

Coxiella burnetii Enfeksiyonlarının Kardiyovasküler TutulumlarıCardiovascular Manifestations of *Coxiella burnetii* Infections

İD Sevil Alkan¹ İD Taylan Önder¹ İD Serpil Şahin² İD Uğur Küçük³
İD Servan Vurucu¹ İD Esra Gürbüz¹

1. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.
2. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.
3. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

ABSTRACT

Q fever is a widespread zoonosis that is brought on by the intracellular pathogen Coxiella burnetii. Aortic aneurysm, endocarditis, vascular-graft infection, and chronic Q fever infections are usually linked to cardiovascular complications of C. burnetii infections. In this study, it was aimed to review the cardiovascular complications of Q fever.

ÖZET

Q ateşi, hücre içi patojen olan Coxiella burnetii'nin neden olduğu yaygın bir zoonozdur. Q ateşine bağlı olarak aort anevrizması, aort anevrizması, vasküler greft enfeksiyonu, miyokardit gibi birçok kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Q ateşinin kardiyovasküler komplikasyonlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Keywords:

Aortic aneurysm, Coxiella burnetii, Endocarditis, Q fever, Vascular-graft infection

Anahtar Kelimeler:

Aort anevrizması, Coxiella burnetii, Endokardit, Q ateşi, Vasküler-greft enfeksiyonu

GİRİŞ

Q ateşi, hayvancılık endüstrisi üzerinde önemli bir ekonomik etkisi olan yaygın bir zoonotik hastalıktır. Hücre içi, Gram negatif bakteri olan *Coxiella burnetii* bu hastalığın etkenidir (1). İlk olarak Avustralya'da 1937 yılında, mezbaşa çalışanları arasında ateşli bir hastalık salgını ortaya çıkmış ve bu hastalık E.H. Derrick tarafından Q ateşi olarak tanımlanmıştır (1,2). Hemen hemen aynı zamanda, Montana'daki araştırmacılar, kenelerde kobay ateşine yol açan yeni bir organizma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, daha sonra Q ateşine ve kobay ateşine neden olan mikroorganizmanın aynı olduğunu keşfetmişlerdir. İkinci Dünya Savaşı sırasında, Avrupa'da askerler arasında Q ateşi salgınları görülmüştür. Ancak, enfeksiyonun ana rezervuarının ve bulaş yolunun ne olduğu savaştan sonra dahi anlaşılamamıştır (2). Q ateşinin prevalansı günümüzde dahi net bilinmemekle birlikte tüm dünyada endemik olduğu bildirilmiştir (1-4). Q ateşinin birincil rezervuarları sığır, koyun ve keçi gibi evcilleştirilmiş geniş getiren hayvanlardır. Enfekte çiftlik hayvanları (sıklıkla koyun, keçi veya sığırlardan) tarafından solunan enfekte aerosolun tipik olarak insanlara bulaşta etkili olduğu düşünülmektedir (1,3). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, *C. burnetii*'nin şiddetli rüzgarlarda 18 kilometreye kadar bulaşabildiği ve en yüksek enfeksiyon riski kaynağın beş kilometre yakınında

meydana geldiği bildirmiştir (5). *C. burnetii*'nin aerosoller yoluyla akciğere ulaştığı ve bu yolla pnömoneye neden olabildiği tahmin edilmektedir (3). Çoğu durumda, *C. burnetii*'ye mesleki maruziyet, çobanlarda, veterinerlerde, hayvan bakıcılarında, mezbaşa veya süt işçilerinde ve laboratuvar personeline vardır. Mesleki olarak Q ateşi riski taşıyan kişiler arasında Q ateşi salgınları bildirilmiştir (1,4). Kenelerin de bu etkeni taşıdığı bildirilmiştir (6). *C. burnetii* ökaryotik hücrelerde çoğaldığı için tehlikeli bir patojen olarak kabul edilir (4). Q ateşinin patofizyolojisi hakkında çok fazla tartışma vardır. Bazı yazarlar, hastalığın akut ve kronik formlarından belirli suşların sorumlu olduğu teorisini ortaya koyarken (7), diğerleri konakçı özelliklerine veya inokulum miktarına daha fazla vurgu yapmıştır (8-10). Ayrıca, *C. burnetii* suşları arasındaki genetik farklılıkların virülanslarını ve konakçı adaptasyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (8,9). İnsan enfeksiyonları asemptomatik, akut (hepatit, pnömone ve grip benzeri semptomlarla birlikte), kronik (en sık endokardit ile) veya atipik (menenjit, ensefalit, gibi) olarak ortaya çıkabilir ve hamilelerde plasenta enfeksiyonuna yol açabilir (11). Akut Q ateşi olan hastalar, çoğu durumda klinik tanı ve ampirik tedaviye izin veren tipik bir klinik sunuma sahiptir. Akut Q ateşi olan hastanede yatan hastalar da iyi prognoza sahiptir (12). Q ateşi pnömoneisi olan bireylerin %75 kadarı şiddetli bir baş

Correspondence: Sevil Alkan, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye. E-mail: s-ewil@hotmail.com,

Cite as: Alkan S, Önder T, Şahin S, Küçük U, Vurucu S, Gürbüz E. *Coxiella burnetii* enfeksiyonlarının kardiyovasküler tutulumları. Phnx Med J. 2023;5(2):61-66.

