

## Q Humması

Elçin GÜNAYDIN<sup>1</sup>, Hamit Kaan MÜŞTAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Bakteriyolojik Teşhis Laboratuvarı, Ankara

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 30.06.2013

**Özet:** Q humması; obligat intrasellüler, faz varyasyonu sergileyen, çevresel şartlara direnç gösteren ve fagolizozomlar içerisinde hayatta kalma kabiliyetine sahip bir bakteri olan, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu önemli bir zoonozdur. Bu zoonoz hastalığa neden olan etkeninin özelliğinin, bulaş yollarının, hastalığın patogenezinin anlaşılması, teşhisinin hızlı ve doğru bir şekilde yapılmasına yardımcı olacaktır. Bu makalede, etken özellikleri, bulaş yolları, patogeneze ve teşhis metodlarına değinilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Q humması, *Coxiella burnetii*.

## Q Fever

**Summary:** Q fever is a significant zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, an obligate intracellular bacterium, exhibiting phase variation, resistant to environmental conditions, capable of surviving in phagolysosomes. Understanding of the features of the agent causing the zoonosis, contamination path, and the pathogenesis will contribute to rapid and accurate diagnosing. In this review, features of the agent, contamination path, pathogenesis and diagnostic methods are mentioned.

**Key words:** Q fever, *Coxiella burnetii*.

## Giriş

Q humması terimi, ilk kez 1935 yılında Edward Holbrook Derrick tarafından Avustralya'nın Brisbane şehrinde, mezbaha işçilerinde meydana gelen ateşli hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır (16). Etken, CDC tarafından, 'Kategori B, Kritik Biyolojik Ajan' ve biyoterörizm yönünden potansiyel biyolojik silah olarak kabul edilmektedir (43). *Coxiella burnetii* (*C.burnetii*), Yeni Zelanda ve Antartika dışında, tüm dünyada salgınlara neden olan çok önemli zoonozdur. Q humması, birçok bölgede endemik seyreder, sporadik enfeksiyon ya da salgınlar şeklinde epidemilere yol açar. Q humması'nın oldukça önemli bir zoonoz enfeksiyon olduğu, patlak veren insan salgınlarıyla ortaya çıkmıştır. Hollanda'da 2007 yılında yaşanan salgın ve bu salgını izleyen periyotta, insidensin pik yapması, görüldüğü coğrafik bölgenin progresif genişleyişi, Q humması'na verilen önemi arttırmıştır. Buna rağmen, salgınlara neden olan faktörler tam anlamıyla ortaya konamamıştır. (18,20). Hastalığın insidensi muhtemelen rapor edilenin oldukça üzerindedir.

*C.burnetii* enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir, fakat memelilerde yavru atmaya ve ölü doğumlara yol açabilir (8). Bu hayvanlarda en sık görülen klinik belirtiler; yavru atma, ölü doğumlar ve zayıf yavru doğumlarının yanısıra, pnömonidir (8). İnsanlarda Q humması akuttan öldürücü kronik enfeksiyonlara kadar değişebilen klinik formlarda seyredebilir. 2-5 haftalık bir inkubasyon süresinden sonra gelişen Akut Q humması, grip benzeri hastalık, spesifik olmayan ateş, pnömoni veya hepatit ile karakterizedir. Kronik Q humması vakalarının %75 kadarında kültür negatif endokardit görülür (25). Kalp kapağı lezyonları, vasküler anomaliler ve immün yetmezlik kronik Q humması'nın hazırlayıcı koşullarıdır (25). Etken insanlar, ruminantlar (sığır, koyun, keçi), köpek, kedi ve nadiren kuşlar, sürüngenler ve keneleri içeren geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir (30).

**Etkenin Özellikleri:** Etken, Gram negatif, zorunlu hücreiçi bir bakteri olup, fagositlerin fagolizozomları içerisinde hayatta kalabilme yeteneğine sahiptir. Daha önceleri, Rickettsiaceae familyası

