بسم الله الرحمن الرحیم

تشخیص و مدیریت تب کیو

ترجمه و گردآوری: دکتر صابر اسمعیلی
دکتر احسان مصطفوی
استادیار اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران

زیرنظر: دکتر محمدمهدی گویا
رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

شابک:۳-۱۴۰-۵۱۹-۹۶۴-۹۷۸
ISBN:978-964-519-140-3

نام کتاب:	**تشخیص و مدیریت تب کیو**
ترجمه:	دکتر صابر اسمعیلی و دکتر احسان مصطفوی
زیرنظر:	دکتر محمدمهدی گویا
ناشر:	اندیشمند
تاریخ و نوبت چاپ:	اول - بهار ۱۳۹۲
شمارگان:	۱۰۰۰
بها:	۰ریال

سرشناسه : اسمعیلی، صابر، ۱۳۶۵ -
عنوان و نام پدیدآور : شخیص و مدیریت تب کیو/ترجمه و گردآوری صابر اسمعیلی،احسان مصطفوی ؛ زیر نظر محمدمهدی گویا.
مشخصات نشر : تهران: اندیشمند، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری : ۱۱۲ ص.: مصور
شابک : رایگان:978-964-519-140-3
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : کتابنامه.
موضوع : تب کیو
موضوع : تب کیو - - ایران
شناسه افزوده : مصطفوی، احسان، ۱۳۵۸-
شناسه افزوده : گویا، محمدمهدی، ۱۳۳۶ -، ناظر
رده بندی کنگره : RC۱۸۲/ك۹الف۵ ۱۳۹۲
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۹۲۲۵
شماره کتابشناسی ملی : ۳۳۷۴۶۰۶

انتشارات اندیشمند: تهران – خ دانشگاه- خ روانمهر-پلاک ۴۴- واحد۲- صندوق پستی ۷۴۵۵-۱۹۳۹۵،
تلفن ۶۶۹۵۲۶۱۷ و ۷۱- ۶۶۹۶۷۲۷۲ Email:Andishmandpress@gmail.com

عنوان	فهرست مطالب	صفحه

سخن پیشکسوت ۷
پیشگفتار ۹
روش تدوین این راهنما ۱۱
خلاصه ۱۲
مقدمه ۱۲
اپیدمیولوژی ۱۷
خلاصه ۱۷
فاکتورهای اپیدمیولوژیک مرتبط با تب کیو ۱۹
ارزیابی نشانه‌ها و علائم بالینی ۲۱
تب کیو حاد ۲۱
بالغین ۲۱
کودکان ۲۴
زنان باردار ۲۴
ارزیابی رادیولوژیک ۲۶
یافته‌های آزمایشگاهی ۲۷
خلاصه‌ای از تب کیو حاد ۳۲
تب کیو مزمن ۳۲
بالغین ۳۲
زنان باردار ۳۶
کودکان ۳۶
خلاصه‌ای از تب کیو مزمن ۳۶
سندرم خستگی پس از تب کیو ۳۷
تشخیص ۳۹
تب کیو حاد ۳۹

عنوان	فهرست مطالب	صفحه

آزمایش‌های سرولوژیکی ۴۲
شناسایی اسیدنوکلئیک ۴۶
تب کیو مزمن ۴۶
آزمایش‌های سرولوژیک ۴۷
شناسایی اسیدنوکلئیک ۴۸
ایمنوهیستوشیمی ۴۸
جداسازی ۴۹
جمع‌آوری و نگهداری نمونه‌ها ۴۹
خلاصه‌ای از تشخیص تب کیو ۵۱
درمان ۵۲
درمان تب کیو حاد در بالغین ۵۲
درمان تب کیو مزمن در بالغین ۵۳
درمان تب کیو حاد و مزمن در زنان باردار ۵۷
درمان تب کیو حاد و مزمن در کودکان..... ۵۹
خلاصه‌ای از درمان و مدیریت تب کیو ۶۰
مواجهه و پیشگیری شغلی ۶۴
خلاصه ۶۴
استانداردهای ایمنی زیستی مراکز تحقیقاتی ۶۸
خلاصه‌ای از مواجهه شغلی با تب کیو ۷۲
نظارت و گزارش ۷۴
خلاصه‌ای از مراقبت و گزارش‌دهی تب کیو ۷۴
منابع ۹۵
ضمیمه الف: خلاصه‌ای از نکات کلیدی در رابطه با تب کیو ۷۶
مشخصات بالینی تب کیو حاد ۷۶

مشخصات بالینی تب کیو مزمن ۷۶
تشخیص ۷۷
درمان و مدیریت ۷۸
مواجهات شغلی ۷۹
مراقبت و گزارش‌دهی ۷۹
ضمیمه ب: معیارهای دوک برای اندوکاردیت عفونی ۸۰
معیارهای اصلی ۸۰
معیارهای فرعی ۸۱
ضمیمه ج: اطلاعات و منابع اضافی ۸۳
مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۸۳
امنیت زیستی در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی و بیومدیکال ۸۳
اطلاعات عمومی در مورد تب کیو ۸۳
منابعی برای مطالعه بیشتر ۸۳
ضمیمه د: گزارش مورد تب کیو ۸۴
ضمیمه ه: مروری بر وضعیت تب کیو در ایران ۸۹

سخن پیشکسوت

بیماری تب کیو یک عفونت زئونوز بسیار گسترده در تمام دنیا است که معمولاً توسط حیوانات اهلی (شامل گاو، گوسفند، بز و گربه) به انسان منتقل می‌شود. متداول‌ترین راه انتقال بیماری به انسان از طریق تماس با حیوانات آلوده و استنشاق آئروسل‌های آلوده به کوکسیلا بورنتی است. افراد مسن و بیماران مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی در معرض خطر بسیار بالا برای پیشرفت تب کیو مزمن قرار دارند. فرم آندوکاردیت تب کیو اصلی‌ترین تظاهر بالینی تب کیو مزمن است که عمدتاً در بیمارانی که قبلاً دچار اختلالات دریچه‌ای بودند یا عمل تعویض دریچه داشته‌اند، رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر ناشی از اندوکاردیت تب کیو در حدود ۲۴٪ برآورد شده است.

اولین گزارش بیماری تب کیو فرم حاد در انسان در ایران مربوط به سال ۱۳۳۱ می‌باشد و پس از آن موارد بیماری انسانی و همچنین شیوع سرمی تب کیو در بین جمیعت‌های انسانی از بعضی از نقاط کشور گزارش شده است. آخرین مورد بیماری تب کیو حاد انسانی در ایران مربوط به سال ۱۳۵۲ می باشد و از آن به بعد، هیچ مورد بالینی تب کیو از ایران گزارش نشده است و در حقیقت این بیماری به فراموشی سپرده شده بود تا این که در سال ۱۳۸۹، شیوع آنتی بادی تب کیو در بیماران تب‌دار در استان کرمان گزارش شد. گزارشات قدیمی و اخیر در مورد شیوع تب کیو در بین حیوانات اهلی و وحشی در ایران، موید این مطلب است که این بیماری به عنوان یک بیماری اندمیک در ایران است اما به علت عدم وجود امکانات تشخیصی و همچنین سطح آگاهی نسبتاً پایین سیستم بهداشتی کشور در

مورد این بیماری و شناسایی آن، باعث شده است که تا به حال بیماران مبتلا به تب کیو مخصوصاً فرم مزمن تشخیص داده نشود. خوشبختانه در طی چند سال اخیر با تلاش همکاران بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران امکانات تشخیصی سرولوژی و مولکولی تب کیو در انسان و دام ها فراهم آمده است که حاصل آن شناسایی و گزارش اولین مورد تب کیو مزمن در ایران در سال ۱۳۹۱ و انتشار چندین مقاله در زمینه سرواپیدمیولوژی تب کیو در جمیعت‌های انسانی و دامی در مجلات معتبر بین‌المللی می‌باشد.

کتاب حاضر راهنمای بسیار مناسبی برای تشخیص و مدیریت تب کیو می‌باشد که به کوشش همکاران پرتلاش بخش اپیدمیولوژی و پایگاه تحقیقاتی بیماری‌های نوپدید و بازپدید انستیتو پاستور ایران آقایان دکتر احسان مصطفوی و دکتر صابر اسمعیلی ترجمه و گردآوری شده است. این کتاب می‌تواند راهگشای بسیار مناسبی در ایجاد آگاهی و نگرش مناسب نسبت به تشخیص و درمان تب کیو در ایران باشد.

اینجانب مطالعه این کتاب را توسط پزشکان به ویژه متخصصین بیماری‌های عفونی، متخصصین قلب، متخصصین بیماری‌های زنان، متخصصین اطفال، اپیدمیولوژیست‌ها، متخصصین علوم آزمایشگاهی و میکروبیولوژیست‌ها، دامپزشکان و کارکنان مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های عفونی کشور توصیه می‌نمایم.

