan ve ark.(14)	Samsun (2009)	407	Genel popülasyon	IFA ile seropozitiflik %13.5 -Geçirilmiş enf: % 8.1 -Akut enf: % 4.2 -Kronik enf: % 1.2
Sayan ve ark.(15)	İzmir (2003)	53	Pnömoni ön tanılı	IFA IgM: % 7.5 IFA IgG: % 30.1
Bozkurt ve ark.(16)	Van (2007)	50	Pnömoni ön tanılı	IFA IgM: % 2.0
Güneş ve ark.(17)	Ankara (2007)	87	Pnömoni ön tanılı	ELISA IgM: % 9.2
Günal ve ark.(18)	Tokat (2012)	53	Ateşli hastalar	-Geçirilmiş enf: % 36.0 -Akut enf: % 4.0
Sunulan Çalışma	İzmir	84	Bruselloz ve atipik pnömoni şüpheli hastalar	IFA ile seropozitiflik %13.1 -Geçirilmiş enf: % 9.5 -Akut enf: % 1.2 -IFA IgM: % 2.4

Tokat Bölgesinde yapılmış olup seropozitiflik %36.0 olarak bulunmuş ve bu oranın yüksekliği bölgenin kırsal kesimle iç içe olması ile ilişkilendirilmiştir.

Seropozitiflik oranları, incelenen grup, örnek sayısı, risk faktörlerinin varlığı, kırsal hayatla ilişki, coğrafi koşullar, hayvanlardaki prevalans, kullanılan serolojik yöntem ve tanısal titre değerleri gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak insanlardaki çalışmalarda, örnek sayısının az olması, farklı serolojik yöntemlerin kullanılması ve IFA yönteminde kullanılan tanısal titre farklılıkları nedeniyle çalışma sonuçlarını karşılaştırmak oldukça zordur (19).

Kenya'da 1067 ateşli hastada *C. burnetii* varlığının ELISA, IFA ve real-time PCR yöntemleri ile araştırıldığı çalışmada, %16.2 oranında akut Q ateşi olgusu tespit edilmiş olup, faz I ve/veya faz II IgG pozitifliğine ise %19.1 oranında rastlanmıştır (20). Bulgaristan'da atipik pnömonili hastalarda, %15.0-18.0 oranında *C. burnetii* seropozitifliği bildirilmiştir (8). Q ateşinin çoğunlukla asemptomatik veya hafif grip benzeri bulgularla seyretmesi nedeni ile hastalık sıklıkla gözden kaçmaktadır (2). Özellikle ateşli ve atipik pnömonili hastalarda, Q ateşinin düşünülmesi ve araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, IgM ve IgG tipi antikorların pozitiflik oranı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olsa da seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer olarak çeşitli çalışmalarda da erkeklerde daha yüksek oranda seropozitiflik saptanmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14, 18). Genel olarak cinsiyete bağlı bir predispozisyon olmadığı kabul edilmesine karşın, hayvancılık, çiftlik ve endüstriyel aktivitelerde erkeklerin daha fazla yer almasına bağlı olarak, erkeklerde enfeksiyon daha yüksek oranda görülebilmektedir (21).

Çalışmamızda çocuk hastalarda IgG tipi antikorlara rastlanmazken, erişkin hasta grubunda en fazla 41-60 yaş arasında (%19.2) olmak üzere %16.1 oranında pozitiflik saptanmıştır. Karabay ve ark. (12), faz II IgG pozitifliğini 18 yaş üstünde %23.8, 18 yaş altında ise %4.4 oranında saptayarak, erişkin ve çocuk hastalarda seropozitiflik açısından bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da IgG pozitifliği 40 yaş üzeri gruplarda daha yüksek oranda saptanmıştır (11, 14). Bizim bulgularımıza benzer olarak IgG pozitifliği, Cardenosa ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, en sık 44-65 yaş, Günal ve arkadaşlarının (18) çalışmasında ise 40-59 yaş arasında saptanmıştır. Yaşla birlikte prevalans artışının, endüstriyel ve çiftlik aktivitelerinde artan temasa bağlı olduğu kabul edilmektedir (3, 6).

Klinik ve laboratuvar bulguları akut Q ateşi ile uyumlu (faz II IgM ≥ 1:50 ve faz II IgG ≥ 1:200) olan hasta, pulmoner emboli tanısıyla izlenmekte olup, bir antifosfolipid antikor olan antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 2). Bu vakada da olduğu gibi, bazı enfeksiyonlar sırasında antifosfolipid antikorlar pozitifleşebilmekte ve bazı hastalarda tromboemboli gerçekleşebilmektedir. *C. burnetii* enfeksiyonu sırasında, %50 oranında antifosfolipid antikorlar tespit edilebilmektedir (3). *C. burnetii*'nin moleküler taklit mekanizması ile bu otoantikorlarda pozitifliğe neden olduğu ve tromboza eğilime yol açtığı literatürde yer alan makale ve olgu sunumları ile bildirilmiştir. Fakat *C. burnetii*'ye bağlı gelişen pulmoner emboli vakalarına literatürde çok az rastlanılmaktadır (23, 24). Atipik klinik bulgularla kendini gösteren Q ateşi seyrinde, antikardiyolipin antikorlar başta olmak üzere, anti düz kas antikorları, ANA, RF gibi otoantikorlarda pozitiflik sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu yönüyle sistemik inflamatuvar hastalıkları taklit ederek sıklıkla gözden kaçmakta ve klinisyenleri gereksiz invaziv işlemlere ve immunsupresif tedavilere yönlendirmektedir. İmmunsupresif tedaviler akut gelişen Q ateşini daha da ağırlaştırarak kronikleşmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, Q ateşinin atipik sistemik klinik belirti ve bulgulara neden olabileceğini akılda tutulmalıdır (25, 26).

