

Düşük Yapmış Kadınlarda ve Eşlerinde *Coxiella burnetii* Prevalansının Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Investigation of *Coxiella burnetii* Prevalence in Women Who Had Miscarriage and Their Spouses by Serological and Molecular Methods

Mete EYİGÖR¹, Berna GÜLTEKİN¹, Murat TELLİ¹, Ali Rıza ODABAŞI², Hasan YÜKSEL²,
Selda DEMİRCAN SEZER², Neriman AYDIN¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

¹ Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Aydın, Turkey.

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın.

² Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Aydın, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 22.06.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.12.2012

ÖZET

Coxiella burnetii yaygın bir zoonoz olan Q ateşinin etkenidir. İnsanlara, sıklıkla çiftlik hayvanlarının süt, idrar ve özellikle enfekte doğum atıklarından kaynaklanan kontamine aerosollerin inhalasyonu ile bulaşır. Etkenin cinsel yolla da bulaştığı bildirilmektedir. Gebelerde özellikle birinci trimesterde, akut Q ateşinin abortusa neden olduğu, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hastalığın kronikleşme eğilimi gösterdiği ve düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğumlara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda, eşlerinde ve kontrol grubu olarak normal doğum yapan kadınlarda *C. burnetii* prevalansının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, düşük yapmış 36 kadın, bu kadınlardan 31'inin eşi ve normal doğum yapmış 22 kadın olmak üzere toplam 89 kişi (58 kadın, 31 erkek; yaş aralığı: 21-64 yıl, yaş ortalaması: 33.1 ± 7.6 yıl) dahil edilmiştir. Kadınlardan kan ve abortus ya da normal doğum sonrası plasenta materyali; erkeklerden ise kan örnekleri alınmıştır. Olguların serumlarında *C. burnetii* Faz I ve II IgG ve IgM antikorları ELISA ve indirekt floresan antikor (IFA) yöntemiyle; tam kan ve plasenta örneklerinde *C. burnetii* DNA'sı ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırılmıştır. Çalışmamızda, düşük yapmış kadınlar, düşük yapmış kadınların eşleri ve kontrol grubu olan normal doğum yapan kadınlarda *C. burnetii* Faz II IgG antikor pozitifliği ELISA yöntemiyle sırasıyla %27.8 (10/36), %38.7 (12/31), %4.5 (1/22) olarak bulunurken, referans yöntem olan IFA testiyle bu oranlar sırasıyla %27.8 (10/36), %41.9 (13/31), %9.1 (2/22) olarak saptanmıştır. Tüm olgularda her iki yöntem-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Mete Eyigör, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 09100 Aydın, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 256 212 0020 - 415, **E-posta (E-mail):** metgor@ttmail.com

le de Faz I IgM, Faz I IgG ve Faz II IgM antikorlarının negatif olduğu tespit edilmiştir. Olgularımızda görece olarak yüksek saptanan genel seropozitiflik oranının (25/89; %28.1), bölgemizde hayvancılığın yaygın olarak yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Düşük yapmış kadınlarda *C.burnetii* IgG pozitifliği (%27.8), normal doğum yapmış kadınlara (%9.1) oranla daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2= 2.906$, $p= 0.088$). Düşük yapmış kadınlar ve eşlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, seropozitif dört kadının (ikisi 1/64, ikisi 1/128 titrede) eşlerinde IgG antikor varlığı saptanmamış; dört kadın ve eşinde 1/64 titrede; iki kadında 1/128 eşlerinde ise 1/64 titrede *C.burnetii* IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Düşük yapmış kadınların eşlerinin %13 (4/31)'ünde yüksek titrede Faz II IgG pozitifliğinin saptanması dikkat çekici bulunmuştur. Çalışmamızda, 89 tam kan örneği ve 51 plasenta (29'u düşük yapmış, 22'si normal doğum yapmış kadınlara ait) örneğinin hiçbirinde PCR ile *C.burnetii* DNA pozitifliği saptanmamıştır. Sonuç olarak; hayvancılığın yaygın olduğu bölgemizde, tekrarlayan düşükleri olan veya prematüre doğum yapmış hastalarda ve eşlerinde *C.burnetii*'nin de olası etkenler içinde düşünülmesi ve araştırılmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Coxiella burnetii*; Q humması; tanı; gebelik; abortus; cinsel eş.

