TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ERZURUM, KARS VE ARDAHAN İLLERİNDEKİ SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ ÜRETİCİLERİNDE Q HUMMASI SEROPREVALANSI

Arş. Gör. Dr. Mehtap Hülya ASLAN

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Ahmet AYYILDIZ

Uzmanlık Tezi

Erzurum – 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	**III**
ÖZET	**IV**
SUMMARY	**V**
1. GİRİŞ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. ETKEN	**3**
2.1.1.Yapısal özellikler	3
2.1.2.Direnç özellikleri	3
2.1.3.Üreme özellikleri	4
2.1.4.Antijenik özellikleri	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	**5**
2.3. PATOGENEZ VE PATOLOJİ	**6**
2.4. KLİNİK	**7**
2.4.1. AKUT Q HUMMASI	**8**
2.4.1.1.Kendini sınırlayan ateşli hastalık	8
2.4.1.2. Pnömoni	8
2.4.1.3.Hepatit	8
2.4.1.4.Miyokardit	9
2.4.1.5. Perikardit	9
2.4.1.6. Deri döküntüsü	9
2.4.1.7. Meningoensefalit	9
2.4.1.8. Nadiren görülen klinik bulgular	9
2.4.2. KRONİK Q HUMMASI	**10**
2.4.2.1. Endokardit	10
2.4.2.2. Damar enfeksiyonu	10
2.4.2.3. Kemik ve eklem enfeksiyonu	10
2.4.2.4. Kronik Hepatit	11
2.4.2.5. Gebelikte Q humması	11

2.5. TANI 12

2.6. TEDAVİ 13

2.7.KORUNMA VE KONTROL 13

3.GEREÇ VE YÖNTEM 15

3.1. Gereçler 15

3.2. Olguların seçimi ve kan örneklerinin toplanması 16

3.3. Serum örneklerinin incelenmesi 16

3.3.1. Ön hazırlık 16

3.3.2. Preparatların hazırlanması 16

3.3.3. Floresan mikroskopta değerlendirme 16

4. BULGULAR 18

5. TARTIŞMA 22

6. KAYNAKLAR 31

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tezimin her aşamasında değerli bilgileri ve yardımlarıyla bana destek olan Sayın hocam Prof. Dr.Ahmet AYYILDIZ'a, yetişmemde emeği geçen Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım, Prof.Dr.Selahattin ÇELEBİ,Prof.Dr.Osman AKTAŞ, Doç.Dr.Esin AKTAŞ, Doç.Dr.HalilYAZGI, Doç.Dr.Ülkü ALTOPARLAK, Yrd.Doç.Dr.Ahmet ÖZBEK, Yrd.Doç.Dr.Hakan USLU'ya, asistanlık eğitiminde bana yardımcı olan, Uzm.Dr.Hamidullah UYANIK, Uzm.Biyolog Tevfik AKMAN, Uzm.Biyolog Kadir BİLEN, tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, ayrıca hayatımın her anında olduğu gibi asistanlığım boyunca da benden desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime küçük kızım Zeynep'e ve eşime çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

Bu çalışma Erzurum, Kars ve Ardahan illerinde süt ve süt üretimi ile uğraşan kişilerde Q humması seroprevalansını belirlemek amacı ile yapıldı. 18 yaşından büyük toplam 153 kişiden toplanan serum örneklerinde *C. burnetii'ye* karşı oluşan IgM ve IgG antikorları indirek floresan antikor yöntemi ile araştırıldı. Deneylerde Focus Diagnostics Firmasından sağlanan, Q Fever IFA IgG ve IgM test kitleri kullanıldı. İncelenen 153 serumun 110'unda (%71,9) IgG, 24'ünde (%15.7) IgM antikorları saptandı, 19 örnekte de (%12.4) sonuç negatif bulundu. Total seropozitiflik oranı Erzurum'dan toplanan örneklerde %87.8, Kars'tan toplanan örneklerde %92, Ardahan'dan toplanan örneklerde de %76.2 idi. *C. burnetii* IgG pozitifliği erkeklerde %80.4, kadınlarda %57.1; *C. burnetii* IgM pozitifliği erkeklerde %8.2, kadınlarda %28.6; total seropozitiflik ise erkeklerde %88.7, kadınlarda %85.7 idi. *C. burnetii* IgG ve IgM pozitifliği yönünden erkekler ve kadınlar arasında gözlenen fark istatistiksel açıdan önemli iken total seropozitiflik yönünden önemsiz bulundu. Total seropozitiflik oranı 18-29 yaş grubunda %85.3, 30-49 yaş grubunda %86.9, 50-69 yaş grubunda %88.7, 70 yaş üstündekilerde %100 idi. *C. burnetii* IgG pozitifliği ise belirtilen yaş gruplarında sıra ile %61.8, %76.8, %70.5 ve %83.3 şeklinde elde edildi. İstatistiksel değerlendirmede yaş grupları ile seropozitiflik arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak Erzurum Kars Ardahan bölgesinde elde edilen *C. burnetii* pozitiflik oranları ülkemizin diğer bölgelerinde ve yurt dışında yapılan çalışma sonuçlarına göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu nedenle hayvancılıkla uğraşanların ve halkın bu hastalık hakkında bilgilendirilmesi; ayrıca nedeni bilinmeyen ateş diye tanımlanan olguların bundan böyle Q humması yönünden de incelenmesi uygun olacaktır.

SUMMARY

This study was done in order to determine the prevalence of Q fever disease among the people occupying with milk and dairy production in Erzurum, Kars and Ardahan provinces. IgG and IgM antibodies against *C. burnetii* were investigated by Indirect Florescent Antibody (IFA) test in the sera samples obtained from 153 persons over 18 years of age. In the assays Q Fever IFA IgG and IgM kits (Focus Dagnostic Corp.) were used.

In 110 (71.9%) and 24 (15.7%) of the 153 sera tested, IgG and IgM antibodies were detected respectively, while it was negative in 19 (12.4%). Total seropositivity rates (IgG and IgM antibodies together) were as 87.8%, 92% and 76.2% in the samples of Erzurum, Kars and Ardahan respectively.

C. burnetii IgG was found in 80.4% of males and 57.1% of females, *C. burnetii* IgM was found in 8.2% of males and 28.6% of females. As for the total seropositivity rates, it was 88.7% in males and 85.7% in females. The differences between IgG and IgM positivities by gender were statistically significant, whereas it was not for the total seropositivity.

Total seropositivity rates by age groups were as follows: In the 18-29 age group 85.3%, in 30-49 age group 86.9%, in 50-69 age group 88.7%, in the ages over 70, 100%. As for the *C. burnetii* IgG positivity rates were 61.8%, 76.8%, 70.5% and 83.3% in the age groups mentioned above respectively. There were no correlation between the IgG positivity and age groups.

In conclusion, seroprevalence of Q fever in Erzurum, Kars and Ardahan provinces were quite higher than that of in other parts of Turkey, and in other countries. In this case it is important to develop the education of public and farmers about the disease, also the cases which are defined as fever of unknown origin would be necessary hereafter to eveluate with respect to the Q fever.

1.GİRİŞ

Q humması riketsiyalardan *Coxiella burnetii'nin* sebep olduğu akut ve kronik seyirli olabilen çeşitli klinik tablolardan sorumlu sistemik bir hastalıktır. Akut olarak en sık pnömoni ve kendi kendini sınırlayan ateş; kronik olarak ta endokardit, hepatit, osteomyelit ve nörolojik bozukluklarla karakterli hastalıklar oluşturabilir[1]. Q humması ilk defa 1933'de *Derrick* tarafından Avusturalya'da Brisbane şehrinde, mezbaha çalışanları arasında, çıkan akut ateşli salgın hastalık sırasında tanımlanmıştır. Bu klinik tablonun önceleri ne olduğu anlaşılamadığından hastalığa Query (=soru, bilinmeyen mesele) kelimesinden Q humması ismi verilmiştir[2]. Daha sonra *Burnet* ve *Freeman* 1937'de etkeni farelere adapte etmeyi başarmışlar, fare dalağından mikroorganizmayı izole etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri Montana eyaletinde 1938 yılında, *Davis* ve *Cox* aynı etkeni *Dermacentor andersoni* kenelerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir. 1939'de *Derrick* hastalık etkenini, enfekte insanların kan ve idrarından izole edip, enfeksiyonun riketsiyalar tarafından meydana getirildiğini açıklamış ve ilk olarak bu mikroorganizmaya *Rickettsia burnetii* ismi verilmiştir. Aynı yıl *Cox* tarafından mikroorganizmaya, diğer riketsiyalardan farklı olarak Berkefeld süzgeçlerinden geçebildiği için *Ricketsia diaporica* adı verilmiştir [3]. Bu iki isim altında bildirilen etkenin aynı mikroorganizma olduğu saptanınca, *Cox* ve *Burnet*'in adına itafen, etken *Coxiella burnetii* (C. *burnetii*) olarak adlandırılmıştır [4]. Başlangıçta Q hummasının Avustralya ve Amerika Birleşik Devletlerine mahsus bir hastalık olduğu zannedilmekteydi. Ancak, ikinci dünya savaşında Akdeniz havzasında bulunan askeri birliklerde çıkan epidemiler ve özellikle 1943–1944 kışında İtalya, Bulgaristan ve Yunanistan'da görülen ve "Balkan gribi" ismini alan atipik pnömoni salgınlarının Q humması olduğunun anlaşılması bu hastalığın Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri ile sınırlı olmadığını göstermiş ve bu konuda bir çok araştırmanın yapılmasına yol açmıştır[5].

Nitekim Avrupa'nın Akdeniz havzasında yer alan ülkelerde yapılan çeşitli seroepidemiyolojik çalışmalarda *C. burnetii* Faz II antijenine karşı IgG seropozitifliği %15 ile %48,5 arasında bulunmuştur [3].

Bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Karakartal G.[5] 1975 yılında Ege bölgesinin çeşitli yerlerinden gelen serumlarda %4.5, Özyer ve arkadaşları [6] 1990 yılında, Çukurova bölgesinde yaşayan sağlıklı kişilerde %14.6, Kalkan ve arkadaşları [7] 1999 yılında Elazığ yöresindeki sağlıklı kişilerde %9.2 Sertpolat [1] 2005 yılında İzmir ve çevresinde sağlıklı kan donörlerinde %39.3. Büke ve arkadaşları[8] 2005 yılında Ovacık beldesinde %25, Eyigör ve arkadaşları[9] 2006 da Aydın'da risk gruplarında %39 oranında C. *bumetii* Faz II antijenine karşı IgG seropozitifliği saptamışlardır.

Yukarıdaki bilgilerden anlaşıldığı üzere 1970'li yıllardan bu yana ülkemizin değişik bölgelerinde yaşayan bireylerde küçümsenmeyecek düzeyde *C. bumetii* seropozitifliği saptanmıştır. Kuzey Doğu Anadolu bölgesinde (Erzurum, Kars, Ardahan) yaşayan ve geçimini hayvancılıkla süt ve süt ürünleri ile sağlayan insanlarda Q humması seroprevalansıyla ilgili bir çalışma bulunmadığından sunulan bu çalışmada Erzurum Kars Ardahan bölgesindeki süt ve süt ürünleri ile temaslılarda C. *bumetii* seroprevalansının 2007 yılındaki durumunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETKEN

2.1.1. Yapısal özellikler: *Coxiella burnetii* diğer Riketsiya türlerinden daha küçük olup ortalama 0.2-0.4X0.4-1.0 μm boyutlarında sporsuz kapsülsüz ve hareketsiz bir mikroorganizmadır. Boyanma özellikleri Rickettsialara benzer. Giemsa boyası ile mor, Machiavello boyası ile kırmızı ve Castaneda boyası ile mavi renge boyanır. Elektron mikroskopla yapılan incelemelerde büyük ve küçük hücre varyantları olmak üzere iki farklı hücre tipi bulunmuştur. Her iki hücre tipi de enfeksiyöz olup, bölünerek çoğalır[10]. 1948'de Philip Riketsiya familyası arasında Q humması etkeni olan *Rickettsia burnetii*'nin özel biyolojik karakterleri nedeni ile özel bir yere sahip olduğunu, riketsiya sınıfından çıkarılarak *Coxiella* ismi ile ayrı bir genus oluşturulması teklifinde bulunmuştur. Bu özellikler şunlardır[4].

1. *Coxiella burnetii,* diğer riketsiyaların geçemediği 0-2 μm çapındaki süzgeçlerden süzülebilir.
2. Yaptığı enfeksiyon esnasında *Proteus X* suşlarına karşı aglütinin oluşmaz, yani Weil - Felix reaksiyonu olumsuzdur.
3. Lekeli humma riketsiyaları gibi deney hayvanlarında toksik etki yapmaz.
4. Yaşamını sürdürebilmek İçin kesin olarak bir artropod vektöre gereksinmesi yoktur.
5. Kimyasal ve fiziksel etkenlere çok dirençlidir.