دکتر ابوالحسن ندیم

رییس انجمن علمی اپیدمیولوژیست‌های ایران

پیشگفتار

تب کیو یک بیماری زئونوز با گسترش جهانی است. از آنجا که اغلب علایم بالینی بیماری به صورت ملایم و غیراختصاصی است، عفونت‌های تب کیو معمولاً تشخیص داده نمی‌شود. میزان کشندگی تب کیو حاد در حدود یک تا دو درصد گزارش شده است. فرم مزمن تب کیو عموماً به صورت یک اندوکاردیت یا عفونت عروقی بروز می‌نماید که میزان مرگ و میر آن در حدود ۳۵ درصد گزارش شده است.

تشخیص سریع و درمان مناسب تب کیو حاد و مزمن، دوره زمانی بیماری را کوتاه می‌کند و خطر عوارض شدید و کشنده بیماری را کاهش می‌دهد؛ از این رو آگاهی پزشکان و پرسنل بهداشتی از ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژی تب کیو برای یک تشخیص سریع و صحیح بیماران مهم می‌باشد.

کتاب تشخیص و مدیریت تب کیو که به سفارش مرکز مدیریت بیماری های واگیر و توسط آقایان دکتر احسان مصطفوی و دکتر صابر اسمعیلی، از همکاران بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران ترجمه و گردآوری شده است، می‌تواند به عنوان راهنمایی بسیار ارزشمند برای تشخیص و درمان بیماری تب کیو مورد استفاده پزشکان بالینی و نیروهای فعال در حوزه سلامت کشور قرار گیرد.

مطالعه این کتاب ارزشمند، که ترجمه گایدلاین مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا (CDC) می‌باشد، به همراه ضمیمه پایانی آن، که به مرور وضعیت تب کیو در ایران توسط مترجمان پرداخته شده است، را به تمامی پزشکان، محققین علوم بالینی بیماری‌های عفونی و مسئولین بهداشتی کشور توصیه می نمایم.

دکتر محمد مهدی گویا
مشاور معاون بهداشت و
رییس مرکز مدیریت بیماری های واگیر

روش تدوین این راهنما

این گزارش نخستین راهنما برای تشخیص و مدیریت تب کیو در ایالات متحده آمریکا می‌باشد. این پیشنهادات توسط کارگروه تب کیو که شامل دانشمندان مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، متخصصین بیماری‌های عفونی، اپیدمیولوژیست‌ها، متخصصین علوم آزمایشگاهی و کارکنان بالینی متخصص در تشخیص و مدیریت تب کیو می‌باشد، آماده شده است. این توصیه‌ها از طریق مشورت و اجماع با متخصصین اصلاح شده است و بهترین قضاوت از متخصصان این موضوع را ارائه می‌دهد؛ بسیاری از این متخصصان به دلیل تعداد کم متخصصان بالینی تب کیو در آمریکا، خارجی هستند.

در سال ۲۰۰۹ مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، اولین پیش نویس را با استفاده از راهبردهای انتشار یافته سابق، مقالات مروری، جستجوی متون پزشکی و پایگاه‌های داده‌ای حرفه‌ای ایجاد کرد. در طی سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲، هر یک از اعضای کار گروه تب کیو همه پیشنهادات را بررسی، اصلاح و پالایش نمودند. در سال ۲۰۱۲، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، پیشنهادات را مورد بررسی و تصحیح قرار داد. راهکارها و متون همتراز این راهنما برای اطمینان از دقت و صحت پیشنهادات مرور شدند و اگر راهنمای کافی وجود نداشت، دستورالعمل‌ها و پیشنهادات مبتنی بر تجربیات و تخصص اعضای کار گروه بررسی شدند.

خلاصه

تب کیو یک بیماری مشترک بین انسان و حیوانات است که عامل آن باکتری *کوکسیلا بورنتی*[1] می‌باشد و می‌تواند منجر به ایجاد بیماری حاد یا مزمن در انسان شود.

انتقال این بیماری به صورت اولیه از طریق استنشاق ذرات معلق هوا (آئروسل) از خاک یا پسماندهای آلوده حیوانی رخ می‌دهد. از آنجا که بسیاری از عفونت‌ها در انسان منجر به ایجاد علایم غیراختصاصی یا با تظاهرات بالینی خوش خیم می‌شوند، اغلب تشخیص تب کیو برای پزشکان چالش برانگیز است.

این گزارش اولین پیشنهادات منتشر شده توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) ایالات متحده آمریکا جهت شناخت، تشخیص بالینی و آزمایشگاهی، درمان، مدیریت و گزارش‌دهی تب کیو به پرسنل بهداشتی و متخصصین بهداشت عمومی را فراهم آورده است. این دستورالعمل به درمان مراحل حاد و مزمن بیماری تب کیو در کودکان، بالغین، زنان باردار و همچنین به مدیریت مواجهات شغلی توجه دارد. این پیشنهادات هر ۵ سال یکبار بررسی و به روز رسانی خواهد شد تا شواهد جدید منتشر شده را در برداشته باشد.

مقدمه

تب کیو، که برای اولین بار در سال ۱۹۳۷ توصیف شد، یک بیماری مشترک بین انسان و حیوانات است که چون علایم آن معمولاً غیراختصاصی است، یک بیماری کم گزارش و سخت قابل تشخیص است (۱-۳). ارگانیسم مسبب آن یعنی *کوکسیلا بورنتی* یک باکتری داخل سلولی است که تمایل دارد فاگوسیت های تک هسته‌ای را آلوده کند؛ گرچه می‌تواند سلول‌های دیگر را نیز آلوده نماید.

عفونت در انسان معمولاً از طریق استنشاق باکتری از هوایی صورت می‌گیرد که از طریق فضولات حیوانات مبتلا آلوده می‌شود. سایر روش‌های انتقال به انسان نظیر گزش

---

[1] Coxiella burnetii

کنه، مصرف شیر یا سایر لبنیات غیرپاستوریزه و انتقال از انسان به انسان، نادر می‌باشد (۱). تشخیص آزمایشگاهی عمدتاً به روش‌های سرولوژی متکی است و داکسی سایکلین موثرترین درمان برای فرم حاد بیماری است. هیچ واکسنی به صورت تجاری در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست.

در سال ۱۹۹۹ تب کیو به عنوان یک بیماری قابل گزارش در ایالات متحده آمریکا تعیین شد. از آن زمان به بعد، گزارش تب کیو افزایش یافت: در سال ۲۰۰۸، ۱۶۷ مورد بیماری گزارش شد که افزایش بیش از ۹ برابری در مقایسه با گزارش سال ۲۰۰۰ داشت که تعداد موارد گزارش شده در این سال فقط ۱۷ مورد بود (۴). بر پایه اطلاعات منتشره از بررسی آزمایشات سلامت و تغذیه‌ای ملی[1]، که در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ در ایالات متحده آمریکا انجام شده است، شیوع سرمی تب کیو در آمریکا ۳/۱ درصد تخمین زده شده و آلودگی انسانی از تمامی ایالات متحده آمریکا گزارش شده است (۵). عفونت تب کیو در انسان و حیوان از تمامی نواحی دنیا به جز قطب جنوب گزارش شده است (۶).

تب کیو دارای مراحل حاد و مزمن است که بر اساس غالبیت نوع آنتی بادی‌ها در پاسخ به آنتی ژن‌های فاز یک و دو شناخته می شود. در طی یک عفونت حاد، پاسخ آنتی بادی به آنتی ژن فاز دو (II) *کوکسیلا بورنتی* غالب است و میزان آن بیشتر از پاسخ به آنتی ژن فاز یک (I) است، در حالی که عفونت مزمن با افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌های G (IgG) فاز یک و غالبیت آنتی بادی‌های در پاسخ به آن همراه می‌باشد.

اگرچه علایم فرم حاد تب کیو در انسان متغیر است اما معمولاً با یک بیماری تب‌دار غیراختصاصی، هپاتیت یا پنومونی تظاهر می‌یابد. عفونت‌های بدون علامت تا ۶۰ درصد از موارد شناسایی شده در حین بررسی‌های طغیان را شامل می‌شود (۶–۸). شروع علایم بالینی معمولاً طی دو تا سه هفته بعد از مواجهه شدن با عامل بیماری رخ

[1] National Health and Nutrition Examination Survey

می‌دهد و بیمارانی که علایم‌دار هستند اگر درمان نشوند ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها بیمار باشند.