ABSTRACT

Coxiella burnetii is the causative agent of the common zoonotic disease known as Q fever. Human infection is mostly maintained by inhalation of contaminated aerosols that originate from infected birth products, milk and urine. Sexual transmission has also been reported. In pregnant women the disease causes abortion during the first trimester, while at later stages it tends to become chronic causing low birth weight babies and premature birth. The aim of this study was to investigate the prevalence of *C.burnetii* in women who had miscarriages, their spouses and in a control group composed of women with normal delivery by using serological and molecular methods. A total of 89 cases (58 female, 31 male; age range: 21-64 years, mean age: 33.1 ± 7.6 years) were included in the study. Women who had abortion ($n= 36$) were recruited along with their husbands ($n= 31$), and 22 women who had normal pregnancy were accepted as controls. Blood and placental tissue samples (after abortion or normal delivery) were collected from all of the female subjects, while blood samples were collected from the males. *C.burnetii* IgG and IgM antibodies in the sera of patients and controls were analysed by ELISA and indirect fluorescein antibody (IFA) methods, and the presence of *C.burnetii* DNA was searched in whole blood and placenta samples by using polymerase chain reaction (PCR). In our study, *C.burnetii* Phase II IgG antibody positivity rates in women who had miscarriages, their spouses and in women with normal delivery were found as 27.8% (10/36), 38.7% (12/31) and 4.5% (1/22), respectively by ELISA, while those rates were detected as 27.8% (10/36), 41.9% (13/31) and 9.1% (2/22), respectively by IFA which was accepted as the reference method. However *C.burnetii* Phase I IgM, Phase I IgG and Phase II IgM antibodies were not detected in none of the subjects by both methods. The relatively high seropositivity rate in our study group (25/89; 28.1%) was thought to be associated with high rates of livestock breeding in our region. Although *C.burnetii* IgG seropositivity rate in women who had miscarriages was higher than women with normal delivery, the difference was not found to be statistically significant ($\chi^2= 2.906$, $p= 0.088$). When the results of the women with miscarriages and their spouses were evaluated together, it was detected that *C.burnetii* IgG antibodies were not determined in the spouses of four seropositive women (two positive with 1/64, two with 1/128 titer); titer was 1/64 in four women and their spouses and two women with 1/128 titer had spouses with 1/64 titer. The determination of high titer phase II IgG positivity in 13% (4/31) of the spouses of women who had miscarriages was of notice. All of the blood ($n= 89$) and placenta samples ($n= 51$, 29 were from aborted and 22 from normal delivered women) were negative for *C.burnetii* DNA by PCR. In conclusion, since livestock breeding is common in our region, in cases with recurrent abortion and premature births, women and their husbands should be screened for *C.burnetii*.

Key words: *Coxiella burnetii*; Q fever; diagnosis; pregnancy; abortus; sexual partner.

GİRİŞ

Q ateşi etkeni olan *Coxiella burnetii*, küçük, gram-negatif kokobasil şeklinde bir proteobakteridir. Q ateşinin hayvanlara bulaşı *Dermacentor* spp. kenelerin ısırığı ile olurken, insanlara bulaş; enfekte hayvan çıkartıları (idrara, dışkı, süt ve özellikle doğum artıkları), kırılmış yünleri ve kene dışkısı ile kontamine topraktan aerosol yoluyla olmaktadır¹. Enfeksiyon nadiren pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi ve kan transfüzyonu yoluyla bulaşabilir; cinsel yolla Q ateşi geçişi de bildirilmiştir^{2,3}. Q ateşi asemptomatik, akut veya kronik enfeksiyon şeklinde geçirilebilmektedir⁴. Gebelik, immünyetmezlik, kalp kapacağı lezyonları ve vasküler anomaliler gibi bazı durumlar kronik Q ateşine zemin hazırlayabilmektedir^{4,5}. Gebelik sırasında geçirilen enfeksiyon, normal doğum ile sonlanabileceği gibi, neonatal ölüm, abortus, düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğuma da yol açabilir⁵⁻⁷. Bazı araştırmacılar, *C.burnetii* serolojisinin de TORCH enfeksiyonlarında olduğu gibi rutin olarak uygulanmasını önermektedir⁵.

