

VAKA SUNUMU

{ Uzm. Dr. Kübra Erol Kalkan
{ ŐiŐli Hamidiye Etfal Eđitim ve AraŐtırma Hastanesi
{ İç Hastalıkları Kliniği

51 yaşında bayan hasta;

3 gündür olan üşüme titreme ile yükselen ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, bulantı, çarpıntı şikayetleri ile tarafımıza başvurdu.

Semptomatik tedaviye rağmen şikayetlerinin arttığını belirtti. Ateş yüksekliğinin daha çok geceleri olduğunu ve 38 dereceyi aştığını söyledi. Hasta gece terlemesi yada kilo kaybı tariflemedi.

- ⌘ Hasta mali müşavir emeklisi
- ⌘ Yakın zamanda seyahat öyküsü yok
- ⌘ Çiftlikte yaşama/kırsal alanda bulunma öyküsü yok ancak bahçeli evde yaşıyor
- ⌘ Kene ile temas öyküsü yok
- ⌘ Çiğ et yeme, çiğ süt içme öyküsü yok, çiğ süttten yapılmış peynir yeme öyküsü?
- ⌘ Eşi 1 ay önce Umreden geldikten sonra ateşli hastalık geçirmiş(pnömoni?)
- ⌘ Aktif tuberkuloz temas öyküsü var

ÖZGEÇMİŞ/SOYGEÇMİŞ

⌘ **ÖZ GEÇMİŞ:** Hipertansiyon

⌘ **SOY GEÇMİŞ:** Anne: HT Baba: HT, İKH

Ođlu: aktif Tuberkuloz tedavisi almakta

⌘ **ALİŐKANLIKLAR:** Sigara: yok Alkol: yok

⌘ **ilaç:** Verapamil 180 mg + Trandolapil 2 mg

FİZİK MUAYENE-1

- ⌘ Şuur açık, oryante koopere
- ⌘ Baş-boyun muayenesi: Doğal
- ⌘ Cilt doğal görünümde(ancak ateşli dönemde sırt bölgesinde döküntü tariflemekte)
- ⌘ KVS:
- ⌘ TA: 100/60mmHg
- ⌘ Nbz: 100/dk, ritmik
- ⌘ Ateş: 37C
- ⌘ S1-S2 ritmik, ek ses/üfürüm yok
- ⌘ SOLUNUM SİSTEMİ:
- ⌘ DSS: 16/dk
- ⌘ SS: HİHTSEK, SS kabalaşmış, belirgin ral-ronkus yok.

FİZİK MUAYENE-2

↳ GİS:

↳ **Epigastrik bölgede derin palpasyonla hassasiyet +**

↳ Defans: yok, rebound: yok murphy negatif

↳ Palpasyonda organomegali yok

↳ Perküsyonda traube açık

↳ Barsak sesleri normoaktif

↳ Assit: yok

↳ GÜS:

↳ **Kvah +/-**

↳ Lokomotor sistem muayenesi doğal.

↳ Nörolojik sistem muayenesi doğal, ense sertliği yok.

LABORATUAR TETKİKLERİ

- ↳ Glukoz: 97 mg/dl
- ↳ Üre: 25 mg/dl
- ↳ Cr: 0.9 mg/dl
- ↳ **AST: 61 U/L**
- ↳ **ALT: 76 U/L**
- ↳ **GGT: 83 U/L**
- ↳ ALP: 73 U/L
- ↳ **LDH: 234 U/L**
- ↳ Amilaz: 54 U/L
- ↳ Albumin: 4.4 g/dl
- ↳ Globulin: 2.3 g/dl
- ↳ D. Bilirubin: 0.08 mg/dl
- ↳ İ. Bilirubin: 0.11 mg/dl
- ↳ Na: 135 mmol/L
- ↳ K: 4 mmol/L
- ↳ Ca: 8.9 mg/dl
- ↳ Mg: 1.7 mg/dl
- ↳ Ferritin: 40 ng/ml
- ↳ **CRP: 11 mg/L**
- ↳ **Prokalsitonin: 0.4**
- ↳ Sedim: 24
- ↳ PTZ: 12 sn
- ↳ aPTT: 26 sn
- ↳ INR: 1.04
- ↳ **Fibrinojen: 404**

- WBC: 4540
- Ne: 3280
- **Lym: 760**
- **Mo: 490**
- Hb: 12.7 g/dl
- Htc: 39.3%
- PLT: 219.000

- Anti HIV:-
- HbsAg:-
- Anti HCV:-

TIT

d: 1020

pH: 6.0

Lökosit: eser

Eritrosit: +++

Protein: +

Glukoz: Negatif

Keton: Negatif

Nitrit: Negatif

GÖRÜNTÜLEME

- ⌘ PAAC: parenkim doğal görünümde, mediastinal LAP mevcut değil.
- ⌘ Batın USG: KC/dalak normal boyutta. Hepatik venöz sistem ve portal venler tabii. **Safra kesesinde büyüğü 11mm çapında multipl kalkül imajı.** Kese duvar kalınlığı normali perikolesistik sıvı yok. Her iki böbrekte büyüğü solda 3 mm çapa ulaşan ekojen imajlar(kalkül?). Batın sağ alt kadranda minimal serbest sıvı.

ÖN TANILAR

Mevcut bulgularla,

- ⌘ Reaktif Hepatit(Viral? Bakteriyel? Otoimmün?)
- ⌘ Kolesistit?
- ⌘ Bağ doku hastalığı?
- ⌘ Malignite?

ön tanıları ile hasta interne edildi.

⌘ **Kolesistit** açısından Batın MR ve MRCP çekildi. Safra kesesinde multipl kalkül saptandı ancak perikolesistik sıvı izlenmediğinden ve kese ödemli görünümde olmadığından kolesistit düşünülmedi.

Viral hepatit etkenleri açısından istenen,

- ⌘ Hbs Ag(-), antiHBc Ig M(-), anti HAV Ig M(-),
- ⌘ Anti HCV(-), HCV RNA: (-)
- ⌘ Anti HIV: (-)
- ⌘ CMV Ig M: (-)
- ⌘ EBV VCA Ig M, EBV EBNA Ig M: (-)
- ⌘ Parvovirus Ig M ve Ig G: (-) saptandı.
- ⌘ H1N1 nasal sürüntüde negatif saptandı.

⌘ Brucella spot test(-), monotest(-)
(1 hafta arayla 2 kez negatif saptandı)

⌘ Tbc T spot test: negatif saptandı.

⌘ Toplum sağlığı merkezine Leptospira ve Coxiella burnetti için numune gönderildi.

↳ **Bağ doku hastalığı** açısından istenen,

ANA: 1/100 (+)

Anti dsDNA: (-)

Anti Sm: (-), Anti RNP:(-)

Anti Ro/ La: (-), Anti Jo 1(-)

Anti Scl-70(-), Anti centromer(-)

Rf(-), anti CCP:5

↳ **Otoimmün hepatit** açısından,

AMA/ ASMA/ LKM-1 negatif saptandı.

Göz muayenesinde **episklerit** saptandı Sjögren açısından kuru göz saptanmadı.

Erişkin Still Hastalığı açısından ferritin düzeyi:86 saptanıyor.

Malignite açısından,

- ⌘ Çekilen boyun USG, toraks BT ve batin MR da patolojik boyutta lenf bezi, kitle lezyon izlenmedi.
- ⌘ Periferik yaymada, atipik hücre görülmedi.