içerisinde değerlendirilse de, 16 S rRNA sekans analizi baz alınarak yapılan filogenetik analizler, *C.burnetii*'nin Proteobacteria'nın alfa alt sınıfında bulunan *Rickettsia* genusundan uzak olduğunu göstermiştir (3). *C.burnetii*, Rickettsialara benzemek-sizin, küçük, yoğun, oldukça dirençli spor-benzeri formlar oluşturur. (14). Spor-benzeri formlar oluşturma kabiliyeti, *C.burnetii*'nin gelişim siklusunda yer alan, in-vitro çalışmalarla ortaya konulan siklus varyantları; small cell variants (scv; küçük-hücre varyantları), large cell variants (lcv; büyük hücre varyantları), small dense cells (sdc; küçük yoğun hücreler)'lerden ileri gelir (14). İnfeksiyöz partiküller olan sdc ve scv'ler bakterinin ekstrasellüler ortamda hayatta kalmasını sağlayarak, çevresel şartlara direnç gösterme ve bulaşma özelliği kazandırılır (4,18,20). Bakterinin önemli özelliklerinden biri de; infekte hayvan ve insanlardan izole edilen patojenik faz 1 ve in-vitro veya in-ovo pasajlarla attenüe edilen faz 2 antijenik formlarının olmasıdır. Seri pasajlar sonrası, Lipopolisakaritte (LPS) değişimler meydana gelir: Tam uzunlukta LPS O-zincirleri olan faz 1 antijenleri, LPS'nin uzunluğunda azalmalar meydana gelerek, önce ara faza daha sonra faz 2'ye dönüşür. Uzun faz 1 LPS, faz 2 kısmını da içerir. Faz 2 asıl immunojenik determinanttır. Buna karşın, aşılama ise faz 2'den ziyade faz 1 antijeni ile hazırlanan aşılarda efektif olarak yapılabilmektedir. (4,20). Coxiella varyantlarında, QpH1, QpRS ve QpDG olmak üzere 3 plazmid tanımlanmıştır (43). QpDV plazmidi ise sadece insanlarda, endokardite neden olan suştan izole edilmiştir (43).

**Bulaşma şekilleri:** Hayvanlar enfeksiyonu hastalıklı materyal ile direkt temas ve kenelerden alırlar (43). İnsanlar sıklıkla infekte hayvanların dışkıları, sütleri, plasentaları, vücut sıvıları ile etrafa saçılan kontamine aerosollerin inhalasyonu ile infekte olurlar (3). *C.burnetii*'nin bulaşması genellikle evcil ruminantların ve özellikle koyunların yavru atması ile ilişkilidir (3). Koyun ve keçilerde kırkma veya yavru olmanın olduğu ilkbahar döneminde, çevresel kontaminasyona yol açarak ilkbahar ve yaz başlangıcında hastalığın insanlardaki insidensinde artış olduğu bildirilmiştir (43). *C.burnetii*'nin çevrede uzun süre canlı kalması uzaklara rüzgârla taşınmasını sağlar (7, 30) Böylece, Q humması hayvanlarla herhangi bir teması olmayan insanlarda da görülebilir (7,30,43). İnsanlar kontamine yün, gübre veya dışkı ile kontamine elbiselere elle dokunmayla infekte olabilirler (7). Kontamine çiğ süt veya çiğ

süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu etkenin sindirim yoluyla bulaşması nadirdir ve hatta hala tartışılmaktadır (43).

**Patogenez:** İnfeksiyonun en önemli giriş yolu, bakteri ile infekte tozun inhalasyonudur. Oral yolla etkenin alınışı, ikincil öneme sahiptir. *C.burnetii*'nin ekstrasellüler formu (small cell variant;scv) solunum veya sindirim yoluyla alındıktan sonra, bakteri öncelikle hücre membranına tutunur ve hücre içine girer. Fagolizozomlar, sellüler, asidik lizozomlar ile fagozomun füzyonundan sonra oluşur. Çoklu intrasellüler fagolizozomlar, en son aşamada bir araya gelir ve tek büyük bir vakuolün oluşumunu sağlar. *C.burnetii* ökaryotik hücrelerin fagolizozomlarına adapte olur ve asidik vakuollerde üreme yeteneğine sahiptir (43). Nutrient asimilasyonunu, nükleik asit ve aminoasit sentezini de kapsayacak şekilde asidite, bakterinin metabolizması için önemlidir (43). *C.burnetii* üremesi, klorokin gibi lizozomotropik ajanlar kullanılarak, fagolizozomal pH'da artışla durdurulabilir (43). *C.burnetii*'nin fagolizozom içerisinde hayatta kalma mekanizması hala çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmaktadır. Mo ve ark. (1995) (40), Akporiaye ve Baca (1), intrasellüler yaşam için gerekli olan 3 protein tanımlamıştır: superoksidaz dismutaz, katalaz, makrofaj infektivite potentiator (Cbmip). Red ve Thompson (44), Cbmip'in sekresyonunun ve eksportunun invitro şartlarda, asit pH ile sağlandığını ortaya koymuştur. Daha sonraki çalışmalarda, *C.burnetii* üremesinin reaktif nitrojen ve reaktif oksijen araçları (reactive oxygen intermediates; ROI) ile azaltıldığı tespit edilmiştir (9). Hill ve Samuel (2011) (33), *C.burnetii* genomunu analiz ettikleri çalışmalarında, 2 asit fosfataz enzimi tanımlamışlardır. Aynı araştırmacılar, deneysel çalışmalarında, hem rekombinant asit fosfataz enziminin (rACP) hem de *C.burnetii* ekstraktlarının, pH bağımlı asit-fosfataz aktivitesine sahip olduğunu, rACP ve bakteriyel ekstraktların, polimorf nükleer (PMN) hücreler yardımıyla ROI cevabını inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır. Faz I ve Faz 2 bakteri ile persistent infekte hücreler üzerine yapılan çalışmalarda, infekte ve infekte olmayan hücrelerde benzer mitotik oran rapor edilmiştir (43). Ayrıca, araştırmacılar, infekte hücrelerde asimetric selüler bölünmeler gözlemlemiş ve bu durumun persistent enfeksiyonun devam etmesine önderlik ettiğini öne sürmüşlerdir (43). *C.burnetii*'nin intrasellüler siklusu, scv ve lcv olarak bilinen, bakterinin 2 gelişme evresinin formasyonuna önderlik etmektedir (48).

