

Q HUMMASI'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE TEHLİSİ Epidemiology and Diagnosis of Q Fever

Gökben ÖZBEY¹, Hakan KALENDER², Adile MUZ³

Özet : Query (Q) humması birçok ülkede görülen, zorunlu hücre içi, Gram negatif bir bakteri olan *Coxiella burnetii*'nin sebep olduğu zoonotik bir hastalıktır. Hastalık insanları, evcil ve yabani memelileri, artropodları, kuşları ve evcil hayvanları etkiler. İnsanlarda akut grip benzeri hastalık, pnömoni, hepatit ve kronik endokardite ve hayvanlarda yavru atma ve infertiliteye neden olabilir. Hayvanlardan insanlara da bulaşıcı için halk sağlığı açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede Q hummasının teşhisi ve epidemiyolojisi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Q humması, *Coxiella burnetii*, epidemiyoloji, teşhis

Q humması terimi, ilk kez 1937 yılında Edward Holbrook Derrick tarafından Avustralya'nın Brisbane şehrinde, mezbahe işçilerinde meydana gelen ateşli hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır (1). Hastalık, üşheli anlamında kullanılan "query" kelimesinin baş harfi ve yüksek vücut sıcaklığı anlamına gelen "fever" kelimesi alınarak "Q fever" (Q humması) olarak isimlendirilmiştir (2).

Q humması'nın etkeni *Coxiella burnetii*'dir (3). *C. burnetii*, *Gammaproteobacteria* sınıfında, *Legionellales* takımında, *Coxiellaceae* familyasında sınıflandırılmıştır (4). *C. burnetii* küçük (0.2-0.4 µm genişliği ve 0.4-1 µm uzunluğunda), Gram negatif, pleomorfik kokobasil ve zorunlu hücre içi bir bakteridir (5).

¹ Doç.Dr.Fırat Ün, Sağlık Hizmetleri MYO, Elazığ

² Prof.Dr.Süleyman Demirel Keban MYO, Elazığ

³ Prof.Dr.Fırat Ün, Vet.Fak.Mikrobiyoloji AD, Elazığ

Geliş Tarihi : 28.03.2008 Kabul Tarihi : 24.07.2009

Summary: Query (Q) fever, a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*, an obligate, intracellular, Gram negative bacteria is seen in most countries. The disease affects humans, domestic and wild mammals, arthropods, birds and pets. Q fever may cause acute flu-like illness, pneumonia, hepatitis, and chronic endocarditis in humans and abortion or infertility in animals. It has major importance for public health. This review summarizes the knowledge on the diagnosis and epidemiology of Q fever.

Key words: Q fever, *Coxiella burnetii*, epidemiology, diagnosis

Gram negatif bakterilerdekine benzer bir membrana sahip olmasına rağmen, genellikle Gram yöntemi ile boyanmaz (5). Klinik örneklerde ve laboratuvar kültürlerinde *C. burnetii*'yi boyamak için genellikle Gimenez boyama kullanılır (6).

Spor-benzeri formunun bulunması *C. burnetii*'nin bir patojen olarak niçin bu kadar önemli olduğunu göstermektedir. 60°C'de 60 dakika, soğukta saklanması 1 aydan fazla ve oda sıcaklığında süt tozunda 40 aydan fazla yaşayabilir (5).

C. burnetii memeliler, kuşlar ve artropodları içeren çok sayıda hayvan türünü infekte edebilir. Hayvanlarda, *C. burnetii* enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir, fakat memelilerde yavru atmaya ve ölü doğumlara yol açabilir (7). Bu hayvanlarda en sık görülen klinik belirtiler yavru atma, ölü doğumlar ve zayıf yavru doğumlarının yanı sıra, pnömoniyeye de sebep olabilirler (8).

insanlarda Q humması akuttan öldürücü kronik enfeksiyonlara kadar de i ebilen klinik formlarda seyredebilir (9). nfekte bireylerin %60'ında semptomlar geli mez (9). Akut Q humması 2-5 haftalık bir inkubasyon süresinden sonra geli ir ve grip benzeri hastalık, spesifik olmayan ate , pnömoni veya hepatit ile karakterizedir. Kronik Q humması vakalarının %75 kadarında kültür negatif endokardit görülür (10). Kalp kapa ı lezyonları, vasküler anomaliler ve immun yetmezlik kronik Q humması'nın hazırlayıcı ko ullarıdır (11).

EP DEM YOLOJ

Etkenin konakları

Etken insanlar, ruminantlar (sı ır, koyun, keçi), köpek, kedi ve nadiren ku lar, sürüngenler ve keneleri içeren geni bir konakçı spektrumuna sahiptir (12).