Enfektivitesi yüksek olan ve biyoterörizm için potansiyel ajan olarak kabul edilen *C.burnetii* ile ilgili çalışmaların yüksek biyogüvenlik koşullarında yapılması önerilmektedir^{1,2}. Bakterinin üretilmesindeki sorunlar nedeniyle tanıda kültür yerine serolojik testler kullanılmaktadır⁸. Serolojik tanıda mikroaglutinasyon, kompleman birleşmesi, ELISA ve referans yöntem olarak kabul edilen indirekt floresan antikor (IFA) testleri yer alır⁸. Bakteri doğada ve laboratuvar hayvanlarında virülen Faz I formunda iken, embriyonlu tavuk yumurtasında seri pasajlar ile avirülen Faz II formuna dönüşmektedir. Akut enfeksiyonda Faz II antijenlerine karşı antikorlar daha yüksek oranda bulunurken, kronik enfeksiyonda hem Faz I hem de Faz II antijenlerine karşı yüksek titrede antikor saptanır^{1,4}. Son yıllarda *C.burnetii*'nin kan ve doku örneklerinde araştırılmasında moleküler yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır^{9,10}. Bu çalışmada, tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda, eşlerinde ve kontrol grubu olarak normal doğum yapan kadınlarda *C.burnetii* prevalansının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına Şubat 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran düşük yapmış (birinci trimesterde gelişimi durmuş, fetal kalp sesleri saptanmayan veya gebelik kesesi bozulmuş veya beklenen gebelik haftasına göre belirgin fetal gelişim geriliği saptanan ancak düşük sebebi olabilecek anatomik bozukluğu veya bilinen başka bir enfeksiyonu olmayan olgular) 36 kadın ve bu kadınların eşlerinden 31'i olmak üzere toplam 67 olgu çalışmaya alındı. Normal doğum yapmış 22 kadın ise kontrol grubunu oluşturdu. Kadınlardan kan ve plasenta materyali, erkeklerden kan örnekleri toplandı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı.

Serolojik Testler

C.burnetii Faz II antijenlerine karşı geliştirilmiş ELISA IgG ve IgM kitleri (Viracell, İspanya) üretici firmanın önerilerine göre çalışıldı. IgM ölçümlerinde yalancı pozitiflikleri önle-

mek için serumlar IgG sorbent ile muamele edildi. Bunun için 25 µl IgG sorbent ile 5 µl serum karıştırıldı ve üzerine 75 µl serum dilüsyon solüsyonu eklendi. IgG ölçümleri için 100 µl serum dilüsyon solüsyonuna 5 µl serum örneği eklendi. Her hasta için IgM ve IgG antikor indeksi [(serumun optik dansitesi/eşik (cut-off) kontrol optik dansitesi) x 10] hesaplandı. Antikor indeksi; < 9 ise negatif, 9-11 arasında şüpheli, > 11 ise pozitif olarak kabul edildi.

C.burnetii (Nile Mile suşu ATCC 616-VR) Faz I ve Faz II antijenlerine karşı geliştirilmiş IFA kiti (Vircell, İspanya) ile üretici firmanın önerilerine göre IgM ve IgG antikorları araştırıldı. IgM ölçümünde yalancı pozitifliği önlemek için serum örnekleri IgG sorbent ile muamele edildi ve 1/24, 1/48, 1/96 olmak üzere üç dilüsyonda incelendi. IgG ölçümü için serumların 1/64, 1/128, 1/256 dilüsyonları hazırlandı. Hazırlanan preparatlar floresan mikroskopunda iki ayrı uzman tarafından değerlendirildi.