تب کیو مزمن هم معمولاً در عرض چند ماه یا چندین سال بعد از عفونت حاد تظاهر پیدا می‌کند و می‌تواند با عفونت‌های علامت‌دار یا بدون علامت دنبال شود. بیماری مزمن نادر است (کمتر از ۵ درصد بیمارانی که مبتلا به فرم حاد می‌شوند) و به طور معمول با اندوکاردیت در بیمارانی با فاکتورهای خطری مانند نواقص دریچه‌ای یا عروقی مشخص می‌شود (۹). برخلاف فرم حاد تب کیو که که دارای میزان مرگ و میر کم (کمتر از ۲ درصد) است، اندوکاردیت مزمن تب کیو اگر درمان نشود همیشه کشنده است (۱۰). در بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از تب کیو مزمن، کشت‌های خون معمولی منفی است. از طرفی، از آنجا که ضایعات رویشی (وژتاتیو[1]) فقط در حدود ۱۲ درصد از بیماران توسط اکوکاردیوگرافی قابل مشاهده است، تشخیص اندوکاردیت ناشی از تب کیو مزمن می‌تواند بسیار مشکل باشد (۶).

تب کیو یک بیماری شغلی در افرادی مثل کارکنان کشتارگاه‌ها، دامپزشکان و دامداران محسوب می‌شود که با حیوانات تماس دارند؛ اگرچه این بیماری محدود به این گروه‌ها نمی‌شود. طغیان‌های شهری یا موارد بیماری با مواجهه نامشخص یا تماس نزدیک با دام‌ها به عنوان مواجهه‌های غیرشغلی از طریق داشتن یک دامداری به عنوان سرگرمی (یک دامداری کوچک که به عنوان منبع اصلی درآمد نیست) گزارش شده است (۱۱). اطلاعات جمع شده از فرم‌های گزارش تب کیو که در طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ به مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا ارائه شده است نشان می‌دهد که ۳۲۰ مورد (۷۹ درصد) از ۴۵۰ بیماری که وضعیت شغلی خود را اظهار کرده بودند، مشاغلی را داشتند که قبلاً به عنوان مشاغل پرخطر تعریف نشده بودند و ۲۴۳ مورد (۶۰ درصد) از ۴۵۰ بیمار گزارشی از تماس با دام نداشتند (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، اطلاعات منتشر نشده،۲۰۱۰). این یافته‌ها لزوم در نظر

[1] Vegetative

گرفتن تب کیو در تشخیص افتراقی در بیماران مبتلا به یک بیماری مشابه، حتی در غیاب فاکتورهای خطر شغلی یا سابقه تماس با حیوانات حامل، را نشان می‌دهد.

حدود ۲۰۰ مورد از تب کیو حاد در کارکنان ارتش ایالات متحده آمریکا که از سال ۲۰۰۳ به عراق اعزام شده بودند گزارش شده است. تحقیقات در مورد این موارد بیماری، ابتلا به بیماری را با گزش کنه، خوابیدن در محل نگهداری دام و زندگی در نزدیکی مناطق بالگرد (هلیکوپتر)، به دلیل مواجهه با ذرات معلق هوا ایجاد شده از بالگرد، مرتبط دانسته است (۱۲،۱۳).

بزرگترین گزارش طغیان تب کیو که تا به حال شناخته شده است در طی سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ در هلند رخ داده است که حدود ۴۰۰۰ مورد انسانی را درگیر کرد. این طغیان به دلیل نگهداری بزهای شیری در نزدیک مناطق پرجمعیت و احتمالاً در اثر آلودگی انسان‌ها در اثر استنشاق هوای آلوده شده، از طریق جریان باد، ایجاد شده بود (۱۴).

تشخیص سریع و درمان مناسب بیماری را کوتاه می‌کند و خطر عوارض شدید را کاهش می‌دهد (۱۵،۱۶). در بیماران مبتلا به فرم مزمن تب کیو درمان زود هنگام می‌تواند نجات بخش جان باشد. آگاهی پزشک از ویژگی‌های اپیدمیولوژی و بالینی تب کیو برای یک تشخیص سریع و صحیح مورد مهم می‌باشد.

اطلاعات این گزارش برای کمک به پزشکان در موارد زیر طراحی شده است:

- تشخیص ویژگی‌های اپیدمیولوژیک معمول و تظاهرات بالینی تب کیو.
- در نظر گرفتن تب کیو به عنوان عامل بیماری احتمالی.
- اخذ تاریخچه مرتبط (مثلاً سابقه پزشکی و تماس) و آزمایش‌های تشخیصی برای تب کیو.
- شناسایی محدودیت‌ها و ابزارهای آزمایش تشخیصی آزمایشگاهی.
- اتخاذ تصمیمات درمانی براساس شواهد اپیدمیولوژیک و بالینی.

- تشخیص آنکه داکسی سایکلین درمان انتخابی برای بیماران مبتلا در تمام سنین با بیماری شدید است.
- تشخیص تظاهرات بالینی بالقوه شدید در فرم حاد و مزمن تب کیو و درک استراتژی مناسب برای نظارت و مدیریت این بیماران.
- مدیریت مناسب کودکان و زنان باردار مبتلا به تب کیو.
- اطلاع‌رسانی موثر برای افراد در معرض خطر بالا جهت مواجهه با تب کیو.
- گزارش‌دهی موارد مشکوک و تایید شده به مقامات و مسئولین بهداشتی.

در پیوست الف، مجموعه‌ای از خلاصه نکات کلیدی، ویژگی‌های بالینی، تشخیص، درمان، مواجهات شغلی و مراقبت و گزارش‌دهی تب کیو فراهم شده است.

اپیدمیولوژی

خلاصه

گاو، گوسفند و بز مخازن اولیه برای *کوکسیلا بورنتی* هستند. با این وجود، عفونت در گونه‌های متعدد مهره داران شامل حیات وحش، پستانداران دریایی، پستانداران اهلی، پرندگان و خزندگان ثابت شده است (۱۷). *کوکسیلا بورنتی* از حدود ۴۰ گونه از کنه‌ها جدا شده است و می‌تواند توسط کنه به انسان منتقل شود (۱۸-۲۰). هر حیوان آلوده توانایی انتقال عامل بیماری از طریق خروج و دفع باکتری از ترشحات بدن را دارد. طغیان‌های انسانی تب کیو از نظر اپیدمیولوژیک به مواجهه و یا نزدیکی با گونه‌های مختلف حیوانات نظیر بز، کبوتر، سگ و خرگوش مرتبط دانسته شده است (۲۱-۲۳). ارتباط طغیان‌های انسانی با در معرض قرار گرفتن با گربه‌های آلوده آبستن نیز گزارش شده است (۲۴-۲۶).

اغلب عفونت‌های حیوانی بدون علامت هستند. بیماری بالینی در نشخوارکنندگان در درجه اول با ناهنجاری‌های تولیدمثلی مانند سقط جنین، مرده زایی، اندومتریت، ورم پستان و ناباروری مشخص می‌شود (۲۷). بالاترین تعداد ارگانیسم‌ها از طریق محصولات زایمان دفع می‌شود، اگرچه ارگانیسم زنده ممکن است همچنین از طریق ادرار، شیر و مدفوع حیوانات آلوده دفع شود (۲۸،۲۹). تیتر آنتی بادی مثبت در یک حیوان آلوده با دفع فعال ارگانیسم‌ها ارتباطی ندارد، چون بعضی حیوانات سرم منفی ممکن است بطور فعال باکتری را دفع نمایند (۳۰،۳۱). در مقابل، حیواناتی که نتیجه سرمی آنها پس از تماس با *کوکسیلا بورنتی* از منفی به مثبت تغییر می‌کند ممکن است که باکتری را از خود دفع ننمایند (۳۱-۳۴). بنابراین، آزمون‌های سرلوژیکی برای تعیین اینکه آیا حیوانی منبع بالقوه انتقال *کوکسیلا بورنتی* به انسان یا سایر حیوانات است، روش قابل اعتمادی نمی‌باشند. آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بر روی مایعات بدن (به طور مثال مدفوع، شیر و موکوس واژن) یک روش قابل اعتمادتری برای تشخیص دفع باکتری می‌باشد، هر چند که دفع باکتری می‌تواند متناوب باشد.

شایع‌ترین روش انتقال بیماری به انسان، استنشاق مستقیم آئروسل‌های عفونی مایعات زایمان حیوانات آلوده یا از طریق استنشاق گرد و غبار آلوده با مایعات زایمان خشک شده و یا مدفوع است. *کوکسیلا بورنتی* به حرارت و خشکی شدیداً مقاوم است و می‌تواند برای ماه‌ها تا سال ها در محیط زنده باقی بماند. باکتری می‌تواند هوا برد بوده و با جریان باد کیلومترها حرکت کند که منجر به طغیان بیماری شود (۳۵،۳۶). در یک طغیان، موارد تب کیو در افرادی ثبت شد که در فاصله ۱۷ کیلومتری از دامداری‌هایی که منبع شیوع بودند زندگی می‌کردند. در طغیان اخیر در هلند، زندگی در فاصله ۲ کیلومتری مزرعه آلوده یک فاکتور خطر مهم برای عفونت بود (۳۶-۳۸). راه‌های دیگر انتقال از جمله خوردن شیر خام یا محصولات لبنی یا تماس با لباس آلوده از راه‌هایی هستند که کمتر معمول هستند (۳۹، ۴۰).