Small cell varyantlar, 0.2-0.5 µm büyüklüğündedir ve metabolik olarak inaktiftir. Sıcaklık, kuruluk, düşük-yüksek pH, dezenfektanlar, kimyasal ürünler, osmotik basınç ve uv ışınları gibi ekstrem şartlara direnç gösterme kabiliyetine sahiptirler. Çevresel koşullara karşı gösterdikleri dirençle, uygun konakçı yokluğunda, bakteri uzun periyotta hayatta kalır (48). *C.burnetii* scv'leri reversible'dır (43). SCV bir kere solunum ya da sindirim yolu ile alındığında, membrana tutunur ve içeri girer. Fagolizozomal füzyon sonrasında, yeni oluşan vakuolün asiditesi, scv metabolizmasının aktivasyonuna ve lcv'ye gelişmesine yol açar. Scv'den lcv'ye morfogenez esnasında, bakteri sayısında herhangi bir artış olmadığı rapor edilmiştir (14). Lcv, *C.burnetii*'nin metabolik olarak aktif intrasellüler formu olarak kabul edilmektedir. Lcv'ler scv'lere nazaran daha pleomorfiktirler ve uzunlukları 1 µm'yi geçer (14). İntrasellüler gelişimleri, çok yavaştır. Scv'ler ikili asimetrik bölünmelerle, spor benzeri bakterilerden ayrılırlar. Endojen spor-benzeri formlar, scv formuna ulaşana kadar meatabolik gelişim ve değişime uğrar. Sonuç olarak, hücre lizisi veya ekzositozis ile dirençli bakteriyi ekstrasellüler ortama salarlar (14). Sporulasyon-benzeri süreçten sorumlu fiziksel ve biyolojik faktörler henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır (14). Rousset ve ark. (46)'nın yaptıkları çalışmaya göre, *C.burnetii*'nin neden olduğu birçok doğal infeksiyon, çevrede mevcut olan pseudospor ve scv'ler orijinelidir. Bundan dolayı, Q humması ile mücadele, hijyenik koruyucu önlemler olarak, çevrede bulunan *Coxiella* pseudosporlarını minimize etmekle başarılabılır. Doğal ve deneysel infekte bireylerde yapılan immun reaksiyon çalışmaları, *C.burnetii* infeksiyonunun kontrolünde, hücrel immünite ve IFN gama sentezinin oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktadır (46). IFN gama antibiyotik terapisine cevap vermeyen Q humması hastalarının tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır (46). Shannon ve ark. (50)'nin yaptıkları çalışmada, in-vivo koruyucu antikor bağımlı immünitenin hücrel Fc reseptörlerinden ve komplemantten bağımsız olduğu ortaya konmuştur. IgG antikorlarını içeren aşı deriviye humoral immun yanıtın proteinlere karşı şekillendiği bildirilmiştir (52). *C.burnetii*'ye karşı doğal humoral immun yanıt, proteinlere ve glikolipid fraksiyonlarına karşı şekillenmektedir (52). Chen ve ark. (12), 8 yeni CD4+ T-hücre epitopu identifiye etmişlerdir. Ancak tüm CD4+ T hücre epitoplarının da, B-hücre stimü-

lasyonunu ve spesifik antikor üretimine yol açmadığı bilinmektedir. Kronik infeksiyonlarda periferik kan lenfositleri diğer antijen ve mitojenlere karşı proliferere olmasına rağmen, *C.burnetii* antijenleri ile karşılaştıklarında proliferere olmazlar, bu durum akut infeksiyonlarda ise tam tersidir (43). Ayrıca, hamilelik esnasında hormonal değişim, hamile bireyin bünyesinde reaktivasyona neden olup, immunomodulasyon şekillenir. İmmunomodulasyon, plasentada mikroorganizmanın artışıyla sonuçlanır (43).