2.1.2. Direnç özellikleri: *Coxiella burnetii,* diğer mikroorganizmalardan ısıya daha dayanıklıdır. 63°C'de 30 dakika süre ile yapılan pastörizasyondan etkilenmez. Süt, krema, yağ ve peynirde birkaç hafta kadar canlı kalabilir. Kurumuş kene dışkısında 18 ay, kurumuş kobay kanında altı ay ve aynı hayvanın kurumuş idrarında 1.5 ay canlı kalabilmektedir. Aynı şekilde yünler üzerinde oda derecesinde 7-9 ay, kum ve çamurda 8-9 ay, çeşme sularında 30-36 ay, enfekte taze etlerde bir ay, buzdolabı ısısında (+4°C) bir yıl, 20°C'de iki yıl, %0.2 formalin, %0.4 fenol içinde günlerce canlı kalabilir. Liyofilize yumurta sarısı veya doku süspansiyonlarında uzun yıllar canlı kalabilir. Formaldehit (%2), %1 lizol ve %5 hidrojen peroksit ile birkaç saniye içinde inaktive olur. Ultraviyoleye ise oldukça duyarlıdır [4,11].

2.1.3. Üreme özellikleri: *Coxiella burnetii* konak hücrelerin sitoplazmasında yaşar. Yapay besiyerlerinde veya hücresiz ortamlarda üreyemez.

Laboratuvarda, kobaylara periton içine inoküle edilerek ya da *in vitro* hücre kültürlerinde (civciv embriyosundan hazırlanan hücre kültürlerinde, fare fibroblast, yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinde, tümör hücresi kültürlerinde (Hep-2)) üretilebilir. Mikroorganizma embriyonlu tavuk yumurtasında da üretilebilir. Bunun için önce hastadan ateşli dönemde alınan kandan 2-3 ml kobaylara periton içerisine enjekte edilir. Kobaylar hastalanınca ateşli dönemlerinde öldürülerek alınan dalakları steril bir kapta ezilip oluşan süspansiyondan bu kez embriyolu tavuk yumurtasına (4-7 günlük) inoküle edildiğinde bolca üretilebilir. Embriyonun ölümüne yakın *Coxiellalar* bol sayıdadır. Optimal üreme ısısı 32-35°C'dir[2,10].

2.1.4. Antijenik özellikleri: *Coxiella burnetii'nin* faz varyasyonu denilen antijenik değişmeleri vardır. Hayvanlar ve kenelerden yeni izole edilmiş suşlar Faz I şeklinde bulunmakta ve kompleman birleşme testinde ileri ve geç iyileşme dönemi serumlarıyla reaksiyon vermektedirler. Faz I riketsiyaları embriyonlu yumurtaya seri halinde 8-20 kez pasaj yapıldığında Faz II formuna geçmekte ve bunlar gerek erken ve gerekse geç dönemde alınmış hasta serumlarıyla pozitif sonuçlar vermektedirler. Faz II riketsiyaları kobay, fare ve hamsterlere enjekte edildiğinde tekrar Faz I haline geçerler[4].

Faz I enfeksiyöz olan fazdır, gerek hayvan ve gerekse insanlarda oluşan enfeksiyonlardan sorumludur. İki fazın morfolojik olarak ayrımı imkansızdır. Fakat birçok biyolojik ve şimik farklılıklar gösterirler. Cesium kloriddeki sedimantasyonu Faz I'de 1.33 g/cm^3, Faz II'de 1.22 g/cm^3 tür. Faz I ve Faz II'nin hücre duvarlarındaki karbonhidrat bileşimi ve karbonhidrat-protein konsantrasyonları da farklıdır. Her iki fazın hücre duvarında glikoz ve galaktoz bulunur. Ancak sadece Faz I'in zarlarında glukuronik asit bulunmaktadır. Her iki fazda da gram negatif bakterilerdeki gibi Lipopolisakarit (LPS) bulunur. İki fazda total LPS ve şeker bileşimi bakımından kalite ve kantite farklılıkları vardır[12].

Yüzey lipopolisakkarid bileşimi ve antijenik özelliği dolayısıyla virulansını etkileyebilecek plazmidlere sahiptir. Bu nedenle QpRS plazmidi olanlar, QpHI plazmidi olanlar ve plazmidi olmayanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İkinci grupta olanlar, akut infeksiyonlarda görülüp, in vitro kloramfenikol ve tetrasikline duyarlılık gösterirken, QpHI ilaçlara dirençli olup, kronik infeksiyonlarda karşımıza çıkar[13].

Faz I ve Faz II lipopolisakkaritlerinin biyokimyasal bileşimleri ve fizyolojik karakterleri de farklıdır. Faz I lipopolisakkaritlerinin kobay lökositlerinde DNA sentezine, *Candida albicans* enfeksiyonlarına karşı dirence ve dermal Schwartzman reaksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir[14].

C. burnetii'de gözlenen faz değişiklikleri ve buna bağlı olarak oluşan antijenler hastalığın tanısı ve takibinde de önemlidir. Faz II antijen akut Q Hummasında ilk olarak ortaya çıkan antijen olup buna karşı oluşan antikorlar Ig G türündedir. Kronik Q Hummasında ise yüksek düzeyde Faz I'e karşı antikorlar oluşmaktadır. Bu antikorlar IgM türündedir[8]. Akut infeksiyonda Faz II antijenlerine karşı antikorlar daha yüksek oranda saptanırken kronik infeksiyonda hem Faz I hem de Faz II antijenlerine karşı yüksek titrede antikorlar saptanır[9].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Coxiella burnetii sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları, yabani hayvanlar, keneler ve insanları içeren geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir. Doğal siklusunu kene ve kemiricilerde geçirdikten sonra koyun, keçi, sığır, köpek, kedi gibi evcil hayvanları enfekte ederler[2,14,15]. Zoonotik bir enfeksiyon olan Q hummasının epidemiyolojisinde, etkenin kurumaya ve diğer fiziksel faktörlere yüksek direnci nedeniyle, konakçı hücresi dışında uzun süre canlı kalmasının önemli olduğu belirtilmiştir. Etkeni içeren aeresol yüksek derecede enfekte olduğu için kuru hava, kuvvetli rüzgar ve enfekte aeresolün yayılması arasında yakın bir ilişki olduğu ve bu nedenle etkenin enfekte hayvanlarla direkt ilişkisi olmayan duyarlı konakçılara da bulaştığı bildirilmiştir[14,16,17].

Enfekte gebe hayvanların plasenta ve fötal sıvılarının çok miktarda (10^9/gr) etken içerdiği, doğumu izleyen haftalarda canlı mikroorganizmaların 150 güne kadar toprakta bulunduğu ve ineklerin doğum sonrasında etkeni 32 aya kadar sütleri ile çıkardıkları belirtilmiştir. Seropozitİf ineklerin potansiyel bulaştırıcı olarak düşünülmesi gerektiği ve enfekte sığırların Q hummasının epidemiyolojisinde büyük öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Doğum öncesi enfeksiyona yakalanan kadınların süt ve plasentalarında da çok miktarda C. *burnetii* saptanmıştır[15, 18].

Pastörize edilmemiş sütten hazırlanan peynir gibi süt ürünlerinin 1-2 ay süreyle canlı mikroorganizmaları barındırabileceği, 63°C'de 30 dakika ya da 85-90°C'de birkaç saniye süreyle ısıtma işleminin etkeni öldürmeyebileceği, ancak 74°C'de 15 saniye süreyle uygulanan pastörizasyon işlemi sonucu etkenin kısa sürede inaktive olduğu bildirilmiştir[10,14].

Enfekte sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanlarıyla temasın, enfeksiyonun insanlara bulaşmasında en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir[12,19,20].İnsanlarda saptanan bazı Q humması olgularında, özellikle enfekte gebe kedilerin de bulaşmada rol oynadığı gösterilmiştir[15].

Enfekte hayvanların, süt, idrar, dışkı ve doğum ürünleri ile havaya yayılan küçük partiküllerin solunması, enfeksiyonun insanlara bulaşmasında en önemli yoldur[16,20,21]. Bazı araştırmalarda pastörize edilmemiş kontamine sütün tüketilmesi ile de enfeksiyon geliştiği ancak hastalık belirtilerinin her zaman görülmediği belirlenmiştir[14].

Coxiella burnetii'nin insan plasentalarından izole edilmesine ve laboratuvar farelerinde veneryal yolla bulaştığı saptanmasına karşın doğal koşullarda insan ve hayvan türlerinde Q hummasının veneryal yolla bulaşıp bulaşmadığı tartışmalıdır [21]. Deri ve mukozalardaki sıyrıklardan ve konjunktiva yoluyla da etkenin bulaştığı bildirilmiştir[11]. Bazı araştırmalarda kenelerin de bulaşmada önemli rol oynadığı saptanmıştır [17]. İnsandan insana bulaş son derece seyrektir [3].

İnsanlardaki Q humması enfeksiyonunun büyük kısmını, özellikle hayvanların et, süt ve süt ürünleriyle yakın temasta olan veteriner hekimler, mezbaha işçileri, laboratuvar ve çiftlik çalışanları oluşturmaktadır. Ayrıca enfekte ruminantlarla temas halinde olan kişilerin bulunduğu yerleşim yerlerinde Q humması salgını riskinin bulunabileceği belirtilmiştir [2,20].

2.3. PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Coxiella burnetii sıklıkla kontamine toz ve damlacıkların solunumasıyla, daha az oranda enfekte süt ve süt ürünlerinin alınması ve derideki sıyrıklardan içeriye girmesi ile insana bulaşır[16,20,21]. Etken önce akciğerlere yerleşmekte oradan hematojen yolla diğer organlara yayılmaktadır. İnkübasyon periyodu alınan inokülum dozuna bağlı olarak 14-39 gün arasında değişmektedir [22].

İnsanlarda Q humması enfeksiyonu asemptomatik, akut ve kronik olmak üzere üç farklı klinik seyir göstermektedir. Enfeksiyonun, olguların çoğunda hafif hatta belirtisiz seyrettiği bildirilmiştir [3].

Coxiella burnetii enfeksiyonları genellikle sıvısal ve hücresel immün yanıt ile kontrol edilmektedir. Akut enfeksiyondan hemen sonra faz II ye karşı IgM antikorları daha sonra da IgA ve IgG tipi antikorlar oluşmaktadır. *C. burnetii* enfeksiyonu T hücre cevabı ile kontrol edilmektedir. Ancak hücresel immünite enfekte konaktan C. *burnetii'nin* eradikasyonunu sağlayamadığı için kazanılmış immünsupresiyonu olan hastalarda (kanserli hastalar, lenfoma, HIV İle enfekte hastalar, hamile kadınlarda) tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilir. Kalp kapak bozukluğu olan hastalarda, hamile kadınlarda ve immün yetmezlikli hastalarda Q humması kronikleşip, fatal seyredebilir[3].

Q hummasında esas belirti akciğerlerdedir. Tipik histopatolojik lezyon konsolidasyon, interstisyel infiltrasyon ve alveoler eksudasyondur. Interstisyel

infiltrasyon çoğunlukla makrofaj, lenfosit ve daha az miktarda polimorf nüveli lökosit içermektedir. Alveoler eksuda içinde mononükleer hücreler, fibrin ve eritrositler bulunur. Akciğerde damar tutulumuna bağlı olarak kanama ve nekroz alanları saptanır. Akciğerdeki patolojik bulgular Q humması için spesifik değildir, atipik pnömoni yapan diğer etiyolojik ajanların bulguları ile *(Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, C. psittacı)* karışabilir [3].

