

# 1. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER

Selçuk KILIÇ<sup>1</sup>, Bekir ÇELEBİ<sup>2</sup>

Refik Saydam Hfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Bakteriye Zoonozlar Araştırma Laboratuvarı, Sıhhiye, ANKARA

## GİRİŞ ve TARİHÇE

*Coxiella burnetii*, vahşi ve evcil memeliler, kuşlar ve kene gibi artropotlar olmak üzere geniş bir rezervuara sahip olan ve tüm dünyada yaygın olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Q humması, *C. burnetii*'nin insanlarda oluşturduğu sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır (1,2).

Q humması terimi ilk olarak 1935 yılında Avustralya'nın Queensland bölgesindeki mezbaha çalışanlarında ortaya çıkan yüksek ateş ve grip benzeri semptomlarla seyreden hastalığı tanımlamak için Derrick tarafından ileri sürülmüştür. Başlangıçta daha önce bilinen hastalıklar ile klinik benzerlik göstermediği için bu hastalığa Query (soru, bilinmeyen) kelimesinden esinlenerek Q humması adı verilmiştir (3-6). Derrick, deneysel olarak kobaylara enfeksiyonu aktarmış; Burnet ve Freeman da Derrick'in hastalarından alınan kan, idrar ve enfekte kobay örneklerini enjekte ettikleri deney hayvanlarında ateşli bir hastalığı oluşturmuşlardır. Enfekte farelerden alınan dalak kesitlerinin Machavello ile boyalı preparatlarında hücre içinde küçük çomak şeklindeki organizmalar ile dolu vakuoller gözlenmiştir. Araştırmacılar, organizmanın hücre içi yerleşim yeri ve mikroskopik görünümü nedeniyle etkene *Rickettsia burnetii* ismini vermişlerdir. Queensland bölgesinde beş yıl içerisinde 112'si mezbaha, 26'sı süthane çalışanı olmak üzere toplam 156 olgu tanımlanmıştır (1,3,4,7).

1935 yılında Cox and Davis, ABD Montana eyaletindeki Nine-Mile bölgesinden toplanan *Dermacentor andersoni* türü kenelerin kobaylarda patojen olduğunu gözlemişler ve kobaylardan *Rickettsiae* benzeri bir organizma izole etmişlerdir (3,7). Cox, virüs ile *Rickettsiae*'ların bazı özelliklerini göstermesi ve filterlerden geçebilmesi nedeniyle bu etkene *Rickettsia*

*diaporica* adını vermiştir. Cox, 1938 yılında etkeni embriyonlu yumurtada üretmiştir (5-7). Bu dönemde Rocky Mountain laboratuvarında yürütülen çalışmalar esnasında hastalanan bir laboratuvar çalışanının kanı kobaya verilerek enfeksiyon oluşturulması etkenin insanlar için de patojen olduğunu kanıtlamıştır (1,3-5,7). Dyer tarafından Avustralya'da insanlarda Q-humması olarak tanımlanan ajan ile ABD'de kenelerden izole edilen *Rickettsia diaporica*'nın aynı olduğu gösterilmiştir. Aynı dönemlerde Avustralya ve ABD'de bakteriyi izole eden Cox ve Burnet'in isimlerine atfen *Coxiella burnetii* olarak önerilen isim genel kabul görmüştür (3-5).

II. Dünya savaşı sırasında Akdeniz Bölgesindeki Alman askeri birliklerinde bronkopnömoni ile karakterize ilk olgular tanımlanmıştır. 1943-44 kışında İtalya, Korsika, Ukrayna, Kırım, Bulgaristan ve Yunanistan'daki askeri birliklerde görülen atipik pnömoni tablosu ile seyreden salgınlar 'Balkan Gribi' olarak adlandırılmıştır (3,4,7,8). Alman Askeri birliklerindeki tanımlanmış olgu sayısı 1000'in üzerindedir. Yunanistan ve İtalya'daki İngiliz Birliklerinde sekiz atipik pnömoni salgını gözlenmiştir. Caminepetros, olguların kan ve balgam örneklerindeki Balkan Gribi etkenini deney hayvanlarında izole etmiştir. Balkan Gribinden sorumlu etkenin ABD'de yapılan incelemesinde, bu ajanın Q humması etkeniyle aynı olduğunun kanıtlanması *C. burnetii* enfeksiyonunun Avustralya ve Amerika'ya özgül bir hastalık olmadığını göstermiştir (3,5,7,8). Hastalığın ilk görüldüğü bölgeler ve en sık tanımlandığı meslek grubu nedeniyle Avustralya Q-humması, mezbaha ateşi, Nine-Mile ateşi ve Balkan gribi gibi isimlerle de anılmaktadır (3-5,8).

## GENEL ÖZELLİKLER

### Sınıflandırma

*Rickettsia* benzeri bir mikroorganizma olarak bilmesine rağmen, 16S rRNA gen dizilimi ve genom analizi dayanarak *Rickettsia* cinsinin yer aldığı *Proteobacteria* ailesinin alfa1 ( $\alpha$ 1) alt grubunda değil, *Proteobacteria* ailesinin gama ( $\gamma$ ) alt grubundaki Legionellales takımında sınıflandırılmıştır. *Coxiellaceae* ailesindeki tek tür olan *C. burnetii*'nin, *Francisella spp.*, *Legionella spp.* ve *Rickettsiella grylli* ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,6,9,10).

İletişim: Doç. Dr. Selçuk KILIÇ  
Refik Saydam Hfzıssıhha Merkezi Başkanlığı,  
Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü  
Bakteriyel Zoonozlar Araştırma Laboratuvarı.  
Cemal Gürsel Cad. No:18, 06100 Sıhhiye ANKARA  
Tel: 0 312 458 21 69  
e-posta: selcuk.kilic@rshm.gov.tr, mdskilic2003@ yahoo.com



### Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

*C. burnetii* zorunlu hücre içi, küçük (0.2-0.4 ile 0.4-1.0µm), pleomorfik, hareketsiz, flajellasız ve kapsülsüz bir bakteridir (1,9). Hücre duvar yapısı Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan, protein ve lipopolisakaritten (LPS) oluşmaktadır. Gram-negatif bakterilere benzer dış membrana sahip olmalarına rağmen Gram boyama ile değil Castaneda ve Gimenez boyası ile boyanırlar. Hücre duvar yapısı her biri 6.5 nm kalınlığında olan iki membran ve bu katmanlar arasında elektron yoğun bir tabakadan oluşmaktadır. *C. burnetii*'nin LPS tabakası, hidrofilik, hidrofobik bölgeler, lipid A ve dış membran karbonhidrat bileşenlerinden oluşmuştur. *C. burnetii* Nine Mile-suşunun LPS tabakasının embriyonlu yumurta ve deney hayvanları üzerindeki toksik etkisi *E. coli* ve *S. typhimurium*'un etkisine göre 1000 kat daha azdır. LPS tabakasının iç katmanları ise Gram negatif bakterilerin LPS yapısına yapısal benzerlik gösterir(1-4,6-9).

Artropodlarla ilişkisi; zorunlu hücre içi büyümesi, boyanma özelliği ve küçük genom içermesi ile *Rickettsiae* cinsindeki bakterilerle ortak özellikler gösterirler (2,3,7-10). *C. burnetii*'nin *Rickettsiae*'lardan ayrı bir cins olarak kabul edilmesinde önemli olan özellikleri arasında; *Rickettsiae*'ların geçemediği filtrelerden geçebilmesi, endospor benzeri yapı nedeniyle fiziksel ve kimyasal etkenlere dayanıklı olması, hücre içi çoğalma yerinin farklılığı (Riketsiyalar konak hücre sitoplazmasında veya nükleusunda çoğalırken, *C. burnetii*'nin fagolizozomlarındaki asidik vakuoller içinde çoğalır), Weil-Felix reaksiyonun olumsuz olması, enfeksiyonun genellikle pnömoni ile seyretmesi ve döküntüsüz olması, deney hayvanlarında toksik etki yapmaması, yaşamını sürdürebilmek için bir artropod vektöre gereksinim duymaması ve faz değişikliğine bağlı olarak virulansının değişmesi sayılabilir (3,6-11). Zorunlu hücre içi bakteri olmasına karşın sınırlı bir oksidatif metabolizmaya da sahiptir. Ancak bu özellik diğer bakterilerde olduğu gibi pratik sınıflandırmalarda kullanılmamaktadır (3,7,9).

### Moleküler Yapı

*C. burnetii* Nine Mile faz I RSA493 suşunun genom dizilimi çözülmüştür (12). *C. burnetii*'nin genomu tek çembesel bir kromozom ile düşük kopya sayılı (2-5 kopya/hücre) henüz işlevi bilinmeyen 36-42-Kb büyüklüğündeki plazmidten (QpH1) oluşmaktadır. PFGE ile *C. burnetii*'nin genom boyutunun 1.5-2.4 Mb arasında olduğu gösterilmiştir (7,9,10,12). *C. burnetii* kromozomunda %99'un üzerinde DNA homolojisi gösteren 29 insersiyon elementleri ile 21 tane tek tip IS 1111 transpozonu içermektedir. Nine Mile faz

I RSA493 suşunun genomunda G-C oranı %42.6 iken QpH1 plazmidinde %39.3'dür (7,12).

DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında *C. burnetii* suşları arasında düşük düzeyde genetik heterojenite saptanmıştır (4,6,13-15). Ancak *C. burnetii* suşları arasında restriction fragment length polymorphism (RFLP), spesifik plazmid analizi ve LPS değişkenliklerine yönelik olarak yapılan ilk çalışmalar, *C. burnetii* izolatlarında akut veya kronik Q humması ile ilişkili altı RFLP genomik grubun varlığını ortaya koymuştur (7,13-17). Hayvan, kene (Nine-mile izolati) ve akut Q hummalı insan izolatları ilişkili olan genomik grup I, II ve III (Hamilton, Vacca ve Rasche suşları) akut suşlar olarak tanımlanırken, Q humması endokarditli olgu izolatlarıyla (Biotzere ve Corazon suşları) ilişkili olan genomik grup IV ve V ise kronik suşlar olarak yorumlanmaktadır. ABD Utah Dugway'deki vahşi kemirgenlerden izole edilen, genomik grup VI'nın ise patojenitesi bilinmemektedir (1,7,9,14).

*C. burnetii*'deki suş farklılıklarının virulans ve hastalık gelişimiyle ilgili olduğu öne sürülmüştür. Son yıllarda çok sayıda izolat üzerinde plazmid tiplendirme, LPS'in immunoblotting yöntemiyle incelenmesi ve gen dizilim analizi gibi daha gelişmiş teknikler ile yürütülen çalışmalar suşlarda virulans farklılığı olmadığını, izolatların coğrafik bölgelere dayanan kümelenme eğiliminde olduğunu göstermiştir (1,3,4,7,9,10,17-19).

*C. burnetii* Nine Mile suşu dışındaki diğer *C. burnetii* izolatlarının değişik tiplerde (QpH1, QpRS, QpDG, QpDV) plazmid içerdiği gösterilmiştir. Scurry suşunda plazmid bulunmamakta ancak, plazmidle ilişkili çok sayıda küçük yapının ana kromozoma entegre olduğu saptanmıştır (3,6,7,9,14,18,19). Plazmidlerdeki ortak dizilerin tüm *Coxiella* izolatlarında korunmuş olması nedeniyle plazmidlerin önemli bir virulans faktörü olduğu öne sürülmüştür. Başlangıçta plazmid profilinin akut ve kronik hastalardan elde edilen *C. burnetii* izolatlarıyla ilişkili olarak bulunmasına rağmen, son yıllarda kronik Q hummalı olgulardan izole edilen suşların moleküler tekniklerle analiz sonuçları plazmid tipi ile akut ve kronik insan enfeksiyonları arasında bir ilişkinin olmadığı göstermiştir (9,10,17,18). Günümüzde akut veya kronik enfeksiyon gelişiminde konağa ait faktörlerin genetik farklılıklardan daha önemli olduğu kabul edilmektedir (1,2,4,7,10,20,21).

### Kültür ve Üreme Özellikleri

*C. burnetii* zorunlu hücre içi paraziti olduğu için aksenik kültürlerde üretilemez. *C. burnetii*'yi üretmek için makrofaj benzeri tümör hücreleri (P388D1 ve J774 hücre dizisi), fare embriyonu fibroblast hücreleri (L929 hücre dizisi), Vero ve human embryonic

lung (HEL) fibroblast gibi hücre serileri, kene doku kültürleri ya da embriyonlu yumurta ve laboratuvar hayvanları (fare ve kobay) gibi in-vivo ortamlar kullanılmaktadır (1-3,6,7,20,22). Beş-yedi günlük embriyonlu tavuk yumurtası sarı kesesine klinik örnekler inoküle edildiğinde 10-12 gün sonra sarı kese membranı, embriyon bağırsağı, koryoallantoik membran ve amniotik sıvıdan bakteri izole edilebilir. Ancak inokülasyon yapılmış deney hayvanı dalağı *C.burnetii*'nin izolasyonu için en uygun organdır (3,7,9,20,22). Bu yöntemler günümüzde sadece faz II *C.burnetii*'den faz I antijenlerinin eldesi veya diğer bakteriler ile kontamine olmuş dokudan mikroorganizmanın izolasyonuna yardımcı olarak kullanılmaktadır (20,22).