Çiftlik hayvanları: Önceki çalı malar Q humması'nın çiftlik hayvanlarında yaygın oldu unu göstermi tir. Bununla birlikte, çiftlik hayvanlarındaki seroepidemiolojik çalı maların ço u 1960'larda yapılmı tir ve ço u yerlerde bu hayvanlarda *C. burnetii* enfeksiyonunun gerçek prevalansı hâlâ bilinmemektedir (5). Sı ırlarda yapılan seroepidemiolojik çalı malar *C. burnetii* antikor seroprevalansının 20-30 yıl öncesinden daha yüksek oldu unu göstermi tir (7). Sı ır, koyun ve keçiler etkenin insanlara bula masında primer rezervuarlardır (5). nfekte hayvanların idrar, dı kı, süt ve do um artıklarıyla mikroorganizma etrafa saçılır ve insanlara bula abilir. Koyun ve keçilerde yavru atma ve sı ırlarda dü ük do um a ırlı ı ve infertilite kronik *C. burnetii* enfeksiyonu ile ili kilidir (13). Epidemiyolojik veriler süt veren ineklerin kronik olarak koyunlardan daha sıklıkla enfekte oldu unu ve insan enfeksiyonunun en önemli kayna mını olu turdu unu göstermi tir (5). Koyunlarla kar ıla tırıldı nda enfekte süt veren ineklerin serumundaki spesifik antikorların uzun süre saptanabildi i ve *C. burnetii*'nin sütle atılmasının uzun sürdü ü bildirilmi tir (7, 14).

Evcil hayvanlar: Kedi ve köpekler *C. burnetii*'nin rezervuarlarıdır. Köpekler kene ısırması, enfekte ruminantların plasentaları veya sütünün tüketilmesi ve aerosol yolla enfekte olabilirler (5). Gebe köpeklerde *C. burnetii* enfeksiyonu yavruların erken ölüme yol açabilir (15). Do urmakta olan kedi ve köpeklerle temasta olan insanlarda Q humması vakaları bildirilmi tir (15, 16).

Keneler ve di er artropodlar: Köpeklerde bulunan *Rhipicephalus sanguineus*, marsupial bandicoot (keseli fare)'lerde bulunan *Haemaphysalis humerosa* ve kangurularda bulunan *Amblyomma triguttatum* dahil 40'dan fazla kene türü do al olarak *C. burnetii* ile enfekte olur (5). *Dermacentor occidentalis*, *Amblyomma americanum*, *Haemaphysalis leporis-palustris*, *Ixodes dentatus* ve *Otobius megnini* türü keneler etkenin yayılmasında rol oynarlar (5, 17). Memelilerdeki gibi kenelerde de *C. burnetii* organizmaları faz I formundadır ve bu nedenle yüksek derecede infeksiyözdür (5). Keneler yabani omurgalı hayvanlar, özellikle rodentler, lagomorflar ve yabani ku lar arasında Q humması'nın bula masında önemli rol oynarlar (7, 14). Keneler etkeni ku lar, rodentler ve ruminantlara ısırma veya dı kı yoluyla bula tırır (7). *C. burnetii* pireler, bitler ve sinekleri içeren di er artropodlardan izole edilmi tir (5). Kene ısırması ile, insanlara *C. burnetii*'nin bula ma ihtimalinin ender oldu u bildirilmi tir (18).

Di erleri: *C. burnetii* enfeksiyonu at, tav an, domuz, deve, manda, rat ve fareler dahil çok sayıda evcil ve yabani memelilerde nadir olarak bildirilmi tir (14). ngiltere'deki ratlarda yapılan seroepidemiolojik çalı mada yabani kahverengi rat populasyonları arasında %7-53 oranlarında anti-faz II antikor seroprevalansları bildirilmi tir (19). Ku lar da enfekte olabilir ve etken güvercin, tavuk, ördek, kaz ve hindilerden izole edilmi tir (14). n-sanlar enfekte evcil kanatlı hayvanların çi yumurtalarını tüketmek suretiyle veya enfekte fomitlerin inhalasyonu ile Q humması'na yakalanabilirler (20). Anti-*C. burnetii* antikorları Hindistan'da yılan ve kaplumba alarda da bulunmu , fakat bu hayvanlardan *C. burnetii* izole edilmemi tir (14).

Bula ma ekilleri

Hayvanlar enfeksiyonu hastalıklı materyal ile direkt temas ile ve kenelerden alırlar (21). İnsanlar sıklıkla infekte hayvanların dı kıları, sütleri, plasentaları, vücut sıvıları ile etrafa saçılan kontamine aerosollerin inhalasyonu ile infekte olurlar (8). *C. burnetii*'nin bula ması genellikle evcil ruminantların ve özellikle koyunların yavru atması ile ili kilidir (8). Koyun ve keçilerin kırkma ve yavrulamanın oldu u ilkbahar döneminde çevresel kontaminasyona yol açarak ilkbahar ve yaz ba lan gıcında hastal ın insanlardaki insidensinde artı oldu u bildirilmi tir (22). *C. burnetii*'nin çevrede uzun süre canlı kalması uzaklara rüzgarla ta nmasını sa lar (22, 23). Böylece, Q humması hayvan larla herhangi bir teması olmayan insanlarda da görülebilir (5). İnsanlar kontamine yün, gübre veya dı kı ile kontamine elbiselere elle dokunmayla infekte olabilirler (8).