Received: 19.11.2022

Accepted: 01.12.2022



ağrısına sahip olduğunu bildirmiştir (13). Etkenin büyük ölçüde akciğerden yayılmasının sonucu olarak, akut ve kronik Q ateşi formları oluşmaktadır. Akut enfeksiyon daha yaygındır ve teşhis edilen vakaların %70'ini oluşturur. Akut enfeksiyonda en yaygın belirtiler hepatit (%40), pnömoni ile beraber hepatit (%20), tek başına pnömoni (%17) veya yalnızca ateştir (%17) (4,6,11). Meningoensefalit (%1), menenjit (%1), miyokardit (%0.7), perikardit, osteomyelit ve üveit/optik nörit ise çok nadir bildirilmiş sunumlarıdır (8,13). Kronik Q ateşindeki klinik ise akut Q ateşine benzer, ancak tekrarlayan veya inatçı bir yapıya sahip olan yaygın şikayetler baş ağrısı, ateş, titreme, gece terlemesi ve kas ağrısıdır (3,4,6). Kilo kaybı olabilir (7).

Sıklıkla bildirilmiş yaygın laboratuvar anomalileri anemi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hipergamaglobulinemidir. Lökositoz veya lökopeni mevcut olabilir (12,13). Fizik muayenede, hastaların yaklaşık %40'ında hepatosplenomegali ve çomak parmak (%20) saptandığı bildirilmiştir (14).

Semptomların belli belirsiz olması ve tanısız farkındalığın az olması gibi nedenlerle Q ateşi olguları yeterince saptanmamıştır (14). Ancak ölümcül olabilen ve sıklıkla endokardit olarak ortaya çıkan kronik Q ateşi gelişimi, primer enfeksiyonların %1-5'inde görülür, endokardit dışı diğer kardiyak sunumlar da görülebilir (1). Bu mikroorganizma akut veya kronik belirtiler gösterebilir, en tipik kronik belirtisi endokardittir (12,13,15).

Bu çalışmada Q ateşinin kardiyovasküler komplikasyonlarının gözden geçirilmesi ve bu hastalık hakkında farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

***Coxiella burnetii* enfeksiyonlarının kardiyovasküler tutulumları**

Q ateşi sıklıkla, esas olarak enfeksiyonun kronik evrelerinin bir semptomu olarak ortaya çıkan kardiyovasküler tutulumuna sahiptir. En sık görülen kardiyovasküler belirtiler endokardit, aort anevrizmaları ve vasküler greft enfeksiyonlarını içerir. Akut Q ateşi vakalarında nadiren miyokardit veya perikardit gibi diğer kardiyovasküler tutulumlar bildirilmiştir (4,8,13).

Yaşlı popülasyonda veya bağışıklığı baskılanmış olanlarda daha yaygın olan kronik enfeksiyon, endokardit anlamına gelir; ancak anevrizma ve vasküler greft enfeksiyonları daha nadir görülür (8,13).

2011'de yayınlanan bir derleme çalışması (16), Q-ateşi ile ilişkili vasküler komplikasyonları olan Pubmed'de yayınlanan 58 vakayı (49 erkek) incelemiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre, hastaların yaşları 32-64 (30-83 yaş) arasında değişmekteydi. 26 hastada vasküler greft enfeksiyonu, 32 hasta enfekte aort anevrizması saptanmıştı. Ateş (n=40) ve ağrı (n=43) en sık görülen semptomlardı. Nadir olarak da anevrizma rüptürü (n=9), aorto-enterik fistül (n=4) ve alt ekstremitte embolizasyonu (n=4) saptanmıştı. Bu hastaların ortalama 23 ay (dağılım 1-54 ay) süreyle antibiyotik tedavisi aldığı bildirilmişti (16).

A. Q ateşi ile ilişkili endokardit

Endokardit, kronik Q ateşinin ana belirtisidir, bunu vasküler enfeksiyonlar, kemik enfeksiyonları ve kronik hepatit izler. Birçok farklı ülkeden hem erişkinlerde hem de çocuklarda Q ateşi ile ilişkili endokardit vakaları

bildirilmiştir (17-26). Q ateşi endokarditi, öncelikle 40 yaşın üzerindeki erkeklerde, bağışıklığı baskılanmış kişilerde, hamilelerde ve altta yatan kalp kapak hasarı olanlarda görülür (13,27,28). Valvülopatili hastalarda altta yatan kalp hastalığı doğuştan, romatizmal, dejeneratif veya sifilitik olabilir (13,27). *C. burnetii*'ye sekonder subakut veya kronik endokardit vakalarının çoğunun, akut Q ateşini takip eden iki ay ile iki yıl arasında geliştiği bildirilmekle beraber dokuz yıl sonrasında gelişen olgular da bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu hastaların sadece %20-40'ında akut enfeksiyon anamnezini vermektedir (29).