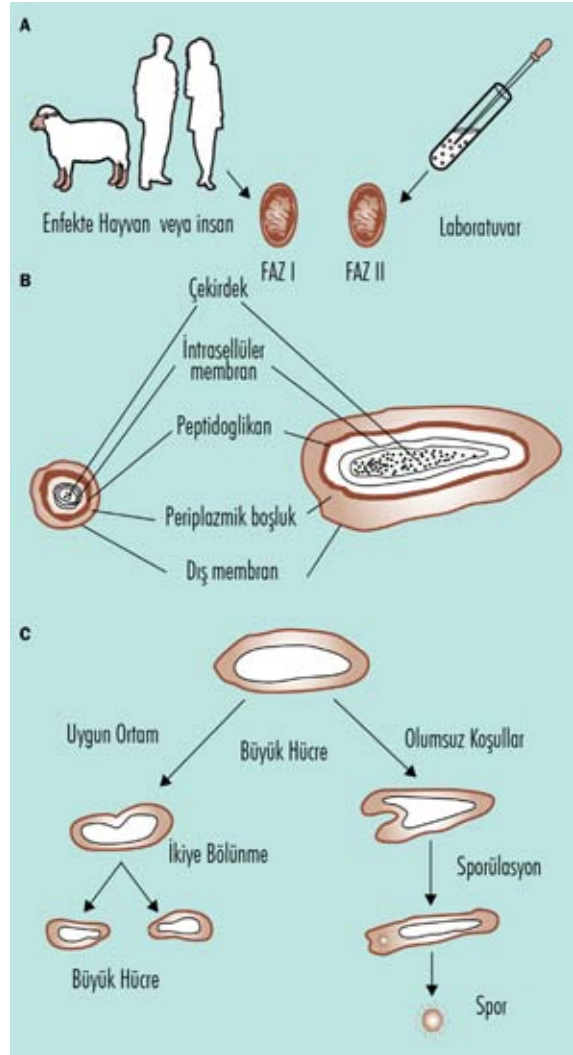
### Yaşam Döngüsü

**Konak hücreye girişi:** *C.burnetii*, integrinler gibi spesifik ökaryotik reseptörleri kullanarak konak hücreye bağlanmaktadır. *C.burnetii*'nin konaktaki tek hedef hücre grubu monosit ve makrofajlardır (4,7,10,14). *C.burnetii*, hedef hücrelere bakteri LPS'si, LRI (leukocyte response integrin,  $\alpha\text{v}\beta 3$ ) ve kompleman reseptör 3 (CR3) arasındaki etkileşimiyle girmektedir. Ancak konak hücreye girişte *C.burnetii* faz I ve faz II'ye göre önemli farklılıklar söz konusudur (7,23-25). Virülen faz I *C.burnetii*, monositlerin CR3 reseptörlerini bloke eder ve  $\alpha\text{v}\beta 3$  integrin ve integrin ile ilişkili protein (IAP) ile toll-like reseptör 4 (TLR4) komplekslerini kullanarak monositlere bağlanır. Faz I *C.burnetii* monosit ve makrofajlarca zayıf bir şekilde içeriye alınır ve hücre içinde canlılığını sürdürebilir. Avirülen faz II *C.burnetii* ise  $\alpha\text{v}\beta 3$  integrin, IAP ve CR3 etkileşirken TLR4 ile temas etmez. Faz II hücrenin CR3 reseptörlerine bağlanması bakterinin hızlı bir şekilde hücre içine alınarak fagolizozom yolu ile hemen öldürülmesiyle sonuçlanmaktadır (7,8,10,23-25).

**Hücre içi yerleşim ve çoğalma:** Konak hücreye pasif girişten sonra, *C.burnetii* fagozomlar ile ökaryotik hücre içine alınır ve hızla lizozom ile birleşerek fagolizozom oluşumu gerçekleşir. İlk gelişen fagolizozomlar büyük tek bir vakuol oluşturmak üzere birleşirler (2,6,7,23,24). Faz I *C.burnetii* sodyum iyon-proton değişim pompası, mekanik duyarlı iyon kanalları ve osmotik korucuyucu madde taşıyıcılarını kullanarak asidik (pH 4.7-5.2) fagolizozomlarda bulunan bakterisidal faktörlere (asit hidrolaz, defensin) karşın canlılığı devam ettirir ve yavaş bir şekilde (8-20 saat) çoğalabilir (1,3,7,23-27). Asidik pH'da *C.burnetii*'nin metabolizması arttığı için asidofilik bir bakteridir. Düşük pH; protein ve nükleik asit sentezi için gerekli besin maddelerinin alınmasında da gereklidir (2,3,5,24). Lizozoma affinite gösteren klorokin gibi maddeler ise fagolizozomal pH'ı yükselterek bakterinin çoğalmasını

durdurmaktadır (8,10,26,28).

**Hücre içi yaşam döngüsü:** *C.burnetii* spor benzeri formlar oluşturan kompleks bir hücre içi yaşam döngüsü göstermektedir. *C.burnetii*, klamidya gibi en az iki formun yer aldığı karmaşık bir yaşam döngüsüne sahiptir. Elektron mikroskopik incelemelerde enfekte hücrelerde metabolik olarak aktif büyük hücre formu (large-cell varyant-LCV) ile spor benzeri küçük hücre formu (small-cell varyant-SCV) olmak üzere iki farklı gelişim formunun varlığı gösterilmiştir (Şekil 1). (2,6,9,24-25).



**Şekil 1.** *C.burnetii*'nin faz değişimi ve morfolojik varyantları (The Lancet Infectious Diseases, Vol 11 (3), Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: A biological weapon in your backyard 709-21, Elsevier Yayınevi'nin izniyle - 2007).



Klamidya türlerinin aksine *C.burnetii*'nin her iki hücre formunda enfeksiyözüdür (2,6,9,24-25). *C.burnetii*'nin gelişim formları morfolojik, peptidoglikan içeriği, metabolik, fiziksel ve kimyasal dirençlilik açısından birbirlerinden ayırt edilebilir (2,3,24,26).

*C.burnetii* insan ve hayvanlarda persistan enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahiptir (1,23,25). SCV organizmanın bulaştırmacılığı yüksek olan hücre dışı formudur ve metabolik olarak aktif değildir. SCV ve LCV formlarında tipik Gram-negatif hücre duvarı bulunmaktadır. Morfolojik olarak 0.2-0.5 nm çapında ve çomak şeklindeki SCV'in ana hücrenin asimetrik bölünmesi ile oluştuğuna inanılmaktadır. SCV olumsuz çevresel koşullara, UV, ısı, kurutma, sonikasyon, basınç gibi fiziksel etkenlere, amonyum klorid gibi kimyasal ajanlara, dezenfektanlara, düşük ve yüksek pH'a ile osmotik strese direncinden dolayı dış ortamda uzun süre canlılığını sürdürebilir. SCV'nin periplazmik aralığında protein ve peptidoglikana bağlanan yoğun bir materyalin varlığı ile kalın bir hücre duvarı yapısı (LCV'ye göre 2.7 kat daha yoğun peptidoglikan tabakası) bu formun fiziksel ve kimyasal strese dirençliliği daha dirençli olmasını açıklayabilir. SCV formunun dış ortam koşullarına dirençliliğine ek olarak rüzgar ile taşınabilecek kadar küçük bir yapıda olması bakterinin doğadaki yayılımını sağlayan önemli bir faktördür (1-5,7,8,14,24-26,29).

Konak hücre membranına bağlanan SCV hücre içine alınır ve LCV formuna dönüşür. SCV'den LCV dönüşümünü başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Düşük fagolizozomal pH'la temas ve vakuol içindeki enzim sistemleri ve/veya besin kaynaklarının SCV'dan LCV'ye dönüşümü tetiklediği hipotezi öne sürülmüştür (3,7,8,10,25). Metabolik olarak aktif olan LCV monosit ve makrofajların asidik (pH 4.0-5.5) fagolizozomları içinde bakterinin canlılığı sağlamaktadır. LCV morfolojik olarak farklı bir dış membran, periplazmik aralık ve iç membran yapısına sahip Gram-negatif pileomorfik çomak şeklindedir. LCV'in daha büyük (>1 µm uzunlukta) olması, hücre membranında daha az yoğunlukta peptidoglikan ve daha büyük dış membran proteinlerini içermesi ile dış ortam koşullarına duyarlılık (Scv A gibi dirençlilik sağlayan çeşitli proteinlerin eksikliği gibi) açısından SCV'den ayrılmaktadır. SCV'nin çevresel temasa bağlı Q hummasının gelişimiyle ilişkili olmasına ve bu yapısal farklılıklara rağmen, laboratuvar çalışmalarında her iki formun konak hücreyi enfekte ettiği gösterilmiştir (1-3,7,10,25,26).

Bazı araştırmacılar tarafından LCV içinde elektron yoğun kutupsal cisimcikler şeklinde gözlenen spor benzeri partiküllerin (spore like particle-SLP) veya küçük yoğun hücrelerin (small dense cells-SDC) bakteri-

nin endospor benzeri özellikler gösteren yapısı olarak yorumlanmıştır (2,14,23-25). SCV'nin konakta LCV'ye dönüşümü iyi tanımlanmış olmasına rağmen, SDC ve SCV oluşumunu başlatan faktörler bilinmemektedir. SDC, SCV'e yapısal olarak benzemesine rağmen fiziksel etkenlere daha dayanıklıdır (2,3,14,26).

SCV formunda bakteri DNA'sını *C.trachomatis*'in elementer cisimciklerindeki Hc1 histon proteinine benzer proteinler (Hq1 ve Scv A) bağlayarak ve kromozomal DNA'yı yoğunlaştırarak korumaktadır. SCV formu, bakteri DNA'sının bir protein ile sıkıştırılmış olması, ancak dipikolinik asid ile sisteinden zengin bir spor kılıfı içermemesi nedeniyle Gram-pozitif bakterilerdeki klasik spor yapısından ayrılmaktadır (7,30). Endospor benzeri yapılar daha ileri gelişim göstererek SCV yapılarına dönüşürler. SCV'lerin enfekte hücreden lizis veya muhtemelen ekzositozla salınmasıyla enfeksiyöz döngü yeniden başlar (1,2,23,24). SCV partikülleri enfekte hayvanların gebelik ürünleri, idrar ve fekal içerikleriyle çevreye atılmaktadır. Enfeksiyöz materyal kuruduktan sonra, aerosol/kontamine tozların insan veya hayvanlar tarafından inhalasyonu ile enfeksiyon gelişir. Yaşam döngüsündeki bu farklı özellikteki yapıların, konak bağışıklık yanıtını azaltarak kronik enfeksiyondaki bakteriyel persistansa neden olduğu öne sürülmüştür (2,3,10,25,26).

#### Dirençlilik

*C.burnetii* fiziksel ve kimyasal ajanlara Riketsiyalar ve spor oluşturmeyen mikroorganizmaların çoğundan daha dirençlidir. *C.burnetii*'nin spor benzeri yapıları (SCV, SDC ve SLP) nedeniyle güneş ışını, UV, γ ışını, ısı, kuruluk, basınç, yüksek veya düşük pH ve osmotik ve oksidatif stres gibi çevresel koşullara oldukça dirençlidir ve aerosol formda iki hafta etkinliğini korumaktadır. SCV, SDC ve SLP gibi yapılar nedeniyle diğer biyolojik ajanlar için kullanılan arındırma işlemlerinin çoğu *C.burnetii*'nin eliminasyonunda etkisizdir (2,14,29).

Bakteri, tozda 120 gün, kuru kene dışkısında 19 ay, kum ve çamur içerisinde 8-9 ay, çeşme suyunda 30-36 ay, 15-20 °C'deki hayvan yün ve postlarında 7-10 ay, soğukta depolanan etlerde bir aydan daha uzun süre canlı kalabilir. Bakteri, 4-6 °C'deki skim milkte 40 aydan daha uzun süre canlılığını devam ettirmektedir. *C.burnetii*, klinik örneklerden kurumuş balgamda 30 güne kadar, enfekte kobay idrarında 49 gün kadar canlı kaldığı gösterilmiştir. Liyofilize suşlar en az 8 yıl etkinliğini korumaktadır (1-6,8,14,20,31).

*C.burnetii*, 50 °C'de 30 dakika ısıya dayanabilmektedir. ABD'de sütlerde bakterinin varlığı ve pastörizasyon işleminin geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar, laboratuvarındaki bakteriyel süspansiyonların (1

ml gibi küçük hacimlerin) 80 °C'de bir saat ısı uygulaması ile inaktive edilmesi gerektiğini göstermiştir (7). Nemli ortamda ısı uygulamasına etken daha duyarlıdır ve 100 °C'de yedi saniyede bakteri ölmektedir. Spor benzeri yapı nedeniyle klinik ve hücre kültürü örneklerine 130 °C 60 dakika basınçlı buhar ile sterilizasyon işlemini uygulanmalıdır (31). Süt içerisinde uzun süre (1-2 ay) canlı kalabilir ve 63-66 °C'de 30 dakika olarak uygulanan pastörizasyon işlemine kısmen dirençli olduğundan 71.7 °C'de 15 saniye süreyle pastörizasyon işlemi uygulanmalıdır (1,5,6,8,31).

Etkenin dirençliliğine yönelik yapılan çalışmalarda hipoklorit, formalin ve fenolik dezenfektanlara karşı elde edilen duyarlılık sonuçları değişkenlik göstermektedir. SCV, en az 30 dakika süreyle uygulandığında %70 etanol, %5 kloroform ve %5 microChem plus gibi kimyasallara duyarlıdır. Formalinin düşük konsantrasyonlarına (%0.2) uzun süre (>48 saat) dayanmasına rağmen, %0.5 formol içinde 24 saatte ölmektedir. Bakteri, %0.4 fenolde ise birkaç gün ve %1 fenolde ise bir saat canlı kalmaktadır. Lizol (%1), hipoklorit (%0.05) ve hidrojen peroksit (%5) ise duyarlıdır (3,5,29,31). SCV formun küçük olması nedeniyle 0.40 µm çaplı filtrelerden geçebilir ve bu nedenle filtre ile sterilizasyon işleminde daha küçük por çaplı (0.22µm) filtreler kullanılmalıdır (7). Bakterinin formaldehitte (%2) duyarlı olduğu bildirilmesine rağmen, 4-5 ay süreyle formaldehitte saklanan doku örneklerinden ve fiske edilmiş parafinize dokulardan da *C.burnetii*'nin izole edilmiştir (1,20).

#### Antijenik Yapı

*C.burnetii*, konağa bağlı faz varyasyonu geçiren bir bakteridir. *C.burnetii*; insan, hayvan veya artropotlardan izole edildiğinde oldukça enfeksiyöz olan faz I antijenleri eksprese ederken, hücre kültürü ve embriyonlu yumurtadaki tekrarlayan seri pasajlardan sonra faz I'den düşük enfeksiyözite gösteren faz II gelişmektedir. Gram negatif bakterilerde görülen rough (R) ve smooth (S) varyasyonuna benzeyen bu fenomen, temel olarak *C.burnetii*'nin majör virulans determinantı olan LPS sentezleyen enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyona bağlıdır (10,24,32,33). Faz I'den faz II varyasyonu kromozomal delesyon sonucu gelişen mutasyona bağlı olduğu için kalıcı iken, faz II mikroorganizmalar deney hayvanlarına enjekte edildiğinde hızla faz I'e dönüşürler (2,3,8,14,24,25,34).

Her iki faz arasında morfolojik bir farklılık olmasına rağmen, antijenik bileşenler, LPS'lerin karbonhidrat bileşimi sezyum kloriddeki çökme katsayısı, aglütine olma özelliği, hematoksilen ve bazik fuksin gibi boyalara afiniteleri ve fagositoza dirençlilik açısından farklılıklar vardır (3,9,25). Kromozal delesyon

hem LPS'in çekirdek polisakkarit veya O-yan zincirlerindeki karbonhidrat bileşiminde hem de uzunluğunda bir değişime neden olmaktadır (1-3,7,14,32-35). Ayrıca faz dönüşümü esnasında dış membranın bazı yüzeyel protein bileşenlerinde de değişimler meydana gelir. Faz I organizmanın hücre duvarında düz LPS yapısı gözlenirken, faz dönüşümü ile faz I LPS dallanmış zincir yapısında bulunan l-virenoz, galaktozamin üronil-α-(1,6)-glukozamin ve dihidroksistreptoz gibi karbonhidratları içermeyen kaba LPS yapısı oluşur (3,6,25,26,33-35). İki faz arasındaki geçiş muhtemelen konağın immün yanıtından kaçış stratejisidir (2,25,26,34).