Moleküler Testler

Tam kan ve doku örneklerinden DNA ekstraksiyonu PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Almanya) ile üretici firmanın önerilerine uygun şekilde yapıldı. Klinik örneklerde *C.burnetii* varlığı, trans-1 (5'-TAT GTA TCC ACC GTA GCC AGT C-3'), trans-2 (5'-CCC AAC AACACC TCC TTA TTC-3'), trans-3 (5'-GTA ACG ATG CGC AGG CGA T-3') ve trans-4 (5'-CCA CCG CTT CGC TCG CTA-3') primerleri kullanılarak PCR yöntemiyle araştırıldı. Bu primerler ile *C.burnetii*'nin IS1111 bölgesindeki transpozon benzeri tekrarlayıcı diziler hedeflendi. Trans-1 ve trans-2 (set 1) ve trans-3 ve trans-4 (set 2) primerleri ile yapılan PCR sonrasında, sırasıyla 687 ve 243 baz çiftlik gen bölgeleri çoğaltıldı. PCR karışımının içeriği 45 µl olacak şekilde [5 µl of Taq tamponu (10X), 5 µl MgCl₂ (25 mM), 1 µl dNTP karışımı (10 mM), her primerden 1'er µl (10 pmol) ve 0.4 µl Taq polimeraz (Fermentas, Kanada)] hazırlandı. Son olarak karışıma 5 µl DNA eklenerek ısı döngü cihazına (Eppendorf, Almanya) yerleştirildi ve 95°C'de 2 dakika bekletildikten sonra, 5 döngü; 94°C'de 30 saniye, 66-61°C'de 1 dakika (her döngüde 1 derece düşürülerek), 72°C'de 1 dakika şeklinde tamamlandı. Ardından, 94°C'de 30 saniye, 61°C'de 30 saniye ve 72°C'de 1 dakika olarak uygulanan 40 döngü sonrasında +4°C'de saklandı^{3,10}. PCR sonrasında elde edilen ürünler %2'lik agaroz jelde 1 saat (120 volt) elektroforez ile yürütüldü ve "SYBR® Safe DNA gel stain" (Invitrogen, ABD) ile boyandıktan sonra oluşan bantlar görüntüleme cihazında (Vilber Lourmat, Fransa) görüntüledi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin incelenmesinde SPSS 11.0 programı ve ki-kare testi kullanıldı. p< 0.05 bulunduğu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 89 olgunun (58 kadın, 31 erkek) demografik özellikleri ve serolojik test sonuçları Tablo I'de görülmektedir. Olguların tümünde *C.burnetii* Faz I IgG ve IgM ile Faz II IgM antikorları negatif bulunmuş; toplam *C.burnetii* Faz II IgG pozitifliği %28.1 (25/89) olarak saptanmıştır (Tablo I). Düşük yapmış kadınların eşlerinden birinde ve normal doğum yapmış bir kadında Faz II IgG antikorları ELISA ile negatif bulunurken, altın

standart IFA testiyle pozitif sonuç alınmıştır. *C. burnetii* Faz II IgG antikor pozitifliği, düşük yapmış kadınlarda (%27.8), normal doğum yapmış kadınlara (%9.1) göre daha yüksek oranda olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=2.906$, $p=0.088$). IFA yöntemiyle saptanan *C. burnetii* Faz II IgG antikor titrelerinin dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Çalışmamızda 89 tam kan örneği ile 51 plasenta örneğinde (29'u düşük, 22'si normal doğum yapmış kadınlara ait) PCR ile *C. burnetii* DNA varlığı araştırılmış ve tüm örneklerde sonuç negatif bulunmuştur.

TARTIŞMA

Son yıllarda *C. burnetii* enfeksiyonları, giderek artan oranlarda görülmesi ve salgınlar oluşturması nedeniyle yeniden önem kazanmıştır¹¹⁻¹³. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *C. burnetii* IgG seropozitiflik oranı sağlıklı kişilerde %1.8-13.5 arasında, risk gruplarında ise %42.4 oranında rapor edilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Çalışmamızda saptanan genel seropozitiflik oranı (25/89; %28.1) görece olarak yüksek olup, bölgemizde hayvancılığın yaygın olarak yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Q ateşi için risk gruplarının iyi bilinmesine rağmen, özellikle gebelikte geçirilen ve uygun tedavi edilmeyen enfeksiyonların abortus için özgül bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir^{5-7,17}. Ayrıca, *C. burnetii* ile enfekte hastaların yaklaşık %5'inde kronik Q ateşi gelişirken, gebe kadınlarda bu oran %52.8'e ulaşabilmektedir^{6,7,18}. *C. burnetii*, gebelerde enfeksiyon sonrasında uterus, plasenta ve süt bezlerinde kolonize olur ve çoğalır¹⁸. Jover-Diaz ve arkadaşları⁵, bir kadın doğum uzmanında, enfekte plasentadan kaynaklanan aerosollerin solunması yoluyla gerçekleşen nozokomiyal bulaş bildirmişlerdir. Gebelik sırasında geçirilen Q ateşi sonucunda çeşitli obstetrik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır^{6,7,19}. Abortus ve intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik komplikasyonların, hastalığı ilk trimesterde geçirenlerde daha yüksek olduğu ve gebelik süresince trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi alan olgularda düşük riskinin azaldığı vurgulanmaktadır⁷. *C. burnetii*'nin doğumsal yan etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; ancak plasenta enfeksiyonu, immünolojik mekanizmalarla gerçekleşen plasental yetmezlik, fetüsün direkt olarak etkilenmesi bu olayda rol oynayabileceği belirtilen faktörlerdir^{20,21}. Çalışmamızda *C. burnetii* IgG pozitifliği düşük yapmış kadınlarda (%27.8), normal doğum yapmış kadınlara (%9.1) oranla daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Benzer olarak yapılan bazı çalışmalarda^{22,23} *C. burnetii* seropozitifliğinin spontan veya tekrarlayan düşük yapan kadınlar ile normal doğum yapan kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği rapor edilirken, bazı araştırmacılar²⁴ düşük yapmış olgularda, normal doğum yapanlara göre anlamlı düzeyde yüksek *C. burnetii* seropozitifliği bildirmektedir.