Sonuç olarak, nedeni bilinmeyen ateş olgularında, bruselloz şüpheli klinik bulguları olanlarda, influenza benzeri hastalıklarda ve atipik pnömonide Q ateşinin ayırıcı tanıda düşünülmesi ve araştırılması gerektiği kanaatindeyiz. Hastalığın saptanma oranlarının, Q ateşi için farkındalığın artırılması ve laboratuvar testlerinin daha fazla merkez tarafından uygulanması ile artacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Angelakis E, Raoult D. Q fever (Review). Vet Microbiol, 2010; 140 (3-4): 297-309.
2. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis, 2005; 5 (4): 219-26.
3. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev, 1999; 12 (4): 518-53.
4. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cut-off determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol, 1994; 1 (2): 189-96.
5. Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. J Infect, 2015; 71: 2-9.
6. Kovácová E, Kazár J. Q fever still a query and underestimated infectious disease. Acta Virol, 2002; 46 (4): 193-210.
7. Jager MM, Weers-Pothoff G, Hermans MH, Meekelenkamp JC, Schellekens JJ, Renders NH, et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. Clin Vaccine Immunol, 2011; 18 (6): 963-8.
8. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiery R, Rodolakis A, et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010 (review). Euro Surveill, 2013; 18 (8): 20407.
9. Frankel D, Richet H, Renvoise A, Raoult D. Q Fever in France, 1985-2009. Emerging Infectious Diseases, 2011; 17: 350-6.
10. Berberoğlu U, Gözalan A, Kılıç S, Kurtoğlu D, Esen B. A seroprevalence study of *Coxiella burnetii* in Antalya, Diyarbakir and Samsun provinces. Mikrobiyol Bul, 2004; 38 (4): 385-91.
11. 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. Turk J Infec, 2005; 19 (4): 419-23.
12. Karabay O, Koçoğlu E, Baysoy G, Konyalıoğlu S. *Coxiella burnetii* seroprevalence in the rural part of Bolu, Turkey. Turk J Med Sci, 2009; 39 (4): 641-5.
13. Kilic S, Yilmaz GR, Komiya T, Kurtoglu Y, Karakoc EA. Prevalence of Coxiella burnetii antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. New Microbiol, 2008; 31 (4): 527-534.
14. Gözalan A, Rolain JM, Ertek M, Angelakis E, Coplu N, Basbulut EA, et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010; 29: 465-9.
15. Sayan M, Kılınc O, Yuce A, Ucan ES, Genc S. Seropositivity against atypical pneumonia agents demonstrated in patients with community-acquired pneumonia. Mikrobiyol Bul, 2003; 37 (4): 247-53.
16. Bozkurt H, Çiftçi IH, Güdücüoğlu H, Özbay B, Andiç S, Berktaş M. Pnömoni Tanılı Erişkin Hastalarda Kültür ve Floresan Antikor Yöntemleriyle Etkenlerin Araştırılması. Van Tıp Derg 2007; 14 (2): 41-5.
17. Güneş RK, Deniz O, Gumus S, Tozkoparan E, Senses Z, Ozkan M, et al. The Seropositivity Rate of Atypical Agents in Patients with Community-Acquired Pneumonia. TAF Prev Med Bull, 2007; 6 (4): 279-84.
18. Gunal O, Barut S, Ayan M, Kılıç S, Duygu F. Investigation of *Coxiella burnetii* and *Brucella* seropositivities in patients presenting with acute fever. Mikrobiyol Bul, 2013; 47 (2): 265-72.
19. Kılıç S, Çelebi B. Türkiye'de *C. burnetii*'nin Epidemiyolojisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2008; 65 (3): 21-7.
20. Njeru J, Henning K, Pletz MW. Febrile patients admitted to remote hospitals in Northeastern Kenya: seroprevalence, risk factors and a clinical prediction tool for Q-Fever. BMC Infect Dis, 2016; 16: 244.
21. Çelebi B, Babür C, Kılıç S, Çarhan A, Esen B, Ertek M. Investigation of of Q Fever, Listeriosis, Toxoplasmosis and Cystic Echinococcosis Seroprevalence in Risk Group. Turk Hij ve Den Biyol Derg, 2008; 65 (2): 67-73.
22. Cardenosa N, Sanfeliu I, Font B, Munoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (northeast of Spain). Am J Trop Med Hyg, 2006; 75 (1): 33-5.
23. Aguilar C, Ortega JL, Caro N. Autoimmune type antiphospholipid antibodies in a patient with Q fever. Haematologica, 2005; 90 (3): ECR12.
24. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. Lupus 2016; 25 (14): 1520-31.
25. Lefebvre M, Grossi O, Agard C, Perret C, Le Pape P, Raoult D, et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q Fever). Semin Arthritis Rheum, 2010; 39 (5): 405-9.
26. Vardi M, Petersil N, Keysary A, Rzotkiewicz S, Laor A, Bitterman H. Immunological arousal during acute Q fever infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011; 30 (12): 1527-30.