انتقال شخص به شخص تب کیو امکان‌پذیر است اما ندرتاً گزارش شده است. عفونت پایدار دستگاه تناسلی در حیوانات و انسان ثبت شده است و انتقال جنسی و انتقال از طریق جنین گزارش شده است (۴۱-۴۴). موارد نادری از انتقال در اثر انتقال خون و پیوند استخوان از فرد دهنده آلوده گزارش شده است (۴۵،۴۶). *کوکسیلا بورنتی* از شیر انسان جدا شده است و انتقال ناشی از شیر امکان پذیر است؛ اگرچه هیچ موردی از این نوع انتقال ثابت نشده است (۴۷). موارد تک گیر انتقال بیمارستانی مرتبط با کالبدگشایی یا مراحل زایمان خانم‌های آلوده گزارش شده است (۴۸، ۴۹).

وقوع و شیوع سرمی گزارش شده تب کیو حاد در افرادی با سن بیش از ۴۰ سال بیشتر از افراد جوانتر است و شدت این بیماری با افزایش سن افزایش می‌یابد (۵، ۵۰). در ایالات متحده آمریکا افراد ۶۰ تا ۶۴ سال بالاترین فاکتور خطر مرتبط با سن را برای تب کیو دارند (۴). به علاوه، مردان دارای خطر بالاتری نسبت به زنان برای بیماری تب کیو علامت‌دار هستند (۶) که احتمالاً ممکن است تا حدی به مواجهه‌های شغلی وابسته به جنس یا اثرات محافظتی ۱۷- بتا استرادیول در زنان مربوط باشد که در مطالعات حیوانی تایید شده است (۵۱،۵۲).

اگرچه عفونت در تمام طول سال رخ می‌دهد اما در ایالات متحده آمریکا موارد حاد تب کیو در فصل بهار به بالاترین حد خود می‌رسد. وقوع فصلی تب کیو حاد احتمالاً با زمان زایمان دام‌ها یا اعمال مدیریتی مزارع مثل کود دادن مرتبط است (۴، ۵۳، ۵۴). علاوه بر فاکتورهای میزبان، سایر عوامل دیگر ممکن است حساسیت به بیماری و تظاهرات بالینی از جمله مسیر عفونت و مقدار ماده تلقیحی را تحت تاثیر قرار دهند (۵۵،۶، ۵۶).

فاکتورهای اپیدمیولوژیک مرتبط با تب کیو

هنگام گرفتن یک تاریخچه پزشکی، پرسنل بهداشتی باید فاکتورهای زیر را در نظر بگیرند:

- مشاغلی که در آنها تماس با حیوانات یا محصولات حیوانی زیاد است شامل دامپزشکان، قصابان، کارگران کشتارگاه، دامداران و کارکنان آزمایشگاه.
- زندگی در منطقه روستایی یا زندگی در مزرعه یا در فاصله ۱۷ کیلومتری از مزرعه‌ای که در آن دام‌ها نگه داری می‌شوند مخصوصاً گاو، گوسفند و بز.
- سفر اخیر به مناطقی با خطر بالای تب کیو مانند مناطق روستایی، مناطق کشاورزی، مناطقی که اخیراً تب کیو در آنجا طغیان داشته مانند هلند یا مناطقی مانند خاورمیانه که بیماری در آنجا به شدت بومی شده است.
- تماس جنسی با شخصی که اخیراً تب کیو داشته یا تماس با لباس یا ملحفه آلوده که منجر به انتقال از طریق وسایل آلوده می‌شود.
- علایم تب کیو در فردی که دارای یک شریک جنسی یا عضو خانواده‌ای است که تب کیو در آن تشخیص داده شده است.
- علایم تب مزمن کیو در هر فردی که سابقه عفونت تب کیو حاد را دارد به ویژه در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی یا گرافت‌های عروقی یا آنوریسم شریانی، افرادی با نقص ایمنی و زنان باردار.

اگرچه سابقه جزییات در معرض قرار گرفتن شامل تماس با حیوان ممکن است به ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی در تشخیص تب کیو بالقوه در یک بیمار کمک کند اما عدم تماس مستقیم با حیوان نباید مانع مشکوک شدن به تشخیص شود چون ممکن است انتقال *کوکسیلا بورنتی* ناشی از انتقال هوابرد رخ داده باشد.

ارزیابی نشانه ها و علایم بالینی

تب کیو حاد

بالغین

تب کیو حاد علامت‌دار که تقریباً در نیمی از افراد آلوده رخ می‌دهد با طیف وسیع نشانه‌ها و علایم بالینی مشخص می‌شود. پس از یک دوره کمون ۲ تا ۳ هفته‌ای، متداول‌ترین تظاهر بالینی، یک بیماری تب دار غیراختصاصی است که احتمالاً همراه با پنومونی یا هپاتیت رخ می‌دهد (۶). اغلب علائم گزارش شده شامل تب، خستگی، لرز و درد عضلانی می‌باشد (جدول ۱). در یک مطالعه بر روی افراد استخدام شده در ارتش ایالات متحده آمریکا، ۳ تا از معمول‌ترین کدهای بین‌المللی[1] (ICD-9-CM) طبقه‌بندی بیماری‌ها و اصلاحات بالینی به بیمارانی اختصاص داده شد که بعدها تب کیو تشخیص داده شدند. این کدهای اختصاصی شامل این موارد بود: تب با علت نامشخص(کد: ۷۸۰/۶)؛ پنومونی با علت ناشناخته (کد: ۴۸۶)؛ عفونت ویروسی با علت نامشخص(کد: ۰۷۹/۹۹)(۱۲).

سردرد شدید ناتوان‌کننده نیز از علایم رایج بیماری است و بذل کمری[2] برای مننژیت‌های مشکوک که بعدها مشخص شده است ناشی از تب کیو بوده است انجام شده است. سردرد ممکن است رتروواربیتال بوده و همراه با ترس از نور باشد (۶). در بیماران مبتلا به تب کیو حاد از آنجا که درد از سر به فک گسترش می‌یابد، سردرد ممکن است به عنوان آغاز یک سردرد میگرنی یا سردرد ناشی از عفونت دندان طبقه‌بندی شود (۱۱).

پنومونی یک تظاهر بالینی مهم برای فرم حاد بیماری محسوب می‌شود و *کوکسیلا بورنتی* ممکن است یک عامل پنومونی اکتسابی از جامعه[3] باشد که کمتر تشخیص داده می‌شود. در آمریکای شمالی در دهه ی ۱۹۸۰، از ۱۳۰۶ مورد پنومونی اکتسابی از

---

[1] International Classification of Diseases, Clinical Modification
[2] Lumbar puncture
[3] Community-acquired pneumonia

جامعه بستری شده در بیمارستان،۳۰ مورد (۲/۳ درصد) آن تب حاد کیو بود (۵۷). ویژگی‌های پنومونی تب کیو شبیه به دیگر پنومونی‌های اکتسابی از جامعه می‌باشد و نمی‌توان آن را از نظر بالینی، رادیولوژیک و یا توسط هر ارزیابی معمول آزمایشگاهی از یکدیگر متمایز کرد. پنومونی تب کیو می‌تواند از حالت خفیف تا شدید متغیر باشد و تعداد زیادی از بیماران ممکن است تظاهرات بالینی بجز پنومونی (شامل سردرد شدید، درد عضلانی و درد مفاصل) را نیز از خود نشان بدهند. در این بیماران معمولاً سرفه دیده می‌شود و این سرفه در ۵۰ درصد از بیماران بدون ترشح و خشک است. درگیری دستگاه تنفسی فوقانی در افراد دارای پنومونی ناشی از تب کیو کمتر گزارش شده است (۵۸-۶۲).