Karaciğer sıklıkla tutulmaktadır. Granülomatöz hepatite neden olmakta ve sıklıkla tüberküloz ile karışmaktadır[23,24]. Karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde fokal hepatosellüler nekroz, makrofaj, lenfosit ve polimorf nüveli lökositlerden oluşan infiltratif hücreler, ayrıca tipik "halka şeklinde" granülomlar (Doughnut granülomu) görülür. Bu granülomların merkezinde yoğun bir fibrin halkası, multinükleer dev hücreler ve çevresini saran bir yağ vakuolü vardır. Bu granülomlar Q humması için oldukça tipik olmakla birlikte Hodgkin hastalığında, tifoda, CMV enfeksiyonunda ve enfeksiyöz mononükleozda da görülebilir [25,26]. Kemik iliği lezyonları genellikle karaciğerde bulunan lezyonlara benzemektedir. Burada da Doughnut granülomları ile birlikte makrofaj, lenfosit, polimorf nüveli lökositler ve multinükleer dev hücreler bulunur[27,28]. Son yıllarda Q humması endokarditin de protez kapak takılı olan hastalarda bir artıştan söz edilmesine rağmen sıklıkla aort ve mitral kapaklarının tutuluşu görülmektedir[29,30]. Enfekte kapaklardaki tipik vejetasyonlar oldukça küçüktür ve transtorasik ekokardiyografi ile saptanması zordur. Histolojik bulgular nonspesifiktir, fibrin, trombus, nekroz, nekrotik hücre yıkıntıları, kalsifikasyon ve fibroblastlar genelde bulunmaktadır[31,32,33]. C. *burnetii* immünohistokimyasal yöntemlerle enfekte kapak örneklerinden sıklıkla izole edilebilmektedir[33]. Vejetasyonlardan kaynaklanan arteriyel emboliler başlıca dalak, böbrek ve beyin olmak üzere bir çok organda infarktüse neden olabilirler. Ayrıca Q humması endokarditi esnasında başta glomerulonefrit olmak üzere immün komplekslere bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir [3].

2.4. KLİNİK

Coxiella burnetii enfeksiyonu asemptomatik, akut veya kronik klinik belirtiler ile seyreder. Kontamine aerosollerin solunmasıyla alınan mikroorganizmalar, akciğerlerde çoğalır ve riketsiyemi başlar. Klinik tablo inhale edilen mikroorganizmanın dozuna ve infekte suşun özelliklerine bağlı olarak çeşitli şekillerde görülebilir. Ortalama inkübasyon dönemi 20 gündür. C. *burnetii* enfeksiyonu olguların yaklaşık %60'da asemptomatik seyrederken, %40'ında semptomatik seyretmekte ve semptomatik hastaların %2'si hastaneye yatmaktadır. Hastaneye yatan hastaların %0.2'de kronik Q

hummasi saptanmaktadır[3]

2.4.1. AKUT Q HUMMASI

2.4.1.1.Kendini sınırlayan ateşli hastalık: Q Hummasının en sık görülen klinik şeklidir. Semptomatik hastalarda, başlangıç anidir. Yorgunluk, yüksek ateş, miyalji, üşüme, terleme, bulantı, öksürük ve şiddetli baş ağrısı görülebilir. Q Hummasının en sık görülen klinik belirtisi şiddetli baş ağrısının eşlik ettiği yüksek ateştir. Q humması olan hastalarda, ateş 2-4 gün içinde 40 °C ye ulaşır. Plato yaptıktan sonra 5-14 gün içinde normale döner. Tedavi edilmeyen hastalarda ateş 57 güne kadar uzayabilir [34]. Bu sebepten akut Q humması sebebi bilinmeyen ateşin bir nedenidir. Yaşlı hastalarda ateş uzayabilmesine rağmen iki hafta içerisinde kademeli olarak düşer[35].

2.4.1.2.Pnömoni: Q humması pnömonisi başlıca ateşli bir hastada ortaya çıkan pnömoni, hızlı ilerleyen pnömoni, atipik pnömoni, şeklinde görülür. Ateşli bir hastada ortaya çıkan pnömoni Q humması pnömonilerinin en yaygın görülen şeklidir. Atipik pnömoni, daha çok gençlerde görülen, kuru öksürükle karakterize ve balgam kültürleri negatif olan klinik şekildir. Hastalık bazen sinsi, bazen de aniden başlar. Ateş her hastada vardır. Hastaların %75'inde görülen şiddetli baş ağrısı tanı için önemlidir. Eşlik eden semptomlar sıklık sırasına göre yorgunluk, üşüme, titreme, terleme, miyalji, bulantı, kusma, plevral göğüs ağrısı ve ishaldir[36]. Öksürük farklı serilerde enfekte hastaların %24 ile %90'ında bildirilmiştir[35,37]. En sık görülen fiziksel bulgu inspiryum esnasında duyulan krepitan rallerdir. Hastaların %5'inde splenomegali bulunur. Ateş ve şiddetli baş ağrısı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu anımsatacak biçimdedir. Çoğu kez lomber ponksiyon yapılır, ancak bu hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) genellikle normaldir[3]. Q humması pnömonisinin radyolojik bulguları değişiktir. Yuvarlak, tek ya da multipi opasiteler, artmış retiküler dansite, atelektazi ve plevral effüzyon şeklinde olabilir [36,38].

Lökosit sayısı genellikle normal olmakla beraber hastaların üçte birinde yüksektir. Hastaların hemen hepsinde serum transaminaz seviyeleri 2-3 kat artmıştır. Sarılık görülebilir, ancak serum bilirübini genellikle normaldir [3].

2.4.1.3. Hepatit : Q humması hepatitinin üç klinik görünümü vardır;

1- Enfeksiyöz hepatite benzer tablo,

2-Karaciğer biyopsisinde karakteristik granülomun (Doughnut granülomu) bulunduğu nedeni bilinmeyen ateş,

3- Akut Q humması pnömonili hastalardaki hepatit,

Fransa gibi bazı ülkelerde hepatit Q hummasının en sık görülen klinik şeklidir. Hepatit genellikle serum transaminaz seviyelerinde 2-3 kat bir artış ile ortaya çıkar ve sıklıkla buna ateş, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal eşlik etmektedir. İlerleyici sarılık ve hepatomegali genelde mevcuttur. Karaciğer dokusunun aşırı yıkımına bağlı hepatik koma ve ölümle sonuçlanan olgular bildirilmiştir [35].

Karaciğer biyopsisinde tipik "halka şeklinde" granülomlar görülür. Hepatitli hastalarda sıklıkla düz kas antikorları, anti-kardiolipin antikorlar, anti-fosfolipit antikorlar, sirküler antikoagulan antikorlar ve antinükleer antikorlar pozitif bulunabilir[39].

2.4.1.4. Miyokardit: Q hummasında nadir görülen ancak yaşamı tehdit edici bir klinik belirtidir. Hastaların %0.5-1'inde görülmektedir. Hastaların çoğunda elektrokardiyografi ile tanı konulmaktadır. En sık görülen elektrokardiyografi bulgusu T- dalgası değişikliğidir. Hastalarda sıklıkla taşikardi, daha az olarak ventilatör desteği gerektiren hipoksi ve kalp yetmezliği gelişir [40,41].

2.4.1.5. Perikardit: Akut Q hummasında nadir görülür. Olguların çoğu İspanya'dan bildirilmiştir. Perikardit akut Q hummasında miyokardit ya da plevrit ile kronik Q hummasında çoğu kez endokardit ile beraberdir. Klinik belirtiler spesifik değildir, ateş ve göğüs ağrısı sıklıkla mevcuttur. En sık görülen elektrokardiyografi bulgusu T-dalgası değişikliğidir. Ekokardiyografi ile plevral effüzyon saptanabilir. Genellikle spontan düzelmekle beraber, tekrarlama eğilimindedir [42,43,44].

2.4.1.6. Deri döküntüsü: *Coxiella burnetii* ilk tanımlandığı zaman deri döküntülerinin olmaması yüzünden, diğer riketsiyalardan farklı bir etken olarak tanımlanmıştır. Son klinik çalışmalarda, Q humması olan olguların %5-21'inde makûl, papül ve purpura şeklinde deri döküntülerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir [3].

2.4.1.7. Meningoensefalit: Akut Q humması olan hastaların geç döneminde ortaya çıkan bir klinik tablodur. Q humması olan olguların %0.2-1.3'ünde bildirilmiştir. En sık görülen semptom şiddetli baş ağrısıdır. Klinik tablo ensefalit, meningoensefalit veya ensefalomiyelit şeklindedir. Literatürde Q humması meningoensefaliti olan 16 olgunun BOS incelemesinde, orta derecede artmış basınç, mononükleer hücre hakimiyeti, protein seviyesinde artma ve normal glukoz değerleri bildirilmiştir [2].

2.4.1.8. Nadir görülen klinik bulgular: Akut Q humması olan hastalarda daha az oranda hemolitik anemi, mediastinal LAP, eritema nodozum, tiroidit, pankreatit, mezenterik panniküllit, orşit, uygunsuz ADH sendromu, optik nörit ve extrapiramidal nörolojik belirtiler görülebilir [22].

2.4.2. KRONİK Q HUMMASI

2.4.2.1. Endokardit Kronik Q hummasının en sık görülen klinik tablosu endokarditтir. Olguların %60 -70'inde endokardit bulunur. İngiltere ve Galler'de 1975-1981 yılları arasında tanısı konulmuş tüm endokarditlerin %3'ü, Fransa'da %5'i Q hummasına bağlıdır [45]. Endokardit spontan olarak ölüme neden olabilirse de uygun antibiyotik tedavisi ile mortalite %10'dan daha az, relaps oranı ise yaklaşık %50 civarındadır [3]. Kronik endokardit, daha önceden kapak lezyonu olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Aort ve mitral kapaklar sıklıkla tutulmaktadır, protez kapak tutulumunda son yıllarda bir artış olduğu, kadınlarda ve 40 yaş üstü erişkinlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir[29,30]. Hastaların büyük çoğunluğunda subfebril ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi ve spesifik olmayan kardiyak semptomlar görülür[46]. Parmaklarda belirgin çomaklaşma ve sıklıkla hipergamaglobulinemi saptanır. Hastaların %50'sinde hepatomegali ve splenomegali, yaklaşık %20'sinde vaskülite bağlı purpurik döküntü, 1/3'ünde arteriyel embolizasyon bulunur[1]. Hastaların %88'inde eritrosit sedimentasyon hızında artış, yaklaşık %50'sinde anemi ve trombositopeni saptanırken, karaciğer transaminaz düzeyi yüksekliği ve mikroskopik hematüri de bulunabilir [47].

2.4.2.2. Damar enfeksiyonu: *Coxiella burnetii'ye* bağlı damar enfeksiyonu seyrek görülen ancak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Literatürde toplam 13 olgu bildirilmiş ve olguların hemen tümünde infrarenal anevrizma veya damar grefti bulunduğu, ayrıca olguların tümünde enfekte hayvan ile temas öyküsü olduğu saptanmıştır. Damar enfeksiyonunun klinik bulguları spesifik değildir. Hastaların yaklaşık %70'inde ateş yüksekliği söz konusudur. Karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri hastaların çoğunda bulunur. Hastaların hepsinde sedimantasyon, C-reaktif protein ve fibrinojen yüksekliği saptanmıştır [32,48].

Raoult ve arkadaşları[3], kronik Q humması tanısı alan 200 hastanın yedisinde (%3) damar enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir.

2.4.2.3. Kemik ve eklem enfeksiyonu: Genellikle üç klinik şekilde ortaya çıkmaktadır; osteomiyelit, osteoartrit ve spinal osteomiyelit[49,50]. Bu klinik tablolar çocuklarda daha sık ortaya çıkmakla beraber, bağışık yetmezliği ya da eklem protezi olan erişkinlerde de görülmektedir.

Cottalorda ve arkadaşları [49], C. *burnetii* 'ye bağlı kemik enfeksiyonu olan üç çocuk olgu bildirmişlerdir. Bu hastaların üçünde de tanı seroloji ile konulmuş ve hepsinde C. *burnetii* Faz I antikorları yüksek titrede pozitif bulunmuştur. İki hastanın kemik dokusundan yapılan kültürlerde C. *burnetii* izole edilmiş ve hastaların üçünde de enfekte hayvan ile temas öyküsü olduğu saptanmıştır. Raoult ve arkadaşları [3], tanısı konulmuş kronik Q humması olan 200 hastanın beşinde (%4) osteomiyelit olduğunu bildirmişlerdir.

2.4.2.4. Kronik hepatit: Kronik Q hummasında karaciğer tutulumu sıklıkla endokardit ile ilişkilidir [51]. Endokardit olmadan sadece kronik hepatit olan birkaç olgu bildirilmiştir. Örneğin; Yebra ve arkadaşları [52], hastalığın başlangıcından iki yıl sonra karaciğer histopatolojisi kronik hepatit ile uyumlu bir olgu bildirmişlerdir. Bu hastada indirekt immünofloresan antikor testi ile Faz I antijenine karşı antikor titresi 1/2048 oranında seropozitif bulunmuştur. Raoult ve arkadaşları [3], kronik Q humması tanısı alan 200 hastanın sadece bir tanesinde endokardit olmadan kronik hepatit olduğunu saptamışlardır.