Kontamine çi süt veya çi süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu etkenin sindirim yoluyla bula ması nadirdir ve hatta tartı ma noktasındadır (24). Bununla birlikte, bazı çalı malar peynirin tüketilmesi sonucu olu an klinik hastal ı bildirmi lerdir (24, 25). Kedi ve köpekler infekte hayvanların plasentalarını a ız yoluyla almak (her gramında yakla ık 10^9 bakteri) suretiyle enfeksiyona yakalanabilirler (14).

nsandan insana bula ma son derece nadirdir. Bununla birlikte, dü ük yapan infekte bir kadına müdahale eden bir do um mütchassisında, konjenital enfeksiyonlarda meydana gelen plasental nakilde, otopsiler esnasında, intradermal inokulasyon veya kan transfüzyonu yolu ile insanlarda enfeksiyonun olu tu u bildirilmi tir (5).

Cinsel yolla *C. burnetii*'nin bula ması deneysel olarak infekte farelerde gösterilmi tir (26); bununla birlikte, bu tip bula manın insanlar ve yabani hayvanlarda görüldü ü kesin de ildir (5).

Dünya ve Türkiye'deki Yaygınl ı

Q humması, Antartika ve Yeni Zelanda hariç dünyadaki bütün ülkelerde yaygındır (27). Enfeksiyonun yeni vakalarının ço u Avustralya, Kanada, Fransa, Almanya, Japonya, spanya, sviçre ve ngiltere'de tanımlanmı tir (8).

Farklı ülkelerde insanlarda ve hayvanlarda Q humması'nın seroprevalansı için Arricau-Bouvery ve Rodolakis (8)'in çalı masında bildirilen de erler sırası ile, Tablo I ve II'de gösterilmi tir.

ngiltere'de *C. burnetii*'nin saptanması amacıyla yapılan bir seropevalans çalı masında, ehir ve kırsal yerlerde ya ayan insanlarda %12,8 ve çiftçilerde ise, %20 oranında seropozitiflik bulunmu tur (28). Di er Avrupa ülkelerinde seropozitiflik %4-45 arasında de i mektedir. Kıbrıs'ta, *C. burnetii* faz II antijenine kar ı IgG immunofloresan (IFA) testi ile yapılan bir çalı mada, %52,7 oranında seropozitiflik saptanmı tir (29). sviçre'de, faz II IgG IFA testi ile ehirde ya ayanlarda %10,9 ve kırsal yerlerde ya ayanlarda %17 oranında seropozitiflik saptanmı tir (30). 1988 yılında Fransa'nın Marsilya ehrindeki kan verenlerden ve askeri personelden alınan 942 serum örne inde faz II IgG IFA testi ile %4 oranında pozitiflik bulunmu tur (31).

Tablo I. Dünyanın farklı ülkelerinde insanlarda Q humması'nın seroprevalansı (8).

Ülke	Yıl	Maruz kalan kişilerin sayısı (bazı özellikleri)	ehirlerin sayısı	Kullanılan test	insanlardaki Seroprevalans (%)
Polonya	2003	90 (çiftçi) 30 (ehirde yaayanlar)	11 (köy) 1 (ehir)	IFA ^a	18 0
Kanarya Adaları	2003	662	ND	IFA	36
Japonya	2001	267 (veterinerler) 352 (tıp çalışanları) 2003 (kan verenler)	ND	IFA	13.5 5 4
Japonya	2000	200 (gebe)	1	IFA	4
Tayvan	2000	616	ND	IFA	4
Çad	1999-2000	368	32	ELISA ^b	1
Türkiye	1998	102	ND	IFA	8
Kanada	1997-1998	7658 (gebe)	ND	IFA	4
İspanya	1996-1997	1654	ND	IFA	5
Fransa	1996	12716	3	IFA	0.15
Fransa	1995	790 (kan verenler)	1	IFA	0.4
	1996	620 (kan verenler) 785 (genel populasyon)			3 5

^a IFA = Immunofloresan^b ELISA = Enzyme - Linked Immunosorbent Assay

ND : Belirlenemedi

Tablo II. Dünyanın farklı ülkelerinde hayvanlarda Q humması'nın seroprevalansı (8).