تب به طور متوسط ۱۰ روز در بیماران درمان نشده به طول می‌انجامد (با نوسان ۵۷-۵ روز) و در اکثر موارد تا ۷۲ ساعت پس از تجویز داکسی سایکلین فرو می‌نشیند. طول مدت تب با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد؛ بطوری که در یک مطالعه نشان داده شد که در ۶۰ درصد از بیماران با سن بالای ۴۰ سال در مقابل ۲۹ درصد از بیماران کمتر از ۴۰ سال، تب بیش از ۱۴ روز طول کشید (۶۴). در یک مطالعه دیگر، ۲۱-۵ درصد از بیماران مبتلا به تب کیو حاد دارای یک بثورات جلدی (راش) موکوپاپولار یا پورپورایی[1] بودند (۵۳). شروع علایم می‌تواند تدریجی یا ناگهانی با شدت‌های متغیر باشد. اگرچه میزان مرگ و میر در بیماران دارای تب کیو حاد کمتر از ۲ درصد است، اما در طغیان بیماری در هلند که شامل حدود ۴ هزار مورد گزارش شده بود، بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به فرم حاد بیماری در بیمارستان بستری شدند (۶،۳۸). علایم بالینی که کمتر توصیف شده‌اند شامل پریکاردیت، میوکاردیت، مننژیت غیرعفونی، انسفالیت و التهاب کیسه صفرا می‌باشد (۵۳،۶۵).

[1] Maculopapular or Purpuric rash

جدول ۱- فراوانی یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به تب کیو حاد

	یافته بالینی یا آزمایشگاهی	درصد از بیماران
بالینی	تب	۸۰-۱۰۰
	خستگی	۹۷-۱۰۰
	لرز	۶۸-۸۸
	سردرد	۶۸-۹۸
	درد عضلانی	۴۷-۶۹
	تعریق	۳۱-۹۸
	سرفه	۲۴-۹۰
	تهوع	۲۲-۴۹
	استفراغ	۱۳-۴۲
	درد قفسه سینه	۱۰-۴۵
	اسهال	۵-۲۲
	راش پوستی	۵-۲۱
	میوکاردیت	۰/۵-۱
	پریکاردیت	۱
	مننگوانسفالیت	۱
	مرگ	۱-۲
آزمایشگاهی	شمار نرمال لکوسیت ها	۹۰
	ترومبوسیتوپنی	۲۵
	افزایش سطوح ترانس آمیناز*	۴۵-۸۵
	افزایش سطوح بیلی روبین	۹-۱۴/۳
	افزایش سطوح آلکالین فسفاتاز	۲۷/۷/۵۷
	افزایش سطوح گاما گلوتامات ترانسفراز	۲۵-۷۵
	افزایش سطوح کراتین فسفوکیناز	۲۹
	افزایش سطوح لاکتات دهیدروژناز	۳۳/۳-۴۰
	افزایش سطوح کراتینین	۲۹-۴۰
	بالا رفتن سرعت رسوب گلبول های قرمز	۴۳-۸۷/۵
	آنتی بادی های عضله صاف	۶۵
	آنتی بادی های آنتی فسفولیپاز	۵۰

* آلانین ترانس آمیناز و آسپارتات ترانسفراز

(منبع: Modified from Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12:518.)

کودکان

کودکان مبتلا به تب کیو نسبت به بالغین دارای علایم کمتری هستند و ممکن است که به یک بیماری خفیف‌تری مبتلا شوند. تب کیو حاد در کودکان دارای علامت با یک بیماری تب‌دار مشخص می‌شود که معمولاً با سردرد، ضعف، سرفه و علایم عمومی غیراختصاصی دیگر همراه می‌شود. این بیماری در کودکان اغلب خود محدود شونده است، اگرچه تب راجعه به طول چندین ماه در برخی از کودکان ثبت شده است (۶۶). علایم درگیری دستگاه گوارش مانند اسهال، استفراغ، درد محوطه شکمی و بی‌اشتهایی در ۸۰-۵۰ درصد از کودکان مبتلا گزارش شده است (۶۶-۶۸). بثورات جلدی با شیوعی بیش از ۵۰ درصد در موارد تشخیص داده شده بیماری در کودکان نسبت به بزرگسالان شایعتر است (۶۶-۶۹). پنومونی تب کیو معمولاً ممکن است با سرفه ملایم تا متوسط، مشکل تنفسی و درد قفسه سینه رخ دهد. تظاهرات شدید بیماری حاد در کودکان نادر است و شامل هپاتیت، سندرم اورمی همولیتیک، میوکاردیت، پریکاردیت، انسفالیت، مننژیت، هموفاگوسیتوز[1]، لنفادنیت، التهاب کیسه صفرا بدون وجود سنگ[2] و رابدومیلیز[3] می‌شود (۷۰-۷۴).

زنان باردار

عفونت‌های تب کیو در زنان که کمی قبل از بارداری یا در طی بارداری رخ می‌دهد، ممکن است باعث سقط جنین، مرده زایی، تولد نوزاد نارس، عقب ماندگی رشد داخل رحمی یا وزن کم هنگام تولد شود (۷۵). عوارض جانبی بارداری ممکن است در اثر واسکولیت (عفونت عروق) یا ترومبوز عروقی منجر به ناکارآمدی جفت شود، اگرچه عفونت مستقیم جنین هم ثبت شده است (۷۶). در گزارشاتی که پیامدهای زنان باردار

---

[1] Hemophagocytosis
[2] Acalculous Cholecystitis
[3] Rhabdomyolysis

آلوده را تشریح کرده‌اند، هیچ کدام افزایش خطر ناهنجاری‌های جنینی به دلیل عفونت را ثبت نکرده‌اند (۷۵،۷۶).

زنان باردار ممکن است علایم کمتری از تب کیو را در مقایسه با بالغین دیگر نشان دهند (به طور مثال یک بیماری تب دار)، اگرچه آنها در معرض خطر عوارض جانبی بارداری باقی می‌ماند (۵۰). به عنوان یک نتیجه، اگر یک زن باردار بدون سابقه بیماری بالینی فقط دارای یک تیتر آنتی بادی باشد، تعیین این موضوع برای ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی مشکل می‌باشد که آیا این عفونت قبلی یا فعلی است؟ بررسی‌های سرمی در زنان باردار برای ارزیابی ارتباط احتمالی بین یک سطح بالای تیتر آنتی بادی *کوکسیلا بورنتی* (که نمی‌توان تفریق کرد مربوط به عفونت گذشته است یا حاضر) و عوارض جانبی بارداری، یافته‌های متفاوتی را گزارش کرده است (۷۷-۸۰). یک زن با عفونت قبلی (بیشتر از ۳۰ روز قبل از بارداری) و بدون هیچ شواهدی از پیشرفت بیماری مزمن، در طی بارداری نیازی به درمان خاصی ندارد؛ با این حال عفونت تب کیو در طی بارداری نیازمند درمان آنتی بیوتیکی است (جدول ۲) و ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی باید فاکتورهای متعددی را برای تعیین بهترین روش درمانی در نظر بگیرند. ارزیابی دقیق نتایج سرلوژیکی مفید می‌باشد زیرا پاسخ آنتی بادی فاز ۲ در بیماران با عفونت حاد افزایش می‌یابد اما در طی دوره نقاهت که آنتی بادی فاز۱ افزایش می‌یابد، آنتی بادی فاز ۲ کاهش می‌یابد. فاکتورهایی که قبل از شروع درمان برای هدایت تصمیم درمانی باید در نظر گرفته شود شامل این است که آیا بیمار تماسی با دام‌های آلوده یا فرد دیگری که مبتلا به تب کیو می‌باشد داشته است یا نه؟

زمانی که یک عفونت حاد در طی ۳ ماهه اول بارداری رخ دهد، خطر عوارض جانبی بر روی جنین و خطر اینکه تب کیو مزمن در مادر پیشرفت کند بسیار زیاد می‌باشد (۸۱،۸۲). احتمال دارد که عفونت درمان نشده در ۳ ماهه اول بارداری بیشتر منجر به سقط جنین شود، در حالی که عفونت در اواخر ماه‌های بارداری احتمالاً بیشتر منجر به زایمان زودرس (تولد جنین نارس) می‌شود (۷۵). زنان مبتلا به تب کیو حاد در

طی دوران بارداری، از جمله کسانی که بدون علامت بوده‌اند و یا آنهایی که بارداری را بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی تجربه کردند، ممکن است در خطر ابتلا به عفونت‌های عودکننده در طول حاملگی‌های بعدی باشند (۸۳). بنابراین زنان باردار با سابقه عفونت تب کیو در طی بارداری قبلی، باید برای عفونت عودکننده در طی بارداری‌های بعدی به دقت پایش شوند.

ارائه‌کنندگان خدمات بهداشتی باید آموزش‌های لازم را به زنان در سن باروری که در آنها خطر بالقوه تب کیو حاد برای جنین تشخیص داده شده است فراهم آورند. به این زنان توصیه شود که حداقل یک ماه پس از تشخیص و درمان باید از بارداری جلوگیری کنند و باید یک آزمایش بارداری جهت تعیین این که آیا درمان طولانی مدت آنتی بیوتیکی لازم است را انجام دهند.