2.4.3. Gebelikte Q humması: Gebelik, kronik Q hummasına zemin hazırlayan önemli bir risk faktörüdür. Gebelik süresince sığır, koyun, keçi, köpek ve kedi ile teması olan hamile kadınlarda, akut ve kronik Q hummasının daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır. Literatürde dünyanın çeşitli ülkelerinde bugüne kadar toplam 27 olgu bildirilmiştir[3]. Gebelik esnasında Q humması erken doğum, spontan abortus, düşük doğum ağırlıklı bebek ve intrauterin ölümlere neden olmaktadır[41,53]. Başlıca görülen patolojik bulgu plasenta inflamasyonudur[54]. Kültürü yapılan 19 plasenta örneğinin 12'sinde C. *bumetii* izole edilmiştir[41,54,55,56]. Fetal hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber hastalık esnasında oluşan immün komplekslerin vaskülit, vasküler tromboz ve plasental yetmezliğe neden olduğu, ayrıca etkenin direkt fetal zedelenmeden sorumlu olduğu bildirilmiştir [41,57]. Hamile kadınlarda Q humması klinik olarak çoğu kez asemptomatiktir, ancak enfeksiyon süresince ölü doğum, yüksek ateş, grip benzeri hastalık tablosu, ciddi trombositopeni ve atipik pnömoni gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir [57,58].

2.5.TANI

İnsanlarda Q hummasının tanısı, *C. burnetiinin* izolasyonu veya bu etkene karşı meydana gelen antikorların saptanması ile konulur. Anamnez ve klinik bulgular genellikle tanı için yetersizdir. Hastalık başlangıcının ilk gününde diğer enfeksiyonlarla (influenza, kızamık, brusellozis, tifo, paratifo gibi) karışabilir. Atipik pnömoninin geliştiği hastalarda Q hummasının akut bakteriyel ve viral pnömonilerden ayırt edilmesi gerekir. Rutin laboratuvar bulguları da tanıda pek yardımcı değildir. Eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı genellikle normal bulunur. Lökosit ve formülde önemli bir değişiklik yoktur. Devamlı olan tek bulgu yüksek bir sedimantasyondur [13]. Kültür duyarlılığının oranı düşüktür. Ayrıca laboratuvar çalışanlarına bulaş riskinden dolayı çok az laboratuarda kültür yapılmaktadır. C. *burnetii* zorunlu hücre içi bir mikroorganizma olduğundan kobay, fare ve embriyonlu yumurta sarı kesesine inoküle edilerek izole edilebilir[59]. Günümüzde C. *burnetii* üretiminde *in vitro* hücre kültür yöntemleri kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık shell vial da üretilen insan embriyo akciğer fibroblast hücreleri, laboratuvarlarda rutin bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem C. *bumetii* izolasyonuna çok duyarlı ve yapılışı çok kolaydır. Kan, BOS, kemik iliği, kardiyak kapak, vasküler anevrizma veya greft, kemik ve karaciğer biyopsi materyali, süt, plasenta ve abortus sonrası fetal dokular *C. burnetii* kültürü için sıklıkla kullanılan uygun materyallerdir [60] .

Serolojik reaksiyonlar, tanı için daha kolay ve daha güvenlidir. Q humması enfeksiyonlarının serolojik tanısı için en çok mikroaglutinasyon (MA), kompleman birleşme testi (KB), indirekt immünofloresan antikor testi (IFAT) ve enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA) testleri kullanılmaktadır[61]. Kompleman birleşmesi testi geçmişte çok sıklıkla Q hummasının tanısında kullanılmıştır. IFAT ve ELISA'ya göre özgüllüğü yüksek fakat duyarlılığı daha düşüktür ve sonuç için daha uzun bir süreye gereksinim göstermektedir [62]. KB testinin önemli bir diğer dezavantajı yanlış pozitif ve negatif sonuçlara neden olmasıdır. Ayrıca KB testinin komplemanı fikse etmeyen immunoglobulinler bulunduğu taktirde başarısız sonuçlara neden olacağı da bildirilmiştir [14,61]. Mikroaglutinasyon testi basit ve duyarlılığı yüksek bir testtir ve klinik semptomların başlangıcından hemen sonra oluşan antikorları saptayabilmektedir. Önemli dezavantajı IFAT ve ELISA testlerine göre daha fazla miktarda antijene gereksinim göstermesidir. ELISA aynı anda çok sayıda seruma uygulanabilmesi nedeniyle daha çok seroepidemiyolojik çalışmalarda tercih edilen bir testir. ELISA ile alınan sonuçları yorumlamak için deneyimli elemana ihtiyaç vardır[63].

ELISA Q hummasının tanısında IFAT ile birlikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu testlerin KB testine göre daha duyarlı olduğu, hemolitik ve anti-komplementer serumlarla da yapılabileceği belirtilmiştir [3,14]. Çok basit ve duyarlılığı yüksek bir test olan IFAT Q hummasının tanısında kullanılan referans bir testtir[64]. Önemli bir avantajı çok az miktarda antijene gereksinim duyulması, Faz I ve Faz II'ye karşı oluşan IgG, IgM ve IgA antikorları saptayabilmesidir. IFAT için tercih edilen antijen L 929 fare fibrablast'ın confluent tabakasında üretilen Faz II *C. burnetii* Nine Mile referans suşudur. Araştırmacılar IFAT testinin bir çok laboratuvarda uygulanabilen basit bir teknik olduğunu, ancak çok miktarda örnek için uygulanmasının kolay olmadığını, bu nedenle de epidemiyolojik araştırmalar için değil, bireysel bazda tanı için standart bir test olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir [65,66].

2.6.TEDAVİ

Hafif veya subklinik hastalığı olanlar, antibakteriyel ilaçlara gerek olmadan kendiliğinden iyileşirler. Klinik olarak tanısı konulan hastaların hepsi tedavi edilmelidir. Antibakteriyel tedavi klinik tabloya göre değişmektedir. Atipik pnömonide, tedavi hastalığın ilk üç gününde başlandığında etkili olmaktadır. Bu nedenle ciddi olgularda, serolojik kanıt beklenmemelidir [3,67].

Tedavide ilk seçilecek antibiyotik tetrasiklin grubudur. Tetrasiklin (4 x 500 mg /gün), doksisiklin (2 x 100 mg/gün), ayrıca kloramfenikol, kinolonlar, kotrimaksazol, rifampin ve eritromisin de klinik ve laboratuvar çalışmalarda etkili bulunmuştur. Tedavi süresi 15-21 gündür[2,3,67] . Endokardit tedavisinde hem uygun kombinasyon hem de süre konusunda bir görüş birliği yoktur. Bazı araştırmacılar, tedavinin yaşam boyu sürmesini önermektedirler. Kronik Q hummasında tedavi için kombine ilaç kullanılması gereklidir. Doksisiklin + kotrimoksazol, doksisiklin + rifampisin veya doksisiklinin + kinolon kombinasyonlarının en az üç yıl kullanılması önerilmektedir. Hepatitte iki haftalık antibiyotik tedavisinin yeterli olduğu bildirilmiştir [2,67].

2.7. KORUNMA VE KONTROL

İnsanlardaki enfeksiyonda ana kaynak çiftlik hayvanlarıdır. Dünyanın bazı bölgelerinde hayvanların çoğu enfekte olup süt, idrar, dışkı ve doğum sıvıları ile etkeni ortama yaymaktadırlar. Hastalığa karşı korunma önlemleri, tıp ve veteriner hekimlerin işbirliği ile yapılmalıdır. Herhangi bir salgın ortaya çıktığında hastalar hastanelerde ayrı koğuşlarda bakılıp tedavi edilmelidir. Bu kesimlerle ilişkide olan personelin sık sık enfeksiyonu alıp almadıkları incelenmeli, enfekte olanlar da tedavi edilmelidir. Salgının

kaynağı bulunmalı, bu kaynakta bulunan sığır, keçi ve koyunlar kontrol altına alınmalı, sütleri kaynatılarak içilmelidir. Pastörizasyon yüksek ısı yönteminde (70°C/15 saniye) yapılmalıdır. Özellikle doğum anında plasenta çok enfekte olduğundan hemen imha edilmeli, ortam sürekli olarak dezenfektanlar ile dezenfekte edilmeli ve hayvanlarla birlikte enfeksiyon odağı olan yerlerde çalışanlar da araştırılmalıdır [11]. Hayvan ve insan aşısı mevcuttur. Ancak lokal ve allerjik reaksiyonlara neden olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Araştırıcılar ve diğer yüksek riskli grupların aşılanması önerilmektedir [3].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler:

- Disposable enjektör (5 ml)
- Jelli tüp,
- Buz çantası,
- Santrifüj,
- Buzdolabı (2-8 °C ye ayarlı),
- Derin dondurucu (-55 °C ye ayarlı),
- Otomatik mikropipetler (10-200µl ye ayarlanabilen) ve uçları,
- Q Fever IFA IgM ve Q Fever IFA IgG kitleri. Focus Diagnostics firmasından sağlanan kitlerin içeriği aşağıdaki malzemelerden oluşmaktadır:
  - Q fever Substrate Slides: Sekiz çukurcuklu bir lam olup her çukurcukta iki ayrı noktada inaktive halde *C. burnetii* phase I ve *C. burnetii* phase II antijenleri kaplanmış durumda.
  - IgG konjugat: Fluorescein ile işaretli goat anti-human IgG,
  - IgM konjugat: Fluorescein ile işaretli goat anti-human IgM,
  - Q Fever IgG pozitif kontrol,
  - Q Fever IgG negatif kontrol,
  - Q Fever IgM pozitif kontrol,
  - Q Fever IgM negatif kontrol,
  - IgG örnek sulandırıcı,
  - IgM örnek sulandırıcı,.
  - Mounting Medium,
  - PBS (Phosphate buffered saline)
  - Vidalı kapaklı damlalık ucu.
- Lamel (24 x 50 mm),
- Test tüpleri ve tüp taşıyıcıları,
- Mikroplak (U dipli),
- 37 °C ye ayarlı inkübatör,
- Preparat boyama küveti,
- Şale,
- Laboratuar saati,
- Distile su,
- Kurutma kağıdı,
- Fluorescence mikroskop (Olympus)

- Bilgisayar ve istatistik programı

3.2. Olguların seçimi ve kan örneklerinin toplanması: Erzurum, Kars ve Ardahan illerinin nüfus yoğunlukları ile bu illerde süt ve süt ürünleriyle uğraşanların sayıları dikkate alınarak rasgele örneklem yöntemiyle belirlenen Erzurum ilinden 82, Kars ilinden 50 ve Ardahan ilinden 21 olmak üzere toplam 153 kişiden steril jelli tüpler içerisine 5'er ml venöz kan alınarak özel buz çantaları içerisinde Anabilim Dalımız Seroloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Burada 4000 devirde 10 dk santrifüje edildikten sonra serumları ayrıldı ve çalışma yapılıncaya kadar serumlar – 45°C 'de saklandı. Kan örneklerinin alınması sırasında ayrıca her bir kişi için hazırlanan anket formları doldurulduu.

3.3. Serum örneklerinin incelenmesi: Serumlarda C. *burnetii Faz* I ve Faz II antijenlerine karşı IgG ve IgM antikor varlığı İndirekt immünfloresan antikor yöntemi (IFAT) ile araştırıldı. Bu iş için Focus Diagnostics firmasına ait Q Fever IFA IgM ve Q Fever IFA IgG kitleri kullanıldı. Deney, kit prosedürüne uyularak aşağıda tarif edildiği şekilde gerçekleştirildi.

3.3.1. Ön hazırlık: Buzdolabında muhafaza edilen kitler deney öncesinde buzdolabından çıkarılarak oda sıcaklığına kadar ısınmaları için yarım saat kadar bekletildi. Aynı şekilde dondurulmuş halde saklanan serum örnekleri de deneyden yarım saat önce derin dondurucudan çıkarılıp çözünmesi ve oda sıcaklığına kadar ısınması sağlandı.

Çalışmada örneklerdeki antikor titrelerinin belirlenmesi amaçlanmadığı için serum örnekleri örnek sulandırıcı ile 1/16 oranında sulandırılarak tarama testleri için gerekli dilüsyon elde edildi.

3.3.2. Preparatların hazırlanması: - Slide üzerinde pozitif kontrol ve negatif kontrol için belirlenen çukurlara 25'er µl pozitif kontrol ve negatif kontrol serumlarından; diğer çukurlara da 25'er µl 1/16 oranında sulandırılmış test edilecek örneklerden damlatıldı.

- Kontrol ve test serumları damlatılmış slide 37^0C de nemli bir ortamda 30 dakika süre ile inkübe edildi.

- İnkübasyondan sonra slide üzerindeki serum PBS ile dikkatlice yıkanarak uzaklaştırıldı. Ardından içinde PBS bulunan şale içine daldırılarak 10 dakika bekletildi ve bu şekilde serum kalıntıları tamamen temizlendi.

- PBS ile yıkanan slide bu defa distile su içine birkaç defa daldırılıp çıkarılarak durulandı ve daha sonra havada kurumaya bırakıldı.

- Slide üzerindeki tüm çukurlara 25'er µl konjugat damlatılıp 37^0C de nemli bir ortamda

30 dakika süre ile inkübe edildi.

- Yıkama ve durulama işleminden sonra slide üzerine birkaç damla mounting medium damlatılarak lamelle kapatıldı. Bu işlem sırasında arada hava kabarcığı kalmamasına dikkat edildi.
- Preparat aynı gün floresan mikroskopta 40x objektifle incelendi.

3.3.3. Floresan mikroskopta değerlendirme: Pozitif kontrol serumunun bulunduğu çukurcuğun incelenmesinde mikroskop alanındaki hücreler elma yeşili renkte floresanla boyanmış renkte görüldü. Negatif kontrol serumunun bulunduğu çukurcukta ise herhangi bir floresan boyanma görülmedi. Test örneklerinin bulunduğu çukurcuklar incelenirken pozitif ve negatif kontrol çukurcuğundaki görüntülerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen bulgular Microsoft programında "Hypothesis test for two proportions from independent grups" testi ile analiz edilerek istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadıkları belirlendi.

4. BULGULAR

Süt ve süt ürünleri ile temaslı kişilerdeki Q humması seroprevalansını araştırdığımız bu çalışmada incelenen 153 kişinin 82'si Erzurum'da, 50'si Kars'ta, 21'i Ardahan'da ikamet etmekteydi. Vakaların 56 'sı kadın, 97'si erkek olup en küçüğü 18 en büyüğü de 70 yaşından daha yaşlı idi.

Çalışmaya alınan 153 serumdan 110'unda (%71,9) Faz I antijenlerine karşı oluşan IgG, 24'ünde (%15.7) Faz II antijenlerine karşı oluşan IgM antikoru saptandı, 19 serumda ise (%12.4) sonuç negatif bulundu. Çalışmada seronegatiflik oranı Erzurum ilinden toplanan serumlarda %12.2, Kars ili örneklerinde %8.0, Ardahan ili örneklerinde de %23.8 şeklinde idi. Seropozitif ve seronegatif olgu sayılarının çalışmanın yapıldığı illere göre dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin İllere Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erzurum	57	69.5	15	18.3	10	12.2	82	100
Kars	39	78.0	7	14.0	4	8.0	50	100
Ardahan	14	66.7	2	9.5	5	23.8	21	100
Toplam	110	71.9	24	15.7	19	12.4	153	100

IgG pozitif bulunan 110 serumun 78'i erkek, 32'si kadın; IgM pozitif 24 serumun ise 8'i erkek, 16'sı da kadın olgulara aitti. Seronegatif olguların ise 11'i erkek, 9'u da kadın idi (Tablo 2).

Tablo 2. *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	78	80.4	8	8.2	11	11.3	97	100
Kadın	32	57.1	16	28.6	8	14.3	56	100
Toplam	110	71.9	24	15.7	19	12.4	153	100

Erzurum ilinden toplanan örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir. Bu yörede IgG pozitifliği erkeklerde %74.6, kadınlarda %52.6; IgM pozitifliği ise erkeklerde %12.7, kadınlarda %36.8saptanmıştır. Erkeklerin %12.7'si, kadınların da %10.5'i seronegatif bulunmuştur.

Tablo 3. Erzurum İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	47	74.6	8	12.7	8	12.7	63	100
Kadın	10	52.6	7	36.8	2	10.5	19	100
Toplam	57	69.5	15	18.3	10	12.2	82	100

Kars yöresinde erkeklerden toplanan örneklerin %89.3'ünde IgG pozitifliği saptanmış, diğerlerinde sonuç negatif bulunmuştur. Aynı yörede kadınlar arasında IgG pozitifliği %63.6, IgM pozitifliği %31.8, seronegatiflik ise %4.5 şeklindedir (Tablo 4)

Tablo 4. Kars İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	25	89.3	-	-	3	10.7	28	100
Kadın	14	63.6	7	31.8	1	4.5	22	100
Toplam	39	78.0	7	14.0	4	8.0	50	100

Tablo 5'de Ardahan ilinden toplanan örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M pozitifliğinin cinsiyete göre dağılım sonuçları görülmektedir. Bu yörede IgG pozitifliği erkeklerde %100, kadınlarda %53.3; IgM pozitifliği ise erkeklerde %0.0, kadınlarda %13.3'tür. Erkek olgular arasında seronegatif bireye rastlanmazken kadın olguların %33.3'ü seronegatif bulunmuştur.

Tablo 5. Ardahan İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	6	100.0	-	-	-	-	6	100
Kadın	8	53.3	2	13.3	5	33.3	15	100
Toplam	14	66.7	2	9.5	5	23.8	21	100

İncelediğimiz 153 kişinin 34'ü 18-29 yaşlarında, 69'u 30-49 yaşlarında, 44'ü 50-69 yaşlarında, 6'sı da 70 yaş üstünde idi. Seronegatiflik oranları 18-29 yaş grubunda %14.7, 30-49 yaş grubunda %13.1, 50-69 yaş grubunda %11.3 şeklinde bulundu. 70 ve daha yaşlılar arasında Q humması yönünden seronegatif kimseye rastlanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-29 yaş	21	61.8	8	23.5	5	14.7	34	100
30-49 yaş	53	76.8	7	10.1	9	13.1	69	100
50-69 yaş	31	70.5	8	18.2	5	11.3	44	100
70 ve üstü	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100
Toplam	110	71.9	24	15.7	19	12.4	153	100

Erzurum ilinden toplanan örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir. Bu yörede IgG pozitifliği en fazla 30-49 yaş grubunda (%74.4), en az 18-29 yaş grubunda (%60) saptanmıştır. IgM pozitifliğinin en fazla görüldüğü yaş grubu 18-29 (%35.0), en az görüldüğü yaş grubu ise 30-49 (%10.2) yaş grubudur.

Tablo 7. Erzurum İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-29 yaş	12	60.0	7	35.0	1	5.0	20	100
30-49 yaş	29	74.4	4	10.2	6	15.4	39	100
50-69 yaş	14	70.0	3	15.0	3	15.0	20	100
70 ve üstü	2	66.7	1	33.3	-	-	3	100
Toplam	57	69.5	15	18.3	10	12.2	82	100

Coxiella burnetii IgG pozitifliği Kars ilinden toplanan örneklerde en fazla 50 yaşın üstündekilerde (%82.4), en az 18-29 yaş grubunda (%70) gözlenmiştir. Bu yörede IgM pozitifliğinin en fazla görüldüğü yaş grubunun da 50 yaşın üstündekiler (%20) olduğu görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Kars İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-29 yaş	7	70.0	1	10.0	2	20.0	10	100
30-49 yaş	18	78.3	3	13.0	2	8.7	23	100
50-69 yaş	12	80.0	3	20.0	-	-	15	100
70 ve üstü	2	100.0	-	-	-	-	2	100
Toplam	39	78.0	7	14.0	4	8.0	50	100

Ardahan ilindeki olgularda pozitiflik daha çok Coxiella burnetii IgG şeklinde olup bu da en fazla 30-49 yaş gruplarında (%85.7) görülmüştür(Tablo.9).

Tablo 9. Ardahan İlinden Toplanan Örneklerde *Coxiella burnetii* IgG ve Ig M Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	IgG pozitif		IgM pozitif		Seronegatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-29 yaş	2	50.0	-	-	2	50.0	4	100
30-49 yaş	6	85.7	-	-	1	14.3	7	100
50-69 yaş	5	55.6	2	22.2	2	22.2	9	100
70 ve üstü	1	100.0	-	-	-	-	1	100
Toplam	14	66.7	2	9.5	5	23.8	21	100

5. TARTIŞMA

Q humması dünyanın pek çok yöresinde endemik olarak görülen bir hastalıktır. Bu hastalık hayvanlarla ve hayvan ürünleri ile yakın teması olan insanlarda görülen ateşli hastalıkların önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Etkenle temas genellikle inhalasyon yoluyla olmaktadır [2,19,20].

Hastalık etkeni olan *Coxiella bumetii*'nin enfeksiyözitesi çok fazla olup tek bir mikroorgonizmanın inhale edilmesi bile enfeksiyonu başlatmak için yeterlidir. Ayrıca fiziksel ve kimyasal ajanlara oldukça dirençli oluşu ve diğer riketsiyalardan farklı olarak cansız çevrede uzun süre yaşayabilmesi, hastalığın kontrolünde önemli bir engel oluşturmaktadır [14]. *Coxiella burnetii'nin* primer rezervuarı sığır, keçi, koyun, köpek, at ve kenelerdir. Hastalık hayvanlarda genellikle subklinik seyretmekte, buna karşın mikroorganizma süt, idrar ve dışkı ile çok miktarda çıkartılmakta ayrıca amniyotik sıvıda, plasenta ve fetal membranlarda yüksek oranda bulunmaktadır [7]. *C.burnetii*'nin enfekte sığır, koyun ve keçilerden sağılan sütlerden ve tereyağından izole edildiğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki pastörize edilmemiş sütler insanlar için Coxiella infeksiyonu kaynağı olabilmektedir . Yapılan bir çalışmada aynı evde oturan ve infekte hayvanlardan sağılmış çiğ süt içenlerde asemptomatik serokonversiyon ve infeksiyon geliştiği gösterilmiştir[20].

Enfekte olanların %60'ında bu enfeksiyon asemptomatik seyrederken, geri kalan %40'ında semptomatik seyretmektedir. Semptomatik hastaların %38'i bu hastalığı, hastaneye yatma gereği duymadan hafif geçirmektedirler. Enfekte bireylerin sadece %2'sinin hastaneye yatırıldığı ve yatan hastaların 1/10'da kronik Q humması bulunduğu bildirilmiştir [3]. Değişik klinik tablolar ile karşımıza çıkarak tanı güçlüğüne neden olan Q hummasının özgül laboratuvar tanısında kolay uygulanabilirliği ve laboratuvar çalışanlarına bulaş riskinin olmaması nedeni ile serolojik tanı yöntemleri daha çok önerilmektedir. *Coxiella bumetii* antijenik Faz varyasyonu göstermektedir. Faz I organizmaları enfekte insan ve hayvanlardan izole edilirken, Faz II organizmaları embriyonlu yumurta sarı kesesinde veya *in vitro* hücre kültür sistemlerinde C. *burnetii'nin* seri pasajlarından sonra elde edilmektedir. Faz II antijenleri, enfeksiyöz değildir, ancak gerek erken ve gerekse geç dönemde alınmış hasta serumları ile pozitif sonuç vermektedir [4]. *Coxiella burnetii'ye* karşı gelişen antikorlar özgüldür ve diğer bakteriler ile çapraz reaksiyonlar bilinmemektedir. Q humması enfeksiyonunda, özgül IgM tipi antikorların pozitifliği akut veya yeni geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. IgG tipi antikorlar enfeksiyonun erken döneminde yükselir ve yıllarca serumda saptanabilir

düzeyde kalır [14]. Bu nedenle seroepidemiyolojik araştırmalarda daha çok IgG'nin saptanması ön görülmektedir. Faz II antijen akut Q Hummasında ilk olarak ortaya çıkan antijen olup buna karşı oluşan antikorlar IgM türündedir. Kronik Q Hummasında ise yüksek düzeyde faz I'e karşı antikorlar oluşmaktadır. *Coxiella burnetii'ye* karşı oluşan özgül antikorların araştırılmasında sıklıkla KB, ELISA ve IFAT kullanılmaktadır [61]. KB testi geçmişte Q humması tanısında çok kullanılmasına rağmen, ELISA ve IFAT'a göre duyarlılığının daha düşük olması, kronik enfekte hastalarda yanlış negatif, tavuk yumurtasından hazırlanan antijenlerle çapraz reaksiyona girip yanlış pozitif sonuç vermesi ve daha uzun zaman alması nedeniyle son yıllarda pek kullanılmamaktadır[68]. Bu üç testin duyarlıklarını saptamak amacı ile yapılan çalışmalarda; Peter ve arkadaşları [69], ELISA için %94, IFAT için %91 ve KB testleri için %78 oranında duyarlılık saptadıklarını bildirmişlerdir. S. Chuchago D' Harcourt ve arkadaşları [70], C. *Burnetii* enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan topladıkları 158 serum örneği ile ELISA ve IFAT testlerinin karşılaştırmalı çalışmasında >1/160 titrede ELISA için %96.8 ve IFAT için %98.4 oranında duyarlılık saptamışlardır.