Q ateşi seroprevalansıya ilgili toplum temelli çalışmalarda genellikle tek titre sonuçlar kullanılmakta, kabul edilen eşik değerleri çalışmalar arasında farklılık gösterdiğinden karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır. Ancak genel kanı olarak; Faz II IgM ve IgG'nin birlikte pozitifliği ya da tek başına yüksek titrede ($\geq 1/128$) Faz II IgG pozitifliği yeni ve aktif en-

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Serolojik Test Sonuçları*

Gruplar	Sayı (%)	Yaş ortalaması (yıl)	ELISA (Faz II)				IFA (Faz II)			
			IgG pozitif		IgM pozitif		IgG titre dağılımı		IgM pozitif	
			Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	1/64	1/128	1/256	Sayı (%)
Düşük yapmış kadınlar	36 (40.5)	31.8 ± 6.1	10 (27.8)	-	10 (27.8)	6	4	0	-	
Düşük yapmış kadınların eşleri	31 (34.8)	36.9 ± 8.9	12 (38.7)	-	13 (41.9)	9	3	1	-	
Normal doğum yapmış kadınlar	22 (24.7)	29.7 ± 5.7	1 (4.5)	-	2 (9.1)	1	1	0	-	
Toplam	89 (100)	33.1 ± 7.6	23 (25.8)	-	25 (28.1)	16	8	1	-	

* Tüm olgularda, IFA ile çalışılan Faz I IgG ve IgM antikor sonuçları negatif bulunmuştur.

feksiyonun kanıtı olarak kabul edilmektedir. Faz I ve Faz II titrelerinin birlikte pozitifliği ise yeni/persistan enfeksiyon için yol gösterici olmaktadır^{1,2,8}. Bununla birlikte, ülkemizde bugüne kadar antikor titresi için belirlenmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. Olgularımızın hiçbirisinde Faz I IgG ve IgM ile Faz II IgM pozitifliği belirlenmemiş; yüksek titrede ($\geq 1/128$) Faz II IgG pozitifliği ise düşük yapmış kadınlarda (4/36) kontrol grubundan (1/22) daha yüksek saptanmıştır (Tablo I). Düşük yapmış kadınlar ve eşlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, seropozitif dört kadının (ikisi 1/64, ikisi 1/128 titrede) eşlerinde antikor varlığı saptanmamış; dört kadın ve eşinde 1/64 titrede; iki kadında 1/128 eşlerinde ise 1/64 titrede *C.burnetii* IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Düşük yapmış kadınların eşlerinin %13 (4/31)'ünde yüksek titrede Faz II IgG pozitifliğinin saptanması dikkat çekici bulunmuştur. Bu kadınların enfeksiyonu eşlerinden cinsel yolla mı aldıkları yoksa benzer ortamlarda buldukları için mi enfekte oldukları belirlenememiştir. Milazzo ve arkadaşlarının³ çalışmasında, dokuz koyun çobanının Q ateşini İspanya'da çalışırken aldıkları ve daha sonra Polonya'daki eşlerine bulaştırdıkları; çobanlardan ikisinin idrar ve semen örneklerinden *C.burnetii* izolasyonu yapıldığı ve eşlerden altısında Q ateşi antikorlarının saptandığı bildirilmiştir; spermatozoonlara yapışmış *C.burnetii* hücreleri immünofloresans ve elektron mikroskopuyla gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen gruplarda IFA yöntemiyle saptanan toplam *C.burnetii* IgG seropozitiflik oranı %28.1 (25/89) olarak belirlenmiş, ELISA ile negatif sonuç veren iki olgu serumu IFA ile pozitif bulunmuştur. Olgulardan alınan gerek tam kan gerekse plasenta örneklerinde PCR ile *C.burnetii* varlığına rastlanmamıştır. Benzer şekilde Langley ve arkadaşları²⁰, rastgele seçilmiş seropozitif 98 gebe ve 55 sağlıklı kadının plasentasında PCR ve kültür ile *C.burnetii* saptamadıklarını bildirmişlerdir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, düşük yapmış 74 kadından alınan toplam 368 örnek incelenmiş; IFA ile %25.7, PCR ile %21.6 ve embriyonlu yumurtadan izolasyon yöntemiyle %6.8 oranında pozitiflik saptanmıştır¹⁰. Bazı araştırmacılar da, plasenta veya fetal dokuların PCR için uygun örnek olduğunu; ancak az sayıda kopyanın bulunması nedeniyle kan örneklerinde PCR'nin duyarlılığının düşük olduğunu rapor etmektedir¹⁸.