### Teşhis

**Direk Teşhis:** Direk teşhis metotları, bakterinin veya komponentlerinden birinin varlığını ortaya koymaya dayalı metotlardır.

**a) Boyama ve Direkt Bakı:** Smear preparatlarında veya donmuş dokularda, *C.burnetii*'nin direk bakısı Q humması diagnozu için bir metottur. Smearlar abort yapmış hayvanların plasentasından, mide içeriğinden veya diğer vücut dokularından alınır. *C.burnetii* teşhisinde, Gimenez boyama tercih edilir (26). Macchiavello boyama veya Giemsa boyama da kullanılan boyama teknikleri arasındadır. Preparatlarda *Brucella* spp., *Chlamydothiphila* spp. veya *Chlamydia* spp. gibi diğer patojenlerle *C.burnetii*'nin karışma olasılığından dolayı bakteriyoskopi ile direk bakının sensitivitesi ve spesifitesi, oldukça düşüktür (28).

**b) İmmunohistokimya (IHK):** IHK, kronik Q humması vakalarının teşhisinde uygulanır. Parafine fikse edilmiş dokularda veya aseton smearlarda kullanım alanı bulmuştur. Dilbeck ve McElwain'in geliştirmiş olduğu avidin-biotin-peroxidase complex Immunohistochemistry (IHC) boyama metodu, aborttan sonra koyun-keçi plasental dokularının rutin incelenmesinde uygulanmıştır (17). Bu teknik hızlı olmakla birlikte teşhis için taze dokulara ve canlı bakteriye gereksinim duymaz ve aynı zamanda saklanmış dokularda retrospektif analiz yapılmasını sağlar. Ancak, geniş çaplı retrospektif analizler için uygun değildir (43).

**c) İzolasyon:** İn vitro hücre kültürü, bakteriyel infeksiyonların teşhisinde gold standart metottur. *C.burnetii*'nin civciv embriyolarının yumurta sarılarında, kültürü yapılabilmektedir. Aynı zamanda insan embriyo akciğer fibroblastları, yeşil maymun böbrek hücreleri (Vero), L hücreleri vs. de kültür için uygun ortamlardır. Ancak teknik olarak, *C.burnetii* kültürü oldukça zor bir işlem olmakla

birlikte metodun duyarlılığı son derece düşüktür. *C.burnetii* hücre-ari medyumlarda konak hücre dışında da ürer (42). Son yıllarda kullanılan, hücre-ari medyumlar fagolizozom içerisinde organizmanın metabolik ihtiyaçlarını karşılayan kompozisyonlar içerir. Bakteriyel izolasyonun pratikte uygulanmasına bir diğer engel, etkenin yüksek infektivitesinden dolayı Biyogüvenlik Düzey 3 (Biosecurity Level 3;BSL3) laboratuvara gereksinim duyulmasıdır. Bu nedenle kültür veteriner alanda nadiren yapılmaktadır. Bütün bunlara ilaveten, bakteriyel izolasyon temelli epidemiyolojik çalışmalar pratik değildir (3).

**d) Polymerase Chain reaction (PCR):** Diğer laboratuvar teknikleri ile karşılaştırıldığında, özellikle hastalığın erken döneminde PCR, *C.burnetii* teşhisinde oldukça yararlıdır. (23, 24). PCR ile hücre kültürleri, biyopsi materyali, kan, süt, artropodlar ve serumu içine alan çeşitli örneklerde *C.burnetii* DNA'sı başarılı bir şekilde tespit edilebilmektedir (11,15,21,36,41,51). PCR, özellikle portörleri saptamada güvenilir, duyarlı ve hızlı bir teşhis metodudur (23). *C.burnetii* teşhisi için, konvansiyonel PCR (11,19,35,39,53), nested-PCR (54,55), real-time PCR (49,45,51) gibi birçok PCR tekniği geliştirilmiştir. PCR'ın sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Ancak, konvansiyonel PCR'ın yararlılığı, mevcut bakterinin miktarını belirleyememesi dolayısıyla sınırlıdır. (8,10). Real-time kantitatif PCR (RTq PCR) etkenin teşhisinde hızlı bir metod olmakla birlikte, etkenin kantifikasyonu içinde bilgi edinmemizi yardımcı olmaktadır. Özellikle antikörlerin henüz şekillenmediği, infeksiyonun erken safhasında PCR oldukça güçlü ve güvenilir bir teşhis aracıdır (49). Schneeberger ve ark. (2010)'nın (49), yaptığı çalışmada, seronegatif akut Q humması hastalarının %98'inde ve anti-phase 2 IgM seropozitif hastaların %90'ında *C.burnetii* DNA'sının tespit edilebildiği ortaya konmuştur. Serolojik cevap şekillenmeye başladıktan sonra PCR kademeli olarak negatif sonuç vermektedir (49). Hou ve ark. (34), IgM antikörlerinin yokluğu ve pozitif PCR sonuçları arasında önemli bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Hastalığın ilk 2 haftasında örneklemeye yapılan Q humması vakalarında, henüz antikor oluşumu şekillenmediği için serolojiyle sonucun sıklıkla negatif bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, yanlış negatif sonuçların önüne geçmek adına, rutinde PCR ve serolojinin kombine uygulanmasını önermektedirler. Ancak, PCR ve Rtg PCR canlı ve ölü bakteri DNA'sı ayrımını yapı-