Ülke	Yıl	Test edilen hayvan ve sayısı	Sürülerin sayısı	Kullanılan test	Hayvanların Seroprevalansı (sürülerin %'si)
Çad	1999-2000	195 Sı ır	19	ELISA ^a	4 (37)
Türkiye	1998	416 Sı ır	48	IFA ^b	6
Almanya	1998	21191Sı ır	ND	ELISA ^a	8
talya	1998	544 Sı ır	21 ^c	IFA	13
		486 Sı ır	26 ^d		20
		155 Sı ır	6 ^e		2
talya	1999-2002	7194 Koyun	675	ELISA	9 (38)
Çad	1999-2000	142 Koyun	28	ELISA	11 (43)
Almanya	1998	1346 Koyun	ND	ELISA	1.3
	1999	100 Koyun	1		57
Türkiye	1998	411 Koyun	47	IFA	10,5
talya	1999-2002	2155 Keçi	104	ELISA	13 (47)
Çad	1999-2000	134 Keçi	28	ELISA	13 (46)
Almanya	1998	278 Keçi	ND	ELISA	2.5
Japonya	2003	310 ev kedisi	ND	IFA	14
		36 sokak kedisi			42
Kore	2003	116 ev kedisi	ND	IFA	9
Çad	1999-2000	142 deve	24	ELISA	80 (100)
Endonezya	1999	327 rat	2	IFA	0

^a ELISA = Enzyme – Linked Immunosorbent Assay

^b IFA = Immunofloresan

^c Yıl boyunca ahırda olan sürüler

^d Kışın ahırda tutulan ve ilkbaharda otlatmak için dışarıya çıkarılan sürüler

^e Yıl boyunca dışarıda tutulan sürüler

ND : Belirlenemedi

Amerika'da sı ırlarda Q humması'nın seroprevalansı eyaletten eyalete de i iklik göstermekle birlikte, seroepidemiyojik çalı malar son on yılda *C. burnetii* enfeksiyonunun Amerika'daki sı ırlar arasında arttı nı göstermi tir (32). Ayrıca, hastalık Amerika'da 1999'da rapor edildi inden beri, insanlarda vakaların sayısı belirgin bir ekilde arttı mır. Yeni bir çalı maya göre, Q humması 1978-1999 yılları arasında 21 vakadan 2000-2004 yılları arasında 51 vakaya kadar arttı mır ve vakaların sayısının Kaliforniya'da en yüksek oldu u bildirilmi tir (33). Bu veri Q humması'nın artık Amerika'da bir meslek hastalı ı (çiftçiler, mezbaha çalı anları veya veterinerler) oldu unun dü ünülmesi gerekti ini göstermektedir (12). Son yıllarda, Irak ve Afganistan'a yerle en Amerikan askerleri arasında Q humması'nın 30'dan fazla vakası bildirilmi tir (34, 35).

Türkiye'de hayvanlarda Q humması'nın varlı ı ilk defa 1946-1947 yıllarında sütlerden *C. burnetii*'nin izole edilmesiyle ortaya konulmu tur (36). Daha sonra yapılan ve ço u serolojik olan çalı malarda hastalı ın Türkiye'de yaygınlı ı ara tırılmı tir. Bu çalı malar hastalı ın hayvanlar ve insanlar için olu turdu u riski ortaya koymu tur. Sı ırlarda yapılan çalı malarda seroprevalans oranının %5,8-21,7 arasında de i ti i rapor edilmi tir (37-40). Çetinkaya ve ark. (41) Elazı ili ve ilçelerinden sı ır, koyun ve insanlardan toplanan serum örneklerinden Q humması seroprevalans çalı masında, sırasıyla %5,8 %10,5 ve %8 oranında seropozitiflik tespit etmi lerdir. Kalender (42), Elazı ve kom u illerdeki koyunlarda *C. burnetii* enfeksiyonunun yaygınlı nı ortaya koymak amacıyla yaptı ı çalı mada, yavru atımı koyunlarda %38,59 ve yavru atmamı koyunlarda ise %11,01 oranında seropozitiflik bulmu tur. Aynı ara tırcı Elazı 'da %20, Malatya'da %20, Bingöl'de %27,95 ve Mu 'ta %27,27 oranlarında pozitiflik saptamı tir (42). Yine, Elazı 'daki koyunlardan alınan sütlerde immunomagnetik separasyon-PZR yöntemi ile, *C. burnetii* yönünden %3,5 oranında bir pozitiflik bulunmu tur (43). Antalya, Diyarbakır ve Samsun il merkezlerinde toplanan serum örneklerinden Q humması seroprevalans çalı masında, sırasıyla %

13,2, %6 ve %1,8 oranında seropozitiflik tespit edilmi tir (44). Aydın ve ark. (45), ç Anadolu bölgesi sokak kedilerinde *C. burnetii*'nin seroprevalansını saptamak amacıyla yaptıkları bir çalı mada, Ankara'da %1,37, Kayseri'de %8,3 ve Ni de'de %7,4 oranında seropozitiflik saptamı lar dır. Sı ırlardan alınan kan örneklerinde PZR yöntemi ile, *C. burnetii*'nin varlı nı saptamak amacıyla yapılan bir çalı mada, %4,3 oranında bir pozitiflik saptanmı tir (46).