Son zamanlarda Q ateşi salgınlarının artmasına bağlı olarak, özellikle hastalığın görül-
düğü riskli bölgelerdeki gebe kadınlarda, Q ateşi tarama stratejilerinin maliyet/fayda analizini araştıran araştırmalar yapılmaktadır^{13,25}. Salgın durumlarında tüm gebelerin *C.burnetii* için serolojik taramadan geçirmeleri ve pozitif bulunursa uzun süreli antibiyotik tedavisi almaları önerilmektedir^{7,21}. Sonuç olarak, gerek sporadik gerekse epidemik *C.burnetii* enfeksiyonlarında gebe kadınlardaki riskin göz önünde bulundurulması; gebelik sırasında ortaya çıkan nedeni bilinmeyen ateş veya açıklanamayan düşük olgularının Q ateşi yönünden araştırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet 2006; 367(9511): 679-88.
2. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2008; 83(5): 574-9.

3. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3): 399-402.
4. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(4): 219-26.
5. Jover-Diaz F, Robert-Gates J, Andreu-Gimenez L, Merino-Sanchez. Q fever during pregnancy: an emerging cause of prematurity and abortion. *J Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(1): 47-9.
6. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 701-4.
7. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45(5): 548-55.
8. Scola BL. Current laboratory diagnosis of Q fever. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(4): 257-62.
9. Fournier P, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11): 5094-8.
10. Vaidya VM, Malik SV, Kaur S, Kumar S, Barbuddhe SB. Comparison of PCR, immunofluorescence assay, and pathogen isolation for diagnosis of Q fever in humans with spontaneous abortions. *J Clin Microbiol* 2008; 46(6): 2038-44.
11. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet Res* 2005; 36(3): 327-49.
12. Gilsdorf A, Kroh C, Grimm S, Jensen E, Wagner-Wiening C, Alpers K. Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiol Infect* 2008; 136(8): 1084-7.
13. van der Hoek W, Morroy G, Renders NH, et al. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Adv Exp Med Biol* 2012; 984: 329-64.
14. Berberoğlu U, Gözalan A, Kiliç S, Kurtoğlu D, Esen B. A seroprevalence study of *Coxiella burnetii* in Antalya, Diyarbakir and Samsun provinces. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38(4): 385-91.
15. Gozalan A, Rolain JM, Ertek M, et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(4): 465-9.
16. Eyigör M, Kirkan Ş, Gültekin B, Yaman S, Tekbıyık S, Aydın N. Q humması için risk gruplarında *Coxiella burnetii*'ye karşı oluşan antikorların ELISA ve IFA testleri ile saptanması. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(1): 31-6.
17. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 232-7.
18. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1166: 79-89.
19. Denman J, Woods M. Acute Q fever in pregnancy: report and literature review. *Intern Med J* 2009; 39(7): 479-81.
20. Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resch L, Raoult D. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 228-32.
21. Van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 44.
22. Rey D, Obadia Y, Tissot-Dupont H, Raoult D. Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among pregnant women in South Eastern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93(2): 151-6.
23. Baud D, Peter O, Langel C, Regan L, Greub G. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* and *Brucella abortus* among pregnant women. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(5): 499-501.
24. Qijada SG, Teran BM, Murias PS, Anitua AA, Cermeno LB, Frias AB. Q fever and spontaneous abortion. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(6): 533-8.
25. Munster JM, Leenders AC, van der Hoek W, et al. Cost-effectiveness of a screening strategy for Q fever among pregnant women in risk areas: a clustered randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2010; 10: 32.