ارزیابی رادیولوژیک

پنومونی یکی از اولین تظاهرات بالینی اولیه در تب کیو حاد است (۶). ناهنجاری‌های رادیوگرافی قفسه سینه در اکثر بیماران مبتلا به تب کیو حاد دیده می‌شود؛ اگرچه بیماران در مراحل اولیه بیماری ممکن است یافته‌های رادیوگرافی طبیعی داشته باشند. ارزیابی رادیوگرافی بیماران مبتلا به تب کیو حاد در طی طغیان بیماری در هلند، ارتشاح (اینفیلتراسیون[1]) را در بیش از ۹۶ درصد از بیماران نشان داد (۸۴). الگوهای رادیوگرافی برای پنومونی تب کیو غیراختصاصی است؛ معمول‌ترین ناهنجاری قوام قطعه قطعه یا لوبی است که ممکن است یک طرفه یا دو طرفه بوده و لوب بالایی یا پایینی را درگیر کرده باشد یا دارای کدورت مختلف یا تکی باشد. اینفیلتراسیون‌های لکه‌ای[2] یک ویژگی غیرمعمول در پنومونی تب کیو است (۵۸، ۸۵، ۸۶). سندرم دیسترس تنفسی حاد[3] یک تظاهر نادر از تب کیو است (۸۷،۸۸). تفریق پنومونی ناشی

[1] Infiltrates
[2] Patchy Infiltrations
[3] Acute Respiratory Distress Syndrome

از تب کیو از دیگر علل پنومونی اکتسابی از جامعه تنها براساس یافته‌های رادیوگرافی غیرممکن است.

یافته‌های آزمایشگاهی

اگرچه حدود ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به تب کیو حاد دارای یک افزایش در شمارش لکوسیت‌ها هستند، اما اکثر بیماران دارای شمارش طبیعی سلول‌های سفید خون هستند. ترومبوسیتوپنی ملایم در اوایل بیماری که در حدود یک سوم بیماران رخ می‌دهد ممکن است بعداً به ترومبوسیتوز منتهی شود. در بیماران با فرم حاد بیماری، افزایش سرعت رسوب اریتروسیت، هیپوناترمی، هماچوری، افزایش کراتین کیناز و افزایش سطوح پروتئین فعال C گزارش شده است. معمول‌ترین حالت غیرطبیعی آزمایشگاهی، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی است که در بیش از ۸۵ درصد موارد مشاهده شده است (۸۹). هایپر بیلی روبینمی در یک چهارم بیماران رخ می‌دهد (۹۳-۹۰). بزرگ شدن کبد یا بزرگ شدن طحال (غیرمرتبط به ترومبوسیتوپنی) نیز ممکن است وجود داشته باشد؛ اگر چه وقوع زردی نادر است (۹۰). تب کیو می‌تواند موجب فعال شدن قابل توجه سیستم ایمنی شود که ممکن است موجب واکنش متقاطع با تست‌های آزمایشگاهی برای خودایمنی یا تشخیص عفونت شامل آزمایش‌های آنتی بادی علیه سیتوپلاسم نوتروفیل[۱]، ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، بروسلوز یا رآژین سریع پلاسما[۲] شود (۹۴).

---

[2] Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies
[2] Rapid Plasma Reagin

جدول ۲- آنتی‌بیوتیک‌ها و دوزهای* پیشنهادی برای درمان تب کیو حاد و مزمن

اندیکاسیون	بزرگسالان	کودکان¶	زنان باردار
تب کیو حاد**	۱۰۰ میلی‌گرم داکسی سایکلین*** دو بار در روز به مدت ۱۴ روز.	بالای ۸ سال: ۲/۲ میلی گرم/ کیلوگرم داکسی سایکلین دو بار در روز به مدت ۱۴ روز (حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم در هر دوز). زیر ۸ سال با معیارهای ریسک زیاد****: ۲/۲ میلی‌گرم/ کیلوگرم داکسی سایکلین دو بار در روز به مدت ۱۴ روز (حداکثر ۱۰۰ میلی گرم در هر دوز). زیر ۸ سال با بیماری ملایم یا بدون عارضه: ۲/۲ میلی گرم/ کیلوگرم داکسی سایکلین دو بار در روز به مدت ۵ روز (حداکثر ۱۰۰ میلی گرم در هر دوز). اگر بیمار با گذشت ۵ روز پس از درمان، هنوز تب‌دار بود: ۲۰-۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متوپریم /سولفامتوکسازول دو بار در روز به مدت ۱۴ روز (حداکثر: ۸۰۰ میلی گرم در هر دوز).	تری متوپریم/ سولفامتوکسازول: ۱۶۰ میلی‌گرم/ ۸۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در تمام طول بارداری†.
تب کیو مزمن اندوکاردیت یا عفونت عروقی	۱۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین دو بار در روز†† به همراه ۲۰۰ میلی گرم هیدروکسی کلروکین سه بار در روز¶¶ برای بیش از ۱۸ ماه.	معرفی به مشاور¶¶¶	معرفی به مشاور†††

بیماری غیر قلبی ††††	۱۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین دو بار در روز به همراه ۲۰۰ میلی گرم هیدروکسی کلروکین سه بار در روز.	معرفی به مشاور¶¶¶	معرفی به مشاور†††
پس از زایمان با پروفایل سرولوژیکی برای تب کیو مزمن¶¶¶¶	۱۰۰ میلی‌گرم داکسی سایکلین دو بار در روز به همراه ۲۰۰ میلی‌گرم هیدروکسی کلروکین سه بار در روز برای بیش از ۱۲ ماه.	–	–
سندرم خستگی پس از تب کیو *****	در حال حاضر هیچ توصیه‌ای وجود ندارد.	در حال حاضر هیچ توصیه‌ای وجود ندارد.	در حال حاضر هیچ توصیه‌ای وجود ندارد.

*** همه دوزها به صورت رژیم خوراکی هستند.**

¶ داکسی سایکین داروی انتخابی برای درمان تب کیو در بزرگسالان و در بیماران در هر سنی با بیماری شدید است. نشان داده شده است که دوره های کوتاه مدت درمانی (کمتر از ۵ روز) برای عفونت‌های ریکتزیایی منجر به رنگی شدن قابل توجه دندان‌ها در کودکان نمی‌شود؛ با این حال، اینکه آیا یک دوره درمانی دو هفته‌ای باعث تغییر رنگ دائمی دندان‌های دائمی در کودکان می‌شود، قطعی نیست. پزشکان باید از قضاوت‌های بالینی خود برای تعیین درمان مناسب در کودکان زیر ۸ سال استفاده کنند و ممکن است که درمان با تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول یا یک دوره درمانی کوتاه‌تر (۵ روز) با داکسی سایکلین در کودکان مبتلا به یک بیماری ملایم یا بدون عارضه را در نظر بگیرند.

**** درمان پروفیلاکسی پس از قرار گیری در معرض تب کیو بالقوه توصیه نمی‌شود: درمان برای عفونت‌های بدون علامت و یا پس از بر طرف شدن علایم بالینی توصیه نمی‌شود، اگرچه ممکن است این افراد در معرض خطر بسیار بالا برای تب کیو مزمن در نظر گرفته شوند.**

*** بیماران ممکن است برای جلوگیری از ناراحتی معده، داکسی سایکلین را همراه غذا مصرف کنند اما نباید هیچ گونه فرآورده لبنی را در طی ۲ ساعت قبل و بعد از مصرف دارو، مصرف کنند. داکسی سایکلین نباید همراه با محصولات حاوی آنتی اسیدها یا بیسموت سولفات مصرف شود و بیماران باید بلافاصله پس از مصرف دارو از دراز کشیدن و خوابیدن اجتناب کنند. داکسی سایکلین ممکن است که ایجاد حساسیت به نور کند و می‌تواند اثر قرص‌های ضدبارداری هورمونی را کاهش دهد.

**** کودکان کوچکتر از ۸ سال به عنوان گروه پرخطر در نظر گرفته می‌شوند و در نتیجه باید درمان ۱۴ روزه کامل با داکسی سایکلین را دریافت نمایند. این کودکان شامل کودکانی که در بیمارستان بستری شده یا دارای بیماری شدیدی هستند، کودکانی که از قبل مبتلا به نقص دریچه‌ای هستند، کودکانی که دچار نقص ایمنی هستند و یا کودکانی که تشخیص تب کیو در آنها با تاخیر انجام شده است و این کودکان بیماری را بیش از ۱۴ روز بدون وضوح علایم تجربه کرده اند، می‌باشند.

† اطلاعات محدودی در مورد درمان تب کیو در زنان باردار در دسترس است. مشاوره با یک متخصص بیماری‌های عفونی توصیه می‌شود.