↳ **Enfektif endokardit** açısından istenen transtorasik EKO da;
kapak patolojisi saptanmadı, vejetasyon izlenmedi.

⌘ Hasta 3 gün antibiyotiksiz izlendi. Günde 2-3 kere özellikle geceleri yükselen 38 dereceyi bulan ateş Őikayeti devam etti. Hastanın koyu kıvamlı balgamlı ksrk Őikayeti baēlaması nedeniyle çekilen kontrol PAAC de pnömotik infiltrasyon izlenmedi.

⌘ Hastanın ateşli dönmede alınan 2 set kan kültüründe ve idrar kültüründe üreme saptanmadı. Balgam kültürü alınamadı.

⌘ Hastanın KCFT artmaya devam etti.

AST: 115 U/L ALT: 192 U/L

GGT: 237 U/L ALP:147 U/L LDH: 247 U/L

⌘ **CRP:36, Prokalsitonin düzeyi:1.97 yükseldi.**

⌘ Hastada **bisitopeni** gelişti.

Wbc:4060(ne:2010, lym:1440, mo:750) Hb:11.1 Plt:161.000

- ⌘ Hastaya ampirik olarak sefotaksim 1 gr 3*1 i.v. 7 gün (+) azitromisin 500 mg 1*1 p.o. 3 gün başlandı.
- ⌘ Antibiyoterapinin 48.saatinde ateşi düştü, hastada antibiyoterapiye klinik ve laboratuvar yanıt alındı ve 10 gün sonra taburcu edildi.

Taburculuk Laboratuvar Deęerleri

- Glukoz: 95 mg/dl
- Üre: 25 mg/dl
- Cr: 0.84 mg/dl
- AST: 39 U/L**
- ALT: 88 U/L**
- GGT: 177 U/L**
- ALP: 113 U/L**
- LDH: 206 U/L
- D. Bilirubin: 0.08 mg/dl
- İ. Bilirubin: 0.11 mg/dl
- CRP: 4.6
- Prokalsitonin:0.67
- Sedim: 26

- WBC: 4690
- Ne: 2280
- Lym: 1630
- Mo: 630
- Hb: 12.1 g/dl
- PLT: 280.000

TİT:

Lökosit: -

Eritrosit: +

Protein: -

Glukoz: Negatif

Keton: Negatif

Nitrit: Negatif

TANI

Q ATEŞİ

Taburculuktan 1 ay sonra toplum sağlığı merkezinden sonuçlar geldi.

⌘ Leptospira Ig M (ELİSA): sınır değer

⌘ Leptospira Ig G (ELİSA) : negatif

⌘ Coxiella burnetti Faz II Ig M (IFA): 1/384

⌘ Coxiella burnetti Faz II Ig G (IFA) : 1/256 saptandı.

Q(Query) ATEŞİ

- ⌘ Coxiella burnetti, zorunlu intrasellular patojendir. Esas bulaŐ yolu sığır koyun keçi gibi hayvanların süt idrar feçes yada doğum sıvıları ile kontamine olmuş havanın inhalasyonudur.
- ⌘ Diğer nadir bulaŐ yolları kene ısırması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. İnsandan insana bulaŐ (sexual/transplasental) oldukça nadirdir. Enfekte kedi köpek tavşan gibi hayvanlarda salgınlara yol açabilir.
- ⌘ Veteriner, çiftçi, mezbaha çalışanları gibi hayvanlarla yakın temasta bulunan meslekler risk grubundadır. Ancak özellikle kent salgınlarda risk bu meslek grupları ile sınırlı değildir.
- ⌘ CDC verilerine göre 2000-2010 yılları arasında bildirilen 405 vakanın 320'si(79%) riskli meslek grubunda değildir.
- ⌘ Bugüne kadar bilinen en büyük salgın yaklaşık 4000 vaka ile 2009-2010 yılları arasında Hollanda'da oldu.

Q Fever: Single-Point Source Outbreak With High Attack Rates and Massive Numbers of Undetected Infections Across an Entire Region

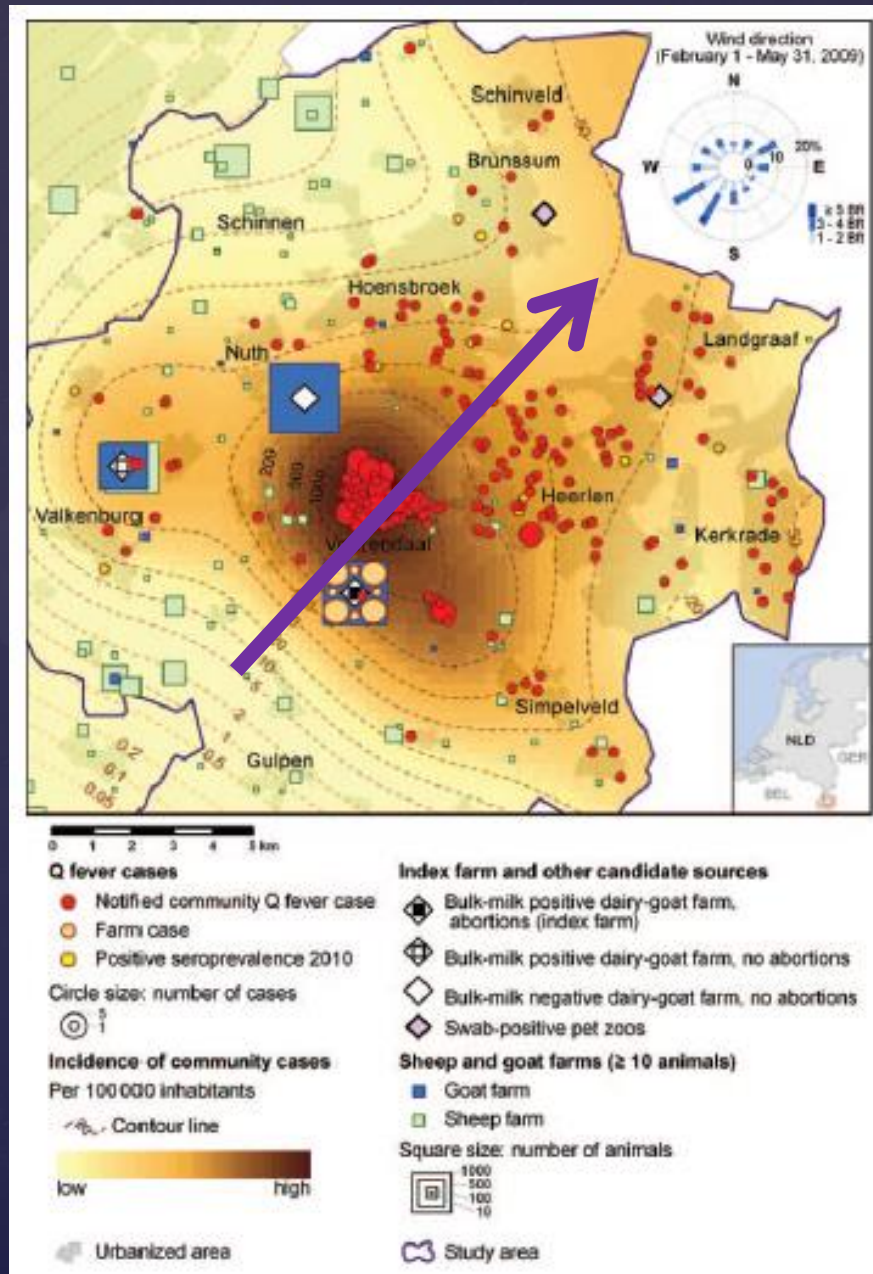
Volker H. Hackert,^{1,2} Wim van der Hoek,³ Nicole Dukers-Muijers,^{1,2} Arnout de Bruin,³ Sascha Al Dahouk,^{4,5} Heinrich Neubauer,⁶ Cathrien A. Bruggeman,² and Christian J. P. A. Hoebe^{1,2}

- ⌘ 2009 yılında Güney Limburg, Hollanda'da bir mandıra çiftliğinde 450 keçinin 220 sinde coxiella burnettiye bağlı düşük saptanmış.
- ⌘ Bu kaynaktan hastalığın bölgesel dağılım paterni araştırılmış. Çiftlik çalışanları, ziyaretçiler ve çalışanların ev halkı serolojik olarak taranmış.

Table 1. Populations Studied, With Demographic Characteristics, Seropositive Rates, and Clinical Attack Rates of Q Fever

Study Population	No. (%)	Age, Years, Mean (SD)	Sex, % Women	SAR, ^a RR (95% CI)	CAR ^b
General population	307348	43.6 (22.7)	51		
Sample, 2008	396	21.0 ^{c,d} (8.9)	76 ^{c,d}		
Seropositive	2 (0.5)	18.5 (0.7)	100		
Seronegative	394 (99.5)	21.0 (8.9)	76		
Sample, 2010	410	28.0 ^{c,d} (10.3)	54 ^d		
Seropositive	14 (3.4)	28.8 (10.8)	57		
Seronegative	396 (96.6)	28.0 (10.2)	54		
Notified community cases	253	48.7 ^c (15.4)	37 ^c		100.0
Sheep farmers	34	47.8 ^c (18.5)	32		
Acute infection	2 (5.9)	60.2 (1.7)	50	5.9	
No infection	32 (94.1)	47.0 (18.8)	31		
Index farm^e					
Residents and employees					
Total traced	37	28.0 (13.8)	46		
Tested	31	27.0 (13.3)	52		
Past infection	5 (16.1)	27.0 (8.1)	60		
Acute infection	24 (92.3)	25.6 (14.3)	50	92.3 (Reference)	82.4 (14/17)
No infection	2	43.7 (9.0)	50		
Visitors					
Total traced	58	37.6 ^f (15.9)	47		
Tested	54	38.7 (15.7)	44		
Past infection	4 (7.4)	45.7 (12.5)	25		
Acute infection	28 (51.9)	37.3 (13.5)	46	51.9, 0.61 (.53–.84)	86.4 (19/22)
No infection	22 (40.7)	39.1 (18.1)	45		
Household contacts					
Total traced	16	38.9 ^f (17.8)	31		
Tested	16				
Past infection	2	34.6 (25.9)	0		
Acute infection	7 (50.0)	33.0 (18.6)	29	50.0, 0.54 (.39–.89)	80.0 (4/5)
No infection	7 (50.0)	46.0 (15.0)	43		

Figure 1. Incidence distribution of community cases in study area, with locations of goat and sheep farms.



↳ Toplum vakalarının çiftlikten rüzgar yönünde longitudinal bir aks hizasında toplandığı tespit edilmiş. İnsidans çiftliğe yaklaştıkça artmakta. İnsidans 0-1 km arasında % 6.3 iken, 4-5 km arasında % 0.1. Çiftlikten 5 km mesafe bile yüksek risk bölgesinde kabul edilmiş, 10 km mesafede bile vakaya rastlanılmış.

↳ Bu çalışma coxiella burnettinin yüksek atak hızı ve çevresel faktörlere dirençli olması nedeniyle toplum sağlığını riske atacak salgınlara neden olabileceğini göstermesi açısından önemli.

↳ Diğer bir açıdan enfekte hayvan çiftliğine 5 km mesafede bile oluşturmakta.

↳ Hayvan teması olmaması Q hekimler kliniği uygun hasta Q ateşinden şüphelenmeli!

ŞÜPHELEN!

- Hayvanlarla temas halinde bulunan riskli meslek gruplarından
- Kırsal alanda yaşayan yada küçük/büyükbaş hayvancılığın yapıldığı bir çiftliğe 10 km mesafe içerisinde yaşayanlardan
- Yakın zamanda salgın olmuş bölgelere(Hollanda gibi) yada endemik bölgelere(Orta Doğu) seyahat öyküsü olanlardan
- Akut Q ateşi tanısı konmuş bireylerin partnerlerinden yada aile üyelerinden

KLİNİK

- ⌘ Akut enfeksiyonu olan hastaların 60% 1 asemptomatiktir. Gebelerde bu oran 90% a çıkmakta.
- ⌘ Semptomlarda genellikle nonspesifik. En sık ateş yüksekliğine eşlik eden hepatit yada pnömoni tablosu izlenmekte.
- ⌘ İnkubasyon süresi 2-3 haftadır ancak bakterinin fiziksel streslere dirençli olduğu ve doğada aylarca hatta yıllarca yaşayabileceği unutulmamalı.

Percentage of acute Q fever patients with selected clinical and laboratory findings

Clinical or laboratory finding	% of patients
Clinical	
Fever	88–100
Fatigue	97–100
Chills	68–88
Headache	68–98
Myalgia	47–69
Sweats	31–98
Cough	24–90
Nausea	22–49
Vomiting	13–42
Chest pain	10–45
Diarrhea	5–22
Skin rash	5–21
Myocarditis	0.5–1
Pericarditis	1
Meningoencephalitis	1
Death	1–2
Laboratory	
Normal leukocyte count	90
Thrombocytopenia	25
Increased transaminase levels*	45–85
Increased bilirubin levels	9–14.3
Increased alkaline phosphatase levels	27.7–57
Increased γ -glutamyl transferase levels	25–75
Increased creatine phosphokinase levels	29
Increased lactate-dehydrogenase levels	33.3–40
Increased creatinine levels	29–40
Elevated erythrocyte sedimentation rate	43–87.5
Smooth muscle antibodies	65
Antiphospholipase antibodies	50

Source: Modified from Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999;12:518.
* Alanine transaminase and aspartate transaminase.

ŞÜPHELEN!
Uzamış ateş(>10 g)+
- Normal lökosit sayısı/lökopeni
- Trombositopeni
- Artmış KCFT

Pnömoni akut Q ateşinin önemli bir klinik görünümüdür ancak klinik ya da radyolojik olarak diğer toplum kökenli pnömonilerden ayırt edilemez. Öksürük genellikle kurudur ancak balgamlı da olabilir.

Güney Amerika 'nın kuzeydoğu kıyısında yer alan Fransız Guyanası'nda yapılan, toplum kökenli pnömoni tanısı konmuş 132 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Q ateşine bağlı pnömonilerin prevalansı %24.4 saptanmış.

TANI KRİTERLERİ

	Acute Q fever	Chronic Q fever
Clinical evidence of infection	Fever and one or more of the following: rigors, severe retrobulbar headache, acute hepatitis, pneumonia, or elevated liver enzymes	Newly recognized culture-negative endocarditis (particularly in a patient with previous valvulopathy or compromised immune system), suspected infection of a vascular aneurysm or vascular prosthesis, or chronic hepatitis, osteomyelitis, osteoarthritis, or pneumonitis in the absence of other known etiology
Laboratory criteria*†	Laboratory confirmed (one or more of the following):	Laboratory confirmed (one or more of the following):
<div style="background-color: orange; padding: 5px; border: 1px solid black; display: inline-block;"> Faz II Ig G:>200(IFA) Faz II Ig M:>50(IFA) </div>	<ul style="list-style-type: none"> • IgG antibody titer $\geq 1:800^{\S}$ to <i>C. burnetii</i> phase II antigen by IFA 	<ul style="list-style-type: none"> • IgG titer $\geq 1:800^{\S}$ to <i>C. burnetii</i> phase I antigen by IFA
	<ul style="list-style-type: none"> • Detection of <i>C. burnetii</i> DNA in a clinical specimen by PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Detection of <i>C. burnetii</i> DNA in a clinical specimen by PCR
	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstration of <i>C. burnetii</i> in a clinical specimen by IHC 	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstration of <i>C. burnetii</i> in a clinical specimen by IHC
	<ul style="list-style-type: none"> • Isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture
	<ul style="list-style-type: none"> • Isolation of <i>C. burnetii</i> from a clinical specimen by culture 	
	Laboratory supportive (one or more of the following):	Laboratory supportive:
	<ul style="list-style-type: none"> • Single IgG titer $\geq 1:128$ to <i>C. burnetii</i> phase II antigen by IFA (phase I titers may be elevated as well) or 	<ul style="list-style-type: none"> • IFA IgG titer $\geq 1:128$ and $< 1:800^{\S}$ to <i>C. burnetii</i> phase I antigen
	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated phase II IgG or IgM antibody reactive with <i>C. burnetii</i> antigen by ELISA, dot-ELISA, or latex agglutination 	
Case classification	Confirmed acute Q fever:	Confirmed chronic Q fever:
	Laboratory-confirmation with clinical evidence of infection or an epidemiological link to a laboratory-confirmed case	Clinical evidence of infection with laboratory confirmation
	Probable acute Q fever:	Probable chronic Q fever:
	Clinical evidence of infection with laboratory-supportive results	Clinical evidence of infection with laboratory-supportive results

Chronic Q Fever: Different Serological Results in 3 Countries—Results of a Follow-up Study 6 Years After a Point Source Outbreak

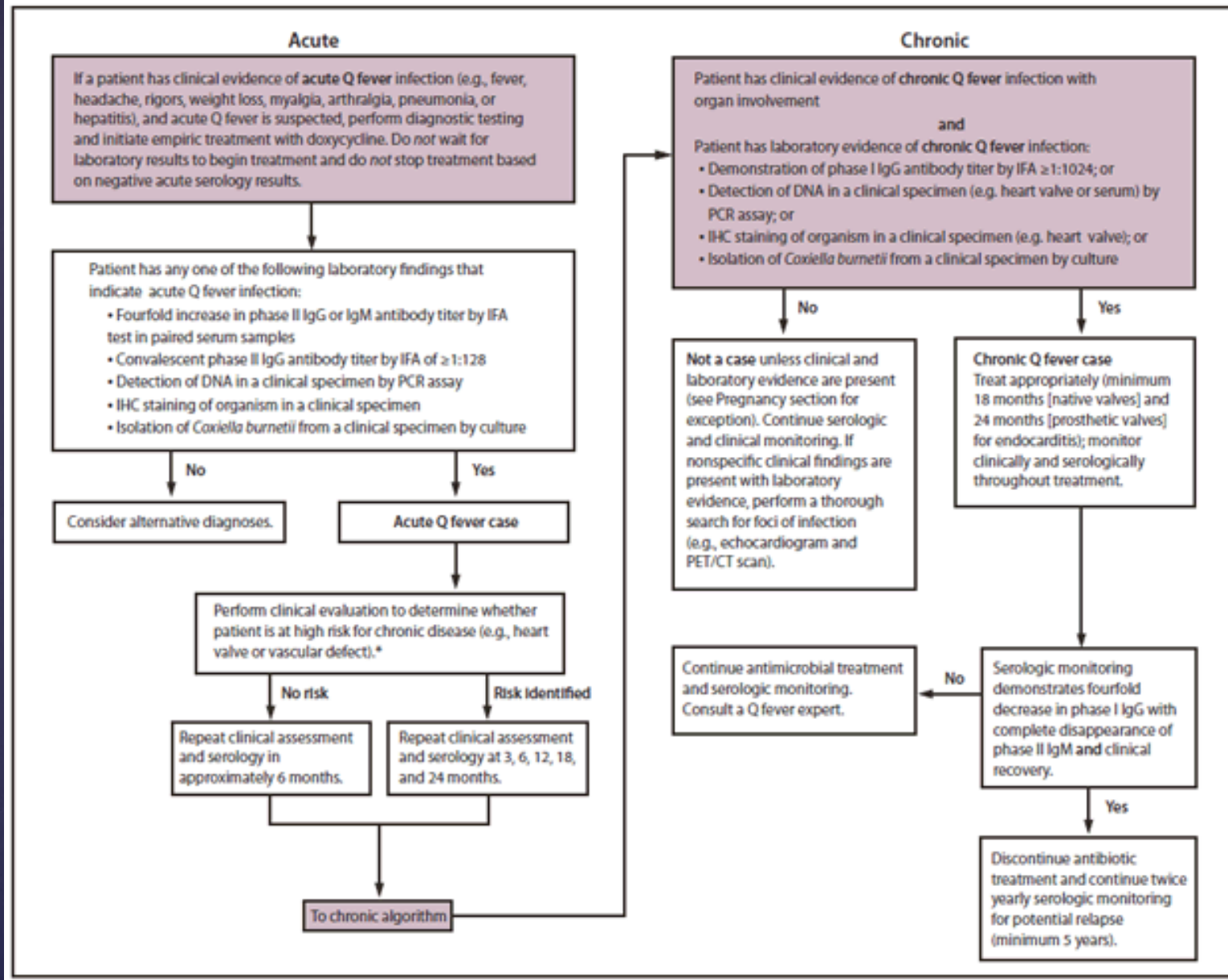
Brendan Healy,¹ Hugo van Woerden,² Didier Raoult,³ Stephen Graves,⁴ James Pitman,⁵ Graham Lloyd,⁵ Nigel Brown,⁶ and Meirion Llewelyn⁷

Q Fever Infection Definitions Devised by Dupont et al [2]

Status	Serological criteria
Chronic	Phase 1 IgG \geq 800 or Phase 1 IgA \geq 25
Past	Phase 2 IgG detected and Phase 1 IgG $<$ 800
Negative	No antibody detected
Acute	Phase 2 IgM \geq 50
Borderline	Phase 1 IgG \geq 400 and $<$ 800

TEDAVİ

TABLE 2. Recommended antibiotics and dosages* for treatment of acute and chronic Q fever			
Indication	Adults	Children [¶]	Pregnant women
Acute Q fever [†]	Doxycycline [§] 100 mg twice a day for 14 days	≥8 years: Doxycycline: 2.2 mg/kg per dose twice a day for 14 days (maximum 100 mg per dose)	Trimethoprim/sulfamethoxazole: 160 mg/800 mg twice a day throughout pregnancy ^{††}
		<8 years with high risk criteria ^{**} : Doxycycline: 2.2 mg/kg per dose twice a day for 14 days (maximum: 100 mg per dose)	
		<8 years with mild or uncomplicated illness: Doxycycline 2.2 mg/kg per dose twice a day for 5 days (maximum 100 mg per dose). If patient remains febrile past 5 days of treatment: trimethoprim/sulfamethoxazole 4–20 mg/kg twice a day for 14 days (maximum: 800 mg per dose)	
Chronic Q fever			
Endocarditis or vascular infection	Doxycycline ^{§§} 100 mg twice a day and hydroxychloroquine ^{¶¶} 200 mg three times a day ≥18 months	Recommend consultation ^{***}	Recommend consultation ^{†††}
Noncardiac organ disease ^{§§§}	Doxycycline 100 mg twice a day and hydroxychloroquine 200 mg three times a day	Recommend consultation ^{***}	Recommend consultation ^{†††}
Postpartum ^{¶¶¶} with serologic profile for chronic Q fever	Doxycycline 100 mg twice a day and hydroxychloroquine 200 mg three times a day for 12 months	—	—
Post-Q fever fatigue syndrome ^{*****}	No current recommendations	No current recommendations	No current recommendations



Diagnosis and Management of Q Fever – United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

⌘ Taburculuk sonrası halsizlik, çarpıntı şikayetlerinin devam ediyor olması üzerine hastaya doksisisiklin 100 mg 2*1 başlandı, 2 hafta sonra kesildi. Kronikleşme açısından serolojik takip yapılması planlandı.

⌘ Ancak ab kesildikten 10 gün sonra atipik pnömoni kliniği ile relaps gelişti.

Transtorasik EKO tekrarlandı,

⌘ Hafif MY, mitral kapak anterior leaflette kalınlaşma izlendi.

⌘ Hafif perikardiyal mayii izleniyor, vejetasyon izlenmedi.

⌘ Başka bir merkezde relaps döneminde bakılan Coxiella Burnetti Faz II Ig M:pozitif , Faz II Ig G:1/256, Faz I Ig G: negatif saptandı.

⌘ Hastaya tekrardan doksisisiklin 100 mg 2*1 başlandı.

*DOXO YETERLİ Mİ?
TEDAVİ SÜRESİ???*

Akut Q Ateşi → Endokardit

⌘ Akut Q ateşinden endokardit gelişimi 0.6 % ile salgınlarda 7% arasında değişmekte. Bilinen valvulopatisi olanlarda bu oran 43% e yükselmekte. Endokardit gelişen vakaların 5-65% i ölümlle sonuçlanmakta. Yetersiz tedavi edilen vakalarda yüksek oranlarda relaps görölmekte. Bu nedenle akut Q ateşinden endokardit gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve erken dönemde önlemlerin alınması amacıyla çalışmalar yapılmıştır.

Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment.

Million M¹, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D.

72 hasta Akut Q ateşi



31 hasta valvulopatili 7 önceden bilinen

16 ilk TTE ile tespit edilen

7 ikinci TTE(2) yada TEE(5) ile tespit edilen



18 hasta ab proflaksisi



13 hasta yetersiz tedavi|

4 gecikmiş uzman görüşü

3 ilk TTE negatif

3 tedavi reddi

1 gecikmiş tanı

2 hızlı serokonversiyon ve endokardit gelişimi

Table 2. Characteristics of 18 Patients With Valvulopathy and 12 Months of Antibio prophylaxis

Case No./Sex, Age	Underlying Valvulopathy	Diagnosis of Valvulopathy	Delay Between Diagnosis and Antibiotic Prophylaxis	Delay From Acute Q Fever to Last Available Serology (Months)	Last Serology (Phase I IgG/IgM/IgA, Phase II IgG/IgM/IgA)
1/Male, 71	Grade II MR with thickened/ remodeled valve	TEE after TTE ^a	<1 mo	43	100/0/0/200/0/0
2/Female, 56	Ventricular septal defect	First TTE	<1 mo	20	50/0/0/100/0/0
3/Male, 53	Grade II MR	First TTE	4 mo	37	Negative
4/Male, 56 ^b	MVP with grade III MR and thickened/ remodeled valve	First TEE ^c	<1 mo	27	50/0/0/100/0/0
5/Female, 38	Grade II MR	First TTE	4 mo	39	25/0/0/50/0/0
6/Female, 46	Grade II MR	First TTE	<1 mo	40	50/0/0/100/0/0
7/Male, 56	Grade II AoR with annulo-aortic ectasia and nodular lesion	First TTE	3 mo	18	50/0/0/100/0/0
8/Male, 54	Grade II MR and thickened/ remodeled aortic valve with calcification	First TTE	<1 mo	28	Negative
9/Female, 64	Grade II MR	First TTE	2 mo	19	50/0/0/100/0/0
10/Male, 52	Thickened/remodeled aortic valve with nodular lesion	First TTE	<1 mo	55	Negative
11/Female, 50	MVP and grade II MR	First TTE	<1 mo	43	Total IgG = 50
12/Male, 41	Grade II MR	TEE 8 mo after TTE ^d	8 mo	44	Negative
13/Male, 52	Grade II MR	TEE after TTE ^d	<1 mo	43	Negative
14/Female, 40	Grade III MR	Already known (confirmed by TTE)	<1 mo	45	50/0/0/100/0/0
15/Female, 34	Grade II MR	Second TTE ^e	4 mo	10	100/0/0/200/0/0
16/Male, 24	Grade II AoR, thickened/ remodeled aortic valve	First TTE	2 mo	20	50/0/0/100/0/0
17/Male, 46	MVP with thickened/ remodeled valve	First TTE	2 mo	43	Negative
18/Male, 33	Bicuspidy with grade II AoR	Known cardiac murmur with moderate AoR ^f	<2 mo	10	100/50/0/200/100/0

Table 3. Characteristics of 13 Patients Who Progressed to Endocarditis

Case No./Sex, Age	Phase I IgG at Acute Q Fever Diagnosis	IE Type	Criteria*	Time From Acute Q Fever to Endocarditis (Days) ^b	Underlying Valvulopathy	Reason for Lack of Antibiotic Prophylaxis
1/Male, 63	200	Definite	Vegetation, serology (phase I IgG 800), valvulopathy, fever, RF	47	Grade I MR, AoR, and TR, aortic valve remodeled	Delayed acute diagnosis of underlying valvulopathy
2/Male, 56	100	Possible	Serology (800), valvulopathy, fever, RF	44	Grade III MR, grade II AoR	Delayed expert evaluation
3/Male, 53	100	Possible	Serology (800), valvulopathy, RF	49	Grade II MR	Negative first TTE
4/Female, 54	400	Possible	Serology (800), valvulopathy, fever, RF	36	MVP with grade II MR	Delayed expert evaluation
5/Male, 53 ^c	100	Possible	Serology (1600), valvulopathy, fever, RF	25	Grade II AoR	Patient refusal
6/Male, 45	50	Possible	Serology (1600), valvulopathy, fever	110	Remodeled/thickened aortic valve	Poor compliance
7/Male, 66	0 (positive blood PCR)	Possible	Serology (800), valvulopathy, fever	23	Grade II aortic stenosis, grade I AoR	Rapid evolution
8/Female, 47	0 (phase II IgM 12 800)	Definite	Positive blood PCR, serology (800), valvulopathy, fever	253	Rheumatic fever history, normal TEE	Patient stopped antibiotic prophylaxis after 3 mo
9/Male, 60	400	Possible	Serology (3200), valvulopathy, fever, RF	50	Grade II MR with thickened/remodeled valve	Negative first TTE
10/Male, 67	400	Possible	Serology (800), valvulopathy, fever, RF	20	Grade II MR, interatrial septal aneurysm	Negative first TTE
11/Female, 46	50	Definite	Vegetation, serology (1600), valvulopathy, fever, RF, embolism (lung abscess)	43	Grade II MR and AoR, remodeled aortic valve	Delayed expert evaluation
12/Male, 65	100	Possible	Serology (800), valvulopathy, RF	54	Grade II MR, AoR and TR	Delayed expert evaluation
13/Male, 67	0 (phase II IgM 100)	Definite	Positive blood PCR, serology (800), valvulopathy, fever	11	Grade I MR and AoR, remodeled aortic valve	Rapid evolution

Definition of Q Fever Endocarditis According to Raoult (2012)

A. Definite criterion

Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve

B. Major criteria

Microbiology: positive culture or PCR of the blood, an emboli, or serology with IgG1 antibody titer ≥ 6400

Evidence of endocardial involvement:

Echocardiogram positive for IE: oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of a prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of preexisting murmur is not sufficient)

PET scan displaying a specific valve fixation and mycotic aneurism

C. Minor criteria

Predisposing heart condition (known or found on echography)

Fever, temperature $>38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (observed during PET scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway lesions

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, or rheumatoid factor

Serological evidence: IgG1 antibody titers ≥ 800 <6400

Diagnosis definite

1. 1A criterion
2. 2B criteria
3. 1B criterion and 3C criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition)

Possible diagnosis

1. 1B criterion and 2C criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition)
2. 3C criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition)

Source: Raoult [17]. Reprinted with permission from Elsevier.

Abbreviations: IE, infective endocarditis; IgG, immunoglobulin G; PCR, polymerase chain reaction; PET, positron emission tomography.

Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment.

Million M¹, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D.

Predictors of Endocarditis

The survival analysis conducted using a log-rank test indicated that an age >40 years ($P = .028$, Figure 3), an underlying valvulopathy ($P < .0001$), and a phase I IgG titer ≥ 400 ($P = .015$) were all linked to the progression to endocarditis, whereas the antibiotic prophylaxis was associated with a protective effect ($P = .031$). Male sex was associated with a higher risk, but this was not significant ($P = .48$). Bec

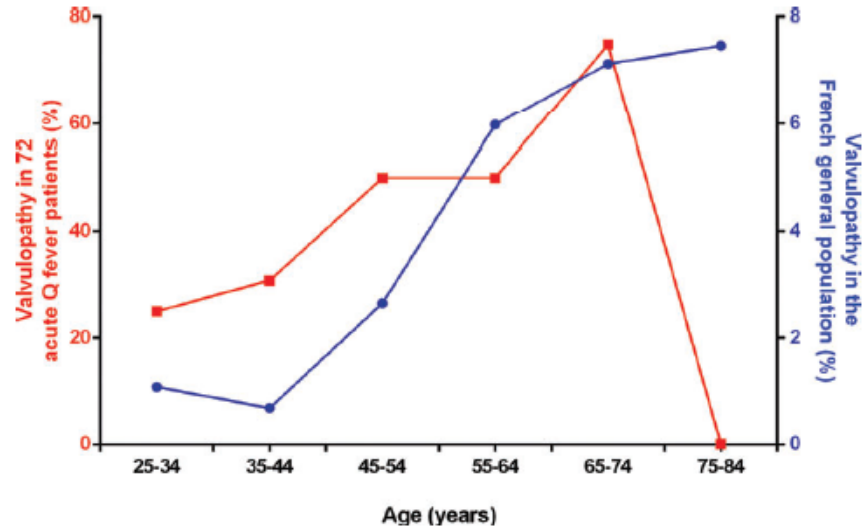


Figure 2. The prevalence of valvulopathy according to age. Blue line = the prevalence of valvulopathy according to age in 2801 individuals from the French general population (raw data kindly provided by Duval et al [18]); red line = the prevalence of significant valvulopathy in 72 acute Q fever patients followed at our center. Permission to publish has been obtained in part from data previously published [18].

⌘ Endokardit gelişimi için en önemli risk faktörü önemli valvulopati olmasıdır.

Önemli valvulopati,

⌘ ARA öyküsü,

⌘ Bikuspid aort yada başka konjenital kardiyak hastalık olması,

⌘ Protez kapak(en yüksek risk)

⌘ :> 2.derece kapak darlığı yada yetmezliği olması

⌘ MVP

⌘ Kapakta kalınlaşma yada remodeling izlenmesidir.

Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment.

Million M¹, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D.

Antibiotic prophylaxis by doxycycline 200 mg/day and hydroxychloroquine 200 mg 3 times daily for 12 months is indicated in all patients with a significant valvulopathy, defined as a history of rheumatic fever, a bicuspid aortic valve or other congenital cardiopathy, a prosthetic valve, a grade ≥ 2 valve stenosis or regurgitation, a mitral valve prolapse, and a remodeling or thickening of the valve. In patients for whom no valvulopathy was identified in the initial screening, an early serology at 3 months is justified because endocarditis can occur in at-risk patients without antibiotic prophylaxis without delay.

Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis

Florence Fenollar,¹ Pier and Didier Raoult¹

¹Unité des Rickettsies, Centre Université de la Méditerranée de Cardiologie and ²Service de

Table 2. Comparison of type of preexisting valvular disease and treatment of 12 patients who developed *Coxiella burnetii* endocarditis following acute Q fever and 19 who did not have cardiac infection.

Patient characteristic	Patients with transformation from acute Q fever to <i>C. burnetii</i> endocarditis (n = 12)	Patients with acute Q fever who recovered (n = 19)	P	OR
Previous valvular abnormality				
Aortic defect	2 (16)	8 (42.2)	.14	4 (0.1–1.6)
Mitral with/without aortic defect	10 (84)	11 (57.8)	.14	1.4 (0.9–2.3)
Native valve	8 (67)	19 (100)	.01	0.7 (0.4–0.9)
Valvular prosthesis	4 (33)	0 (0)	.01	Infinite ^a
Therapy				
Antibiotics	5	17	.01	0.5 (0.3–0.9)
Doxycycline	5 (45.5) ^a	5 (21.5)	.25	2.33 (0.4–15.1)
Doxycycline + hydroxychloroquine	0 (0) ^b	12 (63)	.0009	0.0 (0.0–.38)
No antibiotic	6 (54.5) ^b	2 (10.5)	.01	5.2 (1.3–21.4)

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

^a Epi Info software (Centers for Disease Control and Prevention) could not calculate OR when false-positive results were equal to 0.

^b Data were not available for 1 patient.

Ab proflaksisi için uygun ajanların seçimi ise yine Fransada 2001 yılında yapılan başka bir çalışmaya dayanıyor. Bu çalışmada akut Q ateşi ve valvulopatisi olan 31 hastanın 12 sinde endokardit gelişiyor. Proflaksi tedavisi uygulanmayan 8 hastanın 6 sında yani % 75 inde; sadece doksisisiklin verilen 10 hastanın 5 inde yani %50 inde endokardit gelişiyor. Doksisisiklin+hidroksiklorokin verilen 12 hastanın ise hiçbirisinde endokardit gelişmiyor. Endokardit gelişimini önlemede hidroksiklorokinli rejimin yalnız doksisisiklin tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu gösteriliyor.

Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis.

Million M¹, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorqi R, Bongrand P, Gouriet F, Casalta JP, Thuny F, Habib G, Raoult D.

- ↳ Lupuslu hastalarda antikardiyolipin IgG (aCL IgG) ile Libman-Sacks endokarditi arasında anlamlı ilişki olduğu önceki çalışmalardan bilinmekte.
- ↳ Bu çalışmada da akut Q ateşi tanısı konmuş 72 hastada aCL IgG ile endokardit gelişim riski arasındaki ilişkinin saptanması planlanmıştır.
- ↳ Sonuçta, aCL IgG düzeyinin valvulopatisi olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Table 2. Comparison of Immunoglobulin G Anticardiolipin Levels According to Patient Category

	Mean \pm SD (GPLU)	Negative Samples (<22 GPLU)	Positive Samples (>22 GPLU)	Positive Samples		
				Low (22–50 GPLU)	Medium (50–90 GPLU)	High (> 90 GPLU)
No evidence of <i>Coxiella burnetii</i> infection						
Blood donors (n = 57)	4.66 \pm 3.34	57/57 (100%)	0/57 (0%)	0/57 (0%)	0/57 (0%)	0/57 (0%)
Valvulopathy (n = 100)	5.47 \pm 5.37	98/100 (98%)	2/100 (2%)	2/100 (2%)	0/100 (0%)	0/100 (0%)
Endocarditis (n = 100)	16.31 \pm 22.90	83/100 (83%)	17/100 (17%)	10/100 (10%)	2/100 (2%)	5/100 (5%)
Acute Q fever (n = 72)						
Acute Q fever without valvulopathy (n = 41)	35.52 \pm 36.71	21/41 (51%)	20/41 (49%)	10/41 (24%)	1/41 (2%)	9/41 (22%)
Acute Q fever with valvulopathy (n = 31)	64.92 \pm 40.42	10/31 (32%)	21/31 (68%)	2/31 (6%)	3/31 (10%)	16/31 (52%)
			42/72 (57%)	25/72 (35%)		
Q fever endocarditis (n = 39)						
Q fever endocarditis under treatment (n = 21)	5.24 \pm 5.97	20/21 (95%)	1/21 (5%)	1/21 (5%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)
Cured Q fever endocarditis (n = 18)	5.27 \pm 3.71	18/18 (100%)	0/18 (0%)	0/18 (0%)	0/18 (0%)	0/18 (0%)

Overall, 41 of 72 patients with acute Q fever were positive for immunoglobulin G anticardiolipin (57%).

- ❧ Akut Q ateşli olguların yarısından çoğunda aCL IgG pozitif saptanmış, üçte birinden fazlasında ise yüksek düzeyde pozitif saptanmış.
- ❧ Akut Q ateşi ve valvulopatisi olanlarda daha yüksek aCL IgG düzeyi saptanırken, IgG düzeyi yüksek olan ve antibiyotik profilaksisi almamış her 2 hastadan 1 inde endokardit gelişmiş.

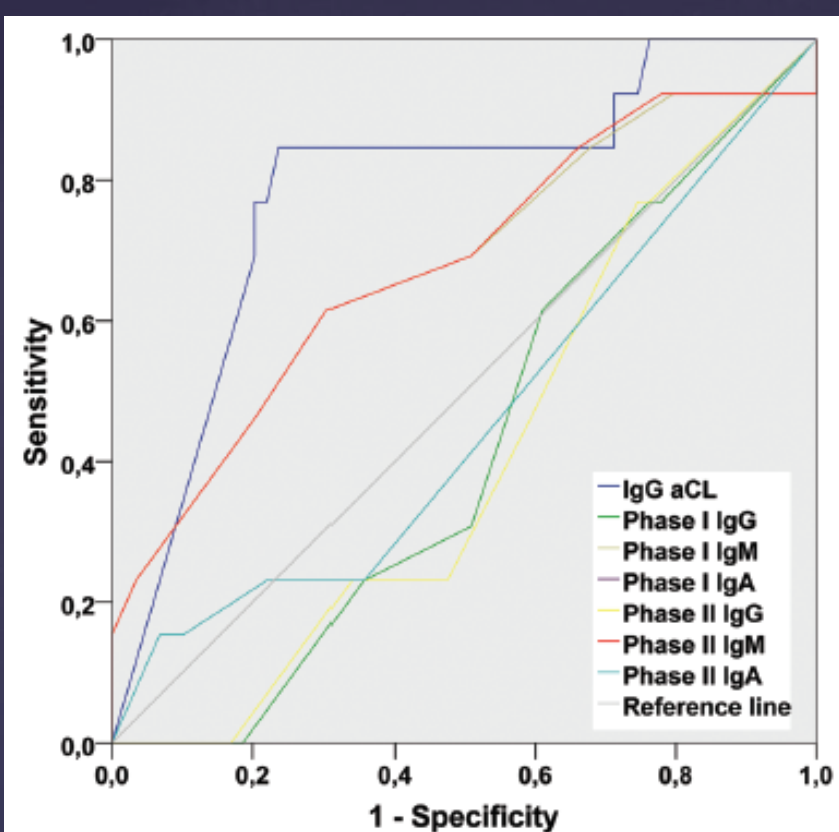


Figure 2. Receiver operating characteristic curves for immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin (aCL) and *Coxiella burnetii* serology at acute Q fever diagnosis for progression to endocarditis. IgG aCL (area under the curve [AUC], 0.78 [95% confidence interval {CI}, .64–.92], $P = .001$) was identified as a better discriminating variable for the prediction of Q fever endocarditis than was phase II immunoglobulin M (AUC, 0.68 [95% CI, .502–.86], $P = .045$). Other variables were not discriminatory (Supplemen-

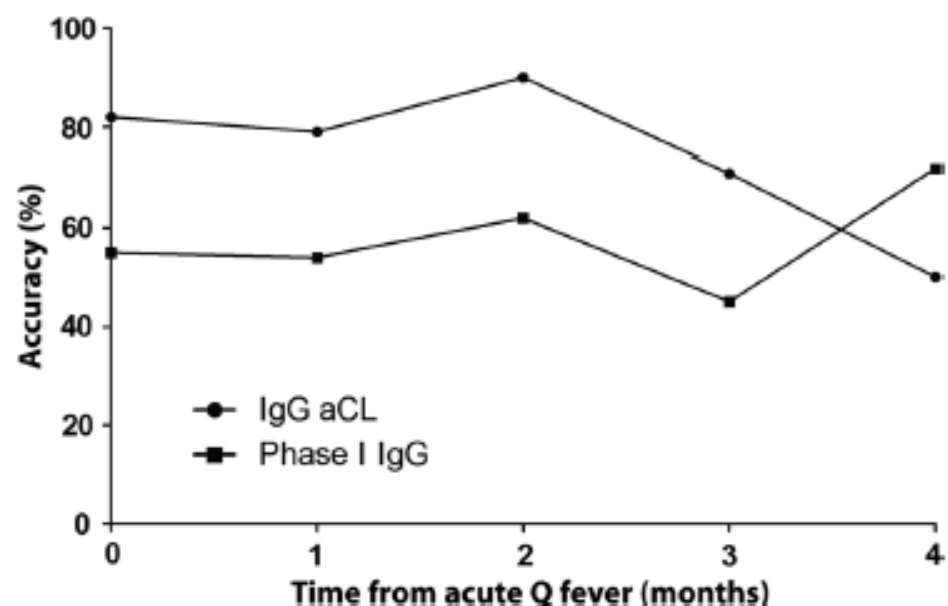
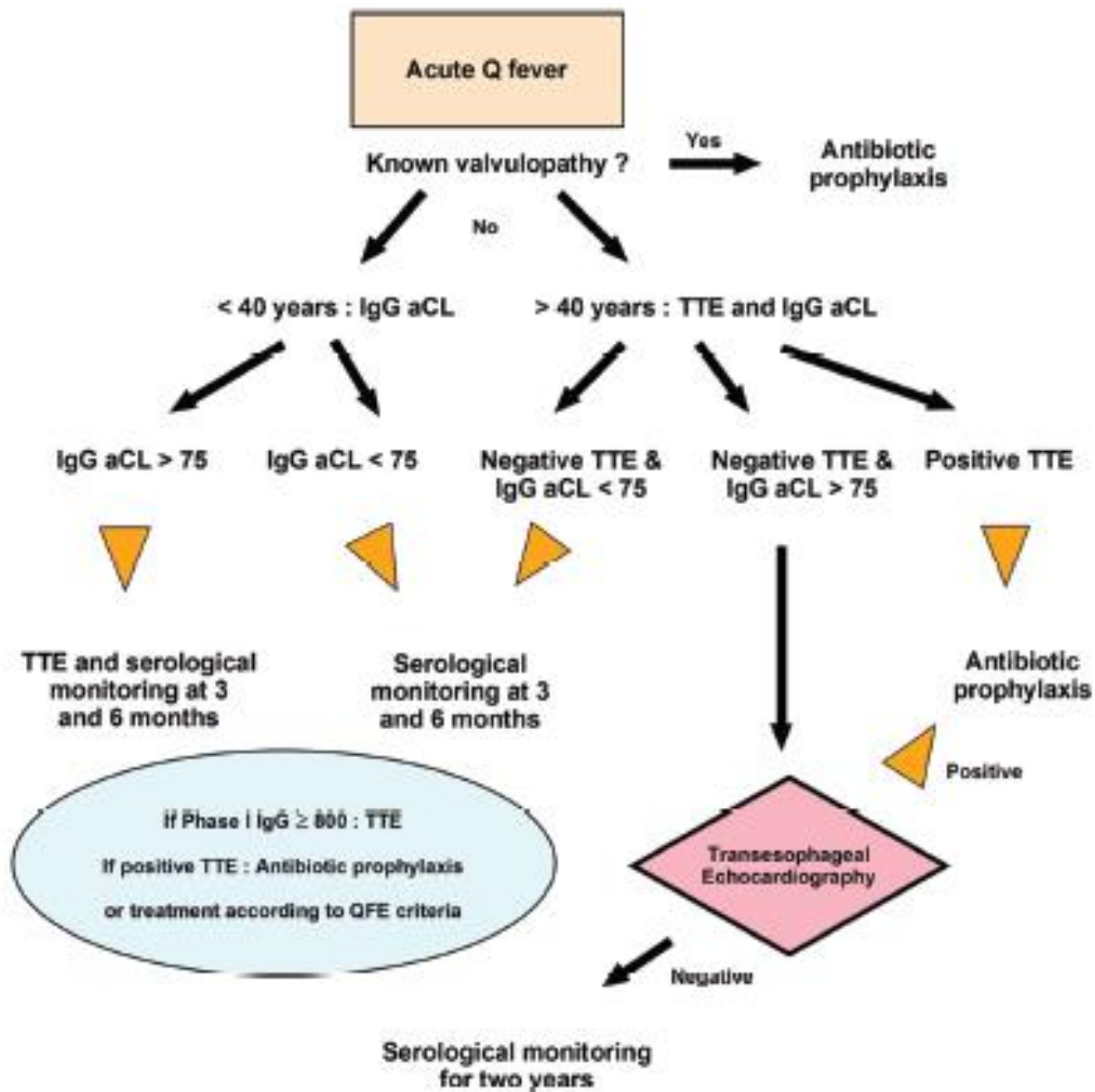


Figure 3. Accuracy of immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin (aCL) and phase I IgG levels for the prediction of endocarditis according to time from acute Q fever diagnosis. Accuracy varied with time, as IgG aCL appeared as an early prognostic factor during acute Q fever, whereas phase I IgG, which produced better accuracy after the third month, is not a prognostic but a diagnostic marker [17, 26]. Abbreviations: aCL, anticardiolipin; IgG, immunoglobulin G.



- ⌘ Bu çalışmanın sonucunda, akut Q ateşinden endokardite gidişte yüksek aCL IgG(>90) ve yüksek faz 2 IgM(>1/3200) düzeylerinin bağımsız öngörücüler olduğu ortaya konulmuş.
- ⌘ Erken dönemde ab proflaksisi kararı vermede ve endokardit gelişimini önlemede yardımcı olması nedeniyle akut Q ateşi tanısı konulan her hastaya aCL IgG bakılması önerilmiş.

SONUÇ

- ⌘ C.burnetti, enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaşan yüksek atak hızına sahip çevresel faktörlere dirençli intraselular bir patojendir.
- ⌘ Hayvanlarla yakın temas öyküsü olmaması Q ateşi tanısından uzaklaştırır. Organizma havaya karışarak rüzgar akımları ile kilometrelerce uzağa gidebilir ve salgınlara yol açabilir. Enfektif dozu çok düşüktür; inhalasyon ile alınan <10 bakteri bile hastalığa yol açabilir. Bu özelliği nedeniyle C. burnetii biyotehdit ajanları arasında sınıflanmaktadır.
- ⌘ Uzamış ateş vakalarında eşlik eden artmış KCFT varlığında yada pnömoni tablosunda akut Q ateşinden şüphelenilmelidir.
- ⌘ Akut Q ateşi tanısı koyup erken dönemde profilaksiye başlamak hayati önem arz etmektedir. Gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi sonucu gelişen endokarditli hastaların $\frac{3}{4}$ ü operasyona gitmekte, 13% ü ölümlerle sonuçlanmaktadır.(bazı serilerde ölüm oranı 65% e çıkmakta)

- ⌘ Endokardit gelişen hastaların 30%u semptomatik primer enfeksiyon geçirmekte. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki primer enfeksiyon döneminde verilen yeterli ab proflaksisi endokardit gelişimini 100% önlemekte.
- ⌘ Akut Q ateşi tanısı konmuş bilinen valvulopatisi olmayan >40 yaş her hastaya / <40 yaş aCL IgG yüksek olan hastalara tanı anında TTE yapılmalıdır. 3 ayda bir serolojik takip yapılmalı, Faz I IgG düzeyinde hızlı artış saptanması halinde TTE tekrarlanmalı yada TEE yapılmalıdır.
- ⌘ EKO ile önemli valvulopati saptanan her hastaya endokardit gelişimini önlemek için proflaksi amaçlı 12 ay boyunca doksisisiklin 200 mg/g ve hidrosiklorikin 600mg/g verilmesi önerilmektedir.
- ⌘ Endokardit tanısı konulmuş hastalara(kronik Q ateşi) ise doğal kapak varlığında en az 18 ay, protez kapak varlığında en az 24 ay doksisisiklin 200 mg/g ve hidrosiklorikin 600mg/g verilmeli, klinik ve serolojik takip yapılmalıdır.



İşte Hastamız... 😊

TEŞEKKÜRLER...