mamaktadır (38). Yanlış negatif sonuç alma riskini minimize etmek için, örneklemenin yapıldığı gün PCR uygulanmalıdır. Guatteo ve ark. (29), örneklemenin ilk gününde PCR ile pozitif çıkan süt ve vajinal svap örneklerinin, deepfreeze'de -20 °C'de 3 gün saklanıp, örnekler tekrar PCR'a alındığında süt örneklerinin sadece 2/3'ünde, vajinal svap örneklerinin 1/2'sinde PCR ile pozitiflik tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

**e) Genotiplendirme Metotları:** O fever'ın epidemiyolojisi, geniş konakçı dağılımı, çevresel koşullara direnç gösterme kapasitesi ve etkenin multifaktöriyel hava-yolu bulaşımı dolayısıyla oldukça komplekstir. Farklı coğrafik alanlarda, Q humması'nın çeşitlilik gösteren epidemiyolojisinin anlaşılması için izolatların karakterizasyonu gerekli olmasına rağmen, moleküler epidemiyoloji açısından ayırt edici tiplendirme metotları halen geliştirilme aşamasındadır (13,37). Genomik DNA'nın restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesimi (32), Pulsed Field Gel Electrophoresis (31), sekans ve/veya icd (isocitrate dehydrogenase), com1 (outer membrane protein) ve mucZ (mucoidy activation protein) genlerinin PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) analizi (2) gibi birçok tiplendirme metodu, *C.burnetii* suşlarının karakterizasyonunda kullanım alanı bulmuştur. Son yıllarda PCR-tabanlı 2 tiplendirme metodu; multilocus variable number of tandem repeats analysis (MLVA) (4) ve Multispacer Sequence Typing (MST) (27) *C.burnetii*'nin tiplendirilmesinde izolasyona gereksinim duymadan kullanılmaktadır.

**İndirekt Teşhis:** İndirekt teşhis metotları, *C.burnetii* infeksiyonlarına karşı spesifik humoral ve hücrel immüniteyi belirler.

**a) Komplement fiksasyon testi (CFT):** Veteriner hekimliğinde CFT, OIE'ye göre serolojik teşhiste referans metottur (3). CFT genellikle phase 2 antijenlerini kullanır. Klinik infeksiyondan sonra 2. haftada yaklaşık olarak antikörlerin %65'ini, 4. haftada %90'nını tespit eder (3). CFT, immunofloresan veya ELISA testinden daha zahmetli, spesifitesi ve sensitivitesi daha düşük bir testtir (22). CFT, ELISA ile karşılaştırıldığında, bütün IgG alt sınıflarını tespit etmekte yetersiz kalmaktadır. Ruminantlarda, sadece IgG1 komplemanı fikse eder ve CFT ile teşhis edilebilir. Ayrıca, potansiyel olarak serumda bulunan, IgG2, IgM ve antikomplement substansları, IgG1'in fiksasyonunu interfere eder (47). Rousset

ve ark (55), düşük sensitivitesinden dolayı hayvanların serolojik olarak izlenmesinde CFT'yi önermemektedir.

**b) Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA):** Bu metot, CFT'ye göre daha duyarlı, uygulanması ve standardizasyonu kolaydır (3). CFT ile karşılaştırıldığında ELISA'nın komplemente bağlanma yetisine sahip olmayan IgG2 alt sınıf antikorlarını tespit edebilmesi yüksek sensitivitesini göstermektedir (37).