†† سطوح سرمی مورد هدف برای اثر بخشی مطلوب در طی درمان تب کیو مزمن ۵ میکروگرم/میلی لیتر است.

¶¶ همراه با غذا یا شیر مصرف شود. نباید توسط افرادی که نقص در آنزیم گلوکوز-۶-فسفات دهیدروژناز دارند، استفاده شود. در هنگام استفاده از آن‌ها باید برای آسیب شبکیه پایش شوند. سطوح سرمی مورد هدف برای اثر بخشی مطلوب ۰/۲± ۱ میلی گرم/ میلی لیتر است. در کودکان بی خطر بودن درمان طولانی مدت هنوز ارزیابی نشده است.

¶¶¶ اطلاعات محدودی در مورد درمان تب کیو در کودکان در دسترس است. مشاوره با یک متخصص بیماری‌های عفونی توصیه می‌شود.

††† ایمن بودن درمان طولانی مدت با داکسی سایکلین یا هیدروکسی کلروکین در زنان باردار و خطر برای جنین مورد ارزیابی قرار نگرفته است. مشاوره با یک متخصص بیماری‌های عفونی و متخصص زنان توصیه می‌شود.

†††† گزارشات محدودی در مورد درمان تب کیو مزمن غیرمرتبط با اندوکاردیت یا عفونت عروقی موجود است (بطور مثال عفونت‌های استخوانی-مفصلی و یا هپاتیت مزمن) و طول درمان بستگی به پاسخ سرولوژیک ندارد. مشاوره با یک متخصص بیماری‌های عفونی توصیه می‌شود.

¶¶¶¶ فقط زنانی باید پس از زایمان درمان شوند که تیترهای سرولوژیک آنها پس از ۱۲ ماه از زایمان افزایش یافته باقی مانده باشد (تیتر IgG فاز یک بیشتر از ۱:۱۰۲۴). زنان درمان شده در طی بارداری برای تب کیو حاد باید مشابه سایر افرادی که در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری به سمت تب کیو مزمن هستند مورد پایش قرار گیرند (به عنوان مثال پایش سرولوژیک در ماه‌های ۳، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ پس از زایمان).

***** گزارشات مطالعات درمانی در این افراد نادر می‌باشد. اگرچه موفقیت‌های محدودی در درمان طولانی مدت یا متناوب با آنتی بیوتیک‌های دسته تتراسایکلین اتفاق افتاده است اما شواهد برای مدیریت بیماران ضعیف است.

خلاصه‌ای از تب کیو حاد

- تب طولانی (بیشتر از ۱۰ روز) به همراه شمارش طبیعی لکوسیت‌ها، ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی دلالت بر عفونت تب کیو حاد دارد.
- کودکان مبتلا به تب کیو عموماً بیماری حاد ملایم‌تری را نسبت به بالغین دارند.
- کودکان بیشتر از بزرگسالان احتمال داشتن بثورات جلدی را دارند. این بثورات در بیش از ۵۰ درصد کودکان مبتلا به تب کیو حاد گزارش شده است.
- زنان مبتلا به تب کیو در طی بارداری با افزایش خطر سقط جنین یا زایمان زودرس مواجه‌اند.
- زنان در سن باروری که در آنها تب کیو تشخیص داده می شود می‌توانند از غربالگری بارداری و مشاوره برای هدایت تصمیمات مدیریت خدمات بهداشتی بهره مند شوند.

تب کیو مزمن

بالغین

تب کیو مزمن نادر است بطوری که در کمتر از ۵ درصد افراد مبتلا به عفونت حاد رخ می‌دهد و ممکن است در طی چندین ماه، سال یا حتی دهه‌ها بعد از شروع عفونت حاد رخ دهد (۶). بیماری مزمن می‌تواند بعد از عفونت با علایم یا بدون علامت رخ دهد. نشانه‌ها و علایم بالقوه در فرم مزمن بیماری شامل اندوکاردیت، هپاتیت مزمن، استئومیلیت، استئوآرتریت و عفونت‌های ریوی مزمن می‌باشد (۶). اگرچه بیماران مصونیت و ایمنی مادام العمر نسبت به عفونت مجدد را دارند، اما عود مجدد بیماری ممکن است رخ دهد (۹۵).

بیمارانی که خطر بالایی برای عفونت تب کیو مزمن دارند بیمارانی هستند که مبتلا به بیماری دریچه قلبی، گرافت عروقی یا آنوریسم شریانی هستند. همچنین در افراد

دارای نقص ایمنی و زنان باردار بیماری می‌تواند از فرم مزمن به فرم حاد پیشرفت کند (۶،۹۶).

از آنجا که تب کیو در سال ۱۹۹۹ به عنوان بیماری قابل گزارش در ایالات متحده دسته‌بندی شده است، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۴۹ گزارش از تب کیو مزمن دریافت کرده است که ۲۴ مورد آن به صورت اندوکاردیت تظاهر داشته است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، اطلاعات منتشر نشده، ۲۰۱۲). اندوکاردیت عمده‌ترین فرم تب کیو مزمن است که ۷۸-۶۰ درصد از کل موارد تب کیو مزمن را در سرتاسر دنیا شامل می‌شود. اندوکاردیت تب کیو یک وضعیت شدید است که اگر درمان نشود به دلیل نارسایی قلبی همیشه کشنده است و میزان مرگ و میر ۱۰ ساله در بیماران درمان شده ۱۹ درصد است (۹۷،۹۸). دومین فرم معمول تب کیو مزمن عفونت آنوریسم یا پروتز عروقی است. فرم سوم معمول، عفونت تب کیو مزمن پس از بارداری می‌باشد (۹۸). با این حال در طی طغیان تب کیو در هلند، عفونت‌های عروقی رایج‌ترین فرم گزارش شده تب کیو مزمن بودند (۱۵).

باید یک ارزیابی بالینی برای تعیین اینکه آیا بیماران مبتلا به تب کیو حاد در خطر بالای ابتلا به فرم مزمن هستند انجام گیرد. تقریباً در ۴۰ درصد از افراد مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی شناخته شده با تشخیص تب کیو حاد، اندوکاردیت عفونی پیشرفت می‌کند (۹۹). بیماران مبتلا به اندوکاردیت غالباً مردان با سن بیشتر از ۴۰ سال هستند. مشابه علل دیگر اندوکاردیت عفونی، بیماران دارای دریچه‌های مصنوعی (پروتزی) دارای بالاترین خطر برای ابتلا به اندوکاردیت ناشی از تب کیو هستند و به دنبال آن‌ها بیماران دارای دریچه دو لتی آئورت[1] یا پرولاپس دریچه میترال و نارسایی ملایم دریچه میترال قرار دارند (۹۹،۱۰۰).

نشانه‌ها و علایم بالینی اولیه در بیماران مبتلا به تب کیو مزمن اغلب غیراختصاصی و بسیار متغیر هستند. علایم ممکن است شامل خستگی، تب، درد در محوطه شکمی یا

[1] Aortic Bicuspid Valves

قفسه سینه، از دست دادن وزن، تعریق شبانه یا بزرگ شدن طحال و کبد باشد (۱۰۱). آمبولی عروقی، آمبولی ریوی یا ترومبوز وریدهای عمقی نیز ممکن است رخ بدهد (۹۷،۱۰۲). وژیتاسیون‌های دریچه‌ای معمولاً کوچک هستند و با اکوکاردیوگرام، تنها در حدود ۱۲ درصد موارد شناسایی می‌شوند. متخصصین قلب بررسی‌کننده اکوکاردیوگرام باید از ظن به تشخیص تب کیو مزمن آگاه باشند چون این ضایعات اغلب کوچک و ظریف هستند و ممکن است دیده نشوند و از تشخیص فرار کنند (۹۷). اکوکاردیوگرام از طریق مری (ترانس-ازوفگوئال اکوکاردیوگرام[1]) از اکوکاردیوگرام از طریق قفسه سینه[2] در شناسایی نواقص دریچه‌ای حساس‌تر است و باید در بیماران مشکوک به اندوکاردیت که اکوکاردیوگرام از طریق قفسه سینه آنها منفی یا غیرقطعی است اکوکاردیوگرام از طریق مری انجام گیرد (۱۰۳). با این حال، یک اکوکاردیوگرام منفی، که چه از نوع اکوکاردیوگرام از طریق مری باشد یا از نوع اکوکاردیوگرام از طریق قفسه سینه، تشخیص اندوکاردیت تب کیو مزمن را رد نمی‌کند.

در یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از تب کیو، شایع‌ترین ناهنجاری که در بیماران با اندوکاردیت تب کیو مزمن توسط اکوکاردیوگرافی شناسایی شد نارسایی دریچه قلبی تازه کشف شده یا وخیم تر شده بود (۹۷). یافته‌های دیگر اکوکاردیوگرافی شامل وژتاسیون، ضخیم تر شدگی دریچه، کلسیفیکاسیون، آبسه قلبی، تنگی مجاری، نشت یا پارگی پروتز[3] و تجمع مایع در پریکارد می‌باشد. دریچه های میترال و آئورت اغلب تحت تاثیر قرار می‌گیرند. بیماران غالباً تشخیص قبلی تب کیو حاد را ندارند. زمان متوسط شروع اندوکاردیت در بین افرادی در آنها تب حاد کیو تشخیص داده شده ۲/۵ ماه (نوسان: ۱ تا ۶۶ ماه) بعد از بیماری حاد است (۹۷).

---

[1] Transesophageal Echocardiogram
[2] Transthoracic Echocardiogram
[3] Prosthetic Leakage or Avulsion

افراد مبتلا به آنوریسم شریانی یا گرافت عروقی نیز در معرض خطر ابتلا به تب کیو مزمن هستند و عفونت عروقی *کوکسیلا بورنتی* میزان بالای مرگ و میر را حتی در افراد درمان شده دارد (۹۶،۱۰۴). این بیماران درمان شده میزان مرگ و میر ۲۵ درصدی را تا ۳ سال دارند که میزان آن بیشتر از بیماران مبتلا به اندوکاردیت تب کیو است که میزان تقریبی مرگ و میر ۷ درصد را در طی ۳ سال دارند (۹۷،۱۰۴). اکثر عفونت‌های عروقی *کوکسیلا بورنتی* که در متون گزارش شده است، عفونت‌های آئورتی هستند که ترکیب پیچیده‌ای از آنوریسم آنورتیک یا پروتز داخل عروقی از قبل جاگذاری شده است (۱۰۴). آنوریسم عفونی شده اغلب در طی جراحی به دلیل پارگی دیواره آئورت تشخیص داده می شود و مرگ معمولاً به دلیل پارگی عروق رخ می‌دهد. پیشرفت عفونت در گرافت‌ها در مقایسه با آنوریسم‌ها بسیار کندتر است. ممکن است که بیماران دارای التهاب آئورت[1] کشت منفی باشند (۱۰۵). درگیری‌های دژنراسیون دیسک[2] و مهره‌ای ممکن است رخ دهد و باید سریعاً آزمایش برای تب کیو در بیماران با نواقص آئورتی انجام گیرد (۱۰۴).

تکنیک‌های تصویر برداری که ممکن است در تشخیص عفونت‌های عروقی مفید باشند شامل سی تی اسکن، تصویر برداری با رزونانس مغناطیسی[3] (MRI) و سونوگرافی دوبلکس[4] هستند. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی فلورودئوکسی گلوکز[5] همراه با سی تی اسکن دارای حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص عفونت‌های عروقی درجه پایین است و می‌تواند سایر کانون‌های بالقوه عفونی را که با استفاده از روش‌های تصویربرداری دیگر قابل مشاهده نیستند نشان دهد (۱۰۱،۱۰۵).

---

[1] Aortitis
[2] Spondylodiscitis
[3] Magnetic Resonance Imaging
[4] Duplex Ultrasound
[5] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

زنان باردار

زنان مبتلا به تب کیو در طی دوران بارداری احتمالاً به دلیل یک نقص در افزایش پاسخ ایمنی مناسب به عفونت حاد یا توانایی *کوکسیلا بورنتی* به استفاده از تروفوبلاست جفتی به عنوان یک جایگاه ویژه همانندسازی، در معرض خطر زیاد پیشرفت به تب کیو مزمن هستند (۱۰۶،۱۰۷). هر چه ابتلا به تب کیو به روزهای اول بارداری نزدیکتر باشد خطر پیشرفت فرم مزمن بالاتر است (۷۵). درمان در طی دوران بارداری پس از تشخیص شروع عفونت حاد جدید برای کاهش خطر عوارض جانبی بارداری و همچنین خطر پیشرفت تب کیو مزمن در آینده توصیه می‌شود (۷۵). عفونت مزمن ممکن است با افزایش تیتر IgG فاز ۱ *کوکسیلا بورنتی* که پس از بارداری کاهش نمی‌یابد مشهود باشد و می‌تواند منجر به عوارض جانبی نامطلوب در طی بارداری‌های بعدی شود (۸۱).

کودکان

تب کیو مزمن به ندرت در کودکان گزارش شده است. تب کیو مزمن در کودکان معمولاً به صورت استئومیلیت‌های چندکانونی مزمن یا راجعه، اندوکاردیت کشت خون منفی یا هپاتیت مزمن ظهور می یابد (۱۰۸). کودکان دچار استئومیلیت ناشی از تب کیو اغلب پیش از تشخیص، یک دوره زمانی طولانی با دوره‌های عودکننده که استخوان‌های متعددی را درگیر می‌کند، تجربه می‌کنند (۷۱،۱۰۹). همانند بزرگسالان، کودکان دارای نقص ایمنی یا بیماری‌های زمینه‌ای دریچه قلبی ممکن است در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به تب کیو مزمن باشند.

خلاصه‌ای از تب کیو مزمن

- افرادی که در خطر بالای ابتلا به تب کیو مزمن هستند شامل افراد مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی، آنوریسم شریانی و گرافت عروقی هستند.

- عفونت در طی دوران بارداری و نقص سیستم ایمنی (مثلاً ناشی از شیمی درمانی) دو شرطی هستند که به پیشرفت بیماری به سمت تب کیو مزمن مرتبط می‌باشند.
- اندوکاردیت‌ها و عفونت‌های آنوریسم یا پروتز عروقی شایع‌ترین فرم‌های تب کیو مزمن هستند و بطور کلی در صورت عدم درمان منجر به مرگ می‌شوند.
- تب کیو مزمن به ندرت در کودکان گزارش شده است.
- در مقایسه با بزرگسالان، استئومیلیت یکی از شایع‌ترین یافته‌ها در کودکان مبتلا به تب کیو مزمن است.

سندرم خستگی پس از تب کیو

سندرم خستگی پس از تب کیو[1] در بیش از ۲۰ درصد بیماران مبتلا به تب کیو حاد گزارش شده است و شایع‌ترین پیامد مزمن بعد از عفونت حاد است (۱۲۲-۱۱۰). با این حال، اطلاعات مربوط به سندرم خستگی پس از تب کیو محدود است و میزان وقوع آن در ایالات متحده آمریکا نامعلوم است.

این سندرم از سایر پیامدهای ناشی از عفونت حاد مانند تب کیو مزمن که به صورت اندوکاردیت و استئومیلیت بروز می‌کند متمایز است. اکثر بیماران مبتلا به سندرم خستگی پس از تب کیو پیش از ابتلا به این سندرم، افرادی سالم بدون هیچ مشکل زمینه‌ای پزشکی یا روانی هستند که در آنها خستگی ناتوان‌کننده بعد از عفونت حاد علامت‌دار پیشرفت می‌کند. سایر علایم همراه با آن ممکن است شامل حالت تهوع، سردرد، تعریق شبانه، درد عضلانی، انقباضات متناوب عضلانی[2]، بزرگی عقده‌های لنفاوی، درد مفاصل، اختلال در خواب، عدم تحمل الکل، ترس از نور، کج خلقی

[1] Post-Q fever Fatigue Syndrome
[2] Intermittent Muscle Fasciculations

(تحریک‌پذیری) غیرمعمول و نامتناسب، افسردگی، کاهش تمرکز و اختلال در حافظه کوتاه‌مدت باشد. هیچ درگیری ظاهری در ارگان‌های بدن وجود ندارد (۱۱۱).

اگرچه یکی یا همه این علایم ممکن است در یک بیمار مبتلا به عفونت حاد و تا یک سال بهبودی کامل رخ دهد، اما سندرم خستگی پس از تب کیو به وسیله خستگی و سایر علایم مورد انتظار تب کیو که حداقل بیش از یک سال و در بسیاری از بیماران سال‌ها یا تمام عمر طول می‌کشد، مشخص می‌شود. هنوز در مورد پاتوژنز سندرم خستگی پس از تب کیو هیچ اجماع نظری نشده است، اگرچه پیشنهاد شده است که زمینه ژنتیکی و شدت بیماری حاد در پیشرفت آن نقش بازی می‌کند (۱۱۷،۱۲۳).

تشخیص سندرم خستگی پس از تب کیو متکی بر تدوام علایم خاص بیشتر از یک سال پس از عفونت تب کیو حاد علامت دار، افزایش تیتر آنتی بادی‌های علیه آنتی ژن *کوکسیلا بورنتی* و فقدان شواهد بالینی و آزمایشگاهی دال بر تب کیو مزمن همراه با درگیری ارگان‌ها است. تمام عوامل دیگر با علایم مشابه باید رