



# Q ATEŞİ

## YAZAR

Uzm. Dr. Sevda zdemir AL

**Turhal Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji, Tokat, Türkiye**

ozdsevda@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2845-3397

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15241243>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses  
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association  
Publishing House®  
(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: [ubakyayinevi@gmail.com](mailto:ubakyayinevi@gmail.com)

[www.ubakyayinevi.org](http://www.ubakyayinevi.org)

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2025©

**ISBN: 978-625-5923-30-1**

April / 2025

Ankara / Turkey

## ÖNSÖZ

Zoonotik enfeksiyonlar, halk sağlığı açısından her geçen gün daha fazla önem kazanan konular arasında yer almaktadır. Özellikle sessiz seyreden, tanısı zor konulan ancak ciddi sonuçlar doğurabilen hastalıkların doğru tanınması ve yönetilmesi hem klinik pratikte hem de toplum sağlığında önemli bir yer tutmaktadır.

Bu kapsamda Q ateşi, çoğu zaman göz ardı edilen ancak etkisi büyük olabilen enfeksiyonlardan biridir. Bu alışmada, Q ateşinin etkeni olan *Coxiella burnetii*' nin mikrobiyolojisinden hastalığın epidemiyolojisine, klinik özelliklerinden tanı ve tedavi yaklaşımlarına kadar kapsamlı bir değerlendirme sunulması amaçlanmıştır. Alanında güncel literatür verilerine dayanan bu derleme, özellikle sağlık çalışanlarının hastalığı tanıma, değerlendirme ve yönetme süreçlerinde faydalanabilecekleri pratik bir kaynak olmayı hedeflemektedir.

Bilimsel bilgi üretimine katkı sağlayan tüm araştırmacılara ve literatüre değerli çalışmalarıyla katkı sunan meslektaşlarıma teşekkür

ederim. Bu kitabın, özellikle enfeksiyon hastalıkları alanında çalışan hekimler ve araştırmacılar için yol gösterici olmasını temenni ederim.

18/04/2025

**Dr. Sevda Özdemir AL**



## **İÇİNDEKİLER**

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>3</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>8</b>
<b>1.TARİHÇE</b> .....	<b>9</b>
<b>2.EPIDEMİYOLOJİ</b> .....	<b>10</b>
2.1.İnsidans.....	10
2.2.Salgınlar.....	11
2.3.Prevelans.....	12
2.4.Rezervuarlar.....	13
2.5.Bulaş Yolları.....	14
<b>3.RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	<b>15</b>
<b>4.MİKROBİYOLOJİ</b> .....	<b>16</b>
4.1.Morfolojik Formlar .....	17
4.2.Faz Değişimi .....	17
<b>5.TANI TESTLERİ</b> .....	<b>18</b>
5.1.Seroloji .....	18
5.2.Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	20
5.3.Kültür .....	21
<b>6.AKUT Q ATEŞİ</b> .....	<b>21</b>
<b>7.KRONİK Q ATEŞİ</b> .....	<b>34</b>
7.1.Kültür Negatif Endokardit .....	35

7.1.1. Duke Enfeksiyöz Endokardit Kriterleri .....	42
7.1.2. Hollanda Konsensüs Yönergeleri .....	42
7.1.3. Fransız NRC Kriterleri.....	42
7.1.4. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Sürveyans Vaka Tanımı .....	43
7.2.Prognoz.....	51
<b>8.ÖNLEME .....</b>	<b>51</b>
<b>9.SONUÇ.....</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>54</b>



## Q ATEŞİ

Uzm. Dr. Sevda ÖZDEMİR AL

### GİRİŞ

Q ateşi, *Coxiella burnetii* adlı, rickettsialara benzer özellikler taşıyan bir mikroorganizma tarafından oluşturulan, zoonotik özellik gösteren bulaşıcı bir hastalıktır. Tek bir mikroorganizma bile enfeksiyon oluşturabilecek kapasiteye sahiptir. Her ne kadar bu bakteri hücre dışında çoğalma yeteneğine sahip olmasa da zorlu çevresel koşullara direnç gösterebilen spor benzeri formu sayesinde sıcaklık, kuruluk, basınç ve birçok antiseptik maddeye karşı oldukça dayanıklıdır. Bu form, dış ortamda haftalar hatta aylar boyunca canlı kalabilmektedir (Anderson vd., 2013).

Hastalığın bulaşı esas olarak kontamine aerosollerin solunması yoluyla gerçekleşmektedir. Organizmanın çevresel dayanıklılığı ile birleştiğinde, dolaylı temas dahi akut enfeksiyona neden olabilmektedir. Bu kadar bulaşıcı bir etken olmasına rağmen, Q ateşi genellikle kendiliğinden iyileşen, hafif seyirli bir hastalık olarak seyretmektedir (Maurin ve Raoult, 1999). Tedavi edilmeyen olguların çoğu kendiliğinden düzelmeye gösterse de bazı vakalarda hastalık kronik hale gelerek yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabilmektedir.

İnsan enfeksiyonlarının ana kaynağı çiftlik hayvanlarıdır; özellikle doğum yapmış dişi hayvanlar önemli bir rezervuar işlevi görmektedir. Hastalık dünya genelinde yaygın olmakla birlikte, bildirilen vakalar sınırlı kalmaktadır. Bu da Q ateşinin birçok bölgede

sessizce endemik olarak seyrettiğini göstermektedir (Hartzell vd., 2008). Hayvancılıkla uğraşan bireyler ve hayvan doğumlarının olduğu bölgelere yakın bulunan kişiler, enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Hatta, doğum olayından aylar sonra bile ilgili bölgeden geçmek, aerosol yoluyla bulaş riski oluşturabilmektedir.

## 1. TARİHÇE

Q ateşi, ilk kez 1937 yılında Avustralya' nın Queensland eyaletinde Edward Derrick tarafından tanımlanmıştır. Derrick, o dönemde mezbahalarda çalışan bireylerde görülen ateşli bir hastalıkla ilgilenmiş ve hastalığın bilinen hiçbir etkenle ilişkilendirilememesi nedeniyle bu durumu "Q" harfiyle, yani "query" (sorgu) anlamında isimlendirmiştir.

Hastalığın bulaşıcı olduğu, laboratuvar hayvanlarına hasta bireylerden alınan kanla enfeksiyonun aktarılmasıyla gösterilmiştir. Başlangıçta bu etkenin bir virüs olduğu düşünülse de Melbourne' de yapılan ileri mikrobiyolojik incelemeler, bu ajanın rickettsia benzeri bir bakteri olduğunu ortaya koymuştur (Burnet ve Freeman, 1983).

*C. burnetii'* nin keşfi, Amerika Birleşik Devletleri' ndeki Rocky Mountain Laboratuvarı' nda yapılan paralel çalışmalarla da desteklenmiştir. Gordon Davis ve Herald Cox' un yürüttüğü deneysel çalışmalar sonucunda, doğada bulunan kenelerden izole edilen mikroorganizma, hücre kültürlerinde üretilebilmiş ve bu ajan daha sonra "Nine Mile Agent" olarak adlandırılmıştır (Davis vd., 1938; Cox HR., 1939). Bu iki farklı araştırma grubunun bulguları daha sonra birleştirilmiş ve hastalığın etkeni olarak tanımlanan bakteri, bilim

dünyasında "*Coxiella burnetii*" adıyla literatüre geçmiştir. Cox ve Burnet' in bu süreçteki katkıları oldukça önemlidir (Philip CB, 1948).

İlerleyen yıllarda, doğum yapan hayvanlarla temasın hastalık açısından yüksek risk taşıdığı ve doğum materyallerinin çevreye yaydığı bakterilerin başlıca bulaş kaynağı olduğu anlaşılmıştır (Dyer RE., 1938). Bu gelişmelerle birlikte, Q ateşi vakalarının dünyanın birçok ülkesinde görüldüğü ve hastalığın sanılandan daha yaygın olduğu ortaya çıkmıştır (Kaplan ve Bertagna, 1955).

## **2. EPİDEMİYOLOJİ**

Seroprevalans çalışmaları, bildirilen semptomatik Q ateşi vakalarının sayısından çok daha fazla insanın *C. burnetii* ile enfekte olduğunu göstermektedir. Q ateşi vakalarının beklenenden az oranda bildirilmesi, muhtemelen subklinik enfeksiyonların varlığı ve enfeksiyonun hastalığa yol açtığı vakalarda, spesifik olmayan klinik bulguları nedeniyle hastalığın tanınmamasından kaynaklanmaktadır.

Q ateşi muhtemelen dünyanın çoğu yerinde görülmektedir, ancak birçok ülkede sürveyans eksikliği nedeniyle enfeksiyonun insidansı ve yaygınlığı bilinmemektedir.

### **2.1. İnsidans**

Spesifik olmayan klinik bulguları nedeniyle, akut Q ateşi vakaları genellikle göz ardı edilir ve sürveyans eksikliği nedeniyle dünyanın birçok yerinde enfeksiyon oranı hakkında bilgi mevcut değildir. Tanılar genellikle salgınlarla veya diğer vakalarla epidemiyolojik bağlantısı olan hastalarla ilişkilendirilmektedir.

Kuzey Amerika ve Avrupa' da semptomatik Q ateşi oranları nispeten düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri' nde, 2008' den 2017' ye kadar ortalama yıllık insidans 100.000 kişide 0,045 vaka olarak bildirilmiştir (Cherry vd., 2022). 2019' da Avrupa Birliği' nde insidans 100.000 kişide 0,2 vaka; İspanya, 100.000 kişide 0,7 vaka ile Avrupa Birliği' nde en yüksek insidans bildirilmiştir (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021). Mevcut verilere göre, insidans Orta Doğu' da Kuzey Amerika ve Avrupa' dan daha yüksek olup; 2021'de İsrail, 100.000 kişide 3,6 vaka raporlamıştır (Ghanem-Zoubi vd., 2024).

## **2.2. Salgınlar**

Enfeksiyonun nadir olduğu bölgeler de dahil olmak üzere, büyük Q ateşi salgınları bildirilmiştir. Sporadik vakalarda en sık bildirilen maruziyet hayvan teması olsa da salgınlarda etkilenen birçok kişi hayvan teması bildirmemektedir ve genellikle çiftliklerin yakınında yaşamaktadır. Salgınlarda enfeksiyon genellikle yaygın çevresel kontaminasyon (genellikle enfekte hayvanların düşük yapması nedeniyle) ve ardından organizmanın rüzgarla dağılmasıyla yayılmaktadır (van der Hoek vd.,2012; Amitai vd., 2010). 2007' den 2010' a kadar Hollanda, tanımlanan en büyük salgını yaşadı; 4000' den fazla enfekte kişi belirlenmiştir (van der Hoek vd., 2012). Ayrıca İsrail, İsviçre, Büyük Britanya, Almanya, Güney Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri' nde de salgınlar bildirilmiştir (Hawker vd., 1998; Amitai vd., 2010; Tissot-Dupont vd., 2005; Porten vd., 2006; Lyytikäinen vd., 1998; Gilsdorf vd., 2008). Irak' tan dönen askeri personelde Q ateşi

kümelere raporlanmıştır (A. D. Anderson vd., 2005; Leung-Shea & Danaher, 2006).

### 2.3. Prevalans

Seroprevalans verileri, Q ateşinin yeterince bildirilmediğini göstermektedir. Hollanda' da ki yukarıda belirtilen salgından sonra, en çok etkilenen bölgedeki seroprevalans yüzde 11' di (yaklaşık 40.000 kişi), bu da salgın sırasında gerçek enfeksiyonların bildirilen vaka sayısının neredeyse 10 katı olduğunu göstermektedir (Kampschreur vd., 2013). Salgından önce Hollanda' da seroprevalansın %2 olduğu tahmin edilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri' nde 2003-2004 yılları arasında yapılan seroprevalans çalışmalarında nüfusun %3'ünün *C. burnetii*' ye karşı immünoglobulin G (IgG) antikorları açısından pozitif olduğu bulunmuştur (A. D. Anderson vd., 2009). İran' da seroprevalans %33 olarak raporlanmıştır ve İsrail' de seroprevalansın 2021' deki kan bağışçısı örneklerinde %14 olduğu bildirilmiştir (Ghanem-Zoubi vd., 2024). Avustralya' da seroprevalans 2012-2013 yılları arasında alınan örneklerde %6 olarak saptanmıştır (Gidding vd., 2020).

Ülkemizde Q ateşine yönelik ilk çalışma Sabahattin Payzın ve Sait Bilal Golem tarafından 1948 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada ülkemizdeki akut Q ateşi vakaları incelenmiş ve hasta kan ve serumlarının deney hayvanına inokülasyonu ile *C. burnetii* izolasyonu bildirilmiştir. Sonraki yıllarda, insanlarda ve hayvanlarda birçok sero-epidemiolojik çalışma yapılmış *C. burnetii*' nin ülkemizde yaygın olduğu ortaya konulmuştur. Ülkemizde insanlarda yapılan

seroepidemiyolojik çalışmalarda %4,5 ile %32 arasında değişen seropozitiflikler gözlenmiştir. Evcil hayvanlarda yapılan seroepidemiyolojik çalışmalarda %1,1 ile %38 arasında değişen seropozitiflikler bildirilmiştir. Son yıllarda moleküler çalışmaların laboratuvar kullanımına daha çok girmesi ile hayvanlarda ve insanlarda *C. burnetti* PCR pozitifliği de belirlenmiştir (Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı 2019-2023).

#### **2.4. Rezervuarlar**

İnsan enfeksiyonlarıyla en sık ilişkilendirilen hayvanlar sığır, koyun ve keilerdir. Sığırlarda *C. burnetii* enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir, ancak mastit rapor edilen vakalar bildirilmiştir (Barlow vd., 2008). Koyun ve keçilerde, kendiliğinden düşük veya ölü doğum enfeksiyonun en yaygın belirtisidir; *C. burnetii* keçi ve koyun plasentasında yüksek sayılara kadar çoğalabilmektedir (Maurin ve Raoult, 1999). Keçi ve koyun sürülerine *C. burnetii*'nin sokulması, çok sayıda gebe hayvanın düşük yaşadığı "düşük fırtınalarına" (Bjork vd., 2014) yol açabilmektedir. Çiftlik hayvanlarının yanı sıra, *C. burnetii* kuşlar, sürüngenler, balıklar, deniz memelileri, develer, köpekler, kediler de dahil olmak üzere çok çeşitli diğer hayvan türlerini enfekte edebilmektedir.

*C. burnetii* organizmaları, enfekte hayvanlardan organizmaların dökülmesi nedeniyle çevreyi kirletebilmektedir. Canlı organizmalar doğum materyallerinde (örneğin plaseenta), vajinal mukusta, idrarda, dışkıda ve enfekte hayvanların sütünde bulunabilmektedir. Organizma kuruluğa karşı dayanıklıdır; kurutulduktan sonra, aerosolize edilebilen

bir formda toprakta ve durgun suda canlı kalabilmektedir. Organizma ayrıca sığır çiftliklerindeki toplu süt tanklarında sıklıkla tespit edilmiştir (Amitai vd., 2010; Kim vd., 2005; Rabaza vd., 2021).

## 2.5. Bulaş Yolları

En yaygın bulaşma yolu, hayvanlar tarafından atılan *C. burnetii*'nin solunması gibi görünmektedir. *C. burnetii* havada uzun mesafeler kat edebilir ve enfekte hayvanlardan 18 km'ye kadar solunum yoluyla bulaştığı bildirilmiştir (Hawker vd., 1998). Enfeksiyöz dozun sadece 1 ila 10 organizma olduğu düşünülmektedir (Brooke vd., 2015). Daha az yaygın bulaşma yolları arasında *C. burnetii* ile kontamine (çiğ) sütün içilmesi ve perkütan bir yaralanmadan doğrudan inokülasyon yer almaktadır (Gale vd., 2015).

Laboratuvarda edinilen enfeksiyonlar, biyogüvenlik kabinlerinin kullanımından önce oldukça yaygın olduğu bilinmekteydi. Sıkı laboratuvar güvenlik önlemlerinin uygulanmasına rağmen, laboratuvarda canlı *C. burnetii* ile çalışmak hala bir enfeksiyon riski olarak kabul edilmektedir. Sağlık çalışanlarının enfeksiyonları nadiren bildirilmiştir ve genellikle aerosol üreten prosedürlerle ilişkilendirilmektedir, örneğin kemik testeresi kullanımı gibi (A. Anderson vd., 2013; Raoult ve Stein, 1994). Kan nakli yoluyla enfeksiyon mümkün kabul edilmekte ancak nadir olduğu düşünülmektedir (Oei vd., 2014). İnsandan insana bulaşma nadirdir, ancak olası cinsel bulaş vakaları bildirilmiştir (Miceli vd., 2010; Milazzo vd., 2001). *C. burnetii* çeşitli kene türlerinde bulunmuş olsa da kene ısırıkları yaygın bir bulaşma şekli gibi görünmemektedir (A.

Anderson vd., 2013; Raoult ve Stein, 1994; Oei vd., 2014; Miceli vd., 2010; Milazzo vd., 2001; Sprong vd., 2012).

### 3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri arasında hastalığın oldukça endemik olduğu veya salgının meydana geldiği bir bölgede yaşamak veya burayı ziyaret etmek yer almaktadır. Ek olarak, hayvancılık veya doğrudan laboratuvar maruziyeti içeren meslekler Q ateşi edinimi için bilinen risk faktörleridir. Veterinerler, özellikle hayvancılıkla uğraşan veterinerler arasında seroprevalans yüksek olabilmektedir (Amerika Birleşik Devletleri'nde %22, İtalya' da %18 ve Danimarka' da %36) (Bosnjak vd., 2010; Stufano vd., 2022; Whitney vd., 2009). Çiftçiler, hayvancılık (keçi, koyun ve sığır) ile uğraşanlar özellikle risk altında bulunmaktadır. Mezbaha çalışanları, Avustralya'da tespit edilen ilk Q ateşi vakaları mezbaha çalışanları arasındaydı (Graves ve Islam, 2016). *C. burnetii* ile çalışan laboratuvar çalışanları da risk altındadır.

Hayvan çiftliklerinin rüzgâr altı tarafında yaşamak, çoğunlukla yoğun bir şekilde çiftlik hayvanı yetiştirilen bir keçi sürüsünün yakınında yaşayan kişiler arasında meydana gelen Hollanda'daki büyük salgın da dahil olmak üzere bildirilen birkaç salgınla ilişkilendirilmiştir (Schimmer vd., 2010; Boden vd., 2014).

Çoğu vaka yetişkinlerde bildirilmektedir, bu da çocukların enfekte olma olasılığının daha düşük olabileceğini göstermektedir; Hollanda'dan yapılan bir çalışmada, maruz kalan çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük enfeksiyon oranları bildirilmiştir, bu da



genç yaşın enfeksiyonu edinmeye karşı koruma sağladığını göstermektedir (Hackert vd., 2015). Ancak, diğer Őlkelerden yapılan serolojik araştırmalar yetişkinlerde ve çocuklarda benzer serokonversiyon oranları bildirmiştir (Erturk vd., 2017; Wardrop vd., 2016; Akbarian vd., 2015; Tshokey vd., 2017). Çocuklarda Q ateşinin gerçek oranının, yetersiz tanı ve yetersiz bildirim nedeniyle bilinmediği dőřünŐlmektedir (Cherry ve Kersh, 2020).

#### 4. MİKROBİYOLOJİ

*C. burnetii*, konak hŐcrelerinin içindeki hŐcre içi fagolizozomlarda bŐyŐyen gram negatif çubuk şeklindeki bir Gammaproteobacteria'dır. Yaklaşık iki milyon baz çiftinden oluşan dairesel bir genoma sahiptir ve birçok izolataın ayrıca bir plazmidi vardır (Seshadri vd., 2003). Endositoz yoluyla konak hŐcrelerine girdikten sonra, *C. burnetii*, endositik yol boyunca bir lizozomla fŐzyon ve *C. burnetii* içeren fagolizozomun asitlenmesi yoluyla endosomda kalmaktadır (Voth ve Heinzen, 2007).

*C. burnetii*, asidik kompartmanlarda hayatta kalması ve hatta bŐyŐmek için dŐřŐk bir pH gerektirmesi bakımından sıra dışıdır. *C. burnetii*, tip 4 salgılama sistemine sahiptir ve bunu, hayatta kalması için elverişli bir ortam oluşturmak ũzere hŐcre sel sŐreleri değiştirmek için etkili molekŐlleri konak hŐcre sitozolŐne salgılamak için kullanılmaktadır (Beare vd., 2011). Bir konakçıya bulaştığında (örneğin, çiftlik hayvanları, insanlar), *C. burnetii* "bŐyŐk hŐcreli varyant" a dŐnŐřŐr. Bu form, organizmanın konak hŐcrelerin içinde çoğalmasına olanak tanımaktadır.

#### 4.1. Morfolojik Formlar

*C. burnetii* iki morfolojik formda bulunur (Coleman vd., 2004). Küçük hücreli varyant, ortamda çok kararlı olan, kuruluğa ve dezenfektanlara dirençli, hareketsiz bir formdur. Organizmanın bu formu, bir konak dışında uzun süreler boyunca hayatta kalabilmekte ve inhalasyon yoluyla hayvanlara bulaşan formdur. Büyük hücreli varyant, bir konakçıya bulaştığında, *C. burnetii* "büyük hücreli varyanta" dönüşür. Bu form, organizmanın konak hücrelerin içinde çoğalmasına olanak tanımaktadır.

#### 4.2. Faz Değişimi

Laboratuvarda *C. burnetii*'nin büyümesi faz değişimine neden olmaktadır (Stoker ve Fiset, 1956). "Faz I" formu insanlar da dahil olmak üzere enfekte hayvanlardan alınan ilk kültürlerde yetiştirilen bulaşıcı formdur. Faz I formu son derece bulaşıcıdır, böylece tek bir organizma enfeksiyona yol açabilmektedir. Bu form, kompleks bir O-antijeni de dahil olmak üzere tam uzunlukta lipopolisakkarit yan zincirleriyle karakterize edilmektedir. "Faz II" formu, Faz I organizmaları kültürde yetiştirildikten sonra, alt kültürleme, O-antijeni de dahil olmak üzere lipopolisakkarit yan zincirlerinin çoğunun kaybıyla antijenik bir kaymaya neden olmaktadır. Bu form, hayvan enfeksiyonlarında virülan değildir (Beare vd., 2018). Faz I ve faz II izolatları, Q ateşi seroloji testlerinde tanı antijenleri olarak kullanılmak için gerekmektedir. Akut enfeksiyonlar, faz II antijenlerine karşı antikorlarla karakterize edilirken, kronik enfeksiyonlar faz I antijenlerine karşı yüksek antikor titrelerine sahiptir.

## 5. TANI TESTLERİ

### 5.1. Seroloji

İndirekt floresan antikor (IFA) testi, insan Q ateşi tanısı için en yaygın serolojik (yani antikor) testtir. IFA testleri, geçmişte çözülmüş enfeksiyonu aktif enfeksiyondan ve ayrıca akut enfeksiyonu kronik enfeksiyondan ayırt etmek için gerekli olan faz I ve faz II antikorlarını ölçebilmektedir. Faz II antikorları serumda faz I antikorlarından daha erken görülmektedir. Faz I antikorları, Faz I antijenine karşı antikorlar genellikle kronik Q ateşi tanısı için kullanılmaktadır (A. Anderson vd., 2013).

Faz I IgG için çok yüksek (>512) tek bir faz I IgG antikor seviyesi, kronik Q ateşi tanısı için kullanılan en yaygın sonuçtur. Bu antikorlar, semptomların başlamasından ortalama 29 gün sonra görülmektedir (Wiielders vd., 2015). Akut Q ateşi başarıyla tedavi edilen veya kendiliğinden düzelen bazı hastalarda Faz I IgG antikorları da tespit edilebilmektedir. Ancak bu hastalarda Faz I antikor seviyeleri genellikle Faz II antikor seviyelerinden daha düşüktür. Buna karşılık, kronik Q ateşi olan hastaların %80'inde Faz I antikor seviyeleri Faz II antikorlarına eşit veya daha yüksektir (Miller vd., 2018). Faz I IgM ölçümlerinin Q ateşinin tanısında sınırlı bir rolü vardır; IgG faz I antikorları kronik enfeksiyon için IgM' den daha yüksek özgüllüğe sahiptir.

Faz II antikorları öncelikle akut enfeksiyonun tanısında kullanılmaktadır. Negatiften pozitive faz II serokonversiyonunun zamanlaması her hasta için değişir; IgG ve IgM faz II antikorları sıklıkla

örtüşür ve IgG bazı durumlarda IgM' den önce gelmektedir (Wielders vd., 2015; Dupuis vd., 1985). Faz II IgG, akut Q ateşi olan hastalarda semptomların başlamasından beş gün sonra pozitif IgG faz II seroloji sonuçları gelişmektedir (Wielders vd., 2015).

Akut ve konvelesan fazı II IgG titreleri akut Q ateşi için altın standart testlerdir. Hastalığın ilk dört gününde alınan kan örnekleri genellikle negatiftir ve ilkinden 2 ila 10 hafta sonra alınan ikinci bir serum örneği negatiften pozitive serokonversiyon veya titrede dört kat artış göstererek tanıyı doğrulamaktadır (A. Anderson vd., 2013). Seri kan örnekleri mümkün değilse, en az bir haftalık hastalığı olan hastalarda yüksek faz II IgG titrelerine sahip tek örnekler akut enfeksiyonu düşündürmektedir. Ancak, faz II IgG antikorları ilk enfeksiyondan sonra yıllarca pozitif kalabilmekte, bu nedenle düşük seviyeli (1:16 ila 1:128) faz II antikor seviyeleri aktif akut enfeksiyona kıyasla geçmişte çözülmüş enfeksiyonu gösterebilmektedir (Wielders vd., 2015).

Faz II antijenine karşı IgM antikorları, IgG antikorlarıyla hemen hemen aynı zamanda tespit edilebilir hale gelebilmektedir. IgG antikor tespitinin olmadığı durumlarda IgM pozitifliği dikkatli yorumlanmalıdır çünkü yanlış pozitif IgM sonuçları nadir değildir ve uzun süreler (bir yıldan fazla) devam edebilmektedir.

IFA serolojik testleri yerine, enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) testleri, *C. burnetii*' ye karşı antikorları tespit etmek için kullanılabilir. Bunlar, nispeten yüksek hastalık yükü olan bölgelerde bir tarama testi olarak en yararlı test olduğu düşünülmektedir (Ghanem-Zoubi vd., 2024; Jager vd., 2011); pozitif ELISA sonuçları,

faz I ve faz II antijenlerine karşı doğrulamayı titreler elde etmek için IFA ile takip edilebilir.

*C. burnetii* ve *Legionella pneumophila* arasında antikor çapraz reaksiyonu bildirilmiştir ve tanıyı karıştırabilir (Edouard vd., 2017). ELISA, IFA'dan daha az spesifik olabilir; Legionella, Chlamydomphila ve Leptospira ile ELISA apraz reaksiyonu bildirilmiştir (Field vd., 2002; Kantsø vd., 2012). Test *C. burnetii* ve bu organizmalardan biri için pozitifse, spesifik tanıyı koymak için ek tanı testleri gerekebilmektedir.

## **5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri Q ateşi tanısını doğrulamak için kullanılabilir. PCR, serolojik testler pozitif hale gelmeden önce, hastalığın erken evresinde akut Q ateşinin tanısı için özellikle yararlıdır (Ghanem-Zoubi vd., 2024; Schneeberger vd., 2010). Hastalığın 3. ve 7. günleri arasında kullanıldığında PCR' nin duyarlılığı çok yüksektir (Kan ve serumda %100) (Fenollar vd., 2004; Jatton vd., 2013). IgG faz II antikorları tespit edilebilir hale geldiğinde ise duyarlılık azalmaktadır (Schneeberger vd., 2010; Eldin vd., 2017).

Kronik Q ateşi için, tam kan veya serumun PCR testi, akut enfeksiyonlu hastalara göre daha düşük duyarlılığa sahiptir (%56 ila %70 arasında) (Fenollar vd., 2004; Jatton vd., 2013; Schneeberger vd., 2014). Test yüksek faz I antikor titrelerine sahip hastalardan alınan dokular (rneğin kalp kapakçıkları) zerinde yapıldığında daha yüksek duyarlılık bildirilmiştir (Jatton vd., 2013).

PCR testleri tek kopya veya çok kopya genleri hedef alabilmektedir. IS1111 ekleme dizisi, organizmanın genomunda birden fazla kopyada bulunduğu ve bu nedenle daha düşük bir tespit sınırına sahip olduğu için yaygın bir hedefdir (Eldin vd., 2017). Kanda hücresiz deoksiribonükleik asit (DNA) yeni nesil dizilenmesi, Q ateşinin seçilmiş vakalarında yararlı olduğu bildirilen, ortaya çıkan geniş spektrumlu bir tanı tekniğidir (Ranganath vd., 2023).

### **5.3. Kültür**

Rutin kan kültüründe *C. burnetii* üremez ve bu organizmayı tespit etmek için uygun bir test değildir. Konak hücrelerde veya aksenik ortamda *C. burnetii* kültürü mümkündür ancak neredeyse hiç tanı tekniği olarak kullanılamamaktadır (Omsland ve Heinzen, 2011). İnhalasyon yoluyla bulaşabilmesi ve çok düşük bulaşıcılık dozu nedeniyle, *C. burnetii* kültürü için biyogüvenlik düzeyi 3 (BGD-3) kabinleri gereklidir ve bazı ülkelerde sıkı güvenlik gereksinimleri zorunludur.

İmmünohistokimya, *C. burnetii*' yi tespit etmek için dokularda kullanılabilir. Bu işlem genellikle kronik Q ateşi olan hastalardan alınan enfekte dokular, örneğin kalp kapakçıkları ve damar dokuları üzerinde gerçekleştirilmektedir.

## **6. AKUT Q ATEŞİ**

Akut Q ateşi, *Coxiella burnetii* edinilmesinden sonraki erken dönemde görülen klinik sendromdur. Çeşitli sendromlar olarak ortaya çıkabilir, en yaygın olanı grip benzeri hastalık, toplum kökenli pnömoni veya hepatittir.

Akut Q ateşinin klinik bulguları hastalar arasında belirgin şekilde farklılık gösterebilmektedir. Enfeksiyonu edinen hastaların yaklaşık yarısında semptomlar gelişir; diğer yarısında asemptomatik serokonversiyon gelişir (Eldin vb., 2017; Hartzell vb., 2008). Semptomatik hastalar arasında çoğu (%90' dan fazla) hastada akut Q ateşi, geri kalanında ise kronik Q ateşi görülür (A. Anderson vb., 2013). Semptomatik akut Q ateşi olan hastalarda, maruziyet ile semptomların başlangıcı arasındaki zaman aralığı bir ila beş hafta arasında değişir ve medyan 18 gün olarak bildirilmiştir (Todkill vb., 2018).

Akut Q ateşi, çeşitli klinik sendromlarla ortaya çıkabilmektedir. Gribe benzer ateşli bir sendrom yaygındır; Amerika Birleşik Devletleri'nden bir seride, hastaların %25 'i grip benzeri hastalıkla başvurmuştur (El Zein vd., 2024). Ateşle birlikte, hastalar genellikle şiddetli baş ağrısı, miyalji, yorgunluk, titreme, öksürük ve gece terlemeleri yaşamaktadır (El Zein vd., 2024; Maurin ve Raoult, 1999; Aubin vd., 2023; Dolcé vd., 2023). Tedavi edilmeyen hastalarda, hastalık genellikle bir ila üç hafta devam eder, ancak daha uzun sürebilir (Kersh, 2013). Nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda (yani, üç haftadan uzun süren açıklanamayan ateş), Q ateşi, özellikle endemik bölgelerde veya bilinen bir maruziyet varsa, ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (Maurin ve Raoult, 1999; Keijmel vd., 2015).

Q ateşi, nadir de olsa, toplum kökenli pnömoni olarak ortaya çıkabilmektedir. Akut Q ateşi olan hastalar arasında pnömoni nadir değildir; Birleşik Devletler' den bir seride hastaların %16' sında bildirilmiştir (El Zein vd., 2024). Q ateşi pnömonisi vakalarının çoğu, kuru öksürük ve ateşle birlikte hafiftir, ancak ciddi vakalar da

görülebilmektedir (Marrie, 2010). Radyolojik bulgular değişkendir ve yuvarlak opasiteler (halo işaretiyle veya olmadan); interstisyel, buzlu cam veya lobar infiltratlar, nekrotizan pnömoni veya tümör benzeri bir oluşum içerebilmektedir (Eldin vd., 2017).

Q ateş pnömonisinin radyografik bulgularını *Streptococcus pneumoniae*' ye bağlı pnömoni ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, buzlu cam opasiteleri ve lenfadenopati Q ateş pnömonisinin öngörücüleri olarak raporlanmıştır; her iki enfeksiyonda da alveolar konsolidasyon yaygın olarak görülmüştür (de La Porte des Vaux vd., 2024). Q ateş pnömonisine, yükselmiş karaciğer enzimleri de dahil olmak üzere ekstrapulmoner belirtiler eşlik edebilmektedir.

Hepatit, akut Q ateş olgularında bildirilmiştir; Birleşik Devletler' den bir seride hastaların %29' unda akut hepatit saptanmıştır (El Zein vd., 2024). Akut Q ateşindeki hepatit, ateş ve karaciğer enzimlerinin, özellikle aminotransferazların hafif yükselmesiyle kendini göstermiştir (Reisfeld vd., 2019). Bazı hastalarda şiddetli akut hepatit görülebilmektedir. Sarılık ve kolestatik hepatit nadiren görülmüştür (Choi vd., 2009) Ateşler uzun sürebilir. Karaciğer biyopsisi yapılırsa, şiddetli hepatitli hastalarda fibrin halkalı granülom karakteristik bir özellik olarak raporlanmıştır (Maurin ve Raoult, 1999).

Akut Q ateş vaka serilerinde vakaların %1 ila %10' unda döküntüler bildirilmiştir (Eldin vd., 2017; Heo vd., 2019). Nörolojik olarak aseptik menenjit, ensefalit, miyelit ve periferik nöropati bildirilmiştir (Bernit vd., 2002). Kardiyak açıdan perikardit, miyokardit ve atrioventriküler iletim bloğu bildirilen çalışmalar mevcuttur (Levy vd., 1999; Fournier vd., 2001; Badarni vd., 2022). Fransa' dan bildirilen



bir vaka serisinde akut endokardit tanımlanmış ve artmış antikardiyolipin seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir; ekokardiyogramda belirtilen kapak vejetasyonlarının steril (antikardiyolipin birikimi nedeniyle) mi yoksa *C. burnetii* tarafından mı enfekte olduğu belirsizdir (Melenotte et al., 2019). Hemofagositik lenfositosis, lenfoma ve lenfadenit bildirilen vakalar da mevcuttur (Lecronier vd., 2013; Melenotte vd., 2018; Tattevin vd., 2003; Melenotte vd., 2016). Oftalmik açıdan optik nörit ve korioretinit vaka raporlarında bildirilmiştir (Ong vd., 2010; Cho vd., 2024).

Çocuklarda Q ateşi genellikle akut, hafif, spesifik olmayan, ateşli bir hastalıkla kendini gösterir. Ancak, nadir görülen ciddi kronik Q ateşi vakaları bildirilmiştir. Q ateşi çocuklarda yetişkinlerden daha az sıklıkla bildirilir, ancak çocuklarda enfeksiyonun gerçek insidansı bilinmemektedir (Cherry ve Kersh, 2020).

Gebelik sırasında akut Q ateşi %90 oranında asemptomatiktir (Ghanem-Zoubi ve Paul, 2020). Ancak semptomatik ve asemptomatik akut enfeksiyonlar düşük, intrauterin fetal ölüm, intrauterin büyüme geriliği ve erken doğum gibi fetal komplikasyonlarla ilişkilidir (A. Anderson vd., 2013). Gebelikte akut ateş ayrıca doğumdan sonra kronik Q ateşine ilerleme riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (Ghanem-Zoubi ve Paul, 2020).

Gebe olmayan hastalarda, enfeksiyon için risk faktörleri ve kliniği uyumlu (ateşli hastalık, toplum kökenli pnömoni, hepatit, vb.) olan kişilerde akut Q ateşi tanısından şüphelenilmelidir. Tanımlanmış bir epidemiyolojik açıdan riskli olan hastalarda, risk faktörleri olmasa da tanı akla gelmelidir (Cherry vd., 2022). Akut Q ateşi tanısı klinik

kriterlere, epidemiyolojik bağlantıya ve mikrobiyolojik laboratuvar testlerine dayanmalıdır. Q ateşi için vaka tanımları oluşturulmuştur ve ülkeye veya bölgeye göre değişmektedir (Hanssen vd., 2019).

*C. burnetii* standart kan kültürlerinde üremediğinden, mikrobiyolojik tanı *C. burnetii*'ye karşı antikorların tespitine (seroloji testleri) ve kanda patojenin moleküler tespitine dayanır. Akut enfeksiyonun serolojik tanısı, faz II *C. burnetii*'ye karşı antikorların tespiti ile konulmaktadır. Akut Q ateşi şüphesi olduğunda, akut ve konvelesan dönem immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG) antikor titrelerinin çalışılması önerilmektedir. İlk "akut" test klinik başlangıcında yapılır ve 2 ila 10 hafta sonra tekrar bir "konvelesan" test elde edilir. Faz II IgG' nin negatiften pozitif dönmeye veya titrede dört katlık bir artış, akut Q ateşi tanısını doğrular. Sonuçların doğru bir şekilde karşılaştırılabilmesi için aynı test kiti kullanılmalıdır. Olası bir test sonucu, pozitif bir faz II IgM ile eş zamanlı bir faz II IgG  $\geq 128$  (veya test kitine bağlı olarak 200) olarak tanımlanır. Endemik bir bölgede, bu test sonuçları kombinasyonunun yorumlanması zordur çünkü faz II IgG' nin yüksek titreleri yıllarca devam edebilir ve IgM antikorları yanlış pozitif olabilir; konvelesan serum örneği ayırımında rol oynayabilir (Hanssen vd., 2019).

Polimeraz zincir reaksiyonu, serolojik testler pozitif hale gelmeden önce, akut Q ateşinin hastalığın erken evrelerinde teşhis edilmesi için özellikle yararlıdır. Testin duyarlılığı, hastalığın 3. ve 7. günleri arasında en yüksektir ve IgG faz II antikorları tespit edilebilir hale geldiğinde azalır (Fenollar vd., 2004; Jatton vd., 2013).

Ayırıcı tanı geniş kapsamlıdır ve spesifik kliniğe bağlı olarak enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumlar dikkate alınmalıdır. En olası enfeksiyöz etkenlere yönelik uygun serolojik ve nükleik asit amplifikasyon testleri yapılmalıdır.

Viral enfeksiyonlar, influenza, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), akut insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer yaygın solunum yolu patojenleri (örneğin, sitomegalovirüs, enterovirüs, adenovirüs) dahil olmak üzere Q ateşini taklit edebilir. Q ateşi için risk faktörleri olan hastalar (örneğin, hayvan çiftliği maruziyeti) genellikle grip benzeri semptomlara neden olan kene kaynaklı ve sivrisinek kaynaklı enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Bu tür enfeksiyonlar coğrafi bölgeye bağlıdır ve Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Lyme hastalığı, riketsiyal enfeksiyonlar, sıtma, Dang virüsü, Zika virüsü, Chikungunya virüsü, Oropouche virüsü ve diğerlerini içerir. Özellikle kırsal alanda maruz kalma, bruselloz ve leptospiroz gibi enfeksiyonlar için bir risk faktörüdür. Bu durumlar, Q ateşini taklit edebilecek çok çeşitli klinik görünümlere sahiptir.

Pnömonide ayırıcı tanı da yer almaktadır. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etyolojiler dikkate alınmalıdır. Atipik patojenler (örneğin, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*) dahil olmak üzere pnömoninin bakteriyel ve viral nedenleri dikkate alınmalıdır. Histoplazmoz, blastomikoz, koksidioidomikoz ve tüberküloz dahil olmak üzere mantar ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, bazen Q ateşinde bulunan görüntüleme bulgularıyla ortaya çıkabilir (örneğin, yuvarlak kitle benzeri infiltratlar, hale fenomeni).

Malignite, Q ateşine benzer klinik ve görüntüleme özelliklerine sahip olabilir. Özellikle klinik bulgular uygun antibiyotik tedavisiyle çözülemezse malignite düşünülmelidir.

Bir diğer ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken tanı hepatittir. Ateşi ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastalarda viral hepatit (hepatit A, B, C veya E) düşünülmelidir. Ek olarak, yukarıdaki enfeksiyöz etyolojilerin çoğu, sitomegalovirüs, ehrlichiosis, anaplasmosis, bruselloz, leptospirosis ve atipik pnömoni patojenleri dahil olmak üzere karaciğer testi anormalliklerine neden olabilmektedir.

Akut Q ateşinin tedavisi antibiyotik tedavisi ve takipten oluşmaktadır. Akut Q ateşi olan hastaların %1 ila %5' inde sonunda endokardit de dahil olmak üzere kronik Q ateşi geliştiğinden, bazı uzmanlar ekokardiyografi kullanılarak risk sınıflandırması önermiştir (Eldin vd., 2017; A. Anderson vd., 2013; Melenotte vd., 2018; Fenollar vd., 2001; Kampschreur vd., 2012; Kampschreur vd., 2014).

Akut Q ateşi enfeksiyonu sırasında nadir görülen akut endokardit vakalarına ilişkin daha yakın tarihli raporlar, akut enfeksiyon sırasında ekokardiyografinin rolü hakkında daha fazla tartışmaya yol açmıştır. Akut veya kronik Q ateşi endokarditi için aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birine sahip olan akut Q ateşi olan tüm hastalar için ekokardiyografi yapılmalıdır (Eldin vd, 2017; A. Anderson vd., 2013; Fenollar vd., 2001; Kampschreur vd., 2012; Fenollar vd., 2006).

- Bilinen veya şüphelenilen valvülopati öyküsü

- Fizik muayenede endokardit ile uyumlu bulgular (örneğin, kardiyak üfürüm, kalp yetmezliği, inme gibi potansiyel emboli olayları, janeway lezyonları)
- Protez kalp kapağı
- Vasküler anevrizma veya greft
- Gebelik
- İmmüsupresyon
- Yaş >50

Bu yaklaşım, yukarıdaki risk faktörlerine sahip hastaların tedaviden sonra endokardite ilerleme açısından daha yakından takip edilmesini sağlar. Bazı uzmanlar, risk faktörlerinden bağımsız olarak akut Q ateşi olan tüm hastalar için ekokardiyografi yapılmasını önermektedir.

Akut Q ateşi olan hastalarda tarama ekokardiyografi yapılmasının rolünü bildiren veriler, Fransa' dan bir araştırma grubu ve Hollanda'dan bir başka araştırma grubu olmak üzere iki ana kaynaktan elde edilmiştir:

Akut Q ateşi olan tüm hastalar için genel geçer ekokardiyografi ile ilgili Fransız deneyiminde benimsenen protokol, akut Q ateşi olan tüm hastalarda tarama ekokardiyografisi elde etmek ve valvülopatisi olan hastalara bir yıllık profilaksi olarak belirlenmişti. Valvülopatisi olan hastalarda yüksek oranda (yüzde 39' a kadar) sonradan endokardit bildirilmiş (Fenollar vd., 2001), ve tarama ekokardiyografisi, bazı hastalarda beklenmeyen valvülopatinin (Fenollar vd., 2006) ve diğerlerinde nadir akut endokardit vakalarının (Melenotte vd., 2019) keşfedilmesine yol açmıştır. Fransız deneyiminden kaynaklanan belirsizliğin olası nedenleri arasında, daha ciddi şekilde hasta olma

olasılığı da dahil olmak üzere, sevk merkezinden gelen verilerde bulunan seçim yanlılığı yer almaktadır. Ayrıca, valvülopatinin şiddeti ve akut ateş için tedavi rejimleri bazı vaka serilerinde belirsiz olarak görülmüştür.

Akut Q ateşi olan hastalar için sınırlı ekokardiyografi ile ilgili Hollanda deneyiminde veriler 2007 ile 2010 yılları arasında 4000' den fazla Q ateşi vakasının görüldüğü bir salgından elde edilmiştir. 2007 ve 2008 yılları arasında akut Q ateşi olan tüm hastalara tarama ekokardiyografisi önerilmiştir (G. J. M. Limonard vd., 2010; G. J. Limonard vd., 2011; de Lange vd., 2018). En büyük vaka serisi, sekiz yıllık bir süre boyunca akut Q ateşi olan 509 hastayı değerlendirmiştir ve bunlardan 306' sına tarama ekokardiyografisi uygulanmıştır (de Lange vd., 2018). Belirli bir protokole göre akut Q ateşi tedavisinden sonra, kronik Q ateşine ilerleme (endokardit dahil), ekokardiyogram yapılıp yapılmamasına veya sonuçlarına bağlanamamıştır (Schneeberger vd., 2014). Valvülopati varlığına veya şiddetine bakılmaksızın hiçbir hastaya antibiyotik profilaksisi uygulanmadığı raporlanmıştır. Genel olarak, kronik Q ateşi 509 hastanın 26' sında (yüzde 5) gelişmiş; vakaların çoğu endokardit yerine vasküler enfeksiyon olarak görülmüştür. Salgının ilk yılından sonra sınırlı etkinlik ve yüksek kaynak maliyeti nedeniyle tarama ekokardiyografisi sonlandırıldığı kaydedilmiştir. Hollanda deneyiminden kaynaklanan belirsizliğin olası nedenleri arasında, vakalarda orta veya şiddetli valvülopati (Fournier vd., 2001) ve protez kapakların (Eldin vd., 2017) düşük oranda olması değerlendirilmiştir; şiddetli kapak hastalığının

(örneğin, romatizmal ateş) yüksek bazal oranlarına sahip ülkelerde, sonuçlar geçerli olmayabilir.

Fransız ve Hollanda kohortları arasındaki kronik Q ateşi belirtilerindeki fark, bu çalışmaların karşılaştırılabilirliğini sınırlayabilmektedir. Özellikle, endokardit Fransa' da daha yaygın iken, vasküler enfeksiyon Hollanda' da daha baskın olarak görülmüştür. Endokarditin kronik Q ateşinin daha az yaygın bir belirtisi olduğu bir bölgede akut Q ateşinde ekokardiyografi taramasının kullanılması Hollanda sonuçlarını etkilemiş olabilir ve araştırmaya açık bir konu olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak, ekokardiyografi ile kapak hastalığı taramasının değeri belirsizdir. Ekokardiyografi kullanımını yönlendirmek için özgeçmiş ve muayene bulguları (örneğin, bilinen kapak hastalığı, muayenede üfürüm, endokarditin periferik bulguları) kullanılmalıdır. Bu yaklaşım, akut Q ateşi olan hastalarda ekokardiyografi ihtiyacını belirlemek için kliniğin kullanılması yönündeki Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) önerisiyle uyumludur (A. Anderson vd., 2013).

Akut endokarditi olmayan gebe olmayan yetişkinlerde akut Q ateşi için tercih edilen rejim 14 gün boyunca oral doksisisiklidir (günde iki kez 100 mg). Doksisisiklinle ilgili klinik deneyim diğer antibiyotiklere göre daha kapsamlıdır, ancak doksisisiklin tedavisini diğer antibiyotik rejimleriyle karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur. Sınırlı gözlemsel veriler, doksisisiklinin semptomları diğer antibiyotiklere göre daha etkili bir şekilde azaltabileceğini

göstermektedir (A. Anderson vd., 2013; Kersh, 2013; Gikas vd., 2001; Morovic, 2005; Dijkstra vd., 2011). Doksisisiklin kullanamayan hastalar için alternatif rejimler, aşağıdakilerden birinin 14 gün boyunca alınmasını içerir: trimetoprim-sülfametoksazol (günde iki kez 1 çift etkili tablet) (Frieden vd., 2013; Carcopino vd., 2007), moksifloksasin (günde bir kez 400 mg) (Dijkstra vd., 2011) veya klaritromisindir (günde iki kez 500 mg) (Gikas vd., 2001; Morovic, 2005). Azitromisinin daha az etkili olduğu düşünülmektedir (Dijkstra vd., 2011). İn vitro ve in vivo verilerin toplanması levofloksasinin etkili olduğunu gösterse de klinik veriler sınırlıdır (Clay vd., 2021).

Akut endokarditi olmayan sekiz yaşından büyük çocuklar için, klinik kılavuzlara göre (A. Anderson vd., 2013) 14 gün boyunca oral doksisisiklin (günde iki kez 2,2 mg/kg vücut ağırlığı [100 mg'a kadar]) uygundur. Aynı rejim, kronik Q ateşine ilerleme risk faktörleri olan her yaştaki çocuk için önerilmektedir; bu risk faktörleri arasında hastaneye yatış, şiddetli hastalık, önceden var olan kapakçık hastalığı, immün yetmezlik veya 14 günden fazla semptomla gecikmiş tanı yer alır. Ayrıca, kronik hastalık için hiçbir risk faktörü olmayan sekiz yaşından küçük çocukları 14 gün doksisisiklinle tedavi öneren kaynaklar mevcuttur (Ghanem-Zoubi, 2024). Bu doksisisiklin kaynaklı diş lekelenmesi olasılığına ilişkin endişeye dayanarak yalnızca beş gün doksisisiklin veya 14 gün trimetoprim-sülfametoksazol öneren 2013 CDC yönergeleriyle çelişmektedir (A. Anderson vd., 2013). Ancak, daha yeni veriler bu riski doğrulamamıştır ve çoğu uzman, yaştan bağımsız olarak çocuklarda kısa süreli kullanımın (<21 gün) güvenli



olduğuna inanmaktadır (Biggs vd., 2016; Pöyhönen vd., 2017; Stultz ve Eiland, 2019; Todd vd., 2015; Wormser vd., 2019).

Kronik enfeksiyona ilerlemeyi teşhis etmek için akut Q ateşii sonrasında klinik ve serolojik takip önerilir (A. Anderson vd., 2013). Hastada kronik Q ateşii ve/veya faz I IgG' nin yüksek titreleri ile tutarlı semptomlar gelişirse, kronik enfeksiyona ilerleme şüphesi olmalıdır. Takip sıklığı hastanın kronik enfeksiyon risk faktörlerine (örneğin, şüpheli valvülopati, vasküler anevrizma veya greft, gebelik, immünsupresyon, yaş >50) bakılarak planlanmalıdır. Risk faktörü olmayan hastalarda klinik iyileşmeyi sağlamak için tedavinin tamamlanmasından kısa bir süre sonra klinik değerlendirme önerilmektedir. Hastayı klinik olarak takip etmeye devam edilmekte ve ilk tanıdan 3 ay, 6 ay ve 12 ay sonra Q ateşii serolojisini takip önerilmektedir. Risk faktörleri olan hastalarda tedavinin tamamlanmasından kısa bir süre sonra klinik değerlendirme önerilmektedir. Daha sonra hastayı klinik olarak takibe devam ve ilk tanıdan beş yıl geçene kadar 3 ay, 6 ay, 12 ay, 18 ay, 24 ay ve ardından her 6 ila 12 ayda bir Q ateşii serolojisini takip önerilmektedir (Ghanem-Zoubi, 2024). Amerika Birleşik Devletleri CDC, her iki grupta da daha kısa süreli serolojik izleme önermektedir (A. Anderson vd., 2013). Kanıtlar, takip serolojik testlerinin kronik Q ateşine ilerlemeyi tespit ettiğini tutarlı bir şekilde göstermektedir, ancak akut Q ateşinden sonra serolojik takibin optimum süresi ve sıklığı belirsizliğini korumaktadır. Çalışmalar toplu olarak, kronik Q ateşii vakalarının çoğunun akut Q ateşii teşhisinden sonraki ilk yıl içinde teşhis edileceğini, bazılarının 2 ila 5 yıl içinde ortaya çıkacağını ve nadir vakaların beş yıl sonra ortaya

çıkacağını göstermektedir (Kampschreur vd., 2012; Landais vd., 2007; Rodríguez-Fernández vd., 2022; Wielders vd., 2015).

Q Ateşi sonrası görülen yorgunluk sendromu akut Q ateşini takiben görülen en yaygın komplikasyondur. Semptomatik akut Q ateşi olan hastaların %20' si kadarında görüldüğü tahmin edilmektedir (Morroy vd., 2016). Daha önce sağlıklı olan kişilerde akut enfeksiyondan sonra bir yıldan uzun süren kalıcı, güçten düşürücü yorgunluk en karakteristik özelliğdir. Semptomlar kronik enfeksiyona ilerlemenin semptomlarıyla tutarlı olabilir, ancak faz I antikör seviyeleri düşüktür veya yoktur. Q ateşi yorgunluk sendromu olan hastalarda fokal enfeksiyona dair bir kanıt yoktur. Bu komplikasyonun patogenezi bilinmemektedir (Raijmakers vd., 2020). Bu durumun gelişmesinin tek öngörücüsü, başlangıçtaki akut enfeksiyonun şiddeti olarak belirtilmiştir (Hopper vd., 2016; Morroy vd., 2016). Uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (A. Anderson vd., 2013). Antibiyotik tedavisi, bilişsel-davranışçı terapi ve plasebo ile karşılaştırıldığında, Q ateşi sonrası yorgunluk sendromu olan 154 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Yorgunluk şiddeti, plaseboya kıyasla üç ay boyunca doksisisiklin ile değişmeden kalırken, bilişsel-davranışçı terapi, plaseboya kıyasla iyileşmiş yorgunluk olarak görülmüştür (Keijmel vd., 2017). Bu duruma sahip 360' tan fazla hastanın uzun vadeli takibinde (>10 yıl), hastaların sağlığı üzerinde devam eden etki gözlemlenmiştir (Spronk vd., 2023).

Akut Q ateşinin prognozu iyidir. Çoğu raporda ölüm oranı çok düşük raporlanmıştır (<%1) (Mogollón vd., 2011), diğer çalışmalarda

daha yüksek oranlar (yüzde 5'e kadar) bildirilmiştir, ancak küçük örneklem büyüklüğü ve yüksek şiddetli hastalık oranı bu sonuçları etkilemiş olabilir (Finn vd., 2021). Ölüm, eşlik eden hastalıkları olan yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. Kronik enfeksiyona ilerleyenlerde ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır.

## 7. KRONİK Q ATEŞİ

Kronik Q ateşi, gram negatif hücre içi bir bakteri olan *Coxiella burnetii*'nin edinilmesinden aylar ila yıllar sonra ortaya çıkan kronik klinik sendromu ifade eder. Kronik Q ateşinin en yaygın belirtileri endokardit ve vasküler enfeksiyonlardır. Kronik Q ateşi, akut Q ateşinin belgelenmiş semptomatik bir atağından sonra hastaların yaklaşık %1 ila %5'inde ortaya çıkmaktadır (A. Anderson vd., 2013). Ayrıca, daha önce akut Q ateşi tanısı konmamış kişilerde de ortaya çıkabilir; bu kişilerde, ilk enfeksiyon ya asemptomatiktir ya da tanı konulamadan kendini sınırlamıştır.

Kronik Q ateşinin birden fazla klinik tutulumları vardır, en sık enfeksiyöz endokardit ve vasküler enfeksiyon olarak görülmektedir. Eş zamanlı endokardit ve vasküler enfeksiyon vakalarının %7 ila %15'inde bildirilmiştir (Melenotte vd., 2018; Buijs vd., 2021). Kronik Q ateşi olan birçok hastada daha önceden belgelenmiş akut Q ateşi veya patojene maruz kalma ile ilgili hiçbir bilgi saptanmamıştır (Melenotte vd., 2018; Kampschreur vd., 2014). Klinik bulgulardaki değişkenlik, konakçının yatkınlığına (örneğin, kapak veya vasküler anormallikler, bağışıklık durumu), spesifik bakteri suşu ve virülans faktörlerine atfedilebilir (Eldin vd., 2017).

## 7.1. Kültür Negatif Endokardit

Endokardit, kronik Q ateşi çalışmalarının çoğunda kronik Q ateşinin en yaygın belirtisidir (A. Anderson vd., 2013). Büyük kohort çalışmalarında, endokardit kronik Q ateşi vakalarının %76' sını (Fransa' da) ve %35' ini (Hollanda' da) oluşturmaktadır (Melenotte vd., 2018; Kampschreur vd., 2014).

Q ateşi endokarditi olan hastalar çok çeşitli semptomlarla gelebilirler. Bazı hastalar haftalarca veya aylarca süren ateş, halsizlik, anemi, iştahsızlık, ilerleyici kilo kaybı, trombositopeni ve/veya hepatosplenomegali ile gelebilmektedir (Siegman-Igra vd., 1997; Jaltotage vd., 2021; Million vd., 2010; Straily vd., 2017). Diğerlerinde, baskın klinik, esas olarak ilerleyici kalp yetmezliği olmak üzere enfeksiyonun neden olduğu kapak hasarından kaynaklanmaktadır (Siegman-Igra vd., 1997; Jaltotage vd., 2021; Million vd., 2010). Daha az sıklıkla, ortaya çıkan belirti inme gibi emboli olaylarından kaynaklanabilmektedir (Jaltotage vd., 2021; Million vd., 2010).

Hastalığın spesifik olmayan kliniği ve farkında olunmaması nedeniyle gecikmiş tanı yaygındır. İsviçre' den 21 hastadan oluşan bir kohortta semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen medyan zaman aralığı beş ay olarak raporlanmıştır (1 ila 108 ay) (Duroux-Vouilloz vd., 1998). Bazı vakalarda, hastalar varsayılan mekanik yetmezlik nedeniyle kapak replasmanı geçirmiş ancak çıkarılan kapak değerlendirildiğinde Q ateşi olduğu belirtilmiştir (Armstrong vd., 2018; Kampschreur vd., 2013; Zhang vd., 2022).

Endokarditli tüm hastalar arasında *C. burnetii* nadir görülen bir patojendir (Murdoch, 2009; Palmer ve Young, 1982; Casalta vd., 2009;

Moradnejad vd., 2019; Houpijian ve Raoult, 2005). 25 ülkeden 2781 kesin endokardit vakasını içeren Uluslararası Endokardit Prospektif Kohort Çalışmasında, *C. burnetii* vakaların %1' inde etken olarak saptanmıştır (Murdoch, 2009). Endemik bölgelerde, endokarditlerin %5 kadarı Q ateşinden kaynaklanmaktadır (Casalta vd., 2009). Kültür negatif endokardit ile sınırlı çalışmalarda, endemik bölgelerde Q ateşi oranları %30 ila %48 arasında değişebilmektedir (Moradnejad vd., 2019; Houpijian ve Raoult, 2005).

Kronik Q ateşi vasküler enfeksiyonu genellikle büyük damarları, doğal veya protez damarları içerir. Abdominal aort, enfeksiyonun en yaygın bölgesidir. Vasküler enfeksiyon, Hollanda' da kronik Q ateşi olan hastaların %70' inde birincil hastalık biçimi olarak belirtilmiştir (Buijs vd., 2021; van Roeden vd., 2019).

Fransa' da PET/BT rutin kullanımı, kronik Q ateşi olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan hastalarda bildirilen vasküler enfeksiyon oranını artırmıştır (Melenotte vd., 2018; Botelho-Nevers vd., 2007; Eldin vd., 2016; Eldin vd., 2016).

Q ateşi vasküler enfeksiyonunun belirti ve bulguları arasında kilo kaybıyla birlikte veya olmadan karın ağrısı, yorgunluk ve yükselmiş inflamatuvar belirteçler bulunur. Ateşin varlığı değişkendir ve vakaların %15 ila %80'inde mevcut olduğu bildirilmiştir (Broos vd., 2015; Botelho-Nevers vd., 2007).

Rüptüre anevrizma gibi akut vasküler komplikasyon, iç kanamaya veya iskemiye neden olabilir. Hastalar, komşu bölgedeki aort anevrizmasından veya greftten omurgaya enfeksiyonun yayılması

nedeniyle sırt ağrısıyla gelebilirler (Eldin vd., 2016; Ghanem-Zoubi vd., 2021). Asemptomatik enfeksiyon da yaygındır ve bir kohortta vakaların %20' si olarak bildirilmiştir (Broos vd., 2015).

Bitişik organlara arteriyel fistül korkulan bir komplikasyondur. En sık olarak, enfekte aort ve intestinal hat arasında bir fistül gelişir. Hastalar, kanama ve hematokezya nedeniyle hızlı bir dekompanseasyonla gelebilirler. Bu komplikasyon yüksek mortalite ile ilişkilidir ve acil cerrahi müdahale gerektirir. Q ateşi vasküler enfeksiyonu olan 167 hastaya ilişkin bir raporda, 25 hastada (%15) arteriyel fistül bildirilmiştir; fistülü olanlarda mortalite %60 iken, fistülü olmayanlarda %21 olarak raporlanmıştır (Karhof vd., 2018).

Kemik ve eklem enfeksiyonları, endokardit ve vasküler enfeksiyondan daha az yaygındır. Enfeksiyonların çoğu, başka organ tutulumu olmayan kemik veya eklem enfeksiyonlarıdır, ancak önemli bir azınlık (yaklaşık %30) enfeksiyonun komşu enfeksiyon bölgesinden (örneğin, vasküler enfeksiyon) kemiğe yayılmasıyla oluşur (Melenotte vd., 2018; Ghanem-Zoubi vd., 2021). Klinik görünüm, diğer osteomyelit veya eklem enfeksiyonu türlerine benzerdir, çoğunlukla ateşli veya ateşsiz fokal ağrı mevcuttur. Yetişkinlerde, omurga en yaygın enfeksiyon bölgesidir, bunu uzun kemikler, protez eklemler ve doğal eklemler takip eder (Melenotte vd., 2018; Meriglier vd., 2018). Çocuklarda, alt ekstremiteler en yaygın bölgedir, ancak omurgada ve diğer bölgelerde tutulum olan vakalar bildirilmiştir; bazı durumlarda, birden fazla kemik veya eklem etkilenir (Hernández-Rupérez vd., 2022; Dabaja-Younis vd., 2020). Hastalık çocuklarda uzun süreli, yavaş ilerleyen ve tekrarlayan olabilir. Granümatöz hepatit, interstisyel

akciğer hastalığı ve lenfadenit kronik Q ateşinin nadir belirtileridir (Drebber vd., 2008).

Kronik Q ateşini teşhis etmek için kullanılan başlıca test türleri mikrobiyolojik testler (seroloji, polimeraz zincir reaksiyonu) ve ekokardiyografi dahil görüntüleme çalışmalarıdır. Seroloji ve moleküler testler kronik Q ateşi enfeksiyonunu teşhis etmek için kullanılan başlıca laboratuvar testleridir. Kronik enfeksiyonun serolojik tanısı, faz I *C. burnetii*' ye karşı yüksek düzeyde IgG antikörlerinin tespitine dayanır. Faz I IgG antikörleri genellikle akut enfeksiyondan sonra oluşan ve genellikle yıllarca devam eden faz II IgG antikörleriyle birlikte bulunur. Kronik Q ateşini teşhis etmek için kullanılması gereken faz I IgG eşiği tartışmalıdır. Farklı tanı kriterlerinin farklı eşikleri vardır, 1:6400 veya 1:800 eşikleri; 1:6400' den daha yüksek eşik, 1:800' lük eşikten daha düşük duyarlılığa ancak daha yüksek özgüllüğe sahiptir (Frankel vd., 2011). Yüksek seviyelerde bile olsa, faz I IgG' nin varlığının mutlaka kronik Q ateşini göstermediğini vurgulamak önemlidir. Faz I IgG, akut enfeksiyondan birkaç hafta ila birkaç ay sonra tespit edilebilir. Faz I IgG seviyeleri daha sonra düşer ancak bir yıldan uzun süre devam edebilir (Rodríguez-Fernández vd., 2022; Wielders vd., 2015). Kronik enfeksiyonda IgM antikörlerinin (faz I veya II) varlığı değişkendir ve kronik Q ateşini teşhis etmek veya dışlamak için özellikle yararlı değildir.

Pozitif bir polimeraz zincir reaksiyonu testi, enfeksiyonun kesin kanıtıdır. Test, faz I IgG' nin sınırdaki titreleri veya yakın zamanda akut enfeksiyon durumunda titre sonuçlarıyla ilgili belirsizlik nedeniyle tanı belirsizse yararlı olabilir. Negatif serum PCR testi, kronik Q ateşini

dışlamaz çünkü kronik Q ateşi olan hastalarda PCR duyarlılığı %56 ila %70 arasında değişmektedir (Fenollar vd., 2004; Jatton vd., 2013; Schneeberger vd., 2014). Kronik Q ateşinin nadir görülen sunumlarında (örneğin, osteomyelit, hepatit, lenfadenit) tanıyı doğrulamak için, özellikle de serolojiye dayalı tanının yanıltıcı olabileceği endemik bölgelerde doku örnekleme gereklidir (Melenotte vd., 2018).

Doku örneklerinin immünohistokimyası veya PCR boyama, dokuda *C. burnetii*' yi tespit etmek için kullanılmıştır (Eldin vd., 2017).

Ekokardiyografinin endokardit tanısındaki rolü iyi bilinmektedir. Ekokardiyografi, diğer enfeksiyöz endokardit formlarına kıyasla Q ateşi endokarditi için daha düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir; çünkü vakaların %70' inde küçük veya kesin olmayan sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Salamand vd., 2002).

Q ateşi vejetasyonları genellikle küçüktür veya yoktur ve bulgular genellikle kalınlaşmış ve/veya kalsifiye yaprakçıklar ile dejeneratif kapak hastalığı ile tutarlıdır (Lepidi vd., 2003). Bazı çalışmalarda perivalvüler kaçak vejetasyonlardan daha yaygın bir bulgudur (Mesana vd., 2003). Negatif veya tanısal olmayan transtorasik ekokardiyogramı (TTE) olan hastalarda, klinik şüphe devam ederse transözofageal ekokardiyografi (TEE) yapılmalıdır (Melenotte vd., 2018). Ancak, negatif TEE Q ateşi endokarditini dışlamaz; 19 doğrulanmış kronik endokardit vakasının incelendiği bir çalışmada, sadece altısında kesin TTE veya TEE sonuçları bildirilmiştir (Salamand vd., 2002).

Kronik Q ateşinin tanısında tutulumun lokalize edilmesinde özellikle faydalıdır. Kronik Q ateşinden şüphelenilmesi veya doğrulanması durumunda FDG PET/BT yapılması önerilir. FDG



PET/BT, tarama öncesinde uzun süreli açlık ve açlıktan önceki 24 saat boyunca karbonhidrat içermeyen bir diyet dahil olmak üzere, FDG' nin fizyolojik miyokardiyal tutulumunu baskılamak için uygun bir protokol kullanılarak yapılmalıdır (Ghanem-Zoubi, 2022). FDG PET/BT ayrıca kronik Q ateşi olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak tanır. Genellikle takip için ve tedavinin sonunda yapılır, ikinci olarak tedavinin kesilmesinden sonra enfeksiyonun nüksü şüphesinde karşılaştırma için temel test görevi görür. FDG tutulumunun kaybolmasının, özellikle FDG tutulumunun uzun yıllar devam edebileceği ve enfeksiyöz olmayan bir süreci temsil edebileceği bir vasküler greft varlığında tedaviyi durdurmak için zorunlu bir gereklilik olmadığını belirtmek önemlidir (Keidar vd., 2014).

FDG PET/BT'nin kronik Q ateşindeki rolü, Hollanda'da büyük bir salgının ardından değerlendirilmiştir (Kouijzer vd., 2018). Başlangıçta ve/veya takipleri sırasında kronik Q ateşi teşhisi konan 273 hastaya FDG PET/BT uygulanmış, hastaların yüzde 20' sinde FDG PET/BT sonuçları tedavi değişikliğine yol açtığı belirtilmiştir. Yaygın miyokardiyal tutulum çoğu hastada endokardit tespit etme yeteneğini etkilese de kesin enfeksiyöz endokardit tanıları 9' dan (%3,8) 17' ye (%7,2) yükselmiştir; bunların arasında FDG PET/BT'nin majör kriter olarak eklenmesi olmadan Duke kriterleri tarafından reddedilecek altı vaka raporlanmıştır. Takip sırasında, FDG PET/BT taramaları 143 hastada yapılan 218 taramanın değerlendirildiği çalışmada 125' inde (%57) tedavi değişikliğine yol açtığı belirtilmiştir. Bu değişiklikler arasında, düşük seroloji titresine sahip asemptomatik hastalarda kalıcı fokal FDG tutulumu nedeniyle antibiyotik tedavisinin uzatılması da

vardı (Kouijzer vd., 2018). Bu değişikliğin hastaların sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği veya gereksiz tedaviye yol açıp amadiğı belirsizdir.

Fransa'dan yapılan başka bir retrospektif çalışmada, Q ateşi olan ve FDG PET/BT'ye giren 167 hastanın 99' unda (%59) FDG PET/BT ile fokal enfeksiyon tespit edilmiştir (Eldin vd., 2016). Yazarlar beklenenden (n = 21) daha fazla sayıda 21 kapak, 34 vasküler ve osteoartiküler lokalizasyon gözlemlediğini raporlamıştır. Tanıların, 99 hastanın 62' sinde (%62) pozitif FDG PET/BT' nin ardından değiştirildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, hastalığın yeni önerilen tanısal tanımlarında FDG PET/BT pozitif bulgularını önemli bir kriter olarak dahil edilmesi savunulmuştur (Melenotte vd., 2018). Buna paralel olarak, FDG PET/BT' nin genel olarak endokardit tanısında önemli bir kriter olarak dahil edilmesi benimsenmiştir (Fowler vd., 2023; Habib vd., 2015; Delgado vd., 2023).

FDG/PET mevcut değilse vasküler enfeksiyonun tespiti zor olabilir. BT anjiyografisi veya kontrastlı BT taraması birçok hastada fokal vasküler inflamasyonu tespit edebilir. Ultrason daha az hassas ve spesifiktir ancak bazı durumlarda anevrizmayı tespit edebilir. Osteomyelit için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tercih edilen testtir. PET/BT asemptomatik veya çoklu odakların tespitine izin verir ancak MRI fokal osteomyelitin tespiti için oldukça hassastır.

Kronik Q ateşi tanısı için önerilen birkaç kriter ve tanım kümesi vardır, her biri uzman fikir birliğinden türetilmiştir. Benzer olsalar da farklılıklar arasında fokal hastalığın ispatı ve tanı koymak için gereken faz I IgG eşiği yer alır (Kampschreur vd., 2015).

### **7.1.1. Duke Enfeksiyöz Endokardit Kriterleri**

Duke kriterleri, herhangi bir nedenden kaynaklanan enfeksiyöz endokarditi teşhis etmek için kullanılır ve kronik Q ateşi endokarditinin teşhisi için özel kriterlere sahiptir. Duke kriterlerine yönelik 2023 güncellemesi artık *C. burnetii* için pozitif PCR ve belirli PET/BT bulgularını majör kriterler olarak içermektedir (Fowler vd., 2023; Li vd., 2000). Faz I IgG için eşik  $>1:800$  dir.

### **7.1.2. Hollanda Konsensüs Yönergeleri**

Bu yönergeler, endokardit, vasküler enfeksiyon, osteomyelit ve kronik hepatit dahil olmak üzere kronik Q ateşinin neden olduğu belirli sendromların tanısına odaklanır (Schneeberger vd., 2014; Wegdam-Blans vd., 2012). Vakalar üç kategoriden birine ayrılır: kanıtlanmış, muhtemel ve olası enfeksiyon. Kanıtlanmış enfeksiyon, pozitif PCR veya faz I IgG  $\geq 1:1024$  ek olarak endokardit için Duke kriterleri veya vasküler enfeksiyonla tutarlı belirli görüntüleme bulguları gerektirir.

### **7.1.3. Fransız NRC Kriterleri**

Fransız Ulusal Referans Merkezi'nin (NRC) kronik Q ateşi tanımı, beş farklı sendrom için belirli kriterler sağlar: endokardit, vasküler enfeksiyon, protez eklem enfeksiyonu, doğal kemik-eklem enfeksiyonu ve lenfadenit (Melenotte vd., 2018). Bu tanımdaki önemli değişikliklerden biri, kronik Q ateşi enfeksiyonunun fokal bir enfeksiyonla birlikte olması gerektiği kavramıdır; bu, Fransız yazarları kronik Q ateşi yerine "kalıcı fokalize *C. burnetii* enfeksiyonu" terimini önermeye yöneltmiştir. Ek olarak, yeni tanım, doğrulanmış enfeksiyon

için daha yüksek bir IgG faz I eşiği belirler ve majör mikrobiyolojik kriter olarak IgG faz I seviyeleri  $\geq 6400$ ' dür. Eski IgG faz I seviyeleri kriteri  $\geq 800$ , minör kriter olarak kabul edilir.

#### **7.1.4. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Sürveyans Vaka Tanımı**

Klinik kriterleri ve farklı kanıt seviyelerindeki laboratuvar testlerini birleştirir (A. Anderson vd., 2013). Klinik kriterler endokardit ve vasküler enfeksiyona odaklanır ancak kemik-eklem enfeksiyonu, hepatit ve açıklanamayan pnömoni gibi daha az yaygın diğer belirtileri de içerir. Laboratuvar doğrulayıcı tanı kriterleri arasında pozitif seroloji (IgG faz I  $\geq 800$ ) veya bakterinin varlığına dair kanıt (PCR, immünohistokimya ve kültür) bulunur ve her birine eşit ağırlık verilir. Ek olarak, IgG faz I  $\geq 128$  ve  $< 800$  olan bir seroloji olduğunda destekleyici bir laboratuvar sonucu dikkate alınır; bu durum, özellikle geçmişte atlatılmış enfeksiyonu olan hastalarda bu büyüklükteki titrelerin yaygın olduğu endemik bölgelerde sorunlu olduğunu belirtmek önemlidir. Ayrıca, bu kriterlerin klinik tedavi tanımları yerine epidemiyolojik sürveyans amaçları için kullanıldığını vurgulamak önemlidir.

Endemik bölgelerde veya salgın durumlarında, büyük damar vasküler hastalığı olan veya rutin kapak replasmanı geçiren hastaların serolojik taramasının, asemptomatik kronik Q ateşinin erken teşhisine ve tedavisine olanak sağladığı öne sürülmüştür. Büyük damar hastalığı olan hastaların (greftli veya greftsiz aort veya iliak vasküler hastalığı) serolojik taramasının salgın döneminde faydalı olduğu bulunmuştur.

Büyük Hollanda salgını sırasında yapılan bir çalışmada, aort/iliak vasküler hastalığı olan 770 hasta Q ateşi için seroloji ile taranmış ve kronik Q ateşi vasküler enfeksiyonu olan 40 hastanın (%5) tespit edilmesine yol açmıştır (Hagenaars vd., 2014).

Serolojik takip sırasında, 107 kişiden 5' ine daha vasküler enfeksiyon teşhisi dördü iki yıl içinde ve biri ilk taramadan beş yıl sonra olmak üzere konmuştur (Buijs vd., 2021). Endemik bir bölgede rutin transkateter aort kapak implantasyonu geçiren 155 hastanın serolojik taraması, teşhis edilmemiş dört Q ateşi endokardit hastasını (%2,6) tespit etti. Bu hastalar implantasyondan sonra tedavi edilmiş olup ortalama 12 aylık takipte protez kapak disfonksiyonu tespit edilmediği bildirilmiştir (Ghanem-Zoubi vd., 2021).

Kronik Q ateşi için spesifik rejimleri destekleyen veriler azdır. Gebe olmayan yetişkinlerde kronik Q ateşinin tedavisi için tercih ettiğimiz rejim, doksisisiklin ile hidroksiklorokin kombinasyon tedavisidir. Başlangıç dozu günde iki kez oral olarak 100 mg doksisisiklin ile her sekiz saatte bir oral olarak 200 mg hidroksiklorokindir. Tedavi sırasında hem doksisisiklin hem de hidroksiklorokin serum konsantrasyonları izlenmelidir. Dozlar, kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra serum ilaç seviyelerine göre ayarlanmalıdır. Hedeflenen seviyeler doksisisiklin için 5 ila 10 mikrogram/mL ve hidroksiklorokin için 0,8 ila 1,2 mikrogram/mL' dir. Tedavi sırasında doksisisiklin seviyelerinin ölçülmesi, kronik Q ateşi olan hastalarda hastalıkla ilişkili komplikasyonların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (van Roeden vd., 2018). Doksisisiklin seviyeleri mevcut değilse, tüm tedavi boyunca günde iki kez oral olarak 100 mg

verilir. Hidroksiklorokin retinal toksisiteye neden olabilir, bu nedenle uzmanlar tedaviden önce ve sonrasında her altı ayda bir temel oftalmik muayene önermektedir (A. Anderson vd., 2013). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği veya retinal veya görme alanı defekti olan hastalarda kontrendikedir (A. Anderson vd., 2013). Hidroksiklorokin nedeniyle QT aralığının uzamasıyla ilgili endişeler ortaya çıkmıştır.

Çalışmalar, özellikle hidroksiklorokin QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla birleştirildiğinde, QTc' nin uzaması için artan bir risk olduğunu ileri sürmüştür (Mercurio vd., 2020; Bessière vd., 2020). Bu potansiyel etkinin klinik önemi hala tartışmalıdır; bir inceleme, hidroksiklorokin majör kardiyak olaylarla ilişkili olmadığını göstermiştir (Garcia vd., 2024). Hem doksisisiklin hem de hidroksiklorokin mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı, fotosensitivite ve cilt pigmentasyonuna (özellikle yüz, sırt avuç içleri ve baldırlarda) neden olabilir. Hastalara güneşe maruz kalma konusunda önlem almaları, hapları yeterli miktarda suyla almaları ve hapları aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmaktan kaçınmaları önerilmelidir. Doksisisiklin ile hidroksiklorokin kombinasyonu, bu rejimi doksisisiklin ile bir florokinolon kombinasyonu ile karşılaştıran 35 endokardit hastası üzerinde yapılan küçük bir retrospektif çalışmaya dayanmaktadır; 19 hastanın 17'si (%89) doksisisiklin kombinasyonu kolunda serolojik açıdan kür elde ederken, kinolon kombinasyonu kolunda 13 hastanın 5'i (%38) kür elde ettiği belirtilmiştir (Raoult vd., 1999). Geriye dönüp bakıldığında, tedavi başarısını serolojik azalmaya göre tanımlamak, bu rejimin doksisisiklin ve siprofloksasin ile

karşılaştırıldığında gerçek faydası hakkında tartışmalara yol açmaktadır.

Hollanda'dan 276 hastayı kapsayan daha büyük bir retrospektif çalışmada, doksisisiklin ile hidrosiklorokin (n = 254) kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda çeşitli diğer rejimlerle karşılaştırıldığında mortalite, komplikasyonlar veya tedavi başarısızlığı açısından bir fark bulunmamıştır; birçok hastada tedavi süreci boyunca birden fazla rejim kullanılmıştır (van Roeden vd., 2018). Son olarak, doksisisiklin ve hidrosiklorokin kombinasyon tedavisinin diğer rejimlere göre tercih edilmesinin ardındaki kanıtlar zayıf ve tartışmalı olsa da en fazla klinik deneyime sahip rejimdir (Baddour vd., 2015).

Hidrosiklorokin alamayan yetişkinler için alternatif bir tedavi rejimi, doksisisiklin ile bir florokinolon kombinasyon tedavisidir. Kinolon seçenekleri arasında moksifloksasin (günde bir kez 400 mg oral) veya ofloksasin (günde iki kez 200 mg oral) bulunur (van Roeden vd., 2018).

Çocuklarda ve gebe hastalarda kronik Q ateşinin tedavisi için veriler sınırlıdır (A. Anderson vd., 2013). Çocuklar için CDC bir florokinolon (örneğin, moksifloksasin) ile rifampin veya trimetoprim-sülfametoksazol ile doksisisiklin (A. Anderson vd., 2013) potansiyel rejimlerini önermektedir. Gebe hastalarda tüm gebelik boyunca trimetoprim-sülfametoksazol ile folik asit takviyesini önermektedir (A. Anderson vd., 2013; Eldin vd., 2017). Doğumdan sonra, doksisisiklin ile hidrosiklorokin kombinasyonu standart tedavi ve süre önerilir. Bu ilaçlar kullanılırken emzirme önerilmez.

Tedaviye uygun yanıt veren hastalar için, hastada enfekte protez materyali olmadığı sürece 18 ay tedavi uygulanırken, enfekte protez materyali varsa 24 ay tedavi uygulanmaktadır (A. Anderson vd., 2013; Eldin vd., 2017). Protez materyali çıkarılan hastalar için, protezin çıkarıldığı tarihten itibaren 24 ay tedavi süresi benimsenmiştir. Yukarıda belirtilen sürenin ötesinde, aşağıdakiler de dahil olmak üzere belirli durumlarda tedavi uzatılmalıdır:

- Drenajı yapılmamış kolleksiyonu olan veya operasyon kriterlerini karşılayan (örn. kapak replasmanı, greft çıkarma) ancak opere olamayan komplike hastalar
- Tedavi sırasında faz I IgG titrelerinin artması
- Tedavi sırasında görüntüleme (örn. PET/BT) yeni enfeksiyon bölgelerinin kanıtı

Tedaviyi uzatmaya ek olarak, serolojisi veya görüntülemesi iyileşmeyen uyumlu hastalarda ek enfeksiyon bölgeleri veya diğer komplikasyonlar aranmalıdır.

Q ateşi endokarditinde cerrahi endikasyonlar, diğer organizmaların neden olduğu endokarditte uygulananlara benzerdir (Delgado vd., 2023; Baddour vd., 2015). Bu vakaların bir endokardit ekibiyle görüşülmesi, müdahalenin beklenen faydalara göre risklerinin değerlendirilmesi ve gerekirse operasyon için uygun zamanın belirlenmesi önerilir. Açık kalp ameliyatı için dikkatlice seçilmiş, çok yüksek riskli hastalarda perkütan müdahaleler (onarım veya kapak implantasyonu) düşünülebilir. Geçmişte, Q ateşi endokarditi olan birçok hastada operasyona ihtiyaç duyulmuş ve hastalar yüksek ölüm



oranlarına sahip olmuştur (Siegman-Igra vd., 1997; Mogollón vd., 2011). Zamanla, muhtemelen daha erken tanı ve yeni kombinasyon antibiyotik rejimleriyle ilişkili olarak, daha az hastada operasyona ihtiyaç duyulmuştur. 26 yıl boyunca takip edilen bir Fransız kohortunda, Q ateşi endokarditi olan 104 hastanın 46'sı (%45) opere edilmiş ve yıllar içinde cerrahide belirgin bir azalma meydana gelmiştir (tanıdan itibaren beş yıllık aralık için: 1992' den önce %59' dan 2000'den sonra %15'e) (Million vd., 2010). Bu kohortta, cerrahi sağ kalımın iyileşmesiyle ilişkilendirilmemiştir.

Vasküler enfeksiyon için, semptomatik anevrizma veya rüptür ile gelen vakalarda cerrahi müdahale genellikle acildir. Endovasküler aort onarımı (EVAR), bu tür vakalarda daha kesin cerrahiye geçiş veya cerrahinin yerine geçme olarak yaygın hale gelmiştir. Arteriyel fistülü olan hastalar genellikle fistülün rezeksiyonu için açık cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyarlar. Apse drenajı, enfeksiyonu kontrol etmek için önemlidir ve mümkün olduğunda şiddetle önerilir. Vaka serileri, Q ateşi kaynaklı vasküler enfeksiyonun yönetimine ilişkin veriler sağlamaktadır.

Q ateşi vasküler enfeksiyonu olan 122 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, yarısı (n = 61) opere edilmiş, anevrizması rüptüre olan hastalar çoğu durumda EVAR' a girdiği bildirilmiştir (9' dan 8' i [yüzde 91]), semptomatik anevrizmaları olan hastalar ise daha sıklıkla açık cerrahi ile vasküler onarım geçirmiştir (18'den 13'ü [yüzde 72]) (Broos vd., 2015).

Q ateşi vasküler enfeksiyonu olan 100 hastayı içeren Fransa'dan bildirilen retrospektif bir çalışmada, cerrahi bağımsız olarak

iyileştirilmiş sağ kalımla ilişkilendirilmiştir ([HR] 0,17, %95 CI 0,03-0,79) (Eldin vd., 2016).

Hollanda'da yapılan retrospektif bir çalışmada, vasküler Q ateşi olan 169 hastanın 25' ine (%15) arteriyel fistül tanısı konulmuş ve bunlardan 17' si opere edilmiştir. Ameliyat olanların dokuzunda (%53) ölüm meydana gelirken, ameliyat olmayanların altısında (%75) ölüm bildirilmiştir (Karhof vd., 2018).

Hastalar tedavi sırasında klinik değerlendirme, görüntüleme, mikrobiyolojik testler ve doksisisiklin ve hidrosiklorokin ilaç düzeyleri yoluyla yakından takip edilmelidir. Tedaviyi bıraktıktan sonra, takip en az beş yıl devam etmelidir. Tedavi sırasında, tedaviye yanıtı izleme konusundaki benimsenen yaklaşım şu şekildedir (A. Anderson vd., 2013; Eldin vd., 2017):

- Tedaviye başladıktan bir ay sonra ve daha sonra 3 ayda bir olmak üzere, semptomları, ilaç uyumunu ve yan etkileri değerlendirmek için poliklinik kontrolleri önerilmektedir. Zamanla, hasta tedaviye yanıt verirse ziyaret sıklığı azaltılabilir.
- Doksisisiklin ve hidrosiklorokin için ilaç düzeyleri, tedavinin başlangıcından bir ay sonra, stabil aralıktaki düzeylere ulaşılan kadar izlem önerilir.
- İlk yıl için her üç ayda bir ve 2 ila 5. yıllar için her altı ayda bir seroloji takibi önerilir.
- 3. ayda, 12. ayda ve tedavinin sonunda PCR değerlendirilir.
- Endokarditli hastalar için, tedavi sırasında üç ayda, altı ayda ve bundan sonraki her altı ayda bir ekokardiyografi ile izlenmelidir.

Tedavinin tamamlanmasından sonra, kapak fonksiyonu düzenli olarak (örneğin, yıllık) değerlendirilmelidir.

●12. ayda, 24. ayda ve tedavinin sonunda (FDG) PET/BT yapılır. CDC ve Fransız NRC ekibi, tedaviyi durdurma kriterlerini karşılamak için, tedavinin asgari süresi tamamlandıktan sonra faz I IgG' de dört kat azalma ve negatif faz II IgM' yi dikkate alır (A. Anderson vd., 2013; Eldin vd., 2017).

Tedavi yanıtını ve iyileşmeyi tanımlamak için serolojinin kullanımıyla ilgili çalışmalar çelişkilidir. Fransız NRC' den (n = 104) alınan en büyük endokardit kohortunda, tedaviyi durdurma için yukarıdaki kriterleri karşılayamama, artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (bir yılda faz I antikorunda dört kat azalma olmaması için HR 5,69, %95 CI 1,00-32,22 ve bir yılda faz II IgM' nin varlığı için HR 12,08, %95 CI 3,11-46,85) (Million vd., 2010). Buna karşılık, kronik Q ateşi (vasküler enfeksiyon ve endokardit) olan 337 hastadan oluşan Hollanda kohortundan elde edilen veriler serolojik sonuçlar ile klinik sonuçlar arasında bir ilişki bulamamıştır (Buijs vd., 2021). Bu ve diğer çalışmalarda kısıtlılıklar mevcuttur (Sánchez-Recalde vd., 2000) ve tedavi kararlarını yönlendirmek için serolojik takibin rolü konusunda net bir sonuca varılamamaktadır (Ghanem-Zoubi ve Graves, 2021). Daha kesin veriler elde edilene kadar, tedavinin kesilmesi sırasında ve sonrasında seroloji yanıt takibi benimsenen yaklaşımdır. Ancak, seroloji hasta yönetiminde alınacak kararlar için tek kriter olarak kullanılmamaktadır.

## 7.2. PROGNOZ

Kronik Q ateşi, enfeksiyon bölgesine bağlı olarak yüksek oranda komplikasyonla ilişkilidir. Yaygın komplikasyonlar arasında konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ve kardiyak olmayan apseler, inme, akut anevrizma ve arteriyel fistül bulunur. Kronik Q ateşi olan 439 hastadan oluşan bir kohortta, akut anevrizmalar (%14), kalp yetmezliği (%13) ve kardiyak olmayan apseler (%10) dahil olmak üzere genel komplikasyon oranı %39 olarak raporlanmıştır (van Roeden vd., 2019). Hollanda kohortundan 337 hasta üzerinde yapılan farklı bir analizde, 190' ında (%56) komplikasyonlar meydana gelmiştir (Buijs vd., 2021; van Roeden vd., 2019). Bildirilen genel ölüm oranları değişmektedir. Endokardit için ölüm oranları yıllar içinde azalmıştır (Siegman-Igra vd., 1997; Jaltotage vd., 2021), %5 (Jaltotage vd., 2021; Straily vd., 2017) ile %12 (Kampschreur vd., 2014; van Roeden vd., 2019) arasında değişmektedir. Kronik Q ateşi Hollanda kohortunda, ölüm oranı kombine vasküler ve endokardit enfeksiyonu olan hastalarda en yüksek olarak bildirilirken (%33), bunu vasküler enfeksiyon izlemektedir (%25) ve izole endokarditli hastalarda en düşük olarak raporlanmıştır (%12) (van Roeden vd., 2019).

## 8. ÖNLEME

Akut Q ateşinin önlenmesi öncelikle hayvanlarda enfeksiyonun kontrol altına alınmasına ve bakterinin çevreye yayılmasının azaltılmasına bağlıdır (Rahaman vd., 2019; Bailly vd., 2022). Q ateşi olan hastalara bakan sağlık çalışanları için rutin bakım sırasında standart önlemlerin kullanılması yeterlidir. Aerosol üreten prosedürler

sırasında ek solunum önlemleri kullanılmalıdır. Bilinen bir çevresel veya mesleki maruziyetten sonra maruziyet sonrası profilaksi önerilmez, ancak maruziyetten sonraki altı hafta içinde ortaya çıkan herhangi bir akut ateşli hastalık derhal tedavi ve tıbbi değerlendirme gerektirmektedir (A. Anderson vd., 2013). Avustralya' da insanlar için aşı mevcuttur. Neredeyse %100 etkililiğe sahip olan tam hücreli inaktif bir aşıdır (Q vax). Avustralya' da mesleki maruziyetten sonra önleme amacıyla kullanılır. Aşılamadan önce, bireyler şiddetli deri reaksiyonlarıyla ilişkilendirilen önceki *C. burnetii* maruziyetinin kanıtını belirlemek için deri testi yaptırmalıdır.

## 9. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Q ateşi, genellikle göz ardı edilen ancak halk sağlığı açısından önemli sonuçlar doğurabilen bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. *Coxiella burnetii*' nin yüksek çevresel direnç kapasitesi ve düşük enfeksiyöz doz ihtiyacı, hastalığın hızlı ve yaygın bulaş potansiyeline işaret etmektedir. Enfeksiyonun çoğu zaman asemptomatik seyretmesi, tanının gecikmesine ve bazı durumlarda kronik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Akut Q ateşi çoğunlukla kendiliğinden iyileşen bir tabloya sahip olsa da toplum kökenli pnömoni, hepatit ve nadiren kardiyovasküler tutulumlarla karşımıza çıkabilmektedir. Kronik Q ateşi ise özellikle endokardit ve vasküler enfeksiyon gibi ciddi klinik tablolarla ilişkilendirilmekte, tanısı ve tedavisi multidisipliner yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Hastalığın tanısında serolojik testler (özellikle IFA) altın standart olarak öne çıkarken, PCR gibi moleküler yöntemler erken tanıda değerli bilgiler

sunmaktadır. Tedavi yaklaşımları ise akut ve kronik formlara göre farklılık göstermekte; uygun antibiyotik kullanımı ve uzun dönemli takip, klinik sonuçları doğrudan etkilemektedir. Q ateşi, özellikle hayvancılıkla uğraşan bireylerde, endemik bölgelerde yaşayanlarda ve laboratuvar çalışanlarında risk oluşturmaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması, tanı testlerine erişimin kolaylaştırılması ve olası salgınlara karşı etkin bir sürveyans sisteminin oluşturulması, hastalığın kontrolü açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, Q ateşi nadir görülen bir enfeksiyon gibi algılansa da sahip olduğu epidemiyolojik özellikler ve klinik çeşitliliği ile dikkatle izlenmesi gereken bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle hem bireysel hem toplumsal düzeyde alınacak önlemler ve bilimsel veriler ışığında yürütülecek tanı-tedavi stratejileri, hastalığın yönetiminde belirleyici olacaktır.

## KAYNAKÇA

- Akbarian, Z., Ziay, G., Schauwers, W., Noormal, B., Saeed, I., Qanee, A. H., Shahab, Z., Dennison, T., Dohoo, I., & Jackson, R. (2015). Brucellosis and *Coxiella burnetii* Infection in Householders and Their Animals in Secure Villages in Herat Province, Afghanistan: A Cross-Sectional Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(10), e0004112. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004112>
- Amitai, Z., Bromberg, M., Bernstein, M., Raveh, D., Keysary, A., David, D., Pitlik, S., Swerdlow, D., Massung, R., Rzotkiewicz, S., Halutz, O., & Shohat, T. (2010). A Large Q Fever Outbreak in an Urban School in Central Israel. *Clinical Infectious Diseases*, 50(11), 1433–1438. <https://doi.org/10.1086/652442>
- Anderson, A., Bijlmer, H., Fournier, P.-E., Graves, S., Hartzell, J., Kersh, G. J., Limonard, G., Marrie, T. J., Massung, R. F., McQuiston, J. H., Nicholson, W. L., Paddock, C. D., & Sexton, D. J. (2013). Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR. Recommendations and Reports : Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 62(RR-03), 1–30.
- Anderson, A. D., Kruszon-Moran, D., Loftis, A. D., McQuillan, G., Nicholson, W. L., Priestley, R. A., Candee, A. J., Patterson, N. E., & Massung, R. F. (2009). Seroprevalence of Q Fever in the United States, 2003–2004. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(4), 691–694. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.09-0168>

- Anderson, A. D., Smoak, B., Shuping, E., Ockenhouse, C., & Petrucci, B. (2005). Q Fever and the US Military. *Emerging Infectious Diseases*, *11*(8), 1320–1322. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050314>
- Armstrong, M. R., McCarthy, K. L., & Horvath, R. L. (2018). A contemporary 16-year review of *Coxiella burnetii* infective endocarditis in a tertiary cardiac center in Queensland, Australia. *Infectious Diseases*, *50*(7), 531–538. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1445279>
- Aubin, A., Eldin, C., Zemali, N., Jaubert, J., Koumar, Y., Moiton, M.-P., Poubeau, P., Braunberger, E., Gérardin, P., & Bertolotti, A. (2023). Clinical and Epidemiological Aspects of Acute Q Fever in Reunion Island over Fourteen Years: A Retrospective Cohort Study. *Microorganisms*, *11*(10), 2485. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102485>
- Badarni, K., Blich, M., Nasagi, Y. A., & Zoubi, N. G. (2022). Acute Q Fever with Atrioventricular Block, Israel. *Emerging Infectious Diseases*, *28*(9), 1886–1889. <https://doi.org/10.3201/eid2809.212565>
- Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S., Fowler, V. G., Tleyjeh, I. M., Rybak, M. J., Barsic, B., Lockhart, P. B., Gewitz, M. H., Levison, M. E., Bolger, A. F., Steckelberg, J. M., Baltimore, R. S., Fink, A. M., O’Gara, P., & Taubert, K. A. (2015). Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*, *132*(15), 1435–1486. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>



- Bailly, S., Hozé, N., Bisser, S., Zhu-Soubise, A., Fritzell, C., Fernandes-Pellerin, S., Mbouangoro, A., Rousset, D., Djossou, F., Cauchemez, S., & Flamand, C. (2022). Transmission dynamics of Q fever in French Guiana: A population-based cross-sectional study. *The Lancet Regional Health- Americas*, *16*, 100385. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100385>
- Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S. G., Dubovi, E., & Schukken, Y. (2008). Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle. *Veterinary Research*, *39*(3), 23. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007060>
- Beare, P. A., Gilk, S. D., Larson, C. L., Hill, J., Stead, C. M., Omsland, A., Cockrell, D. C., Howe, D., Voth, D. E., & Heinzen, R. A. (2011). Dot/Icm Type IVB Secretion System Requirements for *Coxiella burnetii* Growth in Human Macrophages. *MBio*, *2*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00175-11>
- Beare, P. A., Jeffrey, B. M., Long, C. M., Martens, C. M., & Heinzen, R. A. (2018). Genetic mechanisms of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide phase variation. *PLOS Pathogens*, *14*(3), e1006922. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006922>
- Bernit, E., Pouget, J., Janbon, F., Dutronc, H., Martinez, P., Brouqui, P., & Raoult, D. (2002). Neurological Involvement in Acute Q Fever. *Archives of Internal Medicine*, *162*(6), 693. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.6.693>

- Bessière, F., Rocchia, H., Delinière, A., Charrière, R., Chevalier, P., Argaud, L., & Cour, M. (2020). Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology*, 5(9), 1067. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>
- Biggs, H. M., Behraves, C. B., Bradley, K. K., Dahlgren, F. S., Drexler, N. A., Dumler, J. S., Folk, S. M., Kato, C. Y., Lash, R. R., Levin, M. L., Massung, R. F., Nadelman, R. B., Nicholson, W. L., Paddock, C. D., Pritt, B. S., & Traeger, M. S. (2016). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States. *MMWR. Recommendations and Reports*, 65(2), 1–44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6502a1>
- Bjork, A., Marsden-Haug, N., Nett, R. J., Kersh, G. J., Nicholson, W., Gibson, D., Szymanski, T., Emery, M., Kohrs, P., Woodhall, D., & Anderson, A. D. (2014). First Reported Multistate Human Q Fever Outbreak in the United States, 2011. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 14(2), 111–117. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1202>
- Boden, K., Brasche, S., Straube, E., & Bischof, W. (2014). Specific risk factors for contracting Q fever: Lessons from the outbreak Jena. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(1), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.04.004>

- Bosnjak, E., Hvass, A. M. S. W., Villumsen, S., & Nielsen, H. (2010). Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(8), 1285–1288. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03062.x>
- Botelho-Nevers, E., Fournier, P.-E., Richet, H., Fenollar, F., Lepidi, H., Foucault, C., Branchereau, A., Piquet, P., Maurin, M., & Raoult, D. (2007). *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(9), 635–640. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0357-6>
- Brooke, R. J., Mutters, N. T., Péter, O., Kretzschmar, M. E. E., & Teunis, P. F. M. (2015). Exposure to low doses of *Coxiella burnetii* caused high illness attack rates: Insights from combining human challenge and outbreak data. *Epidemics*, 11, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.12.004>
- Broos, P. P. H. L., Hagens, J. C. J. P., Kampschreur, L. M., Wever, P. C., Bleeker-Rovers, C. P., Koning, O. H. J., Teijink, J. A. W., & Wegdam-Blans, M. C. A. (2015). Vascular complications and surgical interventions after world's largest Q fever outbreak. *Journal of Vascular Surgery*, 62(5), 1273–1280. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.06.217>
- Buijs, S. B., Stuart, S. K., Oosterheert, J. J., Karhof, S., Hoepelman, A. I. M., Renders, N. H. M., van Petersen, A. S., Bleeker-Rovers, C. P., Wever, P. C., & Koning, O. H. J. (2021). Long-term serological follow-up after

primary *Coxiella burnetii* infection in patients with vascular risk factors for chronic Q fever. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(7), 1569–1572. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04179-5>

Buijs, S. B., van Roeden, S. E., van Werkhoven, C. H., Hoepelman, A. I. M., Wever, P. C., Bleeker-Rovers, C. P., & Oosterheert, J. J. (2021). The prognostic value of serological titres for clinical outcomes during treatment and follow-up of patients with chronic Q fever. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9), 1273–1278. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.016>

Burnet, F. M., & Freeman, M. (1983). Experimental Studies on the Virus of “Q” Fever. *Clinical Infectious Diseases*, 5(4), 800–808. <https://doi.org/10.1093/clinids/5.4.800>

Carcopino, X., Raoult, D., Bretelle, F., Boubli, L., & Stein, A. (2007). Managing Q Fever during Pregnancy: The Benefits of Long-Term Cotrimoxazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 45(5), 548–555. <https://doi.org/10.1086/520661>

Casalta, J.-P., Gouriet, F., Richet, H., Thuny, F., Habib, G., & Raoult, D. (2009). Prevalence of *Coxiella burnetii* and *Bartonella* species as cases of infective endocarditis in Marseilles (1994–2007). *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 152–153. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02185.x>

- Cherry, C. C., & Kersh, G. J. (2020). Pediatric Q Fever. *Current Infectious Disease Reports*, 22(4), 10. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-0719-0>
- Cherry, C. C., Nichols Heitman, K., Bestul, N. C., & Kersh, G. J. (2022). Acute and chronic Q fever national surveillance – United States, 2008–2017. *Zoonoses and Public Health*, 69(2), 73–82. <https://doi.org/10.1111/zph.12896>
- Cho, J., Moran, C., Berkowitz, S., Dinh, R. H., Mir, T., & Finn, A. P. (2024). Q Fever-Associated Chorioretinitis. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 55(7), 412–414. <https://doi.org/10.3928/23258160-20240227-03>
- Choi, H. C., Lee, S. H., Kim, J., Kim, S. H., Hwang, J.-H., Kim, J.-W., Jeong, S.-H., & Kim, H. (2009). A Case of Acute Q Fever with Severe Acute Cholestatic Hepatitis. *Gut and Liver*, 3(2), 141–144. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.2.141>
- Clay, K. A., Hartley, M. G., Armstrong, S., Bewley, K. R., Godwin, K., Rayner, E., Vipond, J., Bailey, M., Atkins, T. P., & Norville, I. H. (2021). Evaluation of the Efficacy of Doxycycline, Ciprofloxacin, Levofloxacin, and Co-trimoxazole Using *In Vitro* and *In Vivo* Models of Q Fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(11). <https://doi.org/10.1128/AAC.00673-21>
- Coleman, S. A., Fischer, E. R., Howe, D., Mead, D. J., & Heinzen, R. A. (2004). Temporal Analysis of *Coxiella burnetii* Morphological

Differentiation. *Journal of Bacteriology*, 186(21), 7344–7352.  
<https://doi.org/10.1128/JB.186.21.7344-7352.2004>

Communicable Disease Branch (Ed.). (2019). *Q fever Control Guideline*.  
[health.nsw.gov.au/qfever](http://health.nsw.gov.au/qfever)

Cox HR. (1939). *Studies of a filter-passing infectious agent isolated from ticks, V: Further attempts to cultivate in cellfree media. Suggested classification.*

Dabaja-Younis, H., Meir, M., Ilvizki, A., Militianu, D., Eidelman, M., Kassis, I., & Shachor-Meyouhas, Y. (2020). Q Fever Osteoarticular Infection in Children. *Emerging Infectious Diseases*, 26(9), 2039–2045.  
<https://doi.org/10.3201/eid2609.191360>

Davis, G. E., Cox, H. R., Parker, R. R., & Dyer, R. E. (1938). A Filter-Passing Infectious Agent Isolated from Ticks. *Public Health Reports (1896-1970)*, 53(52), 2259. <https://doi.org/10.2307/4582746>

de La Porte des Vaux, C., Sainte-Rose, V., Le Turnier, P., Djossou, F., Nacher, M., Zappa, M., & Epelboin, L. (2024). Chest CT findings in community-acquired pneumonia due to *Coxiella burnetii* (Q fever) compared to *Streptococcus pneumoniae*, a cross sectional study in French Guiana, 2013–2017. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 57, 102679. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102679>

de Lange, M. M. A., Gijzen, L. E. V, Wielders, C. C. H., van der Hoek, W., Scheepmaker, A., & Schneeberger, P. M. (2018). Should Acute Q-Fever

Patients be Screened for Valvulopathy to Prevent Endocarditis? *Clinical Infectious Diseases*, 67(3), 360–366. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy128>

Delgado, V., Ajmone Marsan, N., de Waha, S., Bonaros, N., Brida, M., Burri, H., Caselli, S., Doenst, T., Ederhy, S., Erba, P. A., Foldager, D., Fosbøl, E. L., Kovac, J., Mestres, C. A., Miller, O. I., Miro, J. M., Pazdernik, M., Pizzi, M. N., Quintana, E., ... Zeppenfeld, K. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *European Heart Journal*, 44(39), 3948–4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

Dijkstra, F., Riphagen-Dalhuisen, J., Wijers S, N., Hak, E., Van Der Sande, M. A. B., Morroy, G., Schneeberger, P. M., Schimmer, B., Notermans, D. W., & Van Der Hoek, W. (2011). Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiology and Infection*, 139(9), 1332–1341. <https://doi.org/10.1017/S0950268810002621>

Dolcé, P., de Beaumont-Dupont, A., Jutras, P., Mailhot-Léonard, F., Alexandra Rosca, M., & Aubé-Maurice, J. (2023). The lower Saint Lawrence River region of Quebec, a hot spot for sheepfold-associated Q fever in Canada: Review of 258 cases. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 8(3), 201–213. <https://doi.org/10.3138/jammi-2023-0001>

Drebber, U., Kasper, H., Ratering, J., Wedemeyer, I., Schirmacher, P., Dienes, H., & Odenthal, M. (2008). Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis—a study

of 442 cases. *Liver International*, 28(6), 828–834.  
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01695.x>

Dupuis, G., Péter, O., Peacock, M., Burgdorfer, W., & Haller, E. (1985). Immunoglobulin responses in acute Q fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 22(4), 484–487. <https://doi.org/10.1128/jcm.22.4.484-487.1985>

Duroux-Vouilloz, C., Praz, G., Francioli, P., & Péter, O. (1998). [Q fever with endocarditis: clinical presentation and serologic follow-up of 21 patients]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 128(14), 521–527.

Dyer RE. (1938). A filter-passing infectious agent isolated from ticks, IV: Human infection. *Public Health Rep.* 53: 2277–2283.

Edouard, S., Million, M., Casalta, J.-P., Collart, F., Amphoux, B., & Raoult, D. (2017). Low antibodies titer and serological cross-reaction between *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* challenge the diagnosis of mediastinitis, an emerging Q fever clinical entity. *Infection*, 45(6), 911–915. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1048-6>

El Zein, S., Challener, D. W., Ranganath, N., Khodadadi, R. B., Theel, E. S., & Abu Saleh, O. M. (2024). Acute *Coxiella burnetii* Infection: A 10-Year Clinical Experience at a Tertiary Care Center in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 11(6).  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofae277>



- Eldin, C., Mailhe, M., Lions, C., Carrieri, P., Safi, H., Brouqui, P., & Raoult, D. (2016). Treatment and Prophylactic Strategy for *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms and Vascular Grafts. *Medicine*, 95(12), e2810. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002810>
- Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J.-L., Maurin, M., & Raoult, D. (2017). From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 115–190. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16>
- Eldin, C., Melenotte, C., Million, M., Cammilleri, S., Sotto, A., Elsendoorn, A., Thuny, F., Lepidi, H., Roblot, F., Weitten, T., Assaad, S., Bouaziz, A., Chapuzet, C., Gras, G., Labussiere, A.-S., Landais, C., Longuet, P., Masseur, A., Mundler, O., & Raoult, D. (2016). 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection. *Medicine*, 95(34), e4287. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004287>
- Erturk, R., Poyraz, Ö., & Güneş, T. (2017). Serosurvey of *Coxiella burnetii* in high risk population in Turkey, endemic to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Journal of Vector Borne Diseases*, 54(4), 341. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.225839>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). *Annual epidemiological report 2019. Q fever*. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Q-fever-2019.pdf>

- Fenollar, F., Fournier, P., Carrieri, M. P., Habib, G., Messana, T., & Raoult, D. (2001). Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 33(3), 312–316. <https://doi.org/10.1086/321889>
- Fenollar, F., Fournier, P. E., & Raoult, D. (2004). Molecular Detection of *Coxiella burnetii* in the Sera of Patients with Q Fever Endocarditis or Vascular Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11), 4919–4924. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.4919-4924.2004>
- Fenollar, F., Thuny, F., Xeridat, B., Lepidi, H., & Raoult, D. (2006). Endocarditis After Acute Q Fever in Patients with Previously Undiagnosed Valvulopathies. *Clinical Infectious Diseases*, 42(6), 818–821. <https://doi.org/10.1086/500402>
- Field, P. R., Santiago, A., Chan, S.-W., Patel, D. B., Dickeson, D., Mitchell, J. L., Devine, P. L., & Murphy, A. M. (2002). Evaluation of a Novel Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Detecting *Coxiella burnetii* -Specific Immunoglobulin G for Q Fever Prevaccination Screening and Diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(9), 3526–3529. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3526-3529.2002>
- Finn, T., Babushkin, F., Geller, K., Alexander, H., Paikin, S., Lellouche, J., Atiya-Nasagi, Y., & Cohen, R. (2021). Epidemiological, clinical and laboratory features of acute Q fever in a cohort of hospitalized patients in a regional hospital, Israel, 2012-2018. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(7), e0009573. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009573>

- Fournier, P.-E., Etienne, J., Harle, J.-R., Habib, G., & Raoult, D. (2001). Myocarditis, a Rare but Severe Manifestation of Q Fever: Report of 8 Cases and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*, 32(10), 1440–1447. <https://doi.org/10.1086/320159>
- Fowler, V. G., Durack, D. T., Selton-Suty, C., Athan, E., Bayer, A. S., Chamis, A. L., Dahl, A., DiBernardo, L., Durante-Mangoni, E., Duval, X., Fortes, C. Q., Fosbøl, E., Hannan, M. M., Hasse, B., Hoen, B., Karchmer, A. W., Mestres, C. A., Petti, C. A., Pizzi, M. N., ... Miro, J. M. (2023). The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clinical Infectious Diseases*, 77(4), 518–526. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad271>
- Frankel, D., Richet, H., Renvoisé, A., & Raoult, D. (2011). Q fever in France, 1985-2009. *Emerging Infectious Diseases*, 17(3), 350–356. <https://doi.org/10.3201/eid1703.100882>
- Frieden, T. R., Harold Jaffe, D. W., Cardo, D. M., Moolenaar, R. L., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Spriggs, S. R., Starr, T. M., Doan, Q. M., King, P. H., Roper, W. L., Hill, C., Matthew Boulton, C. L., Arbor, A., Virginia Caine, M. A., Barbara Ellis, I. A., Jonathan Fielding, G. E., Jones, T. F., Rima Khabbaz, T. F., ... William Schaffner, P. (2013). *Diagnosis and Management of Q Fever-United States, 2013 Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial*

and Production Staff MMWR Editorial Board.  
<http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.

Gale, P., Kelly, L., Mearns, R., Duggan, J., & Snary, E. L. (2015). Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products—a risk profile and exposure assessment. *Journal of Applied Microbiology*, *118*(5), 1083–1095. <https://doi.org/10.1111/jam.12778>

Garcia, M. C., Tsang, K. La, Lohit, S., Deng, J., Schneider, T., Matos Silva, J., Mbuagbaw, L., & Holbrook, A. (2024). Hydroxychloroquine-Chloroquine, QT-Prolongation, and Major Adverse Cardiac Events: A Meta-analysis and Scoping Review. *The Annals of Pharmacotherapy*, *58*(7), 742–755. <https://doi.org/10.1177/10600280231204969>

Ghanem-Zoubi, N. (2022). FDG PET/CT in Cardiac Infection: Does It Matter? A Narrative Review. *Infectious Diseases and Therapy*, *11*(5), 1769–1777. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00679-9>

Ghanem-Zoubi, N. (2024, November 11). *Acute Q fever in nonpregnant patients*. <https://www.uptodate.com/contents/acute-q-fever-in-nonpregnant-patients>, erişim tarihi 10.14.2025.

Ghanem-Zoubi, N., Atiya-Nasagi, Y., Stoyanov, E., Szwarcwort, M., Darawsha, B., Paul, M., & Shinar, E. (2024). Cross-Sectional Study of Q Fever Seroprevalence among Blood Donors, Israel, 2021. *Emerging Infectious Diseases*, *30*(5). <https://doi.org/10.3201/eid3005.230645>

Ghanem-Zoubi, N., & Graves, S. R. (2021). The prognostic value of serological titres in chronic Q fever: treat the patient, not the laboratory

data. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9), 1202–1203.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.017>

Ghanem-Zoubi, N., Karram, T., Kagna, O., Merhav, G., Keidar, Z., & Paul, M. (2021). Q fever vertebral osteomyelitis among adults: a case series and literature review. *Infectious Diseases*, 53(4), 231–240.  
<https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1871508>

Ghanem-Zoubi, N., Mustafa-Hellou, M., Zahran, M., Gazit, L., Shalaginov, R., Dabaja-Younis, H., & Szwarcwort, M. (2024). The integration of *Coxiella burnetii* PCR testing in serum into the diagnostic algorithm of suspected acute Q fever in an endemic setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 62(4). <https://doi.org/10.1128/jcm.01703-23>

Ghanem-Zoubi, N., & Paul, M. (2020). Q fever during pregnancy: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 864–870.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.024>

Ghanem-Zoubi, N., Paul, M., Szwarcwort, M., Agmon, Y., & Kerner, A. (2021). Screening for Q Fever in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation, Israel, June 2018-May 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 27(8), 2205–2207.  
<https://doi.org/10.3201/eid2708.204963>

Gidding, H. F., Peng, C. Q., Graves, S., Massey, P. D., Nguyen, C., Stenos, J., Quinn, H. E., McIntyre, P. B., Durrheim, D. N., & Wood, N. (2020). Q fever seroprevalence in Australia suggests one in twenty people have

been exposed. *Epidemiology and Infection*, 148, e18.  
<https://doi.org/10.1017/S0950268820000084>

Gikas, A., Kofteridis, D. P., Manios, A., Pediaditis, J., & Tselentis, Y. (2001). Newer Macrolides as Empiric Treatment for Acute Q Fever Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(12), 3644–3646.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3644-3646.2001>

Gilsdorf, A., Kroh, C., Grimm, S., Jensen, E., Wagner-Wiening, C., & Alpers, K. (2008). Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiology and Infection*, 136(8), 1084–1087. <https://doi.org/10.1017/S0950268807009533>

Graves, S. R., & Islam, A. (2016). Endemic Q Fever in New South Wales, Australia: A Case Series (2005–2013). *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(1), 55–59.  
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0828>

Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Miro, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., & Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 36(44), 3075–3128.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

Hackert, V. H., Dukers-Muijers, N. H. T. M., van Loo, I. H. M., Wegdam-Blans, M., Somers, C., & Hoebe, C. J. P. A. (2015). *Coxiella burnetii*

Infection Is Lower in Children than in Adults After Community Exposure. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(12), 1283–1288. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000871>

Hagenaars, J. C. J. P., Wever, P. C., van Petersen, A. S., Lestrade, P. J., de Jager-Leclercq, M. G. L., Hermans, M. H. A., Moll, F. L., Koning, O. H. J., & Renders, N. H. M. (2014). Estimated prevalence of chronic Q fever among *Coxiella burnetii* seropositive patients with an abdominal aortic/iliac aneurysm or aorto-iliac reconstruction after a large Dutch Q fever outbreak. *Journal of Infection*, 69(2), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.03.009>

Hanssen, D. A. T., Morroy, G., de Lange, M. M. A., Wielders, C. C. H., van der Hoek, W., Dijkstra, F., & Schneeberger, P. M. (2019). Notification data and criteria during a large Q-fever epidemic reassessed. *Epidemiology and Infection*, 147, e191. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000736>

Hartzell, J. D., Wood-Morris, R. N., Martinez, L. J., & Trotta, R. F. (2008). Q Fever: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(5), 574–579. <https://doi.org/10.4065/83.5.574>

Hawker, J. I., Ayres, J. G., Blair, I., Evans, M. R., Smith, D. L., Smith, E. G., Burge, P. S., Carpenter, M. J., Caul, E. O., Coupland, B., Desselberger, U., Farrell, I. D., Saunders, P. J., & Wood, M. J. (1998). A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Communicable Disease and Public Health*, 1(3), 180–187.

- Heo, J. Y., Choi, Y. W., Kim, E. J., Lee, S. H., Lim, S. K., Hwang, S. Do, Lee, J. Y., & Jeong, H. W. (2019). Clinical characteristics of acute Q fever patients in South Korea and time from symptom onset to serologic diagnosis. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 903. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4479-0>
- Hernández-Rupérez, M. B., Seoane-Reula, E., Villa, Á., Lancharro, Á., Marín Arriaza, M., & Saavedra-Lozano, J. (2022). Chronic Q Fever as Recurrent Osteoarticular Infection in Children: Case Report and Literature Review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *41*(11), e489–e494. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003655>
- Hopper, B., Cameron, B., Li, H., Graves, S., Stenos, J., Hickie, I., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., & Lloyd, A. R. (2016). The natural history of acute Q fever: a prospective Australian cohort. *QJM*, *109*(10), 661–668. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw041>
- Houpijian, P., & Raoult, D. (2005). Blood Culture-Negative Endocarditis in a Reference Center. *Medicine*, *84*(3), 162–173. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000165658.82869.17>
- Jager, M. M., Weers-Pothoff, G., Hermans, M. H. A., Meekelenkamp, J. C. E., Schellekens, J. J. A., Renders, N. H. M., Leenders, A. C. A. P., Schneeberger, P. M., & Wever, P. C. (2011). Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Acute Q Fever in an Outbreak Setting. *Clinical and Vaccine Immunology*, *18*(6), 963–968. <https://doi.org/10.1128/CVI.00009-11>



- Jaltotage, B., Ali, U., Dorai-Raj, A., Rankin, J., Sanfilippo, F., & Dwivedi, G. (2021). Q Fever Endocarditis: A Review of Local and all Reported Cases in the Literature. *Heart, Lung and Circulation*, 30(10), 1509–1515. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.04.022>
- Jaton, K., Peter, O., Raoult, D., Tissot, J.-D., & Greub, G. (2013). Development of a high throughput PCR to detect *Coxiella burnetii* and its application in a diagnostic laboratory over a 7-year period. *New Microbes and New Infections*, 1(1), 6–12. <https://doi.org/10.1002/2052-2975.8>
- Kampschreur, L. M., Dekker, S., Hagens, J. C. J. P., Lestrade, P. J., Renders, N. H. M., de Jager-Leclercq, M. G. L., Hermans, M. H. A., Groot, C. A. R., Groenwold, R. H. H., Hoepelman, A. I. M., Wever, P. C., & Oosterheert, J. J. (2012). Identification of Risk Factors for Chronic Q Fever, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 18(4). <https://doi.org/10.3201/eid1804.111478>
- Kampschreur, L. M., Delsing, C. E., Groenwold, R. H. H., Wegdam-Blans, M. C. A., Bleeker-Rovers, C. P., de Jager-Leclercq, M. G. L., Hoepelman, A. I. M., van Kasteren, M. E., Buijs, J., Renders, N. H. M., Nabuurs-Franssen, M. H., Oosterheert, J. J., & Wever, P. C. (2014). Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(5), 1637–1643. <https://doi.org/10.1128/JCM.03221-13>

- Kampschreur, L. M., Hagenaars, J. C. J. P., Wielders, C. C. H., Elsman, P., Lestrade, P. J., Koning, O. H. J., Oosterheert, J. J., Renders, N. H. M., & Wever, P. C. (2013). Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiology and Infection*, *141*(4), 847–851. <https://doi.org/10.1017/S0950268812001203>
- Kampschreur, L. M., Hoornenborg, E., Renders, N. H. M., Oosterheert, J. J., Haverman, J. F., Elsman, P., & Wever, P. C. (2013). Delayed diagnosis of chronic Q fever and cardiac valve surgery. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(5), 768–770. <https://doi.org/10.3201/eid1905.120353>
- Kampschreur, L. M., Wegdam-Blans, M. C. A., Wever, P. C., Renders, N. H. M., Delsing, C. E., Sprong, T., van Kasteren, M. E. E., Bijlmer, H., Notermans, D., Oosterheert, J. J., Stals, F. S., Nabuurs-Franssen, M. H., Bleeker-Rovers, C. P., & Dutch Q Fever Consensus Group. (2015). Chronic Q fever diagnosis— consensus guideline versus expert opinion. *Emerging Infectious Diseases*, *21*(7), 1183–1188. <https://doi.org/10.3201/eid2107.130955>
- Kantsø, B., Svendsen, C. B., Jørgensen, C. S., & Krogfelt, K. A. (2012). Comparison of two commercially available ELISA antibody test kits for detection of human antibodies against *Coxiella burnetii*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *44*(7), 489–494. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.664777>
- Kaplan, M. M., & Bertagna, P. (1955). The geographical distribution of Q fever. *Bulletin of the World Health Organization*, *13*(5), 829–860.

- Karhof, S., van Roeden, S. E., Oosterheert, J. J., Bleeker-Rovers, C. P., Renders, N. H. M., de Borst, G. J., Kampschreur, L. M., Hoepelman, A. I. M., Koning, O. H. J., & Wever, P. C. (2018). Primary and secondary arterial fistulas during chronic Q fever. *Journal of Vascular Surgery*, *68*(6), 1906-1913.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.044>
- Keidar, Z., Pirmisashvili, N., Leiderman, M., Nitecki, S., & Israel, O. (2014). <sup>18</sup>F-FDG Uptake in Noninfected Prosthetic Vascular Grafts: Incidence, Patterns, and Changes over Time. *Journal of Nuclear Medicine*, *55*(3), 392–395. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.128173>
- Keijmel, S. P., Delsing, C. E., Bleijenberg, G., van der Meer, J. W. M., Donders, R. T., Leclercq, M., Kampschreur, L. M., van den Berg, M., Sprong, T., Nabuurs-Franssen, M. H., Knoop, H., & Bleeker-Rovers, C. P. (2017). Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *64*(8), 998–1005. <https://doi.org/10.1093/cid/cix013>
- Keijmel, S. P., Krijger, E., Delsing, C. E., Sprong, T., Nabuurs-Franssen, M. H., & Bleeker-Rovers, C. P. (2015). Differentiation of Acute Q Fever from Other Infections in Patients Presenting to Hospitals, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, *21*(8), 1348–1356. <https://doi.org/10.3201/eid2108.140196>
- Kersh, G. J. (2013). Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *11*(11), 1207–1214.

<https://doi.org/10.1586/14787210.2013.840534>

- Kim, S. G., Kim, E. H., Lafferty, C. J., & Dubovi, E. (2005). *Coxiella burnetii* in Bulk Tank Milk Samples, United States. *Emerging Infectious Diseases*, *11*(4), 619–621. <https://doi.org/10.3201/eid1104.041036>
- Kouijzer, I. J. E., Kampschreur, L. M., Wever, P. C., Hoekstra, C., van Kasteren, M. E. E., de Jager-Leclercq, M. G. L., Nabuurs-Franssen, M. H., Wegdam-Blans, M. C. A., Ammerlaan, H. S. M., Buijs, J., Geus-Oei, L.-F. de, Oyen, W. J. G., & Bleeker-Rovers, C. P. (2018). The Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Diagnosis and During Follow-up in 273 Patients with Chronic Q Fever. *Journal of Nuclear Medicine*, *59*(1), 127–133. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192492>
- Landais, C., Fenollar, F., Thuny, F., & Raoult, D. (2007). From Acute Q Fever to Endocarditis: Serological Follow-Up Strategy. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(10), 1337–1340. <https://doi.org/10.1086/515401>
- Lecronier, M., Prendki, V., Gerin, M., Schneerson, M., Renvoisé, A., Larroche, C., Zioli, M., Fain, O., & Mekinian, A. (2013). Q fever and Mediterranean spotted fever associated with hemophagocytic syndrome: case study and literature review. *International Journal of Infectious Diseases*, *17*(8), e629–e633. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.026>
- Lepidi, H., Houpijian, P., Liang, Z., & Raoult, D. (2003). Cardiac Valves in Patients with Q Fever Endocarditis: Microbiological, Molecular, and

Histologic Studies. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(7), 1097–1106. <https://doi.org/10.1086/368219>

Leung-Shea, C., & Danaher, P. J. (2006). Q Fever in Members of the United States Armed Forces Returning from Iraq. *Clinical Infectious Diseases*, 43(8), e77–e82. <https://doi.org/10.1086/507639>

Levy, P., Carrieri, P., & Raoult, D. (1999). *Coxiella burnetii* Pericarditis: Report of 15 Cases and Review. *Clinical Infectious Diseases*, 29(2), 393–397. <https://doi.org/10.1086/520221>

Li, J. S., Sexton, D. J., Mick, N., Nettles, R., Fowler, V. G., Ryan, T., Bashore, T., & Corey, G. R. (2000). Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 30(4), 633–638. <https://doi.org/10.1086/313753>

Limonard, G. J. M., Nabuurs-Franssen, M. H., Weers-Pothoff, G., Wijkmans, C., Besselink, R., Horrevorts, A. M., Schneeberger, P. M., & Groot, C. A. R. (2010). One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. *Infection*, 38(6), 471–477. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0052-x>

Limonard, G. J., Nabuurs-Franssen, M. H., Dekhuijzen, P. R., & Groot, C. A. (2011). Prevention of Q fever endocarditis. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(2), 82–83. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70016-0)

- Lyytikäinen, O., Ziese, T., Schwartländer, B., Matzdorff, P., Kuhnhen, C., Jäger, C., & Petersen, L. (1998). An outbreak of sheep-associated Q fever in a rural community in Germany. *European Journal of Epidemiology*, *14*(2), 193–199.  
<https://doi.org/10.1023/A:1007452503863>
- Marrie, T. J. (2010). Q Fever Pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*, *24*(1), 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.004>
- Maurin, M., & Raoult, D. (1999). Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, *12*(4), 518–553. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518>
- Melenotte, C., Epelboin, L., Million, M., Hubert, S., Monsec, T., Djossou, F., Mège, J.-L., Habib, G., & Raoult, D. (2019). Acute Q Fever Endocarditis: A Paradigm Shift Following the Systematic Use of Transthoracic Echocardiography During Acute Q Fever. *Clinical Infectious Diseases*, *69*(11), 1987–1995.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz120>
- Melenotte, C., Million, M., Audoly, G., Gorse, A., Dutronc, H., Roland, G., Dekel, M., Moreno, A., Cammilleri, S., Carrieri, M. P., Protopopescu, C., Ruminy, P., Lepidi, H., Nadel, B., Mege, J.-L., Xerri, L., & Raoult, D. (2016). B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*, *127*(1), 113–121. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639617>
- Melenotte, C., Protopopescu, C., Million, M., Edouard, S., Carrieri, M. P., Eldin, C., Angelakis, E., Djossou, F., Bardin, N., Fournier, P.-E., Mège,

- J.-L., & Raoult, D. (2018). Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Network Open*, *1*(4), e181580. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1580>
- Mercuro, N. J., Yen, C. F., Shim, D. J., Maher, T. R., McCoy, C. M., Zimetbaum, P. J., & Gold, H. S. (2020). Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, *5*(9), 1036. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
- Meriglier, E., Sunder, A., Elsendoorn, A., Canoui, E., Rammaert, B., Million, M., Raoult, D., & Roblot, F. (2018). Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review. *Clinical Microbiology and Infection*, *24*(8), 912–913. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.005>
- Mesana, T. G., Collart, F., Caus, T., & Salamand, A. (2003). Q fever endocarditis: A surgical view and a word of caution. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *125*(1), 217–218. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.127>
- Miceli, M. H., Veryser, A. K., Anderson, A. D., Hoffinger, D., Lee, S. A., & Tancik, C. (2010). A Case of Person-to-Person Transmission of Q Fever from an Active Duty Serviceman to His Spouse. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *10*(5), 539–541. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0101>

- Milazzo, A., Hall, R., Storm, P. A., Harris, R. J., Winslow, W., & Marmion, B. P. (2001). Sexually Transmitted Q Fever. *Clinical Infectious Diseases*, 33(3), 399–402. <https://doi.org/10.1086/321878>
- Miller, H. K., Binder, A. M., Peterson, A., Theel, E. S., Volpe, J. M., Couturier, M. R., Cherry, C. C., & Kersh, G. J. (2018). Trends in Q fever serologic testing by immunofluorescence from four large reference laboratories in the United States, 2012–2016. *Scientific Reports*, 8(1), 16670. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34702-2>
- Million, M., Thuny, F., Richet, H., & Raoult, D. (2010). Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(8), 527–535. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70135-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70135-3)
- Mogollón, M. V., Anguita, M. P., Aguado, J. M., Tornos, P., Miró, J. M., Gálvez-Acebal, J., Muñoz-Sanz, A., Fariñas, M. del C., Fernández-Guerrero, M., Vilacosta, I., Muñoz, P., Montejo-Baranda, J. M., Hidalgo-Tenorio, C., Falcó, V., del Río, A., Arnaíz, A. M., San-Feliú, I., & de Alarcón, A. (2011). Q fever endocarditis in Spain. Clinical characteristics and outcome. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(2), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.07.015>
- Moradnejad, P., Esmacili, S., Maleki, M., Sadehpour, A., Kamali, M., Rohani, M., Ghasemi, A., Bagheri Amiri, F., Pasha, H. R., Boudagh, S., Bakhshandeh, H., Naderi, N., Ghadrdoost, B., Lotfian, S., Dehghan Manshadi, S. A., & Mostafavi, E. (2019). Q Fever Endocarditis in Iran.



*Scientific Reports*, 9(1), 15276. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51600-3>

- Morovic, M. (2005). Q Fever pneumonia: are clarithromycin and moxifloxacin alternative treatments only? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(5), 947–948.
- Morroy, G., Keijmel, S. P., Delsing, C. E., Bleijenberg, G., Langendam, M., Timen, A., & Bleeker-Rovers, C. P. (2016). Fatigue following Acute Q-Fever: A Systematic Literature Review. *PLOS ONE*, 11(5), e0155884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155884>
- Murdoch, D. R. (2009). Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 463. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>
- Noguchi, H. (1926). A Filter-Passing Virus Obtained From Dermacentor Andersoni. *Journal of Experimental Medicine*, 44(1), 1–10. <https://doi.org/10.1084/jem.44.1.1>
- Oei, W., Kretzschmar, M. E. E., Zaaijer, H. L., Coutinho, R., van der Poel, C. L., & Janssen, M. P. (2014). Estimating the transfusion transmission risk of <sc>Q</sc> fever. *Transfusion*, 54(7), 1705–1711. <https://doi.org/10.1111/trf.12539>
- Omsland, A., & Heinzen, R. A. (2011). Life on the Outside: The Rescue of *Coxiella burnetii* from Its Host Cell. *Annual Review of Microbiology*,

65(1), 111–128. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102927>

Ong, C., Ahmad, O., Senanayake, S., Buirski, G., & Lueck, C. (2010). Optic neuritis associated with Q fever: case report and literature review. *International Journal of Infectious Diseases*, 14, e269–e273. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.010>

Palmer, S. R., & Young, S. E. J. (1982). Q-Fever Endocarditis In England And Wales, 1975-81. *The Lancet*, 320(8313), 1448–1449. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)91341-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91341-1)

Philip CB. (1948). *Comments on the name of the Q fever organism.*

Porten, K., Rissland, J., Tigges, A., Broll, S., Hopp, W., Lunemann, M., van Treeck, U., Kimmig, P., Brockmann, S. O., Wagner-Wiening, C., Hellenbrand, W., & Buchholz, U. (2006). A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infectious Diseases*, 6(1), 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-147>

Pöyhönen, H., Nurmi, M., Peltola, V., Alaluusua, S., Ruuskanen, O., & Lähdesmäki, T. (2017). Dental staining after doxycycline use in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2887–2890. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx245>

Rabaza, A., Fraga, M., Corbellini, L. G., Turner, K. M. E., Riet-Correa, F., & Eisler, M. C. (2021). Molecular prevalence of *Coxiella burnetii* in bulk-tank milk from bovine dairy herds: Systematic review and meta-

analysis. *One Health*, 12, 100208.  
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100208>

Rahaman, M. R., Milazzo, A., Marshall, H., & Bi, P. (2019). Is a One Health Approach Utilized for Q Fever Control? A Comprehensive Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(5), 730. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050730>

Raijmakers, R. P. H., Roerink, M. E., Jansen, A. F. M., Keijmel, S. P., Gacesa, R., Li, Y., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Netea, M. G., Bleeker-Rovers, C. P., & Xu, C.-J. (2020). Multi-omics examination of Q fever fatigue syndrome identifies similarities with chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 448. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02585-5>

Ranganath, N., Khodadadi, R. B., & Abu Saleh, O. M. (2023). Karius With a Q: Role for Microbial Cell-Free DNA Next-Generation Sequencing in Diagnosis of Acute Q Fever. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac666>

Raoult, D., Houpiqian, P., Dupont, H. T., Riss, J. M., Arditi-Djiane, J., & Brouqui, P. (1999). Treatment of Q Fever Endocarditis. *Archives of Internal Medicine*, 159(2), 167. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.2.167>

Raoult, D., & Stein, A. (1994). Q Fever during Pregnancy -- A Risk for Women, Fetuses, and Obstetricians. *New England Journal of Medicine*, 330(5), 371–371. <https://doi.org/10.1056/NEJM199402033300518>

- Reisfeld, S., Hasadia Mhamed, S., Stein, M., & Chowers, M. (2019). Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of acute Q fever in an endemic area in Israel, 2006–2016. *Epidemiology and Infection*, *147*, e131. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003576>
- Rodríguez-Fernández, M., Espíndola Gómez, R., Trigo-Rodríguez, M., Castro, C., Martínez Pérez-Crespo, P., Herrero, R., León, E. M., Bernal, S., Corzo, J. E., & Merchante, N. (2022). High Incidence of Asymptomatic Phase I IgG Seroconversion After an Acute Q Fever Episode: Implications for Chronic Q Fever Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, *74*(12), 2122–2128. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab843>
- Rodríguez-Fernández, M., Espíndola Gómez, R., Trigo-Rodríguez, M., Castro, C., Martínez Pérez-Crespo, P., Herrero, R., León, E. M., Bernal, S., Corzo, J. E., & Merchante, N. (2022b). High Incidence of Asymptomatic Phase I IgG Seroconversion After an Acute Q Fever Episode: Implications for Chronic Q Fever Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, *74*(12), 2122–2128. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab843>
- Salamand, A. C., Collart, F., Caus, T., Casalta, J.-P., Mouly-Bandini, A., Monties, J.-R., Habib, G., Raoult, D., & Mesana, T. G. (2002). Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in a referral center for rickettsioses. *The Journal of Heart Valve Disease*, *11*(1), 84–90.
- Sánchez-Recalde, Á., Maté, I., López, E., Yebra, M., Merino, J. L., Perea, J., Téllez, A., & Sobrino, J. A. (2000). Endocarditis por *Coxiella burnetii*:

evolución a largo plazo de 20 pacientes. *Revista Española de Cardiología*, 53(7), 940–946. <https://doi.org/10.1157/10480>

Schimmer, B., ter Schegget, R., Wegdam, M., Züchner, L., de Bruin, A., Schneeberger, P. M., Veenstra, T., Vellema, P., & van der Hoek, W. (2010). The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infectious Diseases*, 10(1), 69. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-69>

Schneeberger, P. M., Hermans, M. H. A., van Hannen, E. J., Schellekens, J. J. A., Leenders, A. C. A. P., & Wever, P. C. (2010). Real-Time PCR with Serum Samples Is Indispensable for Early Diagnosis of Acute Q Fever. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(2), 286–290. <https://doi.org/10.1128/CVI.00454-09>

Schneeberger, P. M., Wintenberger, C., van der Hoek, W., & Stahl, J. P. (2014). Q fever in the Netherlands – 2007–2010: What we learned from the largest outbreak ever. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(8), 339–353. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.02.006>

Seshadri, R., Paulsen, I. T., Eisen, J. A., Read, T. D., Nelson, K. E., Nelson, W. C., Ward, N. L., Tettelin, H., Davidsen, T. M., Beanan, M. J., Deboy, R. T., Daugherty, S. C., Brinkac, L. M., Madupu, R., Dodson, R. J., Khouri, H. M., Lee, K. H., Carty, H. A., Scanlan, D., ... Heidelberg, J. F. (2003). Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9), 5455–5460. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931379100>

- Siegman-Igra, Y., Kaufman, O., Keysary, A., Rzotkiewicz, S., & Shalit, I. (1997). Q Fever Endocarditis in Israel and a Worldwide Review. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 29(1), 41–49. <https://doi.org/10.3109/00365549709008663>
- Sprong, H., Tjisse-Klasen, E., Langelaar, M., De Bruin, A., Fonville, M., Gassner, F., Takken, W., Van Wieren, S., Nijhof, A., Jongejan, F., Maassen, C. B. M., Scholte, E. -J., Hovius, J. W., Emil Hovius, K., Špitalská, E., & Van Duynhoven, Y. T. (2012). Prevalence of *Coxiella Burnetii* in Ticks After a Large Outbreak of Q Fever. *Zoonoses and Public Health*, 59(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x>
- Spronk, I., Brus, I. M., de Groot, A., Tieleman, P., Olde Loohuis, A. G. M., Haagsma, J. A., & Polinder, S. (2023). Long-term health outcomes of Q-fever fatigue syndrome patients. *Epidemiology and Infection*, 151, e179. <https://doi.org/10.1017/S0950268823001401>
- Stoker, M. G. P., & Fiset, P. (1956). PHASE VARIATION OF THE NINE MILE AND OTHER STRAINS OF RICKETTSIA BURNETI. *Canadian Journal of Microbiology*, 2(3), 310–321. <https://doi.org/10.1139/m56-036>
- Straily, A., Dahlgren, F. S., Peterson, A., & Paddock, C. D. (2017). Surveillance for Q Fever Endocarditis in the United States, 1999–2015. *Clinical Infectious Diseases*, 65(11), 1872–1877. <https://doi.org/10.1093/cid/cix702>

- Stufano, A., Iatta, R., Sgroi, G., Jahantigh, H. R., Cagnazzo, F., Flöel, A., Lucchese, G., Loconsole, D., Centrone, F., Mendoza-Roldan, J. A., Chironna, M., Otranto, D., & Lovreglio, P. (2022). Seroprevalence of vector-borne pathogens in outdoor workers from southern Italy and associated occupational risk factors. *Parasites & Vectors*, *15*(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05385-6>
- Stultz, J. S., & Eiland, L. S. (2019). Doxycycline and Tooth Discoloration in Children: Changing of Recommendations Based on Evidence of Safety. *Annals of Pharmacotherapy*, *53*(11), 1162–1166. <https://doi.org/10.1177/1060028019863796>
- Tattevin, P., Arvieux, C., Dupont, M., Guggenbuhl, P., Lemeur, A., & Michelet, C. (2003). Granulomatous lymphadenitis as a manifestation of Q Fever. *Emerging Infectious Diseases*, *9*(1), 137–138. <https://doi.org/10.3201/eid0901.020211>
- Tissot-Dupont, H., Amadei, M.-A., Nezri, M., & Raoult, D. (2005). A Pedagogical Farm as a Source of Q Fever in a French City. *European Journal of Epidemiology*, *20*(11), 957–961. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-2336-5>
- Todd, S. R., Dahlgren, F. S., Traeger, M. S., Beltrán-Aguilar, E. D., Marianos, D. W., Hamilton, C., McQuiston, J. H., & Regan, J. J. (2015). No Visible Dental Staining in Children Treated with Doxycycline for Suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *The Journal of Pediatrics*, *166*(5), 1246–1251. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.015>

- Todkill, D., Fowler, T., & Hawker, J. I. (2018). Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review. *Epidemiology and Infection*, 146(6), 665–672. <https://doi.org/10.1017/S095026881700303X>
- Tshokey, T., Stenos, J., Durrheim, D. N., Eastwood, K., Nguyen, C., & Graves, S. R. (2017). Seroprevalence of rickettsial infections and Q fever in Bhutan. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(11), e0006107. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006107>
- van der Hoek, W., Morroy, G., Renders, N. H. M., Wever, P. C., Hermans, M. H. A., Leenders, A. C. A. P., & Schneeberger, P. M. (2012). *Epidemic Q Fever in Humans in the Netherlands* (pp. 329–364). [https://doi.org/10.1007/978-94-007-4315-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4315-1_17)
- van Roeden, S. E., Bleeker-Rovers, C. P., de Regt, M. J. A., Kampschreur, L. M., Hoepelman, A. I. M., Wever, P. C., & Oosterheert, J. J. (2018). Treatment of Chronic Q Fever: Clinical Efficacy and Toxicity of Antibiotic Regimens. *Clinical Infectious Diseases*, 66(5), 719–726. <https://doi.org/10.1093/cid/cix886>
- van Roeden, S. E., Bleeker-Rovers, C. P., Kampschreur, L. M., de Regt, M. J. A., Vermeulen Windsant, A., Hoepelman, A. I. M., Wever, P. C., & Oosterheert, J. J. (2018). The effect of measuring serum doxycycline concentrations on clinical outcomes during treatment of chronic Q fever. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(4), 1068–1076. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx487>



- van Roeden, S. E., Wever, P. C., Kampschreur, L. M., Gruteke, P., van der Hoek, W., Hoepelman, A. I. M., Bleeker-Rovers, C. P., & Oosterheert, J. J. (2019). Chronic Q fever-related complications and mortality: data from a nationwide cohort. *Clinical Microbiology and Infection*, *25*(11), 1390–1398. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.023>
- Voth, D. E., & Heinzen, R. A. (2007). Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*. *Cellular Microbiology*, *9*(4), 829–840. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00901.x>
- Wardrop, N. A., Thomas, L. F., Cook, E. A. J., de Glanville, W. A., Atkinson, P. M., Wamae, C. N., & Fèvre, E. M. (2016). The Sero-epidemiology of *Coxiella burnetii* in Humans and Cattle, Western Kenya: Evidence from a Cross-Sectional Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *10*(10), e0005032. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005032>
- Wegdam-Blans, M. C. A., Kampschreur, L. M., Delsing, C. E., Bleeker-Rovers, C. P., Sprong, T., van Kasteren, M. E. E., Notermans, D. W., Renders, N. H. M., Bijlmer, H. A., Lestrade, P. J., Koopmans, M. P. G., Nabuurs-Franssen, M. H., & Oosterheert, J. J. (2012). Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *Journal of Infection*, *64*(3), 247–259. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.014>
- Whitney, E. A. S., Massung, R. F., Candee, A. J., Ailes, E. C., Myers, L. M., Patterson, N. E., & Berkelman, R. L. (2009). Seroepidemiologic and Occupational Risk Survey for *Coxiella burnetii* Antibodies among US

Veterinarians. *Clinical Infectious Diseases*, 48(5), 550–557.  
<https://doi.org/10.1086/596705>

Wielders, C. C. H., Teunis, P. F. M., Hermans, M. H. A., van der Hoek, W., & Schneeberger, P. M. (2015). Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*, 13, 37–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.epidem.2015.07.001>

Wielders, C. C. H., van Loenhout, J. A. F., Morroy, G., Rietveld, A., Notermans, D. W., Wever, P. C., Renders, N. H. M., Leenders, A. C. A. P., van der Hoek, W., & Schneeberger, P. M. (2015). Long-Term Serological Follow-Up of Acute Q-Fever Patients after a Large Epidemic. *PLOS ONE*, 10(7), e0131848.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131848>

Wormser, G. P., Wormser, R. P., Strle, F., Myers, R., & Cunha, B. A. (2019). How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 93(3), 238–242.  
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.015>

Zhang, X., Fan, H., Jiao, Y., & Huang, X. (2022). Defining the clinical characteristics of Q fever endocarditis: A case-control study in China. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(08), 1329–1335.  
<https://doi.org/10.3855/jidc.15861>



# Q ATEŞİ