Sa lıklı insanlar arasında yapılan çalı malarda *C. burnetii*'ye kar ı olu an antikorların %9,2-80,0 arasında de i ti i bildirilmektedir (47-50). Risk gruplarında *C. burnetii*'ye kar ı olu an antikorların Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve IFA yöntemleri ile saptanması amacıyla yapılan bir çalı mada, ELISA ile *C. burnetii* IgG antikorları % 34,8 oranında pozitif ve %9,7 oranında üpheli ve IFA testi ile *C. burnetii* faz II IgG antikorları % 42,3 oranında pozitif ve %2,4 oranında *C. burnetii* faz I ve faz II IgG birlikte pozitif saptanmı tir (51)

Çok sayıdaki asemptomatik enfeksiyonlar biyolojik bir silah olarak kullanılmasını sınırlamasına ra - men, yavru atımı di i koyun veya keçilerin plasentalarında çok miktarda *C. burnetii*'nin kolaylıkla üremesi, çevre artlarına kar ı direnç göstermesi ve *C. burnetii*'nin hava yolu ile ta nınması gibi özelliklerinden dolayı, kategori B biyolojik silah olarak sınıflandırılmı tir. Muhtemelen II. Dünya Sava ı sırasında bu maksatla kullanıldı ı bildirilmi tir (52).

LABORATUAR TE H S

Q humması'nın spesifik semptomu olmadı ı için te hisli laboratuar testleriyle mümkündür (2, 3). Q humması'nın te hisli zordur ve epidemiyolojik çalı malar ço u kez serolojik incelemeleri baz alır (8). *C. burnetii* standart besiyerlerinde üremez. zolasyonu uzun, zor ve kültürünün yapılması tehlikelidir. Biyogüvenlik düzey 3 ko ula gerek duydu undan dolayı veteriner hekimlikte rutin te his nadiren yapılır (53).

Son yıllarda, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) insan ve veteriner hekimlikte Q humması'nın te hisini önemli ölçüde de i tirmi tir. PZR kitleri mevcuttur ve farklı klinik örneklerde *C. burnetii*'yi saptamak için PZR testleri spesifik, duyarlı, yapılması kolay ve çabuk bir yöntemdir (8).

Hayvanlarda Q humması'nın te hisi

Laboratuar muayeneleri için yavru atma veya domdan hemen sonra atık yavru, plasenta ve vajinal akıntılar gibi örnekler alınmalıdır. Tank ve memeden süt, kolostrum veya dı kı örnekleri de alınabilir (54, 55).

Yavru atmı ruminantlarda Q humması'nın rutin te hisi genellikle plasental dokulardan frotiler yapılarak Stamp, Gimenez veya Macchiavello yöntemleri ile boyanarak bakteri saptanabilmektedir ve komplement fizkasyon (KF) testi veya ELISA

ile en az 10 serum örneğinin serolojik analizi ile yapılır (54). *Chlamydomphila* ve *Brucella*'dan ayırt edilebilen çok küçük kırmızı renkli kokobasillerin görülmesi Q humması'nın göstergesidir (8).

Komplement Fizkasyon testi hâlâ OIE tarafından önerilen referens testtir; bununla birlikte, duyarlılığı dü üktür ve bu testte kullanılan antijen sıklıkla bazı hayvanlardaki antikorları saptayamaz (8). Üstelik koyun veya keçilerin bir kısmı herhangi bir klinik belirti göstermeksizin seropozitif olabilirler (8). Klamidiyozis'in te hisi için kullanılan cut-off de eri ço u kez Q humması için kullanılır. Klamidiyozis'de cut off de eri *Chlamydomphila pecorum* ile kros reaksiyona ba lı olarak dü ük antikor titreri hesaba katıldı ı için çok sayıda hataya sebep olur (8). Tür-spesifik IFA ço u kez hayvanlarda Q humması'nın te hisi için kullanılmaz (54). Çünkü büyük çapta tarama için uygun ve pratik de ildir ve subjektif olabilir. Hayvanlarda etkenin te hisi için kullanılan IFA'nın ticari kiti mevcut de ildir (56). Akut Q hummalı insanlarda veya hayvanlarda antikor yanıtın saptanması için ELISA ve IFA testleri, KF testinden daha duyarlıdır. Ancak kronik Q hummalı insanların ve yavru atmı ineklerin antikor yanıtının saptanması için KF testi daha duyarlıdır (54, 56). ELISA ve Mikroimmunofloresans (MIF) testleri inek serumuyla benzer sonuçlar verirler, fakat ELISA testi keçi ve koyun serumu ile MIF testinden daha duyarlıdır (54). Çok sayıda hayvan ve sürüleri test etmek için ELISA avantajlı bir testtir, fakat serolojik testler dı kı ve süt ile *C. burnetii*'yi saçan hayvanları tespit etmede bazı dezavantajlara sahiptir (8). Çünkü vajinal mukus, dı kı veya sütle *C. burnetii*'yi dı arı çıkaran ço u hayvanlar seropozitif olmasına rağmen, bir kısmı etkeni saçmadan seropozitif olabilir ve di er taraftan seronegatif olanların bir kısmı da etkeni saçabilirler (57). PZR portörleri saptamak için en duyarlı ve çabuk yöntemlerden birisidir (58).