Yukarıdaki kaynak bilgilerinden de anlaşıldığı gibi ELISA ve IFAT testlerinin duyarlılıkları oldukça yüksektir. Yine ELISA ve IFAT testlerinin hemolitik ve anti-komplemanter serumlarda uygulanabilmeleri bu testlere üstünlük kazandırmaktadır [14]. Yapılan seroepidemiyolojik çalışmalarda IFAT'ın kolay ELISA'nın ise çok sayıda seruma uygulanabilmesi dışında birbirlerine üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir[61]. Biz de çalışmamızda duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, seroepidemiyolojik çalışmalarda referans bir test olarak kabul edilmesi, akut enfeksiyonda oluşan immünoglobulin subtiplerini birbirinden ayırt etme özelliğinde olması ve piyasada ticari kitinin bulunması nedeniyle indirekt immünofloresan antikor testini kullandık.

Q humması seroprevalansının, araştırılan hayvan türüne göre değişmek üzere %0,09 ile %21 arasında olduğu ve bölgesel olarak insan ve hayvanlarda enfeksiyonun paralel seyrettiği bildirilmiştir [6,71]. Türkiye'de hayvanlarda Q humması varlığı ilk defa 1946–1947 yıllarında sütlerden *C.burnetii* izole edilmesiyle ortaya konmuştur[4]. Son yıllarda ülkemiz hayvanlarında Q hummasına yönelik yapılan seroprevalans çalışmalarında, değişik yörelerdeki hayvanlarda, C. *burnetii* seropozitifliği konusunda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Kalender ve ark.nın [72], 1999 yılında Elazığ'da yaptığı çalışmada koyunlarda %70 oranında C. *burnetii* IgG pozitifliği saptanmıştır. Ancak aynı yörede bir yıl sonra yapılan bir başka çalışmada Çetinkaya ve ark [73] , C. *burnetii* IgG pozitifliğini koyunlarda %10.5, sığırlarda da %5.8 olarak bulmuşlardır. Kılıç ve ark.[74], 2005 yılında Aydın'da koyunlarda C. *burnetii* IgG seroprevalansının %3, Seyitoğlu ve

ark[73], da gene 2005 yılında Erzurum'da sığırlardaki prevalansın %22 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonuçları ülkemizin çeşitli yörelerindeki hayvanlarda günümüzde de *C. burnetii* enfeksiyonunun varlığını göstermektedir. Bununla ilişkili olarak hastalığın ülkemizde insanlarda da, özellikle meslek gereği süt ve süt ürünleri ile teması olanlarda görülmesi beklenen bir durumdur ve bunun böyle olduğu yapılan seroepidemiyolojik çalışmaların sonuçlarından anlaşılmaktadır. Ülkemizin değişik yörelerinde sağlıklı insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda *C. burnetii* IgG pozitifliğinin %80'lere varan oranlarda saptandığı bildirilmektedir [8].

Çalışmamızda Erzurum, Kars ve Ardahan illerinde çoğunluğu kırsal kesimde oturan ve geçimini süt ve süt ürünleri üretimi ve satışı ile sağlayan toplam 153 kişiden elde ettiğimiz kan serumlarında C. *burnetii'* ye karşı oluşmuş IgG pozitiflik oranı %71,9, IgM pozitifliği de %15.7 olarak saptandı (tablo 1). IgG ve IgM pozitifliğini birlikte değerlendirdiğimizde; çalışmayı yaptığımız bölgede Q humması seropevelansının %87.6 olduğu görülür. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı insanlardaki C. *bumetii* IgG seropozitifliğine ilişkin sonuçlara baktığımızda; Özyer ve ark.'nın[6] 1990'da Çukurova yöresinde %14.6, Kalkan ve ark.'nın[7] 1999'da Elazığ'da %9.2, Sertpolat ve ark.'nın[1] 2005 te İzmir'de %39.3, Büke ve ark 'nın[8] 2005'te Ovacık beldesinde %25, Eyigör ve ark'nın[9] 2006'da Aydın'da %42.3 oranında pozitiflik buldukları görülür. Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz %71.9 oranındaki IgG pozitifliği diğer çalışma sonuçlarına göre oldukça yüksektir. Ancak bizim çalışma yaptığımız bölge ülkemizde hayvancılığın çok yoğun olduğu bir bölge olup yöre halkının da eğitim ve sosyo-kültürel düzeyinin ülke geneline göre düşük olduğu dikkate alındığında bu farkın beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. Tabii ki yapılan çalışmalarda olguların seçimi ve uygulanan yöntemlerin farklılığı da sonuçlarda etkili olabilen faktörler arasındadır.

Yukarıda belirttiğimiz, hayvanlar üzerinde yapılan çalışma sonuçları da bir anlamda insanlar üzerinde yapılan çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir. Şöyle ki Seyitoğlu ve ark[75]'nın 2005 yılında Erzurum'da sığırlarda bulduğu %22 oranındaki prevalans, diğer yörelerde bulunan oranlardan yüksektir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz *Coxiella burnetii* IgG ve IgM pozitifliğini illere göre değerlendirdiğimizde Erzurum'dan toplanan serumlarda IgG pozitifliğinin %69.5, Kars'tan toplanan örneklerde %78, Ardahan'dan toplanan örneklerde de %66.7 olduğu görülür. İller arasında oransal olarak az da olsa farklılıklar bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

İnsanlarda *Coxiella burnetii* IgG pozitifliği yönünden yurt dışında yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde yıllara ve ülkelere göre değişmek üzere %1.1 ile %

48.6 arasında değişen oranlarda sonuçlarla karşılaşmaktayız. Literatürde yer alan çalışmalardan bazıları aşağıda tablo 10'da toplu halde görülmektedir [76,77,78,79, 3,80,81,82].

Tablo 10. Yurt Dışında Sağlıklı Kişiler Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Elde Edilen *C.burnetii* IgG Pozitiflik Sonuçları

Araştırmacı	Ülke	Yıl	Sonuç (%)
Tissot D. ve ark.	Fransa	1992	4.03
Volga P.P. ve ark.	Bosna	1995	22.4
Letaief A.O. ve ark.	Tunus	1995	26
Literak I.	Çek Cumhuriyeti	1994	1.1
Tselentis Y. ve ark.	Yunanistan	1987	38.1
National Refence Center	Fransa	1982-1990	23
Suarez E.J. ve ark.	İspanya	1996	40.6
F. Pascual V. ve ark	İspanya	1998	48.6

Yurtdışından bildirilen bu değerler ülkemizin diğer yörelerinden bildirilen değerlere benzemekte, fakat bizim bulduğumuz değerlerin bir hayli aşağısında kalmaktadır. Bu farklılıkta da gene yukarıda değindiğimiz ülkelerin iç dinamiklerinin farklı oluşunun yanı sıra çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklılığı da etkili olmuş olabilir. Nitekim Çek Cumhuriyeti'nde yapılan ve seroprevalansın %1.1 olduğu bildirilen çalışma kompleman birleşmesi testi ile yapılmıştır.

Bulgularımızı olguların cinsiyetlerine göre değerlendirdiğimizde; 56 kadından alınan serumların 32 tanesinde (%57.1), 97 erkekten alınan serumların da 78 tanesinde (%80.4) *C.burnetii* IgG pozitif bulunmuştur (tablo 2). Kadın ve erkek olgular arasında IgG pozitifliği yönünden gözlenen bu fark istatistik açıdan önemli bulunmuştur ($z=3.08$, $p<0.001$). *C.burnetii* IgM pozitifliği ise kadınlarda (%28.6) erkeklerden (%8.2) daha yüksek çıkmıştır. Cinsiyete göre saptanan bu farkın da istatistik açıdan önemli olduğu görülmüştür ($z=3.3$, $p<0.001$). Hastalıkta *C.burnetii* IgG antikorlarının daha ziyade akut seyirli olgularda, *C.burnetii* IgM antikorlarının da kronik seyirli olgularda ön planda olduğu dikkate alınırsa Q hummasının yöremizdeki erkeklerde akut seyreden bir klinik tablo ile ortaya çıktığı, kadınlarda ise daha ziyade kronik hastalık tarzında görüldüğü söylenebilir.

Bir kimsede saptanan IgG ve/veya IgM pozitifliği o kişinin etkenle temas ettiğinin bir göstergesidir. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz *C.burnetii* IgG ve *C.burnetii* IgM pozitif olguları birlikte değerlendirdiğimizde total seropozitiflik oranının

%87.6 olduğu, erkek olgularda bu oranın %88.7, kadınlarda da %85.7 olduğu görülür. Kadın ve erkek olgularda saptanan seropozitiflik yüzdeleri birbirine çok yakın olup aradaki %3 lük fark istatistik açıdan önemsizdir ($p>0.05$).

Çalışmamızda Erzurum ilinden toplanan 82 örneğin 63 tanesi erkek, 19 tanesi de kadın olgulara aitti. Erkek olguların %74.6'sında, kadın olguların da %52.6'sında *C.burnetii* IgG pozitifliği saptandı (tablo 3). IgG pozitifliği yönünden erkek ve kadın olgular arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan da önemli bulundu ($z=1.82$, $p<0.05$). *C.burnetii* IgM pozitifliği ise Erzurum iline ait kadın olguların %36.8'inde, erkek olguların da %12.7'sinde gözlendi. Kadın olgulardaki pozitifliğin erkeklerden fazla olması da istatistiksel olarak anlamlı idi ($z=2.39$, $p<0.01$). Ancak IgG ve IgM pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımında gözlenen anlamlı farklılık total seropozitiflik (IgG+IgM) yönünden anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kars ilinden ve Ardahan illerinden toplanan örneklerdeki *C.burnetii* IgG pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımında da genel olarak Erzurum ilindekine benzer bir durum ortaya çıkmıştır. Kars ilindeki erkek olguların serumlarında %89.3, kadın olgularınkinde de %63.6 oranında pozitiflik saptanmış olup bu sonuç istatistik olarak önemli bulunmuştur ($z=2.17$, $p<0.05$). Bu ildeki erkeklerde IgM pozitifliğine rastlanmazken kadınların %31.8'inde pozitiflik saptanmıştır (tablo 4). Ardahan ilinde 6 erkekten toplanan serumların tamamı (%100) *C.burnetii* IgG pozitif, 15 kadından toplanan serumların ise %53.3'ü IgG pozitif, %13.3'ü de IgM pozitif bulunmuştur (tablo 5).

Ülkemizde Özyer ve arkadaşları [5], Çukurova bölgesinde yaptıkları çalışmada, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda seropozitiflik olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık Kalkan ve arkadaşları [7], Elazığ yöresindeki araştırmada, Sertpolat ve arkadaşları[1] İzmir bölgesindeki araştırmada, Büke ve arkadaşları[8] Ovacık'taki araştırmalarında kadın ve erkek popülasyonu arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Total seropozitifliği esas olarak alıp karşılaştırma yaptığımızda bulgularımızın Kalkan ve arkadaşlarının, Sertpolat ve arkadaşlarının, Büke ve arkadaşlarının bulgularıyla uyum gösterdiği görülür.

Q humması seroprevalansının cinsiyetle ilişkisine yönelik olarak İspanya'da yapılan iki ayrı çalışmada seropozitifliğin erkeklerde kadınlardan yüksek olduğu bildirilmiştir [81,82]. Bununla birlikte yurt dışı çalışmalarla ilgili bazı kaynaklarda cinsiyet faktörünün bu konuda etkili olmadığı belirtilmektedir[7]. Ülkemizde *C. burnetii* seroprevalansının erkek ve kadınlarda birbirine yakın veya kadınlarda biraz daha yüksek oranda bulunması ülkemizde ev hayvancılığının yaygın olmasına ve kadınların

bu işle daha çok meşgul olmalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz seropozitiflik oranlarını olguların yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde; total seropozitifliğin (*C. burnetii* IgG+IgM) 18-29 yaş grubunda %85.3, 30-49 yaş grubunda %86.9, 50-69 yaş grubunda %88.7, ve 70 yaşın üstündekilerde %100 olduğu görülür (tablo 6). Çalışmamızda *C. burnetii* IgG pozitifliği 18-29 yaş grubunda %61.8, 30-49 yaş grubunda %76.8, 50-69 yaş grubunda %70.5, ve 70 yaşın üstündekilerde %83.3 şeklinde bulunmuştur. *C. burnetii* IgM pozitifliği ise belirtilen yaş gruplarında sırası ile %23.5, %10.1, %18.2 ve %16.7 dir. Gerek total seropozitiflik, gerek IgG pozitifliği ve gerekse IgM pozitifliği açısından yaş grupları arasında gözlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

İncelenen toplam olgularda belirlenen seropozitifliğin yaş gruplarına göre dağılımı yönünden yapılan değerlendirme sonuçları iller bazındaki dağılım sonuçları ile de paralellik göstermektedir. Erzurum iline ait örneklerdeki total seropozitiflik 18-29 yaş grubunda %95.0, 30-49 yaş grubunda %84.6, 50-69 yaş grubunda %85, 70 yaşın üstündekilerde de %100 dür. Tek başına *C. burnetii* IgG pozitifliği en fazla 30-49 yaş grubunda (%74.4), en az da 18-29 yaş grubunda (%60.0) saptanmıştır. Bu ile ait örneklerdeki *C. burnetii* IgM pozitifliğinin en fazla görüldüğü yaş grubu 18-29 (%35.0), en az görüldüğü yaş grubu da 30-49 (%10.2) dur (tablo 7). Ancak Erzurum ilinde seropozitifliğin yaş gruplarına göre dağılımda gözlenen farklılıklar önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Kars ili örneklerinde elde edilen total seropozitiflik oranları 18-29 yaş grubunda %80, 30-49 yaş grubunda %91.3, 50 yaş üstündekilerde de %100 dür. Bu ilde tek başına *C. burnetii* IgG pozitifliği en fazla 70 yaşın üstündekilerde (%100), en az da 18-29 yaş grubundakilerde (%70) görülmüştür. Tek başına *C. burnetii* IgM pozitifliği ise 70 yaşın üstündekilerde gözlenmezken en fazla 50-69 yaş grubundaki olgularda (%20) saptanmıştır (tablo 8). Kars ilinde seropozitifliğin yaş gruplarına göre dağılımda gözlenen farklılıklar istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Ardahan ilinden toplanan örneklerde *C. burnetii* IgM pozitifliği sadece 50-69 yaş grubunda (%22.2) saptanmıştır. *C. burnetii* IgG pozitifliği ise en fazla 70 yaşın üstündekilerde (%110), en az da 50-69 yaş grubunda (%55.6) elde edilmiştir. Bu ile ait sonuçlarda total seropozitiflik 18-29 yaş grubunda %50.0, 30-49 yaş grubunda %85.7, 50-69 yaş grubunda %77.8, 70 yaş üstündekilerde de %100 şeklinde belirlenmiştir (tablo 9).

Ülkemizdeki Q humması araştırmalarında olguların yaşları ile ilgili olarak yapılan değerlendirmelerde Golem SB[83] 21-50 yaş grubunda, Sertpolat[1] 40 yaş ve üstündekilerde Q humması prevalansının daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Kalkan ve arkadaşları[7], Eyigör ve arkadaşları[9], Büke ve arkadaşları[8] ise yaptıkları çalışmalarda yaş grupları ile seropozitiflik arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir.

Yurt dışında yapılan seroepidemiyolojik çalışmalarda Suarez-Estrada J. ve arkadaşları[81], 15-44 ile 45-64 yaş grubundaki erkeklerde daha yüksek oranda seropozitiflik bulmuşlardır. İspanya'da F. Pascual-Velasco ve arkadaşları [82], İsviçre'de Dupuis ve arkadaşları[84] yaptıkları çalışmalarda C. *burnetii'ye* karşı antikorların yaş ilerledikçe arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yaş gruplarında elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda örneklerini verdiğimiz yurt içi ve yurt dışı çalışmaların bazılarıyla uyumlu, bazılarıyla da uyumsuzdur. Seroprevalansın ileri yaşlarda artması beklenen bir durum olup, bunun nedeni yaşlılıkta duyarlılığın artması değil etkenle temas riskinin fazla olması ve reinfeksiyon olasılığının yüksek oluşu ile izah edilebilir.

Q hummasının genel olarak bir meslek hastalığı olduğu, hayvanlarla yakın teması olan veteriner hekimlerin, mezbaha işçilerinin, laboratuvar ve çiftlik çalışanlarının, ayrıca süt ve süt üretimi ile uğraşanların bu hastalık için risk altında bulundukları bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ele aldığımız grup Erzurum, Kars ve Ardahan illerindeki süt ve süt üretimi ile uğraşan kişilerden oluşmaktaydı.

Yurt içinde ve yurt dışında yapılan pek çok çalışmada hastalık yönünden risk taşıyan diğer meslek mensuplarında da seroprevalans araştırılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları ile ilgili sonuçlar vermek gerekirse; Sertpolat ve arkadaşları[1] sağlıklı kan vericilerinden aldıkları serum örneklerinde *C. burnetii* IgG antikor pozitifliğinin en fazla çiftçilerde olduğunu belirtmişlerdir.

Büke ve arkadaşları[8], İzmir'in Ovacık Beldesi'nde hayvancılıkla uğraşanlarda %25 oranında *C.burnetii* Faz II atijenlerine karşı oluşan IgG pozitifliği tespit etmişlerdir. Özgür ve arkadaşları[85] veteriner hekimlerde %26, veteriner teknisyenlerinde %80, mezbaha işçilerinde %75 ve veterinerlik öğrencilerinde %33.3 oranında *C. burnetii*'ye karşı antikor pozitifliği saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise Kalkan ve arkadaşları[7] Elazığ'da şehir, ilçe ve köyde yaşayanlarda seropozitiflik oranlarını sırasıyla %8.4, %11.5 ve %12.0 olarak saptamış, pozitifliğin hayvan besleyenlerde %10.2, beslemeyenlerde ise %8.3 olduğunu bildirmişlerdir. Çetinkaya ve arkadaşları [73], çiftçi, veteriner, mezbaha işçisi ve laboratuvar çalışanları ile veteriner fakültesi öğrencilerden topladıkları 102 serum örneğinde C. *burnetii* Faz II antijenine

karşı IgG seropozitifliğini %7.8 oranında bulmuşlar, en yüksek seroprevalansın %12 ile çiftçilerde ve mezbaha işçilerinde olduğunu, laboratuvar çalışanları ve veteriner fakültesi öğrencilerinde pozitif sonuç elde edilmediğini belirtmişlerdir. Sertpolat ve arkadaşları[1] çalışmalarında C. *burnetii* Faz II antijenine karşı IgG seropozitifliği memur-öğrenci grubunda %35, işçi-esnaf grubunda %40,7, ev hanımlarında %45.4 ve çiftçi-kasap grubunda %53.3 olarak bulmuştur.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmaların bir kısmında, insanlardaki Q humması seroprevalansının cinsiyet, yaş, yaşanılan yer (kırsal ve kentsel) gibi faktörlerden etkilenmediği, bir kısmında ise bu faktörlerden etkilendiği belirtilmektedir [7]. F. Pascual-Velasco ve arkadaşları[82], İspanya'nın doğu Cantabria bölgesinde yaptıkları çalışmada *C. burnetii* IgG seropozitifliğini şehirde oturanlarda %32.8, dağlık kırsal alanda oturanlarda %82.2 olarak saptamışlardır. Golem SB[83], Q humması tespit edilen kişilerin mesleklerine göre, daha önceki araştırıcıların bulgularını da katarak yaptığı Türkiye çapındaki sınıflandırmasında 182 kişiden 121 tanesinin hayvanlarla doğrudan doğruya veya dolaylı yoldan temasta bulunduklarına işaret etmiştir. Araştırıcı bu 121 vakanın 88'inin köylü ve çiftçi olduğunu bildirmiştir. Özgür ve arkadaşları[85]. 1996 yılında İstanbul'da, ELISA yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada veteriner hekimlerde %26, veteriner teknisyenlerinde %80, mezbaha işçilerinde %75, çiftlik çalışanlarında %72 ve veteriner fakültesi öğrencilerinde %33.3 oranında *C. burnetii* antikoru saptamışlardır.

Bir zoonoz olan ve insanlarda daha çok meslek hastalığı şeklinde görülen Q hummasında enfeksiyon kaynağı, hastalıklı büyük ve küçükbaş hayvanlar ve bu hayvanlardan sağılan sütlerdir. Koyun ve keçilerin çok fazla yetiştirildiği ve insanların bunlarla yakın temasta olduğu ülkelerde bu tür hayvanların insan sağlığını tehdit edebileceğini bildirmektedir. Ayrıca bu hayvanların satılması ve bir yerden bir yere taşınmaları da hastalığın yayılmasına yol açabilmektedir. Diğer taraftan keçilerin kronik enfeksiyona meyilli oldukları ve herhangi bir keçi enfekte olduğunda hastalığın sürüdeki diğer hayvanlar arasında hızla yayılabileceğine dikkat çekilmektedir [86].

Hasta hayvanlardan sağılan sütler önemli bir enfeksiyon kaynağı durumundadır. Ancak usulüne göre yapılan pastörizasyon işlemi çiğ sütteki *Coxiella*'ları etkin biçimde öldürmektedir. Bununla birlikte pastörize sütten yapılmış peynirlerin hastalık yönünden risk taşıyabileceğine dair yayınlar vardır [86].

Sonuç olarak; çalışmamızda Q humması seroprevalansının yöremizde küçümsenmeyecek boyutlarda olduğunu, bu durumun gerek insan ve gerekse hayvan sağlığı açısından üzerinde önemle durulması gereken bir konu olduğunu söyleyebiliriz. Kliniklerde ateşle seyreden ve tanı konulamadığında "nedeni bilinmeyen ateş" şeklinde geçiştirilen olguların bundan böyle Q humması yönünden de incelenmesi hem hastalığın gerçek prevalansını ortaya koymak, hem de hastalığı kontrol altına almak açısından yararlı olacaktır. Ülke ekonomisini de yakından ilgilendiren bu hastalığın prevelansını azaltmak için öncelikli olarak hayvan yetiştiricilerinin eğitilerek, hastalığın belirtileri, bulaşma yolları ve bulaşmada etkili olan kontamine atıkların dezenfeksiyonu konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Bunun yanı sıra hayvan sürülerinin periyodik olarak taranması, seropozitif olanların sağlamlardan ayrı tutulması, seronegatif olanların da aşılanarak hastalığa karşı korunmaları sağlanmalıdır. Ayrıca denetimsiz süt ve süt ürünleri üretim ve satışının engellenmesi, halkın kaynağı bilinmeyen yerlerden bu tür gıda maddeleri almaması ve çiğ süt içmemesi konusunda uyarılması gibi önlemlerin de hastalığa karşı korunmada önemli olacağı düşüncesindeyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Sertpolat M. İzmir ve çevresindeki sağlıklı kan vericilerinde Coxiella burnetii seroprevalansının indirekt immünfloresan antikor testi ile araştırılması, İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2005; 19 (4): 419-423.

2. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever). Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. Five edition. New York : Churchill Livingstone, 2000 ; 2043 -2050.

3. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12 (4); 518 -53.

4. Serter D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Birinci Baskı, istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1997; 86-93.

5. Karakartal G. Ege bölgesinde Q humması serolojik epidemiyolojisi. Ege Ü Tıp Fak Derg 1975; 14: 185.

6. Özyer M, Mirioğlu M, Köksal F. Çukurova Bölgesinde yaşayan insan ve hayvanlarda Q fever infeksiyonu insidansının komplement fiksasyon testi ile araştırılması. Pendik Hayv Hast Merk Araşt Enst Derg 1990; 21: 28 -39.

7. Kalkan A, Kalender H, Özden M, Çetinkaya B, Kaplan M. Elazığ'da sağlıklı bireylerde *Coxiella burnetii* antikorlarının İndirekt Floresan Antikor Testi ile araştırılması. Mikrobiyol Bülteni 1999; 33: 179 -185.

8. Büke Ç. ve ark. İzmir'in Ovacık beldesinde Q humması seroprevalansının kesitsel değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006; 20 (3): 155-158.

9. Eyigör M. ve ark. Q humması için risk gruplarında C.burnetii'ye karşı oluşan antikorların ELİSA ve İFA testleri ile saptanması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006; 20 (1): 31-36 .

10. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 9. Baskı, Barış Yayınları, Fakulteler Kitabevi, İzmir, 1999: 528-53.

11. Arda M, Minbay A, Aydın N. Özel Mikrobiyoloji. 1. Baskı, Atatürk Ü. Basımevi 1982; 280-286.

12. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji. 2. Baskı, Saray Tıp Kitabevleri. 1993 ; 610-615

13. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Birinci Baskı, Güneş Kitabevi. 1999; 702-704

14. Aitken ID, Bögel K, Cracea E, et al. Q fever in Europe: current aspects of etiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy Infection1987; 15: 323-327.

15. Marrie TJ, Durant H, Williams JC, et al. Exposure to parturient cats is a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. J Infect Dis 1988; 158: 101-108.

16. Sanzo JE, Garcia-calabuig MA, Audicana A, Dehesa V. Q fever prevelance of antibodies to Coxiella burnetii in the Basque Country. Int J Epidemiol 1993; 22:1183-1187.

17. Aitken ID. Q fever in the United Kingdom and Ireland. Zbl Bakt Hyg 1987; 267: 37-41.

18. Von M, Baumgartner P, Eskens W. Immunocytochemical demonstration of *Coxiella burnetii* antigen in the fetal placenta of naturally infected sheep and cattle. J Comp path 1993; 109 : 295

19. Shapiro RA, Siskind V, Schofield FD, Stallman N. A randomized, controlled, double-blind, crossover, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. Epidemiol Infect 1990; 104:267-273.

20. Sixl W, Sixl VB. Reserach on a possible Q fever infection in humans and animals on the cap verde Islands (Santa Cruz / Santiago), West Africa, J Hyg Epidemiol Microbiol Immuno 1987; 31

21. Raoult D, Levy PY, Harle JR, et al. Chronic Q fever: diagnosis and follow up.

Ann N Y Acad Sci 1990; 590: 51-60.

22. MarrieTJ. Acute Q fever. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla 1990; 125-160.

23. Berstein M, Edmondson HA. and Barbour BH. The liver lesion in Q fever. Arch Intern Med 1965; 116:491-494

24. Gerstl B, Movitt ER. and Shaken JR. Liver function and morphology in "Q" fever. Gastroenterology 1956; 30: 813 - 816.

25. Greiner TC, Mitros FA, Sapleton J. and Van Rybroek J. Fine-needle aspiration findings of the liver in a case of Q fever. Diagn. Cytopathol 1992; 8: 181-184.

26. Westlake P, Price LM, Kelly JK. The pathology of Q fever hepatitis: a case diagnosed by liver biopsy. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 357-363.

27. Silver SS, McLeish WA. "Doughnut" granulomas in Q fever, Can Med Assoc J 1984;130; 102-104.

28. Voigt JJ, Delsol G, Fabre J. Liver and bone marrow granulomas in Q fever. Gastroenterology 1983; 84: 887- 888.

29. Fernandez Guerrero ML, Muelas JM, Renedo G, et al. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. Ann Intern Med 1988; 108: 209 - 213.

30. Morgans CM, Cartwright RY. Case of Q fever endocarditis at site of aortic valve prosthesis. Br Heart J 1969; 31: 520 - 522.

31. Andrews PS, Marmion BP. Chronic Q fever. Br Med J 1959; 2: 983 - 985.

32. Brouqui P, Tissot Dupont H, Drancourt M, et al. 1993. Epidemiologic and clinical features of chronic Q fever: 92 cases from France (1982-1990). Arch Intern Med 153: 642-648.

33. Brouqui P, Dumler JS. and Raoult D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. Am J Med 1994; 97:451-458.

34. Derrick EH. The course of infection with Coxiella *burnetii.* Med J Aust 1973; 1; 1051-1057.

35. Clark WH, Lennette EH, Railsback OC. and Romer MS. Q fever studies in California. VII. Clinical features in one hundred and eighty cases. Arch Intern Med 1951; 88: 155-167.

36. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. Clin Infect Dis 1995;21(Suppl. 3): 5253-5264

37. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Perez G. and Monteiro M.Analysis of Q fever in Uruguay. Rev infect Dis 1987; 9: 386 -387

38. Gordon JD, MacKeen AD, Marrie TJ. And Fraser DB. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. J Can Assoc Radiol 1S84;35: 293-296.

39. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q fever and autoimmunity. Eur J Epidemiol.1989; 5:447-453.

40. Dobija-Domaradzki M, Hausser JL. and Gosselin F. Coexistence of Legionnaire's disease and Q fever in a single patient. Can Med Assoc J 1984; 130: 1022-1023.

41. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in Southern France. Clin infect Dis 1998; 27: 592 - 596.

42. Echaniz A, Miguez E, Llinarez P, Diz-Lois F. Recurrent pericarditis caused by Q fever. Rev Clin Esp 1992; 191: 170-171.

43. Ripoll MM, Gomez-Mendieta MA, Gomez-Cerezo J, Molina F. Pericarditis recidicante por fiebre Q. Enferm. İnfec. Microbiol Clin 1997; 15: 168.

44. Diaz Morant V, Mateo Sanchez Jl, Lara Fernandez A, Cabello Rueda F. Pleuropericarditis caused by Q fever. An Med Interna 1995; 12: 568-569.

45. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. Am J Med 1996; 100: 629-633.

46. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, Shalit I. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. Scand J İnfect Dis 1997; 29: 41-

47. Raoult D, Etienne J, Massip P, et al. Q fever endocarditis in the south of France. J infect Dis 1987; 155: 570 -573.

48. Fournier PE, Casalta JP, Piquet P, Tournigand P, Branchereau A, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review. Clin İnfect Dis 1998; 26: 116-12

49. Cottalorda J, Jouve JL, Bollini G, Touzet P, Poujol A, Kelberine F, Raoult D. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* in children. J Pediatr Orthop 1995;4:219-221.

50. Piquet P, Raoult D, Tranier P, Mercier Cl. *Coxiella burnetii* infection of pseudoaneurysm of an aortic bypass graft with contigous vertebral osteomyelitis.J Vasc Surg 1994; 19: 165-168.

51. Westlake P, Price LM, Kelly JK. The pathology of Q fever hepatitis: a case diagnosed by liver biopsy. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 357-363.

52. Yebra M, Marazuela M, Albarran F, Moreno A. Chronic Q fever hepatitis. Rev Infect Dis 1988; 10: 1229-1230

53. Ludlam H,Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, Bishop NJ, Coomber S, Cunniffe J. Q fever in pregnancy. J Infect 1997; 34: 75 -78

54. Bental T, Fejgin M, Keysary A, Rzotkiewicz S, Oron C, Nachum R, Beyth Y, Lang R. Chronic Q fever of pregnancy presenting as *Coxiella burnetii* placentitis: successful outcome following therapy with erythromycin and rifampin. Clin Infect Dis 1995; 21: 1318-1321.

55. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy, a risk for women, foetuses and obstetricians. N Engl J Med 1994; 330: 371.

56. Riechman N, Raz R, Keysary A, Flatan E. Chronic Q fever and severe thrombocytopenia in a pregnant women. Am J Med 1988; 85: 253-254.

57. Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. Isolation of *Coxiella burnetii from* human placentas. J Hyg Epidemiol Microbiol immunol 1958; 2: 29 -35.

58. Marrie TJ. Q fever in pregnancy: report of two cases. Infect Dis Clin Pract 1993:2:207-209.

59. Ormsbee RA. The growth of *Coxiella burnetii* in embryonnated eggs.J Bacteriol 1952; 63: 73.

60. Gil-Grande R, Aguado JM, Pastor C, et al. Conventional viral cultures and shell vial assay for diagnosis of apparently culture-negative *Coxiella burnetii* endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 64-67.

61. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998; 36(7): 1823-34.

62. Peter O, Dupuis G, Peacock M. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. Eur J Clin Microbiol İnfect Dis 1985; 4: 394-396.

63. Nguyen SV, Otsuka H, Zhang GQ. H, To H, et al. Rapid method for detection of *Coxiella burnetii* antibodies using high-density partide agglutination. J Clin Microbiol 1996; 34: 2947-2951

64. Tissot Dupont H, Thirion X, Raoult D. Q fever serology; cut off determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol 1994 ; 1:189-196.

65. Lang GH. Serosurvey of Coxiella burnetii infection in dairy goat herds in ontorio. A comparison of two methods of enzyme-linked immunosorbent assay. Can J Vet Res 1988; 52:37.

66. Uhaa I J. Fishbein DB, Olson JG. Rives CC, Waag DM, Williams JC. Evaluation of specificity of indirect enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human Q fever. J Clin Microbiol 1994; 32:1560-1565.

67. Raoult D. Treatment of Q fever Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1733-1736.

68. Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1985; 4: 394-396.

69. Peter O, Dupuis G, Peacock MG, Burgdorfer W. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. J Clin Microbiol 1987; 25:1063-1067.

70. Cruchaga D'Harcourt S, Buno Soto A, Cascante Burgos V, Lozano Calero D, Martinez-Zapico R. Comparison of Immunofluorescente with Enzyme Immunoassay for Detection of Q Fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:749-752.

71. Gökçen S. Ege bölgesi sığırları arasında Q fever vakalarının yaygınlık derecesinin mikroaglütinasyon tekniği İle araştırılması. Etlik Mikrob Derg 1989; 6:79-85.

72. Kalender H. Elazığ ve komşu illerdeki koyunlarda Coxiella burnetii enfeksiyonunun yaygınlığı. Türk J Vet. Anim. Sci 2001; 25: 51-55.

73. Çetinkaya B, Kalender H, Ertas HB, Muz A, Arslan N, Ongor H, Gurcay M. Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. Vet Rec 2000; 29;146(5):131-6.

74. Kılıç S, Paşa S, Babur C, Özlem MB. İnvestigation of Coxiella burnetii antibodies in sheep in Aydın region Turkey, Revue Med. Vet. 2005;156 (6): 336-340.

75. Seyitoğlu F, Özkurt Z, Okumuş B. The seroprevalance of Coxiellosis in Farmers and cattle in Erzurum District in Turkey.Türk J Vet. Anim Sci 2006 ; 30: 71-75

76. Tissot Dupont H, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff deterrnination

for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1:189-196.

77. Punda-Polic V, Leko-Grbic J, Radulovic S. Prevalence of antibodies to rickettsiae in the north-western part of Bosnia and Herzegovina. Eur J Epidemiol1995; 11(6): 697-9.

78. Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Cam LC, Ghachem L, Jemni L, Raoult D. Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89 (3): 266-8

79. Literak I. Prevalence of antibodies to Coxiella burnetii in blood donors in the Czech Republic. Cent Eur J Public Health 1994; 2 (1): 52-4.

80. Tselentis Y, Gikas A, Kofteridis D, Kyriakakis E, Lydataki N, Bouros D, Tsaparas N. Q fever in the Greek island of Crete: epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. Clin Infect Dis 1995; 20 (5):1311-6.

81. Suarez-Estrada J, Rodriguez-Barbosa Jl, Gutierrez-Martin CB. et al. Seroepidemiological survey of Q fever in Leon province, Spain. Eur J Epidemiol 1996; 12(3): 245-50.

82. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimon JM, Cilla G. High seroprevalence of Coxiella burnetii infection in Eastern Cantabria (Spain), Int J Epidemiol 1998; 27 (1); 142-5.

83. Golem SB. Türkiye'de Q fever. Epidemlyoloji ve hayvan Q feveri hakkında kısa bilgi. Türk Hij. Tec Biyol Derg 1951; 11: 1, 1.

84. Dupuis G, Peter O, Motttez MC, Vouilloz M. Seroprevalence of human Q fever in Swittzerland. Schweiz Med Wochenschr 1986; 19: 116(16): 494-8.

85. Özgür NY, Hasöksüz M, Yılmaz H, İkiz S, Ilgaz A: Risk grubundaki insanlarda Coxiella burnetii antikorların araştırılması. Türk Mikrobiol Cem Derg 1996; 26: 109-113.

86. Fiset P, Woodward TE, Q fever in, Edited by Alfred S Evans and Philip S Brachman (eds) Bacterial İnfections of Humans. Epidemiyoloji and Control Second Edition, Plenum Publishing Corporation New York 1991; 547-5

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

"ERZURUM, KARS VE ARDAHAN İLLERİNDEKİ SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ ÜRETİCİLERİNDE Q HUMMASI SEROPREVALANSI"

Mehtap Hülya ASLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :06.08.2003

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :04.02.2008

Uzmanlık Sınavı Tarihi :04.02.2008

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Ahmet AYYILDIZ :

Jüri Üyesi: Prof.Dr. Ahmet AYYILDIZ :

Jüri Üyesi:Prof.Dr.Selahattin ÇELEBİ :

Jüri Üyesi: Doç.Dr.Halil YAZGI :

Jüri Üyesi Doç.Dr.Ayten KADANALI :

Jüri Üyesi Doç.Dr.Ülkü ALTOPARLAK :

Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr.Ahmet AYYILDIZ :

ŞUBAT 2008
ERZURUM

ONAY

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.M.Hülya ASLAN'ın "ERZURUM, KARS VE ARDAHAN İLLERİNDEKİ SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ ÜRETİCİLERİNDE Q HUMMANI SEROPREVALANSI" isimli tez konusu:

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 06.01.2006 tarihli Anabilim Dalı Kurulunda görüşülerek 1/2 no'lu karar ile kabul edilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 14.04.2006 tarih ve. 4 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi 12 no'lu karar ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca 16.01.2006 tarih ve 1/3 no'lu karar ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.