Faz I LPS'si deney hayvanlarında Gram negatif bakteri endotoksinlerine benzer patolojik değişimler oluşturmaktadır. Faz I organizma komplemana dirençli olup güçlü immünojen iken faz II ise komplemana duyarlıdır ve zayıf immünojeniktir. Faz varyasyonları akut ve kronik Q hummasının laboratuvar tanısında ve aşı üretiminde son derece önemlidir (2,3,6,10,20,22).

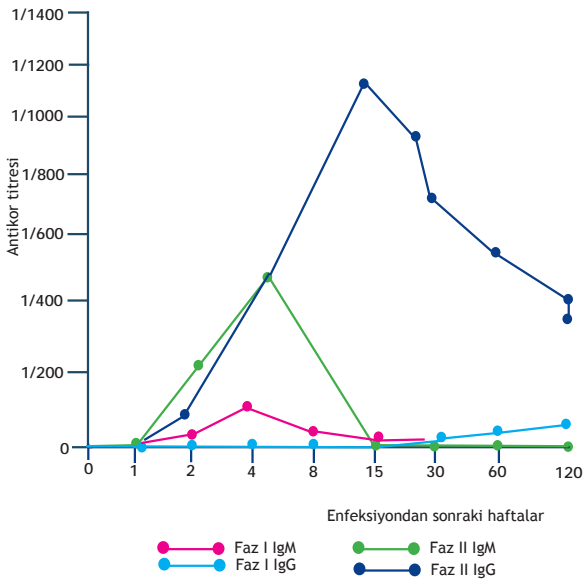
#### Konağın İmmün Yanıtı

*C.burnetii*'ye karşı hem humoral hem de hücrel immün yanıt gelişmektedir. Deneysel çalışmalar, enfeksiyondan korunmada her iki yanıtında önemli olduğunu, ancak hücrel immünitinin kritik rol oynadığını göstermiştir. Humoral immün yanıt ise bağışıklık sürecini hızlandırmaktadır. Akut Q hummasında hücrel immün yanıt daha önemli rol oynamakta ancak bakteriyi eradike edememektedir (6,8,10,20). Kronik enfeksiyonda ise hücrel immün yanıtta bir azalma söz konusudur. HIV, malignite gibi immün sistemi baskılayan durumlarda ve gebelikte hücrel immünitinin azalması nedeniyle *C.burnetii*'yi eradike edilemez ve kronik enfeksiyon gelişir (1,2,4,8,14,25,36). Yapılan deneysel çalışmalarda, hücrel immünite *C.burnetii*'nin çoğalmasının kontrolünde kritik rol oynarken, humoral immünitinin *C.burnetii*'nin fagositoza ve PMN veya makrofajlar tarafından yıkılmasına daha duyarlı olmasında etkili olduğu gösterilmiştir (4,7,25).

*Coxiella* enfeksiyonunun ortadan kaldırılmasında farklı sitokinler rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonu takiben TLR4 sitokin yanıtını düzenler (4,10). IF-γ ve TNF monosit-makrofajlarda *C.burnetii*'nin öldürülmesini tetiklerken, IL-10 gibi bazı sitokinler monositlerde bakterinin replikasyonunu sağlamaktadır (2,24,37). Bu nedenle IL-10 düzeyleri ile Q hummasının klinik belirtileri ve relaps gelişimi arasında bir ilişki söz konusudur. Kronik Q hummalı olgularındaki IL-10 düzeylerinin akut olgulardakine göre daha yüksek olduğu ve relaps gelişen olguların monositlerinin aşırı miktarda

IL-10 sentezlediği gösterilmiştir (4,10,25,37).

Akut Q hummasında faz I ve faz II antijenlere karşı IgM antikorları gelişirken, faz II antijenlere karşı sadece IgG antikorları oluşur ve hızlı bir şekilde yükselir (Şekil 2). Konvelesan döneme geçişle birlikte faz I antikorlarının düzeylerinde hızlı bir düşüş görülür. Kronik Q hummasında ise hem faz I hem de faz II antijenlere karşı antikor yanıtı (IgG ve IgA) gelişir ancak faz I antikor düzeyleri sürekli antijenik stimülasyon nedeniyle daha yüksektir (6,14,20,25,38-40). Faz I *C.burnetii*'ye karşı gelişen antikorlar akut enfeksiyonun bakteriyemik döneminde etkenin kandan uzaklaştırılmasında kısmen yararlı olmasına rağmen, kronik evrede etkisizdir. Kronik hastalıkta yüksek düzeydeki faz I ve daha düşük düzeydeki faz II IgG, IgM ve IgA antikorlarının varlığına karşın *C.burnetii* çoğalmaya devam eder. Primer semptomatik enfeksiyon (akut Q humması) genellikle immün yeterli bireylerde iyileşmeyle sonuçlanırken, immün yetmezliği olanlarda antikor yanıtına rağmen bakterinin çoğalması engellenemez ve enfeksiyon kronikleşir (4,14,20,25,39,41).



Şekil 2. *C.burnetii*'nin faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı.

### Patogenez ve Virülans Faktörleri

*C.burnetii*'nin monosit ve makrofajlardaki fagolizozomlarda canlılığını sürdürebilmesi en önemli virülans faktörüdür. Ayrıca; LPS varyasyonu (faz I ve faz II oluşumu) ve endospor benzeri yapı da patogenez ve virülansda rol oynamaktadır (6,7,10,14).

*C.burnetii*'nin en yakın akrabası olan

*L.pneumophila*'daki benzeyen bir tip IV sekresyon sistemine sahiptir. *L.pneumophila*'nın konak hücre içerisinde uygun bir şekilde yer değiştirebilmesi için gerekli olan bu yapının *C.burnetii* tarafından enfekte konak hücrede eksprese edildiği öne sürülmüştür. Bakteri tarafından bu sistemin, moleküllerin konak hücre içi ortamının yeniden düzenlenmesi amacıyla kullanıldığı kabul edilmesine rağmen, rol oynayan moleküller henüz tanımlanmamıştır (7). *C.burnetii*'nin diğer patojenlerde olduğu gibi hücre içi canlılığın devamında rol oynayan üç enzimin varlığı öne sürülmektedir. İlk olarak *L.pneumophila*'da izole edilmiş olan makrofaj içerisinde canlı kalmayı sağlayan (Makrofaj enfektivitesini güçlendiren faktör-Mip), virülans determinantlarının uygun bir şekilde katlanmasını sağlayan Com-1 ve solunum patlamasını bloke eden bir asit fosfataz enzimi ana virülans faktörleri olarak kabul edilmektedir (1,4,7,10,25).

Genel olarak inokülüm miktarı, konağa giriş yolu, konağa ve suşa ait faktörler Q hummasında hangi klinik tablonun gelişeceğini belirlemektedir (4,10,14,25). *C. burnetii*'nin konağa giriş bölgesindeki (solunum yolu ile akciğer veya kene tutmasıyla deriden) lokal savunma reaksiyonları organizmanın eliminasyonunu sağlayamamaktadır. Riketsiyal enfeksiyonlarda görülen primer enfeksiyöz odak ve vasküler endotel invazyonu oluşmadan enfeksiyon gelişir. Takiben, bakterinin konağa giriş yoluna bağlı olmaksızın bakteri hematogen yolla karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve kadın genital organlarına yayılır (1,7,8,10,14).

Patolojik olarak vertebralı konakta *C.burnetii* enfeksiyonu organlarda granülom gelişimiyle sonuçlanır. Akut enfeksiyonda tüberküloz ve lepranın tüberküloid formu ile karışan majör enflamatuvar yanıt saptanır. Akciğer enfeksiyonu gelişen hastalarda tipik pulmoner; geniş konsolidasyon, mikroskopik interstisyel pnömoni ve alveolar eksuda ile uyumlu histopatolojik lezyonlar görülür (1,8,25,42). *C.burnetii*'nin karaciğerde oluşturduğu granülatöz hepatit tüberküloz ile sıklıkla karışmaktadır. Karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde makrofaj, lenfosit ve PNL'lerin oluşturduğu hücrel infiltrasyon, fokal hepatosellüler nekroz ve tipik granülomlar (Doughnut granülomu) saptanmaktadır (1,4,5,14). Merkezinde bir lipid vakuol yer alan epitelioid makrofajlar, multinükleer dev hücreler ve fibrinden zengin bir halka ile çevrili granülom yapısı Q humması için karakteristiktir; Ancak Hodgkin lenfoma, tifoid ateş, hepatit A, CMV, enfeksiyöz mononükleoz, leishmaniasis, dev hücreli arterit veya ilaç hipersensitivitesi gibi diğer hastalıklarda da görülebilir (1,3,4,6,8,10). Kemik iliği lezyonları da genellikle karaciğerde bulunan granülomlara benzer (1,8,25). Kronik enfeksiyonda alınan

biyopsi örneklerinde granülomlar görülmez ancak kalp kapağı, anevrizma ve karaciğer gibi enfekte dokularında içinde bakteri bulunan büyük vakuoller görülür (4,5,10,36,41). Kronik enfeksiyonda yüksek orandaki antikorlara bağlı immün kompleks oluşumu nedeniyle glomerülo nefrit ve lökositoklastik lezyonlar gelişir. Kronik hastalıkta gözlenen semptom ve bulguların çoğunlukla bu komplikasyonlara bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir (8,25,36,41).

## EPİDEMİYOLOJİ

Q hummasının epidemiyolojisinde, *C.burnetii*'nin spor benzeri yapısı ile çevre şartlarına karşı koyma yeteneği ve oldukça virulan olması (inhalasyon ile enfektif doz <10 bakteri) önemli belirleyici özelliklerdir (2,8,43). Bu faktörler, bakterinin doğada yaygın olarak bulunmasına, buna bağlı olarak çok sayıda rezervuarın oluşumu ve çoklu enfeksiyon döngüsünün gelişmesi neden olmaktadır (1,3,11,14,25).

Keneler, *C.burnetii*'nin ana rezervuarı ve vektörü olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar kırktan fazla kene türünde *C.burnetii*'nin izole edildiği bildirilmiştir (2,14,20,44). Özellikle İxodidae (sert keneler, mera keneleri) ailesi (*Dermacentor*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Boophilus* ve *Rhipicephalus* soyları) ile Argasidae (yumuşak keneler, mesken keneleri) ailesinde özellikle *Ornithodoros* ve *Argas* cinsindeki keneler *C.burnetii*'yi taşıyabilmektedir. Tüm yaşamları boyunca enfekte olan keneler etkeni transovariyal olarak kuşaktan kuşağa aktarırlar. *C.burnetii*, enfekte kenelerin orta bağırsağında ve midesindeki hücrelerde çoğalır. Keneler ısırık veya yüksek düzeyde bakteri ( $10^{10}$  cfu/ml) içeren dışkıları aracılığıyla bakterinin vahşi hayvanlar arasında (vahşi yaşam koksiyellozu) ve vahşi hayvanlardan evcil hayvanlara bulaştırılmasında (sürü hayvanlarında rezervuar gelişimi) rol oynamaktadır. Keneler bu özellikleri nedeniyle hastalığın bir bölgede enzootik döngüsünde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında akarlar, bitler ve sinekler de bakterinin doğal yaşamda ki bulaşında rol oynayabileceği öne sürülmektedir (2-7,11,14,25,44,45).

*C.burnetii*, çift tırnaklı, etçil memeli, eklem bacaklı, vahşi-evcil memeli, sürüngen, kuş ve balıklar gibi oldukça farklı türdeki hayvanlardan izole edilmiştir. *C.burnetii*'ye oldukça duyarlı olan kemirici hayvanlar vahşi yaşamda Q hummasının doğal devamlılığında rol oynarlar. Son araştırmalarda *C.burnetii*'nin amip içinde altı hafta canlı kalabildiği gösterilmiş ve amibin doğada *C.burnetii*'nin rezervuarı olabileceği ileri sürülmüştür (1-3,9,25,44).

*C.burnetii*'nin rezervuarı geniş olmakla birlikte insanlar için en sık tanımlanan enfeksiyon kaynakları keçi, koyun ve sığır gibi çiftlik hayvanlarıdır

(4,5,31,45). Hayvanlarda aerosol inhalasyonu veya kontamine merada otlama, saman veya kuru otun yenilmesiyle enfeksiyon gelişir. Hayvanlardaki enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen, sığır ve koyunlarda bakterinin plasentada ki trofoblastlarda çoğalması abortus ve düşük doğum ağırlığıyla sonuçlanabilir (2,14,31,43,44).

Enfekte hayvanların genitoüriner sisteme yerleşen bakteri, idrar, dışkı, süt ve özellikle de doğum ürünleri (plasenta ve amniyotik sıvı) ile dış ortama atılmaktadır. Gebelik ürünleri yüksek konsantrasyonda ( $10^9$  bakteri/gr) bakteri içermesi nedeniyle mera ve topraklara bakterinin bulaştırılmasında en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir (2-4,14,43-45). Q hummasının çiftlik hayvanlarıyla yakın temas sonucu gelişen mesleki bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, son yıllarda kentlerde kedi ve köpek kaynaklı Q humması salgınları da bildirilmiştir (1,3,11,20,46).

İnsanlarda enfeksiyon genellikle gebelik ürünleri ve vücut sekresyonlarından gelişen taze aerosoller veya kontamine gübre, enfekte plasenta, fekal materyal ve diğer sekresyonların kurumasıyla oluşan tozların inhalasyonu ile gelişmektedir. Alternatif olarak kontamine yün, saman, ot, gübre veya enfekte hayvan çıkartıları ile kirlenmiş giysilerle temas sonucunda deri ve mukozal yolla etken konağa girebilir (Şekil 3) (1,2,4-7,11,14).