Son yıllarda, hücre kültürlerinde ve klinik örneklerde *C. burnetii* DNA'sını saptamak için PZR'ünü baz alan birkaç te his testi geli tirilmi tir. Bu testler konvansiyonel PZR (59-62), nested PZR (63, 64) veya LightCycler (58, 65), SYBR Green (66) veya TaqMan chemistry (67) ile yapılan real-time PZR'dir. Tekrarlı ve transpozon benzeri elementi (Trans PZR) baz alan primerlerle yapılan bir PZR testi, *C. burnetii* enfeksiyonlarının laboratuar te hisi için yüksek derecede spesifik ve duyarlıdır. Çünkü spesifik DNA sekansının çok az kopyasını bile saptamaktadır (59). Trans PZR testinin hayvanların süt, dı kı ve dokularında *C. burnetii* DNA'sını saptamak için yüksek derecede duyarlı bir metot olduğu ispatlanmı tir (59, 61). Testlerin hedef sekansları *com1* veya *hpb* gibi tek kromozomal genler, plazmidler (QpHI, QpRS) veya *C. burnetii* Nine Mile RSA 493 suunun genomunda 20 kopyada mevcut olan *IS1111* insersiyon elementin transposase geninden orijin almı lardır (68). *IS1111* elementin multikopya sayısından dolayı, bununla yapılan PZR testi çok duyarlıdır (69). Bununla birlikte, farklı *Coxiella* izolatlarında mevcut olan *IS1111* elementlerinin sayıları bilinmedi i için, hücrelerin miktarı IS elementini baz alan PZR ile belirlenemez (69).

nsanlarda Q humması'nın te hisi

Q humması'nın tanısı serolojik analizi temel alır ve *C. burnetii*'ye kar ı olu an antikorların tespiti için kullanılan testler KF, indirekt IFA veya MIF, ELISA ve mikroaglutinasyon testleridir. IFA tekniği referens metot olarak önerilmi tir (70). Test ba-

sit, güvenilirdir ve faz I ve faz II antijenleri kullanarak akut ve kronik Q humması arasındaki ayrımı sağlar. Bununla birlikte, *C. burnetii* faz de i ikli i (faz I ve faz II) gösteren bir bakteri oldu u için, akut enfeksiyonda faz II antijenlerine kar ı olu an antikorlar daha yüksek oranda tespit edilir ve kronik enfeksiyonda ise, hem faz I hem de faz II antijenlerine kar ı yüksek oranda antikorlar tespit edilir (51, 53).

Son yıllarda, insanlarda *C. burnetii* DNA'sını saptamak için PZR'ünü baz alan birkaç te his testi geli tirilmi tir. Nested PZR ilk amplifikasyondan amplikonların elle tutulmasına ba lı olarak olu an PZR kontaminasyon riskini önemli ölçüde artırmamasına ra men, insanlarda *C. burnetii* enfeksiyonunun te hisinde kullanılmı tir (64). Son yıllarda, Fournier ve Raoult (58) insan serumundan akut Q humması'nı te his etmek için tek tüp amplifikasyon protokolünü geli tirmi lerdir. Bu yöntem kontaminasyon ihtimalini en aza indirerek nested prosedürünün avantajlarını göstermektedir (58). Abort yapan kadınların plasental parçaları, genital svabları, dı kı svabları, idrar ve serum örneklerinden *C. burnetii*'yi real-time PZR ve trans-PZR yöntemleri ile saptamak amacıyla yapılan bir çalı mada, real-time PZR'nin trans-PZR'den daha duyarlı oldu u bildirilmi tir (71).

KAYNAKLAR

1. Derrick EH. "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937; 2: 281-299.
2. Arda M, Minbay A, Lelo lu N, ve ark. Öz el Mikrobiyoloji. In: Lelo lu N. (ed.). *Medisan Yayın Serisi, No. 26, Ankara 1999; ss 286-288.*
3. Aydın N, zğür M, Diker KS, ve ark. *Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar)*. Aydın N, Paracık lu J. (Eds). *Ike-Emek Yayınları, Ankara 2006; ss 219-221.*
4. Labrenz M, Hirsch P. *The genus Coxiella*. In: *Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology*, Garrity G., Boone DR, Castenholz RW (eds), Springer-Verlag, New York, USA 2003.
5. Maurin M, Raoult D. *Q fever*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-553.
6. Gimenez DF. *Staining rickettsiae in yolk sac cultures*. *Stain Technol* 1964; 30: 135-137.
7. Lang GH. *Coxiellosis (Q fever) in Animals*. In: Marrie TJ (ed), *Q fever. I. The disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc 1990.
8. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. *Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? Vet Res* 2005; 36: 327-349.
9. Terheggen U, Leggat PA. *Clinical manifestations of Q fever in adults and children*. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 159-64.
10. Gami AS, Antonios VS, Thompson RL, Chaliki HP, Ammash NM. *Q fever endocarditis in the United States*. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 253-257.
11. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. *Risks factors and prevention of Q fever endocarditis*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-316.
12. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. *Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment*. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 574-579.
13. Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, et al. *Isolation of Coxiella burnetii from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan*. *Microbiol Immunol* 1995; 39: 663-671.
14. Babudieri B. *Q fever: a zoonosis*. *Adv Vet Sci* 1959; 5: 81-154.
15. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. *A dog related outbreak of Q fever*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 753-755.
16. Marrie TJ, Durant H, Williams JC, Mintz E, Waag DM. *Exposure to parturient cats is a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada*. *J Infect Dis* 1988; 158: 101-108.