Sanayileşmiş ülkelerdeki kan kültürü negatif enfektif endokardit vakalarının %50'sine *C. burnetii*'nin neden olduğu düşünülmesine rağmen, *C. burnetii*'nin insidansı henüz tam olarak belirlenmemiştir. Q ateşi endokarditinin klinik öyküsü genellikle subakut ve kalıcıdır; hastalık yıllarca belirgin semptomlar olmadan ve ekokardiyografide vejetasyon görülmeden var olabilir, bakteriyel enfeksiyon kalp kapaklarını yavaş yavaş aşındırır (24). Ayrıca *C. burnetii*'ye bağlı endokarditte protez kalp kapakları veya altta yatan bir kapak bozukluğu her zaman mevcuttur (vakaların %88'i) (27).

Q ateşi ile ilişkili endokarditin tanısı nonspesifik klinik prezentasyon, Duke kriterlerinin duyarlılığının bu hastalarda düşük olması ve ekokardiyografide (EKO) vejetasyonların sıklıkla görülmemesi nedeniyle zordur (28). Kalp yetmezliği belirtileri ve embolik olaylar görülebilir. Ekokardiyografide en sık mitral veya aort kapakları etkilenir. Bununla birlikte, endokarditin olağan etiyojilerinin aksine, Q ateşinin vejetasyonları küçüktür veya EKO ile saptanamayabilir (14,29). Ayrıca, perivalvüler genişleme ve apse oluşumu, bugüne kadar bildirilen sadece birkaç vaka ile oldukça sıra dışıdır (30,31). Uygun bakıma rağmen, Q ateşi endokarditi için ölüm oranları %24'e kadar çıkabilir (14,27). Endokarditin kardiyak olmayan belirtileri sıklıkla vardır. Bu bulgular splenomegali, çomak parmak ve purpurik döküntülerdir. Döküntü genellikle ekstremitelerde, mukozalarda ve konjonktivada meydana gelir. Bu purpurik lezyonlardan biyopsi yapılırsa immün kompleks vaskülitisi saptanır (32). PubMed veri tabanında "Q ateşi endokarditi" terimi üzerine yapılan bir inceleme çalışması, 1950 ile 2019 yılları arasında 185 vaka tanımladığı bildirilmiştir. Dahil edilen vakaların tanısı, kalp kapak materyallerinde *C. burnetii* için pozitif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucu varlığı veya pozitif serolojik sonuçlarla konmuştur. 141 hastanın sadece %11'inin normal kalp kapaklarına sahip olduğu, (%56) kalp ameliyatı öyküsü varlığı ve hastaların çoğunda (%72) seyahat veya hayvan teması öyküsü olduğu bildirilmiştir. Genel ölüm oranı %17 olup, doğal ve yapay kapakların endokarditi için ölüm oranları sırasıyla %3 ve %12 olarak saptanmıştır. Ayrıca hidroklorokin ve doksisisiklin kombinasyon tedavisi alan hastaların hiçbirinde mortalite gelişmediği bildirilmiştir (33).

Fransa'da akut Q ateşi tanısı konan 302 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, endokardit gelişen 102 hastada endokardit gelişmeyenlere kıyasla önceden var olan kapak hastalığı çok daha yaygın (% 93 ve %3) olarak saptanmıştır (34). Bu

çalışmada, önceden kapak hastalığı olan hastalarda akut Q ateşi sonrası tahmini endokardit riski yüzde 39 olarak bildirilmiştir. Ancak, Danimarka'da yapılan gözlemsel bir çalışmada, risk daha düşük çıkmıştır (35). Hatta bu kronik enfeksiyonun seyri sırasında endokardite eşlik eden diğer sistem tutulumları olan olgular da bildirilmiştir (35). Allan-Blitz ve arkadaşları (36), *C. burnetii* endokarditi ve menenjitisi olan bir vaka bildirmiştir. Enfeksiyon, *C. burnetii* için yüksek serolojik titreler saptanarak teşhis edilmiş ve rezeke edilmiş kapak dokusundan izole edilen *C. burnetii* 16S rRNA sekanslaması ve beyin omurilik sıvısının PCR testi ile doğrulanmıştır.

Nadir olmakla birlikte, Q ateşi endokarditinin bir komplikasyonu olarak pulmoner ve plevral bulgular görülebilir. Embolik inme dışında nörolojik belirtiler ise nadirdir (37).

Ayrıca bu hastalarda romatoid faktör, antismooth kas antikoları (düşük titrelerde), antifosfolipid antikoları, antimitokondriyal antikolar ve Coombs testi pozitiflikleri de bildirilmiştir (38). Yüksek seviyelerde antikardiyolipin antikoları, akut Q ateşinden endokardite hızlı ilerleme ile ilişkilendirilmiştir (39).

B. Q ateşi ile ilişkili miyokardit

Q ateşi ile ilişkili sadece birkaç nadir miyokardit vakası bildirilmiştir (39-47). Angelakis ve ark. (40) tarafından yayınlanan bir derleme çalışmasında 143 pediatrik Coxiella enfeksiyonu olan olgunun ikisinde miyokardit, birinde vasküler enfeksiyon ve birinde endokardit varlığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise vakaların yalnızca %1'inden azında görülen miyokardit olduğu bildirilmiştir (41). Ancak, *C. burnetii*'nin güçlü bir miyokardiyal tropizme sahip olduğu gösterilmiştir (48).

Q ateşi miyokardit olgularında elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözafajial ekokardiyografi (TEE) testi ön değerlendirmelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Q ateşi ilişkili miyokardit semptomların başlamasından birkaç hafta sonra düzelen EKG'deki ST yükselmeleri (genellikle yaygın ST yükselmeleri) ile ilişkilendirilmiştir (42,43).

Fournier ve ark. (45) 1985 ve 1999 yılları arasında akut Q ateşi olan 1276 hastanın 8'inde miyokardit saptandığını bildirmiştir. Bunların ikisinde prekordiyal ağrı ve birinde kalp yetmezliği vardı. Dilate kardiyomiopati 7 hastada tespit edildi ve bunlardan biri kalp nakli olan bir hasta olup, yedi hastanın ikisi tedavi görmelerine rağmen mortal seyretmişti. Ayrıca bir hastaya kalp yetmezliği nedeniyle kalp nakli planlanmıştır.

Q ateşi miyokarditinin spesifik olmayan semptomları sıklıkla gecikmiş veya atlanmış tanıya neden olarak mortalite ve morbiditeyi artırır. Anjina benzeri göğüs ağrısı yaşayan ve Q ateşi risk faktörleri taşıyan hastaların *C. burnetii* enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi gerekir. Kardiyomiopatinin diğer daha yaygın nedenlerini dışladıktan sonra, *C. burnetii* tanısı serolojik testlerle doğrulanmalıdır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, teşhis doğruluğunu artırmak için yararlı bir tekniktir (47,48).

C. Q ateşi ile ilişkili vasküler tutulumlar

Q ateşi vasküler enfeksiyonu, Q ateşi endokarditi kadar iyi bilinen bir hastalıktır. Yüksek mortalite ve majör komplikasyonlarla ilişkilidir (15,49,50). Bu komplikasyon

genellikle vaka raporları ve küçük vaka serilerinde tanımlanmıştır.

Hollanda'da yapılmış çok merkezli çalışmada (51) muhtemel kronik Q ateşi olan 284 hastanın 122'sine (%42) vasküler kronik Q ateşi teşhisi konduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen hastaların çoğunda anevrizma veya damar grefti öyküsü vardı. 122 hastanın neredeyse yarısının, akut veya geç komplikasyonlar (yeni progresif veya rüptüre anevrizmalar, aortoduodenal fistül, enfekte vasküler protez) için ameliyat gerektiren komplikasyonlar gösterdiği ve 122 hasta arasındaki genel mortalite, fistül de dahil olmak üzere anevrizma ile ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (51). Q ateşi ile ilişkili endokardit vakalarının sadece %3'ünde alt ekstremitelerde embolik olaylar olduğu bildirilmiştir (52). Faucon ve ark. (26) *C. burnetii* endokarditine bağlı akut ekstremitte iskemisi olgusu bildirmişlerdir. Bu olgu, atriyal flutter zemininde tekrarlayan akut sol ekstremitte iskemisi nedeniyle hastaneye yatırılan ve *C. burnetii* endokarditi tanısı alan 68 yaşında bir erkek hastadır. Kobayashi ve ark. (53) ise tekrarlayan ateşle başvuran ve *C. burnetii*'ye bağlı vasküler greft enfeksiyonu tanısı konan, hayvanlarla doğrudan teması olmayan 61 yaşında bir erkek hastayı literatüre kazandırmıştır. Stokes ve ark. (54) ise mikotik anevrizma ve eşlik eden vertebral osteomyelit olgusunu bildirmiştir. Bu olgu perirenal abdominal aort grefti olan C 67 yaşında bir olgu idi. Bu olgu enfekte abdominal greft nedeniyle opere edilmiş olup, Q ateşi tanısı kronik Q ateşi ile uyumlu seroloji (faz I serolojik IgG titresi 1:2048 ve faz II IgG titresi 1:1024) ve enfekte vasküler doku üzerinde yapılan *C. burnetii* için pozitif PCR varlığı ile konmuştu. Dvorak ve Bizzini (55) ise Streptococcus anginosus and *C. burnetii*'nin etken olduğu aorto-duodenal fistül ile komplike olan bir vasküler greft ko-enfeksiyon olgusunu bildirmiştir. Bendermacher ve ark. (56) torakoabdominal aort anevrizması gelişen bir *C. burnetii* olgusu bildirmiştir. Teşhis edilen vakaların sayısındaki bu artış, muhtemelen insidansındaki artıştan ziyade hastalığın daha iyi tanınmasından kaynaklanmaktadır (16). Ancak bu konuda halen literatür bilgisi sınırlıdır. Örneğin bu komplikasyonun primer tutulum veya hastalık seyriinde gelişen bir tutulum olduğu konusu tartışmalıdır (56,57).

Coxiella burnetii enfeksiyonlarının kardiyovasküler tutulumlarında mikrobiyolojik tanı

Q ateşi endokarditi ve vasküler enfeksiyonun mikrobiyolojik tanısı esas olarak serolojiye dayanır. Bu nedenle, klinik olarak şüphelenilen Q ateşi endokarditi olan faz I immünooglobulin G (IgG) antikorumun belirli bir cut off titresi, seroloji akut bir enfeksiyonu geçmişteki bir enfeksiyondan ayırt edemese de kolayca tanı koyar (58). Bununla birlikte, doğru bir teşhis için faz I IgG antikor titresinin uygun cut off değeri tartışmalıdır. Yüksek faz I IgG antikor titresi, kardiyovasküler riski olan asemptomatik hastalarda bulunurken, düşük titreli belgelenmiş endokarditi olan hastalar vardır (59,60).

Faz I IgG antikor için tekrarlanan testler, bağışıklığı baskılanmış konakçılar, masif transfüzyonu olanlar veya akut Q ateşi endokarditi olanlar dışında Q ateşi endokarditi tanısı için oldukça duyarlıdır. Bu nedenle, Q ateşi enfeksiyonu, özellikle akut Q ateşi endokarditi olduğundan şüphelenilen kişilerde, faz I IgG antikor

Alkan ve ark.

titresi<800 olsa bile, bu tür birkaç vakanın raporları göz önüne alındığında, tekrarlanan testler yapılmadan dışlanamaz. (16,39,52,61).

Serolojik test sonuçları, numunelerin bir referans laboratuvarına gönderilmesi sırasında da gecikebilir. Kanda, kalp kapakçıklarında veya diğer cerrahi doku biyopsi örneklerinde *C. burnetii* DNA'sını saptamak için PCR yönteminin geliştirilmesi bu sorunların azaltılmasına yardımcı olmuştur. PCR'nin avantajları arasında erken teşhis, sonuçlar için kısa geri dönüş süresi ve yüksek özgüllük yer alır (34,57). Bununla birlikte, *C. burnetii* DNA'sı, Q ateşi endokarditi tanısı için sınırlı duyarlılıktadır çünkü enfeksiyonun yalnızca erken evrelerinde saptanabilir (4). Bu sınırlamaya rağmen, pozitif *C. burnetii* PCR tanısı daha kesin hale getirir. Bu nedenle, Q ateşi endokarditi veya vasküler enfeksiyon için %100 öngörü değeri olan tek bir test yoktur. Son zamanlarda PCR ve serolojik test sonuçlarını içeren yeni kriterler önerilmiştir (4,59,60).

TEDAVİ

Q ateşi endokarditi tedavisinde uzun süreli (en az 18 ay) hidrosiklorokin ve doksisisiklin kombinasyon tedavisi önerilmektedir (7,37). Doksisisiklin oral olarak günde iki kez 100 mg, hidrosiklorokin günde üç kez oral olarak 600 mg veya 200 mg olarak verilir. Doksisisiklini tolere edemeyen hastalar (örn. mide bulantısı) minosiklin alabilir (37).

Hücre içi bir patojen olan *C. burnetii*, etkili hücre içi konsantrasyonlara ulaşan antibiyotiklerle en iyi şekilde tedavi edilir. Doksisisiklin, kinolonlar, klaritromisin, eritromisin ve trimetoprim/sülfametoksazolün tümü akut Q ateşi için etkiliyken, günde 200 mg doksisisiklin daha üstün olarak ortaya çıkmıştır. Beta-laktamlar ve azitromisin ise etkili değildir (13,37).

Q ateşi endokarditi için, kombinasyon tedavisi monoterapiden daha üstündür ve hastaların çoğunluğu, özellikle perivalvüler genişleme mevcutsa, kalp cerrahisi gerektirir (13).