Enfekte hayvanların pastörize edilmemiş sütleri  $>10^5$  cfu/ml bakteri içerir. Kontamine peynir gibi süt ürünlerinde etken 1-2 ay süreyle canlı kalabilmektedir. Çiğ veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimiyle enfeksiyon gelişimi öne sürülmesine rağmen, gönüllüler üzerindeki çalışmalar kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketiminin hastalık gelişmeden asemptomatik serokonversiyonla sonuçlandığı göstermiştir (3-5,11,47). Kanada'da pastörize keçi sütünden yapılmış peynir tüketimine bağlı Q humması salgınının tanımlanması nadiren sindirim yolu ile de akut hastalık gelişebileceği şeklinde yorumlanmıştır (48). İngiltere'de sığır sütlerinin toplandığı tanklarda yapılan bir çalışmada, İngiliz süt sanayindeki sığır sürülerinin %21'inde *C.burnetii* antikorlarının saptanması enfeksiyonun çiftlik hayvanlarında ne kadar yaygın olduğunu gösteren önemli bir bulgudur (49). ABD'de üç yıllık sürede 316 süt tankından alınan örneklerin %94'ünde *C.burnetii* DNA'sı saptanmıştır (50). Bu yüksek oran, ABD'deki sığırlarda seroprevalans oranı ile (%1-82 arasında) ile uyumluluk göstermektedir. Yapılan bir diğer çalışmada ise; veteriner fakültelerindeki süt üretimindeki sürülerin %92'inde *C.burnetii*'ye karşı antikorlar bulunmuştur (7,11,31,51).

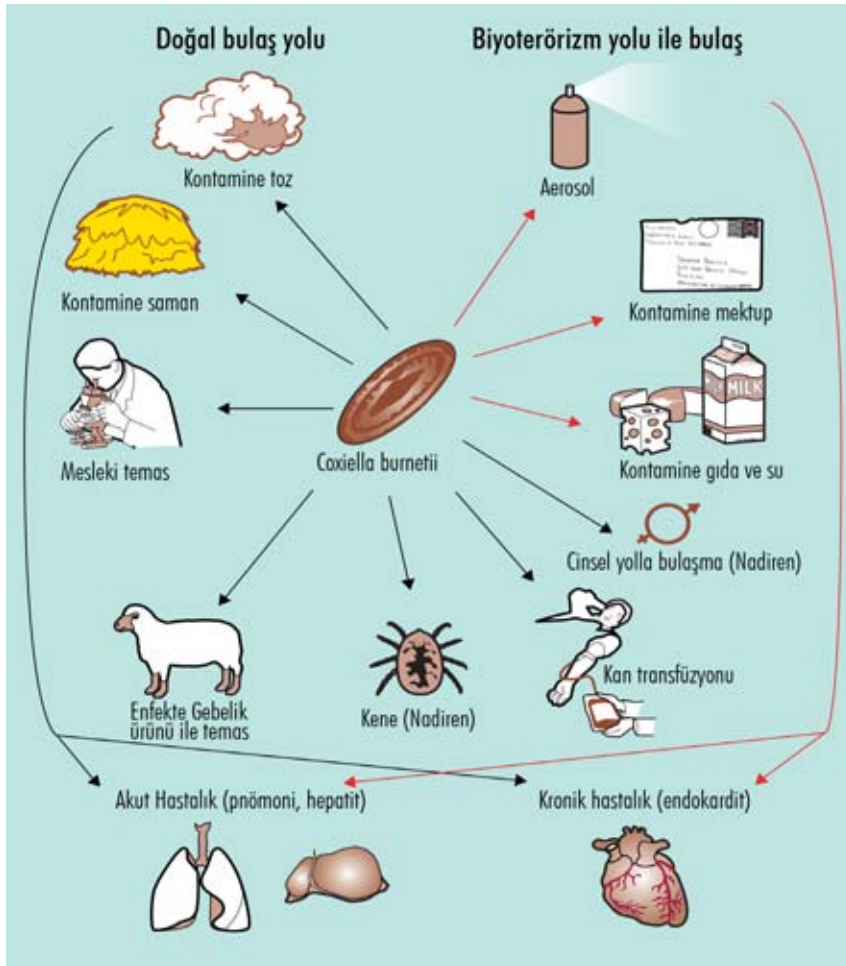
İnsanlarda kene kaynaklı direkt bulaşma olabileceği öne sürülmesine rağmen bu konuda yeterli epide-

miyolojik kanıtlar bulunmamaktadır (3,4,11,14,51). Direkt olarak kene ısırığı veya ısırık yerinde kene dışkısı ile inokülasyon sonucu enfeksiyon gelişiminin çok nadir olduğu kabul edilmektedir (3). Son yıllarda PCR ile güvercin kenelerinin (*Argas reflexus*) %30'unda *C.burnetii* varlığı gösterilmiş ve güvercin dışkısı ile kontamine edilen farelerden bakteri izole edilmiştir (52). Kentsel yerleşim alanlarında güvercin popülasyonunun fazlalığı ve güvercin dışkısı ile temasın yaygın olması, güvercinlerin insanlarda hastalık gelişiminde önemli bir enfeksiyon kaynağı olabileceğini göstermektedir.

Bakterinin aerosol formda iki hafta, kontamine toprakta ise beş ay kadar canlı kalabilmesi enfeksiyöz partiküllerin yün ve tozlara yapışarak rüzgar ile

uzak mesafelere (11 km kadar) taşınmasına olanak sağlamaktadır (3,4,20,31,53,54). Bu nedenle kırsal bölgede sığır, koyun veya kontamine saman ve ot gibi maddelerin taşınması esnasında hayvanlarla direkt teması olmayan kişilerde gelişen Q humması salgınları tanımlanmıştır. Etketif aerosollerin rüzgarla merallik alanlardan uzak bölgelere taşınması kentlerde yaşayan ve büyük bir bölümünde hayvanlarla direkt temas öyküsü olmayan Q humması olgularını açıklayabilir (3,4,7,11,21,55,56). “Mistral” olarak bilinen Güney Fransa’ya özgü çok sert karayelin, bazı bölgelerde Q hummasının hiperendemik bir odak olarak varlığını sürdürmesinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (54).

Avrupa’da mesleki teması olmayanlarda büyük



Şekil 3. *C.burnetii*'nin epidemiyolojisi ve ana klinik tabloları (The Lancet Infectious Diseases, Vol 11 (3), Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard 709-21, Elsevier yayınevinin izniyle - 2007.)



Q humması salgınları bildirilmiştir. İsviçre ve kuzey İtalya'da mayıs sonu-haziran başında yerleşim yeri yakınından geçen koyun sürülerine bağlı salgınlar tanımlanmıştır (40,57). Bu salgınların yavrulama döneminden çok sonra görülmesi, enfeksiyon kaynağı olarak gebelik ürünleriyle değil hasta hayvanların idrar ve dışkılarıyla toprağın kontamine olması ve kuru havanın hava yolu ile bulaşta rolü olduğunu göstermektedir.

İngiltere'de 1980-1996 yılları arasında sekiz salgın bildirilmiştir. İngiltere'deki en büyük Q humması salgınında enfeksiyon kaynağı olarak yavrulama döneminde çiftliklerden kaynaklanan aerosollerin sert rüzgarla Birmingham Kentine ulaşması sorumlu tutulmuştur (58). Güney Galler'de 29 olgunun tanımlandığı salgının, kontamine saman ve gübre taşıyan traktörlerin kentsel yerleşim alanından geçişine bağlı geliştiği öne sürülmüştür (11). Özellikle yavrulama zamanında havanın kuru seyretmesi, hayvansal sekresyonların kurummasına ve kontamine materyallerin aerosolizasyonu artırarak bakterinin uzak bölgelere taşınmasını artıran bir faktör olarak öne sürülmüştür (2,3,11,14,45,51,53,59).

*C.burnetii*'nin insanlara bulaşmasında enfeksiyon kaynakları ve geçiş yolu nedeniyle hastalık daha çok bu hayvanlar ile uğraşan veya aynı bölgede yaşayanlarda görülen meslek hastalığı olarak tanımlanmaktadır (2-5,51). Çiftlik hayvanları ile temastaki kişiler, mezbaha çalışanları, özellikle post ve yün işleme tesisleri gibi hayvan ürünlerini işleyenler, enfekte hayvanlarla çalışan laboratuvar personeli, veteriner ve veteriner teknisyenleri yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir (3,4,6,51). Ancak son yıllarda, kentsel yerleşim alanlarında (hayvan teması olmayan kişilerde) yerel küçük salgınlar veya sporadik olgular şeklinde giderek artan oranda Q hummasının tanımlanması hastalığın epidemiyolojisinde belirgin bir değişiklik olarak göze çarpmaktadır (11,52,55,56,59,60).

Romanya'da son 50 yıl içerisinde Q humması epidemiyolojisinde kırsal bölgeden kentsel yerleşim alanına doğru benzer bir değişim gözlenmiştir. Romanya'da olduğu gibi Kanada'da Nova Scotia Bölgesi ile Avrupa'da Almanya, İtalya ve İspanya'da benzer epidemiyolojik değişim saptanmıştır (11). Örneğin Q hummasının bildirimi zorunlu olduğu İspanya'da, yılda beş olgunun bildirildiği Barselona'da tanı konulan 63 olguda, enfeksiyon için çiftlik hayvanlarıyla temas, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi

veya mesleki temas gibi risk faktörlerinin hiçbirisinin bulunmaması epidemiyolojik değişimin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (11,56,59). Almanya'da Q humması kentlerin genişleyerek çiftlik ve otlaklara yaklaşması nedeniyle önem kazanan bir enfeksiyon olarak kabul edilmektedir (59).

İnkübasyon süresi *C.burnetii* inokülüm dozuna ve konağın immünesine bağlı olarak 7-41 gün arasında değişim göstermektedir ancak genellikle 2-3 hafta arasındadır (1,3,10,42). İnsandan insana geçiş nadir olmasına rağmen doğum sırasında enfekte plasenta ile temas (enfekte gebeliğinin sonlandırılması esnasında işlemi yapan hekimde), transplasental geçiş sonucunda konjenital enfeksiyon, cinsel yol, intradermal inokülasyon, kan transfüzyonu ve otopsi yapılmasını takiben sporadik Q humması olguları bildirilmiştir (1,2,6,8,61,62). *C.burnetii*'ye aerosol olarak maruz kalan kişilerin, diğer bireylere bulaştırma veya organizmanın tekrar aerosolizasyonu için risk taşımadığı kabul edilmesine rağmen, insandan insana aerosolizasyon ile (öksürük veya aksırıkla) bulaşan az sayıda olgu bildirilmiştir (42,61,62). Bugüne kadar pnömonili olgularla ilgilenen sağlık personelinde etkenin geçişine yönelik çok az veri bulunmaktadır (1,4,5,62). İspanya'da inkübasyon süresinin uzun olduğu solunum kaynaklı bir nosokomiyal enfeksiyon tanımlanmıştır (63).

İnsanlarda Q hummasının coğrafik dağılımı oldukça geniştir ve Antartika hariç tüm kıtalarda 50'den fazla ülkeden bildirilmiştir. İnsan ve hayvanlardaki serolojik çalışmalar enfeksiyonun ılıman iklime göre tropikal bölgelerde daha sık görüldüğünü göstermiştir (3,10,14,25). 2000'li yıllarda özellikle Avrupa ülkelerinde gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırmalar Q hummasının bir halk sağlığı problemi olduğunu ancak bildirimi zorunlu bir hastalık olmaması ve genellikle spesifik olmayan bulgularla ya da asemptomatik (%60'ının) olarak seyretmesi nedeniyle gerçek prevalansının bilinmediğini göstermektedir (1,4-6). Q humması, Fransa, Almanya, İspanya, Yunanistan, Kuzey İrlanda, Avusturalya ve ABD gibi bazı ülkelerde bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almaktadır. Avrupa'da akut Q humması salgınları sıklıkla çevresel kontaminasyona yol açan koyunların yavrulama ve yünlerinin kırkım zamanı olan ilkbahar ve erken yaz aylarında bildirilmektedir (1-3,5-7,14,55,59,60,62).

Q humması gelişiminde yaş ve cinsiyet bir risk faktörü gibi görünmektedir. Genel olarak seksüel

bir predispozisyon olmadığı kabul edilmesine karşın, çiftlik ve endüstriyel aktivitelerde erkeklerin daha fazla yer almasına bağlı olarak erkeklerde enfeksiyon daha yüksek oranda görülmektedir. Erkek ve kadınlardaki *C burnetii* enfeksiyonunun görülme oranı, Avustralya'da 5.3:1.7 ve Fransa'da 2.5:1 olarak bildirilmiştir (1,4,10,21). Buna karşın Fransa'da 323 hastada yapılan bir diğer çalışmada ise kadın erkek oranı eşit olarak bulunmuştur (60). Erkeklerdeki yüksek prevalansın mesleki maruziyet dışında etkene karşı artmış duyarlılık (60) ve cinsiyet hormonlarındaki farklılığa bağlı olabileceği öne sürülmüştür (10). Kadınlarda enfeksiyonun daha az görülmesi ve klinik tablonun erkeklere göre daha hafif seyretmesi 17β-östradiolün koruyucu etkisine bağlanmıştır (4,10).

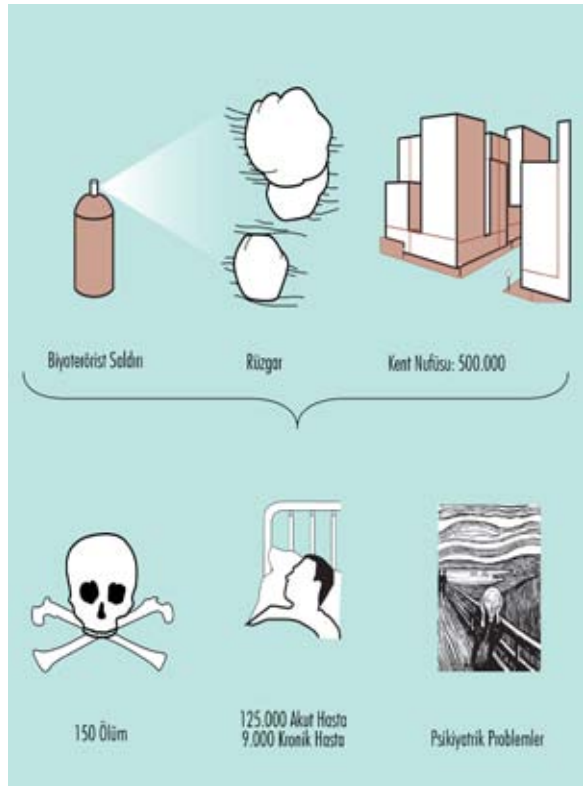
Q hummasının erişkinlerde çocuklara göre daha fazla oranda görülmektedir. *C.burnetii* prevalansı genellikle 30-60 yaş arası aktif popülasyonda daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yaşla birlikte prevalansın artışı endüstriyel ve çiftlik aktivitelerde artan temas bağlı olduğu kabul edilmektedir (1,4-6,21,51,55,56,60). İsviçre'deki büyük bir salgında semptomatik Q humması, 15 yaş ve üzerindeki popülasyonda 15 yaş altındakilere göre 5 kat daha fazla görülmüştür (40). Yunanistan'da yapılan bir çalışma çocuklardaki klinik olgu sıklığının yaşla birlikte arttığını ve 5 yaş altındaki çocuklarda daha az tanı konulduğunu göstermiştir (64). Klinik olarak hepatit daha çok gençlerde görülürken, yaşın ilerlemesiyle birlikte pnömoni sıklığı artmaktadır (1,4,10,42).

*C.burnetii* ilk tanımlandığı dönemden itibaren laboratuvar kaynaklı enfeksiyon etkenleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. 1930'lu yılların sonunda ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde etken üzerinde çalışanlar ve aynı binada bulunan ancak laboratuvar çalışmalarına katılmamış olanlarda Q humması salgını gelişmiştir (65). Yine ABD'de 1950-1965 yılları arasında Askeri Biyoloji Laboratuvarı'ndaki mikrobiyoloji Laboratuvarı ve aerosol test biriminde çalışan 50 kişide Q humması tanımlanmıştır. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyon tanısı konulan olguların sadece beşinde bir laboratuvar kazası öyküsü bulunurken, diğer çalışanlarda herhangi bir şüpheli temas veya risk faktörü saptanmamıştır. Bu örnekler *C.burnetii*'nin stabilitesini ve solunum yolu ile düşük enfektif dozunu gösteren önemli bulgulardır (66). Laboratuvar çalışanları dışında, *C.burnetii* kültürü yapılan binada çalışan personelde, doğum yaptırılan koyuna bağlı olarak veteriner fakültesi öğrencilerinde, araştırma amaçlı kullanılan koyunların açık alanda tutulmasına bağlı bir tıp fakültesi personeli,

öğrenci ve hastalarında ve bir araştırma merkezi binasının dış onarım işlerinde çalışan inşaat işçilerinde Q humması bildirilmiştir (1,11,62,67-69).

*C.burnetii* enfeksiyonlarındaki fatalite hızının düşük olmasına rağmen, spor benzeri formu nedeniyle çevresel faktörlere yüksek dirençli ve uzun süre canlılığını koruyabilmesi, solunum yolu ile tek bir mikroorganizmanın hastalığa sebep olabilecek kadar yüksek enfeksiyöz olması, ajanın kolay bulunabilmesi ve üretilebilmesi gibi özellikleri nedeniyle ideal bir biyolojik silah ajanı olarak kabul edilmektedir. *Coxiella burnetii* CDC tarafından biyolojik silahlar listesinde kategori B ajanı olarak sınıflandırılmıştır (3,4,7,8).

DSÖ tarafından yapılan bir değerlendirmede, 50 kg'lık *C.burnetii* bakterisinin, 500 000 nüfuslu bir yerleşim yerine rüzgar yönünde iki km'lik bir hatta salınması sonucunda bakterinin rüzgar ile 20 km'lik bir alana yayılacağı ve ilk etapta 150 kişinin ölümüne yol açabileceği hesaplanmıştır (7,8) (Şekil 4).



Şekil 4. *C.burnetii* biyolojik saldırı amaçlı kullanıma bağlı gelişebilecek hastalık ve sonuçları. (The Lancet Infectious Diseases, Vol 11 (3), Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard 709-21, Elsevier yayınevinin izniyle - 2007.)

## C. BURNETII ENFEKSİYONLARINDA KLİNİK

### Hayvanlarda *C. burnetii* Enfeksiyonları

Hayvanlarda *C. burnetii*'nin neden olduğu hastalık koksiielloz olarak adlandırılmaktadır. *C. burnetii* tavşan, at, domuz, deve, bufalo, geyik, güvercin, papağan, karga, kırlangıç, kaz ve diğer memeliler ile kuş, balık ve yılan gibi birçok evcil ve vahşi hayvanı enfekte edebilir. Ayrıca, rakun, çakal, porsuk, kara ayı ve musk öküzü gibi vahşi hayvanlarda *C. burnetii* antikorlarının varlığı gösterilmiştir. Ancak, bu geniş konakçı özelliği ve doğadaki yaygınlığına rağmen *C. burnetii*'nin doğadaki rezervuarları kısmen bilinmektedir. Bazı bölgelerde vahşi kemiriciler *C. burnetii*'nin önemli bir rezervuarı olabilirler (1-3,14,44,51).

Birçok tür enfeksiyona duyarlı olmasına rağmen, çoğu enfekte hayvan asemptomatiktir. Hayvanlarda nadiren ateş, konjunktivit, artrit, mastit, yavru atma ve genital bozukluklar gibi klinik belirtiler görülebilir (3,44,45,70).

İnsanlarda *Coxiella* enfeksiyonunun kaynağı genellikle sığır, koyun, keçi gibi çift tırnaklı çiftlik hayvanlarıdır. *C. burnetii*, akut dönemde enfekte hayvanların kan, akciğer, dalak ve karaciğerden izole edilebilmesine rağmen üreme organlarının tutulumu dışında hayvanlar genellikle asemptomatiktir. Etkenin genito-üriner sisteme tropizm göstermesi nedeniyle koyun, keçi ve sığırlarda abortus, ölü doğum, plasenta retansiyonu, endometrit, infertilite ve erken doğum görülebilir (7,31,44,45). Hem semptomatik hemde asemptomatik hayvanlar etkeni büyük miktarlarda doğum sırasında dışarı atarlar. Plasenta, fetal membran ve aborte fetusta, ayrıca süt, idrar ve dışkıda oldukça yüksek miktarda bakteri bulunur. Bir gram plasentada bulunan  $10^9$  üzeri bakteri, 100.000.000 kobayı enfekte edebilir (7). Bakteri çevresel etkilere dirençlidir, birkaç hafta canlı kalabilir ve rüzgarla uzak bölgelere taşınabilir. Hayvanlar oral ya da solunum yolu ile etkeni alarak enfekte olurlar (2,3,7,14,25,31).

Enfekte dişi hayvanların uterus ve süt bezlerine yerleşen ancak çoğunlukla asemptomatik olan enfeksiyon gebelik esnasında yeniden aktifleşir ve bakteri plasentada çoğalarak çok yüksek sayılara ulaşır (3,14). Dişi memelilerde gebelik döneminde enfeksiyonun tekrar aktivasyonu genellikle gebeliğin sonlarında abortus ile sonlanır. Bruselloz ve klamidyal enfeksiyonlarda olduğu gibi abortus gelişene kadar enfeksiyon belirgin değildir. Gebe hayvanlardaki abortus oranı %3-80 arasında değişmektedir. Gebelik dönemindeki enfeksiyonun aktivasyonu abortus dışında, prematüre veya düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (2,44,51,70-72). Abort yapan dişiler hızla iyileşir ve genellikle bir sonraki gebelikte abortus

görülmez.

Özellikle koyun ve keçilerde, yavru atma vakaları sığırlara göre daha fazla görülmektedir. Aborte fetus normal görünümündedir, ancak enfekte plasentada *Coxiella* enfeksiyonu için özgün olmayan kotiledonlara arasında fibröz kalınlaşma ve eksuda saptanır. Histopatolojik incelemede; trofoblast hücrelerde değişim, köpüksü görünüm ile hem trofoblastlar hem de mononükleer hücreler içinde iyi sınırlanmış *C. burnetii* inklüzyonları görülebilir (2,3,44,45,70,72).

Enfekte evcil çiftlik hayvanlarında endometrit gelişebilir ve genital enfeksiyon bir kaç ay devam edebilir. Özellikle endometrit sığırlardaki enfeksiyonda tek bulgu olabilir. Abort yapan dişilerin yanında abort yapmayan dişiler ve metrit sorunu yaşayan sığırlar birkaç ay, hatta birkaç sağımlı sezonunda sütleri ile *C. burnetii*'yi yayabilirler (2,51,70). Koyunlara göre Sığır ve keçilerde bakteri süt ile dış ortama daha uzun süre ve daha yoğun olarak atılmaktadır. Ancak, koyunlarda vajinal salgı ile etkenin dış ortama atılması keçilere göre hem daha uzun hem de daha yoğun olarak gerçekleşir. Ayrıca, takip eden gebelikte de bakterinin sekresyonu devam etmektedir (44,51,69,70,72).

*C. burnetii*'nin dışkı ile atılma süresine yönelik fazla veri bulunmamaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda dışkı ile atılma süresi hayvan türlerinde belirgin değişiklik göstermektedir. Gebeliğin 90. gününde deneysel olarak enfekte edilen keçilerde, yavru olmadan hemen önce ve sonrasında olmak üzere ortalama 20 günlük sürede dışkı ile atılımın olduğu gösterilmiştir. Doğal enfekte koyunlarda ise kuzulama döneminden sonra sekiz gün boyunca dışkı ile bakteri dış ortama atılmaktadır (2,44,51,70).

Dünya'da sığırlarda *C. burnetii* enfeksiyon oranı yaklaşık % 50 civarındadır. Süt üretiminde kullanılan sığırlardaki enfeksiyon oranı, et üretimindekilere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (2,51). Enfekte sığır çiftliklerindeki en önemli semptomlar; yavru atma (%94.7) (enfekte olmayanlarda %5.3); plasentanın atılmaması %84.6 (enfekte olmayanlarda %15.4) ve metritis % 84.8 (enfekte olmayanlarda %15.2) olarak bildirilmiştir. Enfeksiyonu geçirip iyileşen sığır ve küçük ruminantlarda, bağışıklık (premnite) birkaç yıl devam edebilir, ancak bağışıklık gelişmesine rağmen bu dönemde yavru atma ve sterilite de görülebilir (2,51). Kronik enfeksiyon, sığır ve keçilerde koyunlara göre daha sık olarak gelişmektedir. Sığırlarda, koyun ve keçilerden farklı olarak kronik enfeksiyon infertilite gelişimiyle sonuçlanabilir (2,7, 44,45,71).

Köpek ve kedilerde *C. burnetii* enfeksiyonu ölü doğum veya küçük ve zayıf yavru doğumu ile karakteri-

zedir (2,3,72). Doğal yolla gelişen enfeksiyon dışında deneysel çalışmalarda farklı klinik tabloların geliştiği gözlenmiştir. Koyunlarda, deneysel enfeksiyonda doğal enfeksiyonda gözlenmeyen ateş, anoreksi, hafif öksürük, rinit ve takipne gelişimi bildirilmiştir. Kedilerde birkaç gün süren ateş, letarji ve anoreksi gözlenmiştir. Farelerde ise inokülasyon yoluna bağlı olarak pnömoni, hepatit veya splenomegali gelişimi bildirilmiştir (2,3,14,44). Koksilyelloz, insanların aksine hayvanlarda solunum yolu rahatsızlıklarına sebep olmadığı gibi ergin hayvanlardaki kronik enfeksiyonlarda karaciğer ve kalp tutulumu görülmemektedir (72).

### İnsanlarda *C.burnetii* Enfeksiyonu

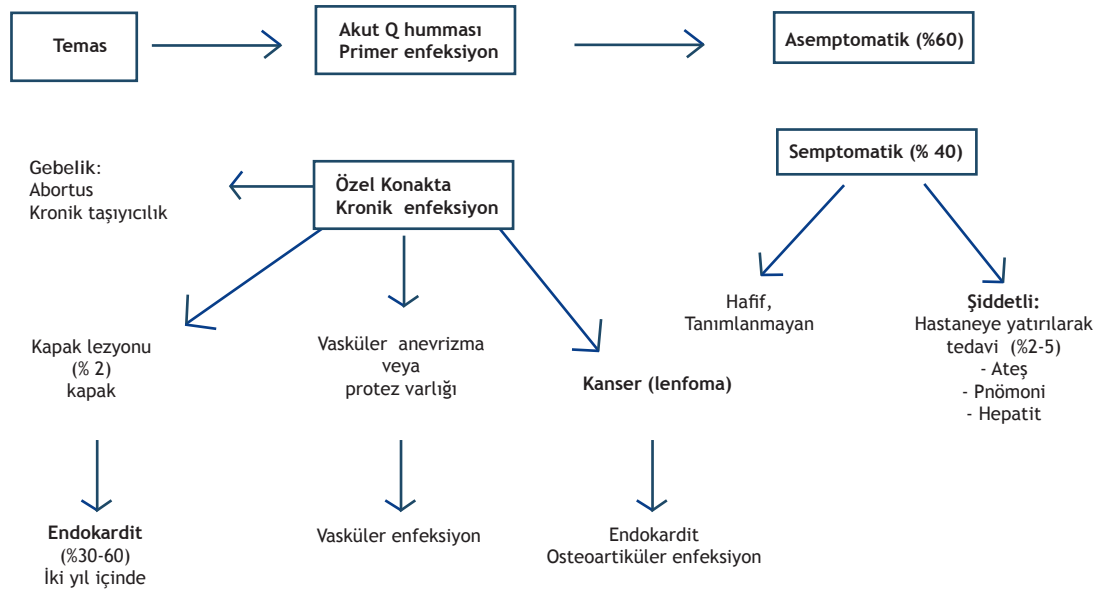
İnsanlarda *C.burnetii* enfeksiyonu, akut enfeksiyondan fatal seyirli kronik enfeksiyonlara kadar oldukça değişkenlik gösteren klinik tablolara neden olmaktadır. Ancak, bakteri ile temas eden kişilerin yaklaşık %60'ı hastalığı asemptomatik olarak geçirmektedir (1,4,7,21,40). İsviçre'deki bir salgında olguların yaklaşık %50'inde tanı klinik belirtiler olmaksızın sadece serolojik olarak konulmuştur (40). Semptomatik olan olguların büyük bir bölümü (%38) hastaneye yatırılmayı gerektirmeyecek hafif bir hastalık tablosuna sahiptir. Enfekte bireylerin %2'sinde hastaneye yatırılacak kadar ağır bir tablo ile seyrederek ve bu olguların ise 1/10 (% 0.2)'unda kronik Q hum-

ması gelişir (10,20,36,41) ( Şekil 5).

#### a) Akut Q humması:

Akut Q humması, kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık (influenza benzeri sendrom), atipik pnömoni ve hepatit olmak üzere üç tablo ile karşımıza çıkmaktadır (1,4,7,42). Ateş, pulmoner belirtiler ve karaciğer enzim düzeyindeki artış gibi üç ana sendrom ayrı ayrı olabileceği gibi bir arada da görülebilir (6,20,21,42). İnsanlarda Q humması ile ilişkili ve klinik sendromlar ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

**Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık:** Tüm Q humması olguları içinde kendiliğinden sınırlı ateşli hastalığın en sık görülen klinik form olduğu kabul edilmektedir (1,4,10,20,21,60). Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık; 2-4 haftalık bir inkübasyon süresini takiben ani olarak başlayan ve 40°C'ye kadar çıkan yüksek ateş, şiddetli retro-orbital baş ağrısı, kilo kaybı, miyalji ve kuru öksürük ile karakterizedir (4,8). Ateş genellikle tüm gün yüksek olarak seyrederek ve tipik olarak 2-4.günlerde en yüksek seviyesine ulaşarak 5-14 gün içinde hızla normal düzeylere iner. Özellikle tedavi edilmeyen yaşlı hastalarda ateşin 57 güne kadar devam edebildiği bildirilmiştir (1,3-6,73). Böylece nedeni bilinmeyen ateş olarak karşımıza çıkabilir. Bazı olgularda deri döküntüleri, bulantı-kusma, ataralji, terleme, fotofobi ve transaminaz düzeylerinde yükselme görülebilir (1,2,7,8).



Şekil 5. İnsanlarda *C.burnetii* enfeksiyonları ve klinik seyir.

**Tablo 1. Q Humması ile ilişkili klinik sendromlar ve laboratuvar bulguları (1,4-6,8,21,36,41,42,55,60,73)**

Akut Enfeksiyon	Sık görülen belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Değişen derecelerde pnömoni (% 47-63) ve hepatitle (%5-60) birlikte "influenza" benzeri hastalık</li> </ul>
	Nadir görülen belirtiler Nörolojik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menengoensefalit, ensefalomyelit, menejit (%0.3-0.5)</li> <li>Guillain-Barré sendromu, Nörit, miyelit ve periferik nöropati (%0.2), Poliradikülopati, ekstrapiramidal nörolojik hastalık</li> </ul>
	Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroenterit, pankreatit, dalak rüptürü, Mezenterik pannikülit, akalküloz kolesistit</li> </ul>
	Genital	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orşit, epididimit, priapizm</li> </ul>
	Kardiyak	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miyokardit (%0.5-2), perikardit(%1-2), miyoperikardit</li> </ul>
	Hematolojik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemi (hemolitik ve geçici hipoplastik), hemolitik üremik sendrom, hemofagositoz,</li> </ul>
	Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rabdomiyoliz, kemik iliği nekrozu, tiroidit, uygunsuz ADH sekresyonu.</li> </ul>
	Deri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makülopapüler veya purpurik döküntü (%5-21) ve eritema nodosum</li> </ul>
	Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerülonefrit</li> </ul>
	Diğer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenfadenopati, ARDS.</li> </ul>
Laboratuvar bulguları		<p><b>Hematolojik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lökositoz (%10-30),</li> <li>Geçici trombositopeni (%25), konvelesan dönemde reaktif trombositoz.</li> <li>Eritrosit sedimentasyon hızında hafif ve orta düzeyde yükselme.</li> </ul> <p><b>Mikrobiyolojik:</b> Nörolojik sendromlu olgularda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BOS incelemesinde monositlerdeki olarak artışa bağlı lenfositoz, protein düzeyinde yükseklik, normal glukoz ve Gram preparatın negatif olarak değerlendirilmesi.</li> </ul>
Kronik Enfeksiyon	Sık görülen belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endokardit (%60-78)</li> </ul>
	Nadir görülen belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartiküler enfeksiyon(%2): osteomyelit ve osteatrit</li> <li>Vasküler enfeksiyon (vasküler greft: %9),</li> <li>Granulomatöz hepatit ve kronik hepatit (53),</li> <li>Kronik pulmoner enfeksiyon, gebelikte enfeksiyon</li> </ul>
	Uzun dönemdeki sekeller	<ul style="list-style-type: none"> <li>Q humması sonrası yorgunluk sendromu,</li> <li>Kardiyovasküler hastalık, spontan abortus ve erken doğum.</li> </ul>
Laboratuvar bulguları		<p><b>Hematolojik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemi (%40-55),</li> <li>Lökositoz (%25) ve Lökopeni (%15)</li> <li>Trombositopeni</li> <li>Eritrosit sedimentasyon hızında artış (%88),</li> </ul> <p><b>Biyokimyasal Bulgular (Yüksek değerler):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transaminaz yüksekliği,</li> <li>Poliklonal gamma globulinemi, kreatinin.</li> </ul> <p><b>Diğer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolaşan İmmün kompleksler, ANA, SMA, RF pozitifliği.</li> </ul> <p><b>Mikrobiyolojik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kültür negatif Endokardit.</li> </ul>

**Pnömoni:** Akut Q humması pnömonisi, 9-40 günlük (ortalama 14-21 gün) inkübasyon periyodunu takiben ateşli sendrom benzeri belirtilere ek olarak akciğer belirtilerin ön planda olduğu klinik tablodur

(7,42,73). Pnömoni tablosu etkene, hastanın yaşına ve altta yatan bir hastalığın olup olmamasına bağlı olarak atipik pnömoni, tipik hızla ilerleyen pnömoni ve ateşli bir hastada tesadüfen saptanan pnömoni ol-



mak üzere üç farklı şekilde görülebilir. En sık görülen form ateşli bir hastada tesadüfen rastlanan pnömonidir (14,21,42,73).

Q humması pnömonisi viral atipik pnömonilerde olduğu gibi genellikle hafif seyirlidir. Hastalık genellikle yüksek ateş (>40°C olabilir), titreme, baş ağrısı (şiddetli retrobulber ağrı), miyalji, artralji, kilo kaybı, fotofobi ve halsizlik gibi genellikle spesifik olmayan grip benzeri bir tablo başlamaktadır (21,42,40,34,73). Pnömoni semptomları olgudan olguya değişkenlik gösterebilir ancak >38.5°C ateş olguların tamamına yakınında rastlanan bir bulgudur (7,8,25,31). Klinik tabloya beşinci günden itibaren öksürük ve boğaz ağrısı eklenmektedir. Çoğunlukla kuru öksürük ile seyretmesine rağmen nadiren pürülan balgam, hemoptizi gelişebilir. Olguların %28'sinde plöretik ağrı tanımlanmıştır. Q hummasında diğer riketsiyal enfeksiyonlara göre daha az sıklıkta döküntü görülmektedir (1,4,8,21,42,73). Fizik muayenede; yüksek ateş, rölatif bradikardi, ağırlı hepatosplenomegali saptanabilir. Genellikle göğüs muayenesinde patolojik bulgular saptanamaz. En sık görülen bulgu inspiratuvar rallerdir (4,8,42,60,73). Radyolojik bulgular normalden yaygın pnömoniye kadar değişken olmakla birlikte, çoğunlukla interstiyel pnömoni tarzındadır. Tipik olarak alt loblarda tek veya çok sayıda yuvarlak ince retikülodüler opasite veya düzensiz kenarlı homojen olmayan bir infiltrasyonla karakterizedir. Nadir görülmekle birlikte yuvarlak opasitelerin varlığı Q humması pnömonisinin bir işaretidir. Ancak multipl segmenter infiltrasyonlar ve lobar konsolidasyon da görülebilir. Lineer atelektazi, retiküler imajlar, hiler LAP ve plevral efüzyonda bildirilmiştir (1,21,40,42,55,60,64,72).

Akut Q humması pnömonisi yaklaşık 2-3 hafta sürer (bazen 6 haftaya kadar uzayabilir) ve olguların %80'inde komplikasyon gelişmeden birkaç hafta içinde iyileşmektedir. Nadiren fulminan seyir ile solunum yetmezliği görülebilir. Genellikle akut hastaların %2-4'ünde hastanede yatarak tedaviyi gerektirecek komplikasyonlar gelişir (7,21,41,60). Pulmoner veya kardiyak problemi olan hastalarda akut Q humması pnömonisi ölümlerle sonlanabilir. Mortalite oranının genellikle %1'in altında olmasına rağmen, 207 olguyu içeren bir seride mortalite %2.4 olarak bildirilmiştir (1,4,60).

**Hepatit:** Q humması olgularında hepatit asemptomatik hepatit, hepatomegali ile seyreden hepatit ve nedeni bilinmeyen ateş olgularının karaciğer biyopsisinde karakteristik granülomlar ile seyreden hepatit olmak üzere üç farklı şekilde görülebilir (3,7,21). Akut hastalıkta minimal hepatik fonksiyon bozukluğu

görülür. Q humması hepatiti sıklıkla (olguların %85'i) asemptomatik olup yalnızca hepatik enzim (alkalen fosfataz, ALT ve AST) düzeylerinde iki-üç kat artış ile karakterizedir (2,4,8). Bilirubin düzeyleri genellikle normaldir veya hafif yükselme görülebilir. Asemptomatik hastalarda granüloamatöz hepatit bulguları saptanabilir. Şiddetli olgularda ise karaciğer nekrozu gelişebilir (1,3,8,10). Hepatomegali ile seyreden hepatitte, ateş, halsizlik, iştahsızlık, hepatomegaliye bağlı üst kadranda ağrısı ve bazen de sarılık gözlenmektedir. Nadiren hepatik koma ve ölüme yol açabilen karaciğer hasarı bildirilmiştir. Akut Q humması hepatiti, sarılıkla birlikte seyreden enfeksiyöz hepatite (viral hepatitlere) benzeyen bir klinik tablo ile de kendisini gösterebilir (3,4,8,20). Q humması tanısı konulan nedeni bilinmeyen ateş olgularının karaciğer biyopsilerinde tipik "Fibrin halkalı (doughnut) granülomlar" görülür (1,4,7). Hepatik parenkim içerisinde bakteri görülmemesine rağmen hepatitli olguların karaciğer dokularından etken izole edilebilir. Hepatit tablosunda sıklıkla otoantikolar saptanmaktadır (4,8,20,21,60,73).

**Akut Q hummasında gözlenen coğrafik farklılıklar:** Akut Q hummasında influenza benzeri hastalık Avustralya'da, pnömoni formu Girit, İsviçre, Kuzey Sırbistan'daki salgınlarda en sık tanımlanan formu iken, Fransa ve ABD'de hepatit en sık görülen tablodur (4,10,21,40,51,60). Akut Q hummasının klinik belirtileri açısından aynı ülkedeki iki bölge arasında bile farklılıklar görülebilir. Örneğin Kanada Ontario'da hepatit sık olarak görülürken, Nova Scotia bölgesinde hepatitli olgu tanımlanmamıştır (10). Güney İspanya'da hepatit, İspanya'nın Bask bölgesinde ise pnömoni daha sık görülmektedir (73). Bölgesel farklılıklar için *C. burnetii*'nin virulansındaki farklılık, konağa giriş yolu ve inokülüm dozu gibi faktörler öne sürülmüştür (4,6,7,10). Ancak hayvanlardaki deneysel çalışmalar, coğrafik bölgelerde farklı klinik tabloların görülmesinde suş farklılığının daha önemli olduğu göstermiştir (2,4,7,14,25).

#### b) Kronik Q humması:

Kronik Q humması akut Q hummasının primer bir komplikasyonu olan akut hastaların %5'inden azında gelişen ve yüksek mortalite ile seyreden (%25-65) ağır bir hastalıktır (36,74,75). Kronik enfeksiyon akut enfeksiyondan sonra yavaş olarak gelişebileceği gibi bazı hastalarda akut hastalık öyküsü bulunmamasına bağlı hastalığın ilk dönem formu olarak da açığa çıkabilir. Kronik Q hummasında özellikle kalp en sık etkilenen organdır, bunu karaciğer, kemik dokusu, vasküler ve akciğer izlemektedir (1,4,6, 10,25,36,41) (Şekil 5 ve

Tablo 1).

Kronik Q hummasının en sık görülen formu olan Q humması endokarditi sıklıkla önceden kalp kapak anomalisi ve/veya malignite, böbrek transplantasyonu, HIV enfeksiyonu ve kronik alkolizm sonucu immün sistemi baskılanmış olan hastalarda akut enfeksiyondan 6ay-20yıl sonra gelişmektedir (4,10,36,41,75,76). Endokarditli olgularda en sık aort ve mitral kapaklar tutulmaktadır. Son yıllarda artan cerrahi uygulamalar ile Q humması prostetik kapakları tutan kronik Q humması endokarditli olgu sayısında bir artış gözlenmiştir. Prostetik kapak endokarditli olguların çoğu 40 yaşın üzerindedir ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (1,36,41,74). Tüm endokarditlerin %1.5-3'ünde ve kültür negatif endokardit olgularının ise %30-35'inde etkenin *C.burnetii* olduğu kabul edilmektedir. Fransa Marsilya'daki endokardit olgularının %15'inin kronik Q humması endokarditine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kültür negatif endokardit olgularında mutlaka *C.burnetii* araştırılmalıdır (4,20,41,74-76).

Endokarditli olgular genellikle orta dereceli ateş (%80 olguda), halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomları takiben gelişen kalp yetmezliği veya kapak fonksiyon bozukluğu ile tanımlanmaktadır (36,41,74). Endokardite eşlik eden çomak parmak, purpurik döküntü, hepato-splenomegali, immün kompleks glomerülonefriti ve embolik komplikasyonlar gibi periferik belirtileri sıklıkla saptanabilmektedir. Q humması endokarditinde kardiyak vejetasyonlar gelişmeyebilir veya gelişen vejetasyonlar genellikle çok küçük pürüzsüz nodüller tarzında ve endotelial yüzeyin altına yerleşme eğilimi gösterdikleri için ekokardiyografide olguların ancak %12'sinde saptanabilmektedir (2,4,75,76). Spesifik semptom ve bulguların olmaması sıklıkla tanının geç konulmasına ve mortalitenin yükselmesine neden olmaktadır. Genellikle hastalığın başlangıcı ile tanı konulma zamanı arasındaki ortalama süre 12 aydır (1,36,41,75,76). Tedavi edilmeyen olgularda mortalite oranı %60 iken, son yıllarda tedavi olanaklarındaki gelişmeye bağlı olarak %10'un altına inmiştir. Ancak bir çok klinik çalışmada, uygun tedavi edilmezse veya tedavi erken sonlandırılırsa relaps oranının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (36,75,76).

*C.burnetii*'nin meme bezleri, karaciğer, dalak, lenf nodları, böbrek, kemik iliği ve beyin gibi dokularda uzun süre kalabildiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Kronik Q hummalı hastaların kalp kapakçığı ve karaciğerlerinden *C.burnetii* izolasyonu da bakterinin dokularda uzun süre kalıcı olabileceğini kanıtlamaktadır (1,2,4,9,14,25,76).

### c) Özel Konaklarda Q Humması

**Gebelikte Q humması:** Gebelikte Q hummasının hem akut hem de kronik formu tanımlanmıştır. Gebelikte akut enfeksiyon gelişimi tüm primer enfeksiyonların %0.5'den azında görülmektedir (77,78). *C.burnetii* özellikle plasentayı enfekte ederek bu dokuda çoğalmasını sürdürür ve gelişen plasentit nedeniyle fetus enfekte olabilir. Plasentit ve immün komplekslerin gelişimi plasental yetmezliğe neden olmaktadır. Gebelikteki semptomatik veya asemptomatik primer enfeksiyon abortus, fetus ölümü, erken doğum veya düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (4,10,77-79). Tedavi edilmemiş olguların %81'inde; intrauterin fetus ölümü (%27), erken doğum (%27), intra uterin gelişme geriliği (%27), spontan abortus (%13) ve oligohidroamnios (%10) gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (80).

Gebelikte Q humması tanısı konularak tedavi verilen olguların %43'ünde intra uterin gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlar gözlenmiştir. Gebelik dönemi ile komplikasyonların gelişmesi arasındaki ilişki incelendiğinde; I. trimesterde hastalık geçirildiğinde komplikasyonlar %93 oranında görülürken, II. ve III. trimesterde %30 oranında gözlenmiştir. Konjenital Q humması gelişimine yönelik bir veri olmadığı için temaslı anneden doğan sağlıklı infantların sıkı bir şekilde takip edilmesi önerilmektedir (80).

Gebelikte asemptomatik Q hummasının bazı obstetrik komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir. Kanada'da 4588 gebe kadında yapılan bir çalışmada, seropozitif olguların üç kat daha fazla yenidoğan ölümü gibi komplikasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (78). Hamilelikte hücrel immün yanıtta azalma hastalığın kronikleşmesi için bir predispozan faktördür. Gebelikten sonra kronik enfeksiyon gelişim oranı %5 olarak bildirilmiştir ve takip eden gebeliklerde reaktivasyona bağlı olarak tekrarlayan abortuslara neden olabilmektedir (1,10,77-80).

Gebelikte Q humması ilk defa 1953 yılında tanımlanmış ve bugüne kadar 100'ye yakın olgu bildirilmiştir. Güney Fransa'nın sahil bölgelerinde (Martiques) Q humması 540 gebelikte bir oranında görülmektedir (79). Hindistan' yapılan bir çalışmada; spontan abortus yapan 74 kadının 19 (%25.7)'unda IFA ile antikor saptanmıştır. Serolojik olarak pozitif bulunan 19 olgudan alınan plasenta biyopsisi, genital, fekal, serum ve idrar örnekleri üç farklı PCR yöntemi ile incelenmiş ve 16 (%21.6) olgudan alınan örneklerde *C.burnetii* DNA'sı amplifiye edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları abortus ile sonuçlanan gebeliklerde *C.burnetii*'nin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (81). *C.burnetii*



anne sütü ve aborte plasentadan da izole edilmiştir (11,81,82). Özetle; fetus gebelikte plasental yolla, peripartum dönemde amniyon mai ile ve post-partum dönemde ise anne sütü ile bakteriyel temas riski taşımaktadır (77-82).

**Çocuklarda Q humması:** Çocuklarda Q humması erişkinlere göre daha az tanımlanmaktadır. Etkenin çocuklarda belirgin bir enfeksiyon oluşturmaması veya erişkinlere göre daha hafif belirtilerle seyretmesinin bu durumdan sorumlu olduğu kabul edilmektedir (10,42,64,83). Bakteriyle temas erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da sıklıkla asemptomatik serokonversiyonla sonuçlanmaktadır (2,4). Akut olgularda kendiliğinden sınırlı ateş en sık görülen tablo olmasına karşın ölüme sonlanan olgular bildirilmiştir. Çocuklarda osteomyelit ve endokardit gibi kronik enfeksiyonlar da gelişebilir (1,4,64,83).

Çok değişken ve spesifik olmayan klinik belirtilerle seyreden Q hummasının; bakteriyel pnömoni, klamidyal enfeksiyonlar, lejyoner hastalığı, HBV ve HCV enfeksiyonları, riketsiyal enfeksiyonlar, Lyme, erlişyoz, bakteriyel endokarditler, leptospiroz, tifoid ateş ve tularemi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,4,8,20,42,76).

#### LABORATUVAR TANISI

İnsanlarda klinik tablonun çok değişken olması nedeniyle Q hummasının klinik tanısı zordur. Tanı laboratuvar yöntemleri ile konulmaktadır. *C.burnetii*'nin laboratuvar tanısında klinik örneklerden bakterinin izolasyonu, moleküler veya immün histokimyasal tekniklerle etkenin direkt tanımlanması ve antikollarının gösterilmesi olmak üzere üç farklı tanı yöntemi kullanılmaktadır (3,6,20,22). Ancak Q hummasının laboratuvar tanısı esas olarak serolojik yöntemler ile antikolların saptanmasına dayanmaktadır (20,22).

#### Direkt Tanı Yöntemleri

Kronik olgularda tutulan kalp kapak dokusunda Direkt immunfloresan antikor (DFA) ve elektron mikroskopisi ile *C.burnetii* saptanabilir. DFA taze veya formalinle fiske edilmiş doku örneklerinde de kullanılabilir. Hastalığın hafif ve orta şiddetle seyretmesi ve mortalitesinin düşük olması nedeniyle genellikle akut enfeksiyonda doku örnekleri alınmamaktadır. Bu nedenle endokarditli hastalardan alınan kalp kapakçık dokusu hariç, bu yöntemlerin tanıda kullanılması oldukça sınırlıdır (1,7,20). *C.burnetii*'nin direkt tanımlanması için DFA dışında immunperoksidaz, capture ELISA veya enzimle bağlanmış immunfloresan yöntemi (ELIFA) veya immunofluoresan/immunoelektron mikroskopisi gibi yöntemler de kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler kullanılan monoklonal antikolların ticari olarak bulunmadığı için bu teknikler sadece referans

ve araştırma merkezlerinde uygulanabilmektedir (7,20,22,84).

#### Moleküler Yöntemler

Moleküler teknikler, klinik örnekler ve hücre kültüründen *C.burnetii*'nin DNA'sının gösterilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PCR yönteminin tedavi edilmiş kronik Q humması vakalarının takibinde ve dondurulmuş örneklerin retrospektif tanısında, standart kültür tekniklerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (20,22,85,86). Günümüzde PCR primer dizileri; 16S ve 23S rRNA, plazmid bazlı sekanslar, superokside dismutaz ve glutatyon kodlayan genleri amplifiye etmek üzere dizayn edilmektedir. Son yıllarda IS 1111a (tekrarlayan transpozon benzeri elementleri kodlayan) genin hedef alan trans-PCR ve RT-nested PCR yöntemleri geliştirilmiştir (50,81,87). Moleküler yöntemler ile hem akut hem de kronik enfeksiyona ait serum örneklerinde çalışılmış ve özellikle erken seronegatif olgularda duyarlılığı yüksek olarak bulunmuştur. Hastalık geliştikten dört hafta sonra PCR yönteminin duyarlılığı azaldığı için Q humması şüphesinde serolojisi negatif olgularda kullanılması önerilmektedir (81,85,86). Geç konvelesan dönemde PCR pozitifliği mutlaka klinik ve konvansiyonel tanı yöntemleriyle birlikte değerlendirilmelidir (2,6,7,20,85,86).

Son yıllarda kullanılan IS 1111a gen bölgesini amplifiye eden trans-PCR yönteminin, klinik örneklerde seroloji ve kültüre göre oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllük, seçilen hedef bölgenin en az 19 kopyaya sahip olmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Duyarlılık (saptama sınırı) klasik PCR yöntemine göre 100 kat daha düşüktür. Trans-PCR yöntemi ile yapılan deneysel çalışmalarda 0.007 ng/µl *C.burnetii* DNA'sını ve süt örneklerindeki tek bir hücreyi bile saptayabilmektedir (50,81). Real-Time-PCR yöntemi serum dışında kemik iliğinde uygulanmasıyla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (20,86).

#### Kültür

*C. burnetii*'nin enfektif dozunun düşük olması ve aerosol yolla bulaşması nedeniyle çok sayıda laboratuvar kaynaklı Q humması olguları bildirildiği için şüpheli klinik materyal, izolasyon ve kültür işlemleri (hayvan veya hücre kültürü) deneyimli personel tarafından biyogüvenlik 3 düzeyindeki (BGD-3) araştırma laboratuvarlarında uygulanmalıdır. Serolojik inceleme ve boyama işlemlerinin BGD-2 koşullarda yapılması önerilmektedir (6,9,20,22).

Bakterinin izolasyonu için klinik örnekler deney hayvanlarına (tercihen kobay) ya da embriyonlu yumurtaya inoküle edilebilir (1,2,3,7,9,20). Günümüzde hücre kültürü, deney hayvanlarına inokülasyonun



yerini almıştır. Kan, BOS, kalp kapakları, karaciğer biyopsi ve gebelik ürünleri gibi materyaller hücre kültürlerine inoküle edilebilir (1,9,20,22). Virüs kültürü için kullanılan ticari sistem "Shell vial tekniği" uygulanarak kan, kemik iliği, deri biyopsisi, kemik, arteriyal protez ve kalp kapakçık doku örneklerinden *C. burnetii* izole edilmiştir. İnsan embriyonik akciğer fibroblastlarının yer aldığı shell vial tekniği ile tedavi almamış akut olguların %17'inde, kronik Q humması olgularının ise %53'ünde kan örneklerinden bakteri izole edilmiştir. Shell vial tekniğinin, antibiyotik duyarlılık ve suş identifikasyon çalışmaları için de uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir (20,88). *C. burnetii*'nin antibiyotik duyarlılık testleri hücre kültürü, deney hayvanları ve embriyonlu yumurtada yapılabilir (1).

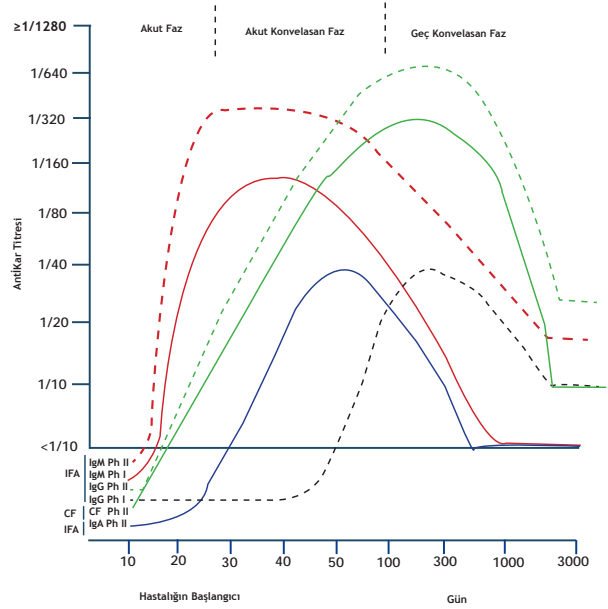
Antibiyotik duyarlılığı için kantitatif RT-PCR kullanılan bir çalışmada, elde edilen verilerin diğer geleneksel yöntemlerle uyumluluk gösterdiği ve yeni antibiyotiklerle çalışma için daha uygun olduğu bildirilmiştir (87).

### Seroloji

*C. burnetii*'nin yüksek enfeksiyözitesi ve izolasyon tekniklerinin pahalı, zaman alıcı ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik tanıyı doğrulamak için referans merkezler de dahil pek çok laboratuvar tarafından serolojik testler tercih edilmektedir (4,89). Mikroaglutinasyon (MA), kompleman birleşme (KBT), indirekt immunofloresan (IFA) ve ELISA, radioimmunoassay (RIA), dot immunoblot, western immunoblot ve indirekt hemoliz test gibi serolojik yöntemlerle *C. burnetii*'ye karşı oluşan özgül antikorların saptanabilmektedir. Günümüzde Q hummasının serolojik tanısında ELISA, IFA ve KBT en sık kullanılan yöntemlerdir (1,4,6,20,22).

Faz II IgM antikorları hastalığın başlangıcından 7-15 sonra açığa çıkar, 4-8 haftada en üst düzeye ulaşır ve sonra düşmeye başlar. Faz II IgG antikorları ise daha geç ortaya çıkar ve yıllarca hatta ömür boyu pozitif kalabilir. Antikorlar semptomların açığa çıkmasını takiben üçüncü haftada %90 oranında saptanabilmektedir. *C. burnetii* faz varyasyonları hastalığın evresinin ayırt edilmesinde oldukça yararlıdır. Akut Q hummasında faz II antijenlerine karşı oluşan antikor titresi faz I'e karşı olduğundan daha yüksek iken, kronik Q humması faz I antijenlere karşı gelişen antikorların baskın olmasıyla karakterizedir (4,8,21,22,89-91). Antikor düzeyleri semptomların görülmeye başlamasından 2-3 hafta sonrasına kadar saptanamadığı için serolojik tanı hastalık komplikasyonların önlenmesi için yeterli süreyi sağlayamamaktadır (Şekil 6) (4,6,20,86,89).

IFA kolayca uygulanabilen, hızlı, test için çok az miktarda antijene gereksinim gösteren ve her iki faza karşı gelişen IgM, IgG ve IgA sınıfı antikorları saptanabilir.



Şekil 6. Akut Q hummasında faz I ve faz II antijenlere karşı gelişen antikor yanıtının IFA ve KBT ile saptanma zamanları.

arak hastalığın evresinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. IFA günümüzde Q hummasının serolojik tanısında referans yöntem olarak kabul edilmektedir (1,4,20,22,86). IFA ile 2-4 hafta (en az 10-20 gün) ara ile alınan çift serum örneğinde negatiften pozitifliğe değişen serokonversiyon veya Faz II antikor titresinin dört kat artışı akut Q humması tanısını koydurmaktadır. Serokonversiyonun gösterilmesi zaman alıcı olduğu için tanıda gecikmeye neden olduğu gibi, genellikle hastalardan tek bir serum örneği alınabilmektedir. Bu durumda tek serum örneğinde IgM antikor varlığı veya yüksek titredeki faz II Ig G titresi ( $\geq 1:256$ ) ile akut Q humması tanısı konulmaktadır (1,20,22,86,89,90). Ancak IgM persistansı nedeniyle sadece IgM pozitifliğine dayanarak akut Q humması tanısı konulmamalıdır (4,6,20,22,91,92). Q humması tanısında IFA test sonuçlarının yorumu Tablo 2'de sunulmuştur.

KBT ile faz I ve faz II *C. burnetii* antijenlerine karşı gelişen antikorlar saptanabilir (Şekil 5) (22,89,91,92). Q humması tanısını KBT ile antikor titrelerindeki 4 katlık artış veya tek örnekte KBT titresinin  $\geq 1:40$  ise akut Q humması tanısı desteklenmektedir (7,8). Kronik enfeksiyonda faz I titreleri faz II antikor titrelerine eşit veya daha yüksektir. KBT  $\geq 1:200$  titreler kronik Q humması tanısını doğrulamaktadır (5,6,89,91,92). KBT'nin zaman alıcı olması, serokonversiyonun IFA'dan bir hafta daha geç saptanması ve kronik Q humması olgularında bazen prezon fenomeni nedeni ile yanlış



Tablo 2. Q humması tanısında IFA testinin tanısal titreleri (1,4,8,20,22,89).

Evre	Faz I Antikorlar			Faz II Antikorlar		
	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
Akut	Pozitif ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	Pozitif ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	Pozitif veya negatif ancak faz II antikorlardan daha düşük titrede	>1:200*	>1:50*	Pozitif veya negatif
Kronik	>1:800	Pozitif veya negatif	>1:100†	Pozitif ancak faz I antikorlar ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif veya negatif fakat genellikle faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede	Pozitif ancak faz I antikor ile aynı veya daha düşük titrede

\*Akut Q humması tanısında akut ve konvelesan dönemde alınan örneklerde negatiften pozitive değişen serokonversiyon veya 4 kat titre artışı tanısaldır.

† Kronik Q humması tanısında IgA titresinin tanısal değeri tartışmalıdır.

negatif sonuçlar elde edilmesi gibi dezavantajları vardır (89,91,92). IFA ile karşılaştırıldığında KBT'inin duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (20,86,91,92). IFA ve KBT sık kullanılmakla birlikte her iki tekniğin de deneyimli personele dayalı olması, IFA'da değerlendirmenin subjektif olması, laboratuvarlar arası standardizasyonunun sağlanamaması, geniş çaplı seroprevalans araştırmaları için uygun olmamaları ve otomatize edilememeleri gibi dezavantajları vardır (1,5,6,8,20,22,89).

ELISA'nın, IFA ve KB testine göre daha duyarlı olduğu bildirilmesine rağmen özgüllüğünün düşük olması ve az sayıda örnekle çalışmanın daha fazla zaman alması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (1,4,20,91,92). Ancak yüksek duyarlılığı, otomatize edilebilme potansiyeli ve seroepidemiolojik çalışmalarda çok sayıda örneğe kolaylıkla uygulanabilmesi yönünden avantajlı bir yöntemdir (1,8,22,89-93). Ayrıca biyoterörizm gibi beklenmedik durumlarda IFA yöntemiyle geniş kitlelerin taranmasındaki zorluk ve IFA ile KB testinde sonuçların yorumlanmasında problem yaratan hemolitik ve antikomplementer aktiviteden etkilenmemesi gibi özellikleri nedeniyle ELISA en iyi seçenektir (7,8,91,92). Son yıllarda ELISA'nın ticari olarak üretilmesi Q humması tanısında standardizasyonunu sağlamıştır (92,93). Serolojik testlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ELISA ve IFA teknikleri arasında gözlenen yüksek uyumluk ELISA'nın IFA tekniğine alternatif olabileceğini göstermektedir. ELISA testinin duyarlılığı IFA kadar yüksek olarak bulunmasına rağmen özellikle IgM için özgüllüğü daha düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle ELISA IgM ile pozitif bulunan örneklerin IFA ile doğrulanması önerilmekte-

dir (20,22,89-92).

Basit ve duyarlılığı yüksek olan mikroaglutinasyon testi (MAT) ile *C.burnetii*'ye karşı oluşan antikorlar (faz I ve faz II) erken dönemde saptanabilir (94). Aglutinasyon testlerinin hem insanlarda hem de hayvanlarda kolayca uygulanabilmesi en önemli avantajıdır. MAT, duyarlılığı ve özgüllüğü KBT'ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Aglutininler, %50 olguda ilk haftada, %92 olguda 2. haftada ve olguların tamamında 4. haftada saptanabilmektedir. Aglutinasyon testlerin bu avantajlarına rağmen testte fazla miktarda antijen kullanılması en önemli dezavantajıdır (1,5,6,7,20,87,89).

Serolojik tanıda *C.burnetii*'nin asidik fagolizozom içerisinde immün yanıtta saklanması sonucu yanlış negatiflik sonuçlar alınabilir. Ayrıca *C.burnetii* *Legionella* ve *Bartonella spp.* ile çapraz reaksiyon verebilir. Bu durumda faz I ve faz II antikorların varlığı ile ayırıcı tanı yapılabilir (1,20,22,95).

#### TEDAVİ ve PROGNOZ

Akut Q humması genellikle tedavi edilmeden iyileşmesine rağmen, komplikasyon ve kronik enfeksiyon gelişimini önlemek için tedavi uygulanmalıdır. Klinik tabloya göre antibakteriyel ilaç seçimi ve tedavi süresi değişim göstermektedir. Antibiyotik tedavisi akut Q hummasının özellikle ilk üç gününde başlanırsa etkilidir. Bu nedenle akut olgularda serolojik tanı beklenmeden tedaviye başlanması önerilmektedir (96,97). Akut Q humması tetrasiklin (tercihan doksisisiklin) veya kinolonlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (1,5,7,97). Antibiyotik tedavisi hastalığın şiddetini ve süresini %50 oranında azaltmaktadır (7,42,96). Klo-

ramfenikol, kinolonlar (siprofloksasin ve pefloksasin), kotrimaksazol, rifampin ve makrolidlerin de Q humması tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle menengoensefalit olgularında kan-beyin bariyerini aşan kinolonlar tercih edilmelidir. Akut Q hummasında tedavi süresinin 14-21 gün olması önerilmektedir (1,2,4,6-8,96,97).

Kronik Q humması endokarditinde uzun süreli kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Ancak kombinasyon tedavisinde kullanılacak ajanlar, tedavi süresi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılacak kriterler ve takip süreleri henüz netlik kazanmamıştır. Kronik olgularda doksisisiklin ile birlikte kinolon, kotrimaksazol veya rifampisin kombinasyonlarının en az üç yıl veya antikor titrelerinin sınır değere düşene kadar uygulanması önerilmektedir (36,41,75,96,97). Fagolizozomlardaki asitik ortam tetrasiklin ve bazı antibiyotiklerin bakterisidal aktivitesini azaltmaktadır. Antimalaryal bir ilaç olan klo-rokinin kullanılarak hücre içi pH'nın 4.8'den 5.7'ye yükselmesiyle doksisisiklinin antibakteriyel etkisi artırılmaktadır (20,28,96,97). Endokarditte; doksisisiklin ve hidroksiklorokin 1.5-3 yıl süreyle kullanılması önerilmektedir (36,41,74-76,97). Tedavinin faz I IgA ve IgG antikor titrelerinin <1:200 veya IgG <1:800 ve IgA<1:50 düzeylerine düşene kadar uygulanması önerilmiştir (1,4,7,97). Hidroksiklorokin tedavisinde hastalar retinal toksite açısından takip edilmelidir (4,8,97). Kronik endokarditte antibiyotik tedavisi yanında kapak replasmanı sıklıkla gereklidir ancak hemodinamik yetmezlik durumu gelişene kadar yapılmamalıdır. Cerrahi uygulamayı takiben, potansiyel enfeksiyon riskini en aza indirmek için bir süre daha tedaviye devam edilmelidir (1,74,75,97).

Gebelik esnasında geçirilen Q hummasında tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Kullanılacak antibiyotiklerin fetus üzerine yan etkileri ve etkinliği (bakteriyostatik veya bakterisidal) gibi faktörler göz önüne alındığında; ko-trimaksazol en uygun ve etkili ajan olarak kabul edilmektedir. Gebelik esnasında geçirilen Q hummasında doğuma kadar ko-trimaksazol tedavisi uygulamasının abortus ve neonatal ölüm gibi komplikasyonların sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. Tedavinin hastalığın kronikleşmesini azaltmasına rağmen, tümüyle engelleyemediği bildirilmiştir (80,97). Tedavi uygulanan olguların hiçbirinde kronik endokardit ve yenidoğanlarda hiperbilirubine-mi saptanmamıştır (80). Tedaviden sonraki gebeliklerde relaps gelişiminin saptanması amacıyla en az iki yıl süreli serolojik takip gereklidir (1,77-80). Gebelikte geçirilen ve kronikleşen olgularda; doğumdan sonra bir yıl süreyle hidroksiklorokin ve doksisisiklin kullanımının *C.burnetii*'yi elimine ettiği ve sonraki hamilelik dönemleri için koruyucu olduğu gösteril-

miştir (1,77,97).

#### KORUNMA ve KONTROL

Hastalık insanlara sıklıkla kontamine hayvan ürünleriyle temas veya kontamine partiküllerin aerosolizasyonu ile bulaştığı için korunma ve kontrol işlemleri hastalık kaynaklarının önlenmesine odaklanmaktadır.

Q humması için korunma önlemleri;

- Hayvan ithalatında işlenmemiş materyal ve evcil hayvanların ülke içerisindeki hareketliliğinin kontrolünü,

- Enfekte sürülerde doğumun özel alanda yaptırılması ve kişisel koruyucu ekipman (KKE-eldiven, gözlük ve maske) kullanılmasını,

- Doğum yaptırılan alanların mümkünse yıkanması ve doğumda kullanılan otoklavlanamayacak tüm malzemelerin ve KKE uygun dezenfeksiyonu (örn. % 5 kuaternal amonyum bileşiği, 30 dakika temas süresi),

- Hayvanların bulunduğu alanlara günlük kimyasal dezenfeksiyon işleminin uygulanması veya bu işlem mümkün değilse alanın temizlenmesi ve yavrulama dönemi sonunda dezenfeksiyon işleminin uygulanması,

- Gebelik ürünlerinin atık kontrolünün uygun yapılmasını,

- Araştırma merkezleri ve veteriner fakültelerinde seronegatif koyunların kullanılmasını,

- Pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin tüketiminin önlenmesi,

- Risk gruplarına yönelik aşlamayı içermektedir (1-8,14).

Seroloji ve PCR ile pozitif olarak saptanan hayvanlar veya bakteriyi aktif olarak dış ortama atan enfekte hayvanlar itlaf edilebilir. Evcil hayvanlarda kene kaynaklı bulaşı önlemek için repellet ajanlar kullanılmalıdır (2,4,6,14).

Enfekte olmayan sürülerdeki hayvanlarının aşılama enfeksiyonunun önlenmesindeki en gerçekçi yol aşılama; ancak aşının etkinliği ve bakterinin eliminasyonunda maliyet-yarar analizine yönelik çok az veri vardır. Evcil hayvanların aşılama Slovakiya'da korpüsküler faz I aşısı ile Fransa'da faz II aşısı kullanılmıştır (2,3,6,14,25). 1970'li yıllarda Slovakiya'da yürütülen geniş çaplı aşı kampanyasına ek olarak serolojik olarak sürülerin taranması ve seropozitif hayvanların sürülerden ayrılmasıyla 1980'li yıllarda evcil hayvanlardaki *C.burnetii* prevalansı ve insan olgularında belirgin bir azalma görülmüştür (3,6,25).

Q humması aşları ölü, saflaştırılmış LPS-protein kompleks antijenleri içeren *C. burnetii* faz I tüm hücre yapılarını içermektedir (1,3,6,25). Bugüne kadar insanlara uygulanmak üzere canlı-atenüe M-44 ve 1/m-44 aşısı, formalinde inaktive edilmiş tam hücre



*C. burnetii* faz I aşısı (O-Vax; Commonwealth Serum Laboratories), kloroform-metanolda işlem görmüş *C. burnetii* faz I subünitini içeren aşı (CMR) ve faz I hücrelerinin triklor asetik ile muamelesiyle elde edilmiş çözünebilir subünit aşısı (kemovaccine) olmak üzere dört tip Q humması aşısı geliştirilmiştir (3,6,8,25,98). Kullanılan ölü ve atenüe aşılarla bağlı gelişen allerjik reaksiyonların fazlalığı nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır. Aşının Q hummasının endemik olduğu bölgelerde mesleki olarak yüksek risk taşıyanlara veya biyoterörizm tehdidi altında olan topluma veya askeri gruplara uygulanması önerilmektedir (7,8,25). Son yıllarda kentlerde yaşayan ve yalnızca kedi, köpek, tavşan gibi evcil hayvanlar ile temas eden bireylerde de Q hummasının tanımlanması, aşının mesleki riski olmayanlara da uygulanmasını gündeme getirmiştir. Ayrıca kronik enfeksiyon gelişme riski yüksek olan kalp kapak hastalığı, vasküler anevrizma veya protezli ve immün yetmezliği olan hastalara da aşı uygulanabilmektedir (1,6,25).

Ticari insan Q humması aşısı (Q-Vax) Avustralya'da 1989 yılından itibaren risk gruplarına uygulanmaktadır. Mezbaha çalışanlarında tek doz aşı uygulamasından sonra 3. ayda %80 olan immün yanıtın (esas olarak faz I IgM) 20.ayda %60'a düşmesine karşın (esas olarak faz I IgG), doğal yola gelişen Q hummasına beş yıl süreyle koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (7,25,98). Özellikle daha önceden enfekte bireylere aşı uygulanması lokal eritem, indurasyon, granülom, steril abse gelişimi, nekroz ve sistemik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle aşılama öncesi hem humoral hem de hücrel immün yanıt değerlendirilmelidir. Bu amaçla aşı öncesi serolojik inceleme ve 0.02 mg aşı ile deri testinin yapılması önerilmektedir

(1,4,98).

Biyolojik saldırıdan önce veya biyolojik saldırıdan sonra maruz kalan topluma aşı uygulanması önerilmektedir. İnokülüm dozunun az ve inkübasyon süresinin 13 günden daha uzun olarak hesaplanması durumunda aşı uygulanabilir. Biyolojik saldırı sonucunda temaslılara ve akut Q humması için risk grubunda yer alanlara temasdan sonraki 8-12. günlerde başlanmak üzere 5-7 gün süreyle doksisisiklinle kemoproflaksi önerilmektedir. İnkübasyon süresi içinde tetrasiklin kullanımı semptomların açığa çıkmasını geciktirmekte ancak hastalık gelişimini önleyememektedir (7,8).

#### **Hastane epidemiyolojisi ve enfeksiyon kontrolü**

İnsandan insana bulaşma nadiren görüldüğü için standart koruyucu önlemlerin alınması yeterlidir. Enfekte bireylerle temas sonrası kemoproflaksi gerekli değildir. *C. burnetii*'yi içermeye riski olan örneklerle çalışan personel koruyucu kıyafet, eldiven ve maske kullanılmalıdır. Potansiyel enfeksiyöz materyalin döküldüğünde yüzeylerin arındırılmasında en az 30 dakika süreyle temas etmek şartıyla kuaternal amonyum bileşikleri (%5) veya Microchem plus gibi türevleri, hidrojen peroksit (%5) veya etil alkol (%70) kullanılabilir. Arındırma işleminde % 0.5 hipoklorit solüsyonu kullanılabilir ancak etkinliği düşüktür (3,7,8,29). Formalin bazlı solüsyonlar ise %100 etkili değildir. Laboratuvar ve biyogüvenlik kabini gibi kontamine kapalı çalışma alanlarının arındırılmasında nemli formaldehit buhar uygulaması etkilidir. Biyolojik atıklar otoklavlanarak arındırılmalı ve kontamine aletler ile cihazlar uygun dezenfektanlarla veya 10 dakika kaynatma ile dekontamine edilmelidir (3,7,8).