**c) Immunofloresan Test (IFA):** IFA, insan hekimliğinde en çok kullanılan ve referans diagnostik test olarak kabul edilen bir teşhis metodudur (3). Güvenilir, oldukça duyarlı ve özgündür (3). Rousset ve ark (47), keçilerde yaptıkları bir çalışmada, IFA ve ELISA sonuçlarının örtüşüğünü bildirmişlerdir. IFA, *C.burnetii*'nin 2 antijenik varyantını (faz1 ve faz 2) tespit etme yeterliliğindedir. Akut infeksiyonlarda anti-faz 2 antikorları tespit edilmektedir. Kronik infeksiyonlarda ise anti faz 1 ve anti faz 2 antikorları mevcut olmasına rağmen, anti-faz 1 antikorları predominanttır (3). Anti-faz 2 antikorları infeksiyonun bütün safhalarında bulunduğu için, epidemiyolojik amaçlı izlemeler, anti-faz 2 antikorlarına temel alınarak yapılır (47).

CFT, IFA, ELISA testlerinin diagnostik değeri antikor varlığına bağlıdır. İnfeksiyonun ilk 2-3 haftası boyunca antikor şekillenmemesi, seroloji ile erken teşhis adına dikkate alınması gereken bir olumsuzluktur.

## Sonuç

Veteriner hekimliğinde, Q humması şimdiki kadar üzerinde çok fazla durulmayan, göz ardı edilen önemli bir zoonozdur. Hastalık etkeninin faz varyasyonu geçirmesi, çevresel şartlara son derece dayanıklı olması, çok geniş yelpazede hayvan türü ve insanı infekte etmesi, rezervuar hayvanların olması, olası bulaş kaynaklarının çeşitliliği ve hastalığın persistent seyretmesi gibi birçok faktör hem insan hem de hayvan sağlığını risk altına sokmaktadır. Q humması ile mücadelenin yolu; potansiyel bulaş kaynaklarının, hastalığın patogenezinin bilinmesi ve ardından doğru zamanda, doğru örneklemelerle teşhisin konulmasıyla başarılabilir. Bu derlemede, hastalık etkenini farklı kılan özellikleri, patogenezi ve teşhis metodlarına değinilmiştir. Hastalığın erken teşhisi, hem sağlık hem de ekonomik açıdan ülke hayvancılığı, zoonoz olması dolayısıyla da in-

san sağlığı yönünden göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir.

## Kaynaklar

1. Akporiaye ET, Baca OG, (1983). *Superoxide anion production and superoxide dismutase and catalase activities in Coxiella burnetii*. J Bacteriol. 154, 520-523.
2. Andoh M, Nagaoka H, Yamaguchi T, Fukushi H, Hirai K, (2004). *Comparison of Japanese isolates of Coxiella burnetii by PCR-RFLP and sequence analysis*. Microbiol Immunol. 48, 971-5.
3. Anonim, (2008). *Q fever*. Erişim adresi: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.01.12\\_Q-FEVER.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.12_Q-FEVER.pdf)
4. Arricau-Bouvery N, Hauck Y, Bejaoui A., Frangoulidis D, Bodier C, Souriau A, Meyer H, Neubauer H, Rodolakis A, Vergnaud G, (2006). *Molecular characterization of Coxiella burnetii isolates by infrequent restriction site-PCR and MLVA typing*. BMC Microbiol. 6, 38.
5. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Bodier C, Dufour P, Roussette E, Rodolakis A, (2005). *Effect of vaccination with phase I and phase II Coxiella burnetii vaccines in pregnant goats*. Vaccine, 23, 4392-4402.
6. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A, (2005). *Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?* Vet Res. 3, 327-349.
7. Aydın N, İzgür M, Diker KS, (2006). *Q Fever*. Aydın N, Paracıkoğlu J. eds. Veteriner Mikrobiyoloji. İlke-Emek Yayınları, Ankara.p. 219-221.
8. Barlow J, Rauch B, Welcome F, Kim SG, Dubovi E, Schukken Y, (2008). *Association between Coxiella burnetii shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle*. Vet Res. 39, 23-27.
9. Brennan RE, Russell K, Zhang G, and Samuel JE, (2004). *Both inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase contribute to the control of virulent phase I Coxiella burnetii infections*. Infect Immun. 72, 6666- 6675.
10. Bruin A, de Groot A, de Heer L, Bok J, Wielinga PR, Hamans M, van Rotterdam BJ, Janse I, (2011). *Detection of Coxiella burnetii in complex matrices by using multiplex quantitative PCR during a major Q fever outbreak in The Netherlands*. Appl Environ Microbiol. 77, 6516-23.
11. Cantas H, Muwonge A, Sareyyupoglu B, Yardimci H, Skjerve E. (2011). *Q fever abortions in ruminants and associated on-farm risk factors in northern Cyprus*, BMC Vet Res. 17,7:13.
12. Chen C, Dow C, Wang P, (2011). *Identification of CD4+ T cell epitopes in C.burnetii antigens targeted by antibody responses*. Plos One. 6, e17712.
13. Chmielewski, T, Sidi-Boumedine K, Duquesne V, Podsiadly E, Thiéry R, Tylewska-Wierzbanska S, (2009). *Molecular epidemiology of Q fever in Poland*. Pol J Microbiol. 58, 9-13.
14. Coleman SA, Fischer ER, Mead DJ, Heinzen RA, (2004). *Temporal analysis of Coxiella burnetii morphological differentiation*. J Bacteriol. 186, 7344-7352.
15. Dehkordi FS, (2011). *Prevalence Study of Coxiella burnetii in aborted ovine and caprine fetusus by evaluation of*

- nested and real time PCR assays. Am J Anim Vet Sci. 6, 180-186.
16. **Derrick EH**, (1937). *Q fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation*. Med J Aust. 2, 281-299.
  17. **Dilbeck P. M. and McElwain TF**, (1994). *Immunohistochemical detection of Coxiella burnetii in formalin-fixed placenta*. J Vet Diag Invest. 6,125-127.
  18. **ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)** (2010). *Panel with Representatives from the Netherlands, France, Germany, United Kingdom, United States of America. Risk assessment on Q fever*. ECDC Technical Report, 40 pp. doi:10.2900/28860.
  19. **Edingloh M, Merck CC, Manz E.** (1999). *Multiplex PCR for the diagnostic detection of Coxiella burnetii in cow's milk*. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 112, 5-9.
  20. **EFSA (European Food Safety Authority)** (2010). *Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific Opinion on Q Fever*. EFSA Journal, 8,1595, 114. doi:10.2903/j.efsa.2010.1595.
  21. **Fenollar F, Fournier PE, and Raoult D**, (2004). *Molecular detection of Coxiella burnetii in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection*. J Clin Microbiol. 42, 4919-4924.
  22. **Fournier PE, Marrie TJ, and Raoult D**, (1998). *Diagnosis of Q fever*. J Clin Microbiol. 36, 1823-1834.
  23. **Fournier PE and Raoult D**, (2003). *Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever*. J Clin Microbiol. 41, 5094-5098.
  24. **Frangoulidis D, Rodolakis A, Heiser V, Landt O, Spletstoesser W, and Meyer H**, (2009). *DNA microarray-chip based diagnosis of Q-fever (Coxiella burnetii)*. Clin Microbiol Infect. 15, 165-166.
  25. **Gami AS, Antonios VS, Thompson RL, Chaliki HP, Ammash NM**, (2004). *Q fever endocarditis in the United States*. Mayo Clin Proc. 79, 253-257.
  26. **Gimenez DF**, (1964). *Staining rickettsiae in yolk-sac cultures*. Stain Technol. 39, 135-140.
  27. **Glazunova O, Roux V, Freylikman O, Sekeyova Z, Fournous G, Tyczka J, Tokarevich N, Kovacava E, Marrie T, Raoult D**, (2005). *Coxiella burnetii genotyping*. Emerg Infect Dis. 11, 1211-1217.
  28. **Guatteo R, Beaudou F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, and Seegers H**, (2006). *Shedding routes of Coxiella burnetii in dairy cows: implications for detection and control*. Vet Res. 37, 827-833.
  29. **Guatteo R, Beaudou F, Ledoux D, Le Drean E, and Seegers H**, (2007). *Risk of false-negative results when delaying PCR from sampling for Coxiella burnetii detection in dairy cows*. Rev Med Vet. 158, 641-644.
  30. **Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF**, (2008). *Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment*. Mayo Clin Proc. 83, 574-579.
  31. **Heinzen R, Stiegler GL, Whiting LL, Schmitt SA, Mallavia LP, Frazier ME**, (1990). *Use of pulsed field gel electrophoresis to differentiate Coxiella burnetii strains*. Ann NY Acad Sci. 590, 504-513.
  32. **Hendrix LR, Samuel JE, Mallavia LP**, (1991). *Differentiation of Coxiella burnetii isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE*. J Gen Microbiol. 137, 269-276.
  33. **Hill J and Samuel JE**, (2011). *Coxiella burnetii acid phosphatase inhibits the release of reactive oxygen intermediates in polymorphonuclear leukocytes*. Infect Immun. 79, 414-420.
  34. **Hou MY, Hung MN, Lin PS**, (2011). *Use of a single-tube nested real-time PCR assay to facilitate the early diagnosis of acute Q fever*. Japanese J Infect Dis. 64, 161-162.
  35. **Ibrahim A, Norlander L, Macellaro A, Sjöstedt A**, (1997). *Specific detection of Coxiella burnetii through partial amplification of 23S rDNA*. Eur J Epidemiol. 13, 329-34.
  36. **Kırkan Ş, Kaya O, Tekbıyık S, Parin U**, (2008). *Detection of Coxiella burnetii in cattle by PCR*. Turk J Vet Anm Sci 32, 215-220.
  37. **Klaassen CH, Nabuurs-Franssen MH, Tilburg JJ, Hamans MA, Horrevorts AM**, (2009). *Multigenotype Q fever outbreak, the Netherlands*. Emerg Infect Dis. 15, 613-614.
  38. **Kramer M, Obermajer N, Matijasic BB, Rogelj, Kmetec V**, (2009). *Quantification of live and dead probiotic bacteria in lyophilized products by real-time PCR and by flow cytometry*. Appl Microbiol Biotech. 84, 1137-1147.
  39. **Lorenz H, Jäger C, Willems H, Baljer G**, (1998). *PCR detection of Coxiella burnetii from different clinical specimens, especially bovine milk, on the basis of DNA preparation with a silica matrix*. Appl Environ Microbiol. 64, 4234-4237.
  40. **Mo. YY, Cianciotto NP, Mallavia LP**, (1995). *Molecular cloning of a Coxiella burnetii gene encoding a macrophage infectivity potentiator (Mip) analogue*. Microbiol. 141, 2861-2871.
  41. **Nourollahi Fard SR, Khalili M**, (2011). *PCR-Detection of Coxiella burnetii in ticks collected from sheep and goats in southeast Iran*. Iran J Arthropod-Borne Dis. 5, 1-6.
  42. **Omsland A, Cockrell DC, Howe D**, (2009). *Host cell-free growth of the Q fever bacterium Coxiella burnetii*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 106, 4430-4434.
  43. **Porter RS, Czaplicki G, Mainil J, Guatt'eo R, Saegerman C**, (2011). *Q Fever: Current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis*. Int J Microbiol. 248418, 1-22.
  44. **Redd T, Thompson HA**, (1995). *Secretion of proteins by Coxiella burnetii*. Microbiol. 141, 363-369.
  45. **Reichel R, Mearns R, Brunton L, Jones R, Horigan M, Vipond R, Vincent G, Evans S**, (2012). *Description of a Coxiella burnetii abortion outbreak in a dairy goat herd, and associated serology, PCR and genotyping results*. Res Vet Sci. 93, 1217-1224
  46. **Rousset E, Duquesne V, Russo P, Thi'ery R**, (2007). *Fièvre Q: probl'ematiques et risques sanitaires*. Bull Acad Vet France. 160,107-114.
  47. **Rousset E, Durand B, Berri M**, (2007). *Comparative diagnostic potential of three serological tests for abortive Q fever in goat herds*. Vet Microbiol. 124, 286-297.

48. Samuel JE, (2000). *Developmental cycle of Coxiella burnetii in Prokaryotic Development*, Y. V. Brun and L. J. Shimkets, Eds., ASM Press, Washington, DC, USA, p. 427-440.
49. Schneeberger PM, Hermans MHA, van Hannen EJ, Schellekens JJA, Leenders ACA, Wever PC, (2010). *Real-Time PCR with serum samples is dispensable for early diagnosis of acute Q fever*. Clin Vac Immunol. 2, 286-290.
50. Shannon JG, Cockrell DC, Takahashi K, Stahl GL, and Heinzen RA, (2009). *Antibody-mediated immunity to the obligate intracellular bacterial pathogen Coxiella burnetii is Fc receptor- and complement-independent*. BMC Immunol. 10, 26-36.
51. Van den Brom R, van Engelen E, Vos J, Luttikholt SJM Moll L, Roest HIJ, van der Heijden HMJF, Vellema P, (2013). *Detection of Coxiella burnetii in the bulk tank milk from a farm with vaccinated goats, by using specific PCR technique*. Small Rumin Res. 110, 150-154.
52. Vigil A, Ortega R, Nakajima-Sasaki R, (2010). *Genome-wide profiling of humoral immune response to Coxiella burnetii infection by protein microarray*. Proteomics. 10, 2259-2269.
53. Willems H, Thiele D, Frölich-Ritter R, Krauss H, (1994). *Detection of Coxiella burnetii in cow's milk using the polymerase chain reaction (PCR)*. Zentralbl Veterinarmed B. 41, 580-587.
54. Willems H, Thiele D, Krauss H. (1993). *Plasmid based differentiation and detection of Coxiella burnetii in clinical samples*. Eur J Epidemiol. 9, 411-418.
55. Zhang GQ, Hotta A, Mizutani M, (1998). *Direct identification of Coxiella burnetii plasmids in human sera by nested PCR*. J Clin Microbiol. 36, 2210-2213.