17. de la Fuente J, Naranjo V, Ruiz-Fons F, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in Ixodid ticks (Acari: Ixodidae) collected from European wild boar (*Sus scrofa*) and Iberian red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) in central Spain. *Eur J Wild Res* 2004; 50: 187-196.
18. Eklund CM, Parker RR, Lackman DB. A case of *Q* fever probably contracted by exposure to ticks in nature. *Public Health Rep* 1947; 62: 1413-1416.
19. Webster JP, Lloyd G, Macdonald DW. *Q* fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology* 1995; 110: 31-35.
20. Fretz R, Schaeren W, Tanner M, Baumgartner A. Screening of various foodstuffs for occurrence of *Coxiella burnetii* in Switzerland. *Int J Food Microbiol* 2007; 116: 414-418.
21. Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y, et al. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet Rec* 1992; 131: 490.
22. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of *Q* fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 789-796.
23. Carrieri MP, Tissot-Dupont H, Rey D, et al. Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of *Q* fever in the French Alps. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 17-21.
24. Fishbein DB, Raoult D. A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 5-40.
25. Hatchette TF, Hudson RC, Schleich WF, et al. Goat-associated *Q* fever: a new disease in newfoundland. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 413-419.
26. Tylewska-Wierbanowska SK, Kruszewka D. *Q*-fever sexually transmitted infection? *J Infect Dis* 1990; 161: 368-369.
27. Greenslade E, Beasley R, Jennings L, Woodward A, Weinstein P. Has *Coxiella burnetii* (*Q* fever) been introduced into New Zealand? *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 138-140.
28. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, et al. Human Seroprevalence to *Coxiella burnetii* (*Q* fever) in Northern Ireland. *Zoonoses Public Health* 2008; 55: 189-194.
29. Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, et al. Epidemiological study of *Q* fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 576-586.
30. Dupuis G., Peter O, Mottiez MC, Vouilloz M. Seroprevalence of human *Q* fever in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 494-498.
31. Tissot DH, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute *Q* fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93: 427-434.
32. Kim SG, Kim EH, Lafferty C.J., Dubovi E. *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples, United States. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 619-621.
33. McQuiston JH, Holman RC, McCall CL, Childs JE, Swerdlow DL, Thompson HA. National surveillance and the epidemiology of human *Q* fever in the United States, 1978-2004. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 36-40.
34. Leung-Shea C, Danaher PJ. *Q* fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e77-82.
35. Hartzell JD, Peng SW, Morris-Wood RN, et al. Atypical *Q* fever in US soldiers. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1247-1249.
36. Payzın S. Türkiye'de *Q* humması Epidemiyolojisi. *Türk Hyg Tec Biol Derg* 1949; 2: 101-110.

37. Gökçen SS. Ege Bölgesi sı ırları arasında Q-fever vakalarının yaygınlık derecesinin mikroaglutinasyon tekni i ile ara tırılması. *Etilik Mikrobiyoloji Dergisi* 1989; 6: 79-85.
38. Özyer M, Mirio lu M, Köksal F. Çukurova Bölgesinde ya ayan insan ve hayvanlarda Q fever enfeksiyonu insidansının komplement fiksasyon testi ile ara tırılması. *Pendik Hayvan Hastalıkları Merkezi Ara tırma Enstitüsü Dergisi* 1990; 21: 28-39.
39. Özgür NY, Hasöksüz M, Yılmaz H, kız S, Ilgaz A. nfertilite sorunu olan di i sı ırlarda ve insanlarda Coxiella burnetii antikorlarının ELISA testi ile belirlenmesi ve seroprevalansının saptanması. *Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 1997; 28: 207-217.
40. Seyito lu , Özkurt Z, Dinler U, Okumu B. The Seroprevalence of Coxiellosis in Farmers and Cattle in Erzurum District in Turkey. *Turk J Vet Anim Sci* 2006; 30: 71-75.
41. Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB, et al. Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. *Vet Rec* 2000; 146: 131-136.
42. Kalender H. Elazı ve kom u illerdeki koyunlarda Coxiella burnetii enfeksiyonunun yaygınlı ı. *Turk J Vet Anim Sci* 2001; 25: 51-55.
43. Ongör H, Cetinkaya B, Karahan M, Açık MN, Bulut H, Muz A. Detection of Coxiella burnetii by immunomagnetic separation-PCR in the milk of sheep in Turkey. *Vet Rec* 2004; 154: 570-572.
44. Berbero lu U, Gozalan A, Kılıç S, Kurto lu D, Esen B. A seroprevalence study of in Antalya, Diyarbakir and Samsun provinces. *Mikrobiyol Bült* 2004; 38: 385-391.
45. Aydın N, Çelebi B, Komiya T, Karatepe B, Babür C, Kılıç S. ç Anadolu Bölgesi sokak kedilerinde Coxiella burnetii seroprevalansının ara tırılması, VII. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (Uluslar arası Katılımlı) Bildiri Kitabı, Antalya, 26-28 Eylül 2006, ss 200-201.
46. Kırkan , Kaya O, Tekbıyık S, Parın U. Detection of Coxiella burnetii in cattle by using PCR. *Turk J Vet Anim Sci* 2008; 32: 215-220.
47. Özgür NY, Hasöksüz M, Yılmaz H, kız S, Ilgaz A. Risk grubundaki insanlarda Coxiella burnetii antikorlarının ara tırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1996; 26: 109-113.
48. Kalkan A, Kalender H, Özden M, Çetinkaya B, Kaplan M. Elazı 'da sa lıklı bireylerde Coxiella burnetii antikorlarının indirekt floresan antikor testi ile ara tırılması. *Mikrobiyol Bült* 1999; 33: 179-185.
49. Sertpolat M. zmir ve çevresinde ya ayan sa lıklı kan donörlerinde Coxiella burnetii seroprevalansının indirekt immünofloresan antikor testi ile ara tırılması. *Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, zmir, 2001.*
50. Büke Ç, Atalay S, Tunçel M, Arsu G, Çiçeklio lu M, Türk M. zmir'in Ovacık beldesi'nde Q humması seroprevalansının kesitsel de erlendirilmesi. *nfeksiyon Dergisi* 2006; 20: 155-158.
51. Eyigör M, Kırkan , Gültekin B, Yaman S, Tekbıyık S, Aydın N. Q Humması için risk gruplarında Coxiella burnetii'ye kar ı olunan antikorların ELISA ve IFA testleri ile saptanması. *nfeksiyon Dergisi* 2006; 20: 31-36.
52. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 709-721.
53. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1823-1834.
54. Kovacova E, Kazar J, Spanelova D. Suitability of various Coxiella burnetii antigen preparations for detection of serum antibodies by various tests. *Acta Virol* 1998; 42: 365-368.

55. World Organisation for Animal Health (OIE) (2004). *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Chapter 2.2.10., *Q* fever. http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00049.htm.
56. Field PR, Mitchell JL, Santiago A, et al. Comparison of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay with immunofluorescence and complement fixation tests for detection of *Coxiella burnetii* (*Q* fever) immunoglobulin M. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1645-1647.
57. Berri M, Souriau A, Crosby M, Crochet D, Lechopier P, Rodolakis A, Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. *Vet Rec* 2001; 148: 502-505.
58. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute *Q* fever. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5094-5098.
59. Willems H, Thiele D, Frolich-Ritter R, Krauss H. Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk using the polymerase chain reaction (PCR). *Zentralbl Veterinarmed B* 1994; 41: 580-587.
60. Ibrahim A, Norlander L, Macellaro A, Sjöstedt A. Specific detection of *Coxiella burnetii* through partial amplification of 23S rDNA. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:329-34.
61. Lorenz H, Jäger C, Willems H, Baljer G. 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* 1998; 64: 4234-4237.
62. Edingloh M, Merck CC, Manz E. Multiplex PCR for the diagnostic detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1999; 112: 5-9.
63. Willems H, Thiele D, Krauss H. Plasmid based differentiation and detection of *Coxiella burnetii* in clinical samples. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 411-418.
64. Zhang GQ, Hotta A, Mizutani M, et al. Direct identification of *Coxiella burnetii* plasmids in human sera by nested PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2210-2213.
65. 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: 4919-4924.
66. Brennan RE, Samuel JE. Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1869-1874.
67. Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, Arens M, Marmion BP. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary *Q* fever. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 543-549.
68. Hoover TA, Vodkin MH, Williams JC. A *Coxiella burnetii* repeated DNA element resembling a bacterial insertion sequence. *J Bacteriol* 1992; 174: 5540-5548.
69. Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, et al. Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. *BMC Microbiol* 2006; 6: 2.
70. Perez-del-Molino A, Aguado JM, Riancho JA, Sampredo I, Matorras P, Gonzales-Macias J. Erythromycin and the treatment of *Coxiella burnetii* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 455-459.
71. Vaidya VM, Malik SV, Kaur S, Kumar S, Barbuddhe SB. Comparison of PCR, immunofluorescence assay and isolation method for diagnosis of *Q* fever in humans with spontaneous abortions. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2038-2044.