Antimalaryal ilaç olan hidrosiklorokin, *C. burnetii*'nin bulunduğu fagolizozomun pH'ını yükseltme kabiliyeti nedeniyle bir tetrasiklin ile kombinasyon halinde önerilmektedir (7,62,63).

Maor ve ark. (64) çalışmalarında, cerrahi tedavinin hem Q ateşi endokarditi hem de vasküler greft enfeksiyonu için iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Cerrahi prosedürün zamanlaması ile hastaların sonuçları arasında bir ilişki ise bulunmamıştır (64).

Gebe kadınlar trimetoprim-sülfametoksazol (günde iki kez 160 mg trimetoprim ve 800 mg sülfametoksazol) ile tedavi edilmelidir. Trimetoprim/sülfametoksazol, antifolat etkilerine ikincil olarak artmış konjenital anormallikler (öncelikle idrar yolu ve kardiyovasküler anormallikler) riski ile ilişkili olduğundan, bu tür kadınlara folik asit verilmelidir veya protez kapağı olanlarda genellikle 24 ay tedavi önerilmektedir. Faz I antijenlerine karşı IgG antikorlarının titresi en az dört kat azalır ise tedavi durdurulabilir (37).

En az 18 aylık tedavi önerisi, uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen dokuda canlı *C. burnetii* varlığına dayanmaktadır (57,65). Örnek olarak, Q ateşi endokarditi olan 28 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kalp kapakçıklarında (immünohistokimyasal analiz, kültür ve PCR kullanılarak) *C. burnetii* saptanması, yalnızca bireyler en az bir yıl antibiyotik tedavisi aldıktan sonra önemli ölçüde azalmış olarak bildirilmiştir (65).

Q ateşi endokarditinde hasarlı bir kapağı değiştirmek için cerrahi genellikle hemodinamik bozulma için endikedir. Mümkünse, yeni kapağın enfeksiyon riskini en aza indirmek için kapak değişiminden önce en az üç haftalık antimikrobiyal tedavi verilmelidir (13,29).

Postoperatif olarak, yeni protez kapağı olan hastalar 24 ay süreyle tedavi edilmelidir, yabancı madde içermeyen onarılmış enfekte kapağı olanlar ise ameliyat tarihinden itibaren 18 ay boyunca doğal kapak endokarditi olarak tedavi edilebilir (37).

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik: Etik izin gerekmektedir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Son onay: Tüm yazarlar tarafından onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Škultéty L. Q fever and prevention. Epidemiol Mikrobiol Immunol. 2020;69(2):87-94.
2. Hirschmann JV. The Discovery of Q Fever and Its Cause. Am J Med Sci. 2019;358(1):3-10. doi: 10.1016/j.amjms.2019.04.006.
3. España PP, Uranga A, Cillóniz C, Torres A. Q Fever (Coxiella Burnetii). Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(4):509-521. doi: 10.1055/s-0040-1710594.
4. Eldin C, Mélanotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):115-190. doi: 10.1128/CMR.00045-16.
5. Clark NJ, Soares Magalhães RJ. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. BMC Infect Dis. 2018;18(1):218. doi: 10.1186/s12879-018-3135-4.
6. Ekici A, Gürbüz, E, Halidi AG, Ünlü AH, Aydemir S. Kene Isırığı Şikâyetiyle Hastaneye Başvuran Hastalardan Çıkarılan Kenelerde Coxiella burnetii ve Ehrlichia canis'in Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Commagene Journal of Biology. 2021; 5 (2): 199-203.
7. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Correlation of plasmid type and disease caused by Coxiella burnetii. Infect Immun. 1985;49(3):775-779. doi: 10.1128/iai.49.3.775-779.1985.
8. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. Eur Heart J. 1995;16 Suppl B:19-23. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_b.19.
9. Raoult D, Brouqui P, Marchou B, Gastaut JA. Acute and chronic Q fever in patients with cancer. Clin Infect Dis. 1992;14(1):127-130. doi: 10.1093/clinids/14.1.127.
10. Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett AJ. Q fever following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1988;3(2):165-166.
11. Melanotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, et al. Clinical Features and Complications of Coxiella burnetii Infections From the French National Reference Center for Q Fever. JAMA Netw Open. 2018;1(4):e181580. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1580.

12. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Sthoeger ZM. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(5):337-341.
13. Hartzell JD, Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella burnetii* (Q Fever). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 2360–2367.
14. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Lepout C, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med.* 1993;153(5):642-648. doi: 10.1001/archinte.153.5.642.
15. McCaughey C, Murray LJ, McKenna JP, Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, et al. Lack of association between serological evidence of past *Coxiella burnetii* infection and incident ischaemic heart disease: nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2005;5:61. doi: 10.1186/1471-2334-5-61.
16. Wegdam-Blans MC, Vainas T, van Sambeek MR, Cuypers PW, Tjhi HT, van Straten AH, et al. Vascular complications of Q-fever infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(3):384-392. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.04.013
17. Armstrong MR, McCarthy KL, Horvath RL. A contemporary 16-year review of *Coxiella burnetii* infective endocarditis in a tertiary cardiac center in Queensland, Australia. *Infect Dis (Lond).* 2018;50(7):531-538. doi: 10.1080/23744235.2018.1445279.
18. Karageorgou I, Kogerakis N, Labropoulou S, Hatzianastasiou S, Mentis A, Stavridis G, et al. Q Fever Endocarditis and a New Genotype of *Coxiella burnetii*, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2527-2529. doi: 10.3201/eid2610.191616.
19. Wery F, Delaere B, Schraever P, Higny J. Q fever endocarditis. *Acta Cardiol.* 2021;76(6):668-669. doi: 10.1080/00015385.2020.1762028.
20. Briggs BJ, Raoult D, Hijazi ZM, Edouard S, Angelakis E, Logan LK. *Coxiella burnetii* Endocarditis in a Child Caused by a New Genotype. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):213-214. doi: 10.1097/INF.0000000000000970.
21. Yahav D, Kuznits I, Reisfeld S, Eliakim-Raz N, Bishara J. Polymicrobial Q Fever and enterococcal aortic prosthetic valve endocarditis with aortic root abscess. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(5):326-328. doi: 10.1089/vbz.2015.1777.
22. Garg P, Chan S, Peeceeyen S, Youssef G, Graves SR, Sullivan R. Culture-negative polymicrobial chronic Q fever prosthetic valve infective endocarditis utilizing 16S ribosomal RNA polymerase chain reaction on explanted valvular tissue. *Int J Infect Dis.* 2022;121:138-140. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.011.
23. Jalal Z, Duperril M, Séguéla PE, Melenotte C, Chabaneix J, Raoult D, Thambo JB. First Case of Q Fever Endocarditis Involving the Melody® Transcatheter Pulmonary Valve in an Afebrile Child. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(1):195-197. doi: 10.1007/s00246-017-1723-5.
24. Sonsöz MR, Ağuloğlu Bali E, Aydoğan M, Mercanoğlu F, Şimşek Yavuz S. Q fever endocarditis: is it always subacute or chronic? *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(1):72-76. doi: 10.5543/tkda.2019.59153.
25. al-Hajjar S, Hussain Qadri SM, al-Sabban E, Jäger C. *Coxiella burnetii* endocarditis in a child. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(9):911-913. doi: 10.1097/00006454-199709000-00020.
26. Faucon AL, Mainardi JL, Zamfir O, Gorka H, Bruneval P, Pruna A. *Coxiella burnetii* endocarditis on bioprosthetic aortic valve, with peripheral arterial embolism. *Cardiovasc Pathol.* 2018;34:38-39. doi: 10.1016/j.carpath.2018.02.001.
27. Griffin AT, Espinosa M, Nakamatsu R. Q fever endocarditis: an unusual presentation. *Am J Med Sci.* 2012;344(6):480-484. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182684979.
28. Houpiqian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):E28-31. doi: 10.1086/338873.
29. Buijs SB, Bleeker-Rovers CP, van Roeden SE, Kampschreur LM, Hoepelman AIM, Wever PC, et al. Still New Chronic Q Fever Cases Diagnosed 8 Years After a Large Q Fever Outbreak. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1476-1483. doi: 10.1093/cid/ciab476.
30. Ilany J, Dresner J, Shemesh O, Rudensky B, Abraham AS. An unusual case of Q fever endocarditis. *Cardiology.* 1993;83(4):285-288. doi: 10.1159/000175982.
31. Fort S, Fraser AG, Fox KA. Extensive aortic valve ring abscess formation: a rare complication of Q fever endocarditis. *Postgrad Med J.* 1989;65(764):384-386. doi: 10.1136/pgmj.65.764.384.
32. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-553. doi: 10.1128/CMR.12.4.518
33. Jaltotage B, Ali U, Dorai-Raj A, Rankin J, Sanfilippo F, Dwivedi G. Q Fever Endocarditis: A Review of Local and all Reported Cases in the Literature. *Heart Lung Circ.* 2021;30(10):1509-1515. doi: 10.1016/j.hlc.2021.04.022.
34. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol.* 2004;42(11):4919–4924.
35. de Lange MMA, Gijzen LEV, Wielders CCH, van der Hoek W, Scheepmaker A, Schneeberger PM. Should Acute Q-Fever Patients be Screened for Valvulopathy to Prevent Endocarditis? *Clin Infect Dis.* 2018;67(3):360-366. doi: 10.1093/cid/ciy128.
36. Allan-Blitz LT, Sakona A, Wallace WD, Klausner JD. *Coxiella burnetii* Endocarditis and Meningitis, California, USA, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1555–1557. doi: 10.3201/eid2408.180249.
37. Uptodate. Q fever endocarditis. Erişim tarihi: 10 Kasım 2022. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/q-fever-endocarditis>
38. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q-fever and autoimmunity. *Eur J Epidemiol.* 1989;5(4):447-453. doi: 10.1007/BF00140139.
39. Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):57-64. doi: 10.1093/cid/cit191.
40. Angelakis E, Johani S, Ahsan A, Memish Z, Raoult D. Q fever endocarditis and new *Coxiella burnetii* genotype, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):726-728. doi: 10.3201/eid2004.131603.
41. Carrascosa M, Velasco F, Izquierdo R, Salcines-Caviedes JR, Gómez Amigo V, Canga-Villegas A. Acute Q fever myocarditis: thinking about a life-threatening but potentially curable condition. *Int J Cardiol.* 2012;158:e17–e19.
42. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 2000;84(3):245-250. doi: 10.1136/heart.84.3.245.
43. Vogiatzis I, Dimoglou G, Sachpekidis V. Q fever myocarditis. *Hippokratia.* 2008;12(1):46-49.
44. Pfammatter JP, Paul T, Flik J, Drescher J, Kallfelz HC. Q-Fieber-assoziierte Myokarditis bei einem 14-jährigen Jungen [Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy]. *Z Kardiol.* 1995;84(11):947-950.
45. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1440-1447. doi: 10.1086/320159.
46. Hammami R, Bahloul A, Charfeddine S, Feki W, Ayed NB, Abid L, et al. Q fever presenting as myocarditis. *IDCases.* 2021;23:e01056. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01056.
47. Jacobson A, Sutthiwan P. Myocarditis: A rare manifestation of acute Q fever infection. *J Cardiol Cases.* 2019;20(2):45-48. doi: 10.1016/j.jccase.2019.03.012.
48. Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J. Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q [Clinical aspects observed during an epidemic of 415 cases of Q fever]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1985;115(24):814-818.
49. Karhof S, van Roeden SE, Oosterheert JJ, Bleeker-Rovers CP, Renders NHM, de Borst GJ, et al. Primary and secondary arterial fistulas during chronic Q fever. *J Vasc Surg.* 2018;68(6):1906-1913.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.044.
50. Buijs SB, Stuart SK, Oosterheert JJ, Karhof S, Hoepelman AIM, Renders NHM, et al. Long-term serological follow-up after primary *Coxiella burnetii* infection in patients with vascular risk factors for chronic Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(7):1569-1572. doi: 10.1007/s10096-021-04179-5.
51. Broos PP, Hagens JC, Kampschreur LM, Wever PC, Bleeker-Rovers CP, Koning OH, et al. Vascular complications and surgical interventions

Alkan ve ark.

- after world's largest Q fever outbreak. *J Vasc Surg.* 2015;62(5):1273-1280. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.217.
52. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):527-535. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70135-3.
 53. Kobayashi T, Casado Castillo F, Barker JH, Herwaldt L. *Coxiella burnetii* vascular graft infection. *IDCases.* 2021;25:e01230. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01230.
 54. Stokes W, Janvier J, Vaughan S. Chronic Q Fever in Alberta: A Case of *Coxiella burnetii* Mycotic Aneurysm and Concomitant Vertebral Osteomyelitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:7456157. doi: 10.1155/2016/7456157.
 55. Dvorak S, Bizzini A. *Streptococcus anginosus* and *Coxiella burnetii* vascular graft co-infection. *IDCases.* 2020;19:e00697. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00697.
 56. Bendermacher BL, Peppelenbosch AG, Daemen JW, Oude Lashof AM, Jacobs MJ. Q fever (*Coxiella burnetii*) causing an infected thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2011;53(5):1402-1404. doi: 10.1016/j.jvs.2010.11.102.
 57. Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(9):635-640. doi: 10.1007/s10096-007-0357-6.
 58. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al.. Proposed modifications to the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-638.
 59. Raoult D. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect.* 2012;65(2):102-108.
 60. Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect.* 2012;64(3):247-259.
 61. Grisoli D, Million M, Edouard S, Thuny F, Lepidi H, Collart F, et al. Latent Q fever endocarditis in patients undergoing routine valve surgery. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(6):735-743.
 62. Levy PY, Drancourt M, Étienne J, Auvergnat JC, Beytout J, Sainy JM, et al. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(3):533-537. doi: 10.1128/AAC.35.3.533.
 63. Deyell MW, Chiu B, Ross DB, Alvarez N. Q fever endocarditis: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2006;22(9):781-785. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70295-1.
 64. Maor Y, Sternik L, Orlov B, Rahav G, Keller N, Raanani E, Kogan A. *Coxiella burnetii* Endocarditis and Aortic Vascular Graft Infection: An Underrecognized Disease. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):141-145. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.075.
 65. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7):1823-1834. doi: 10.1128/JCM.36.7.1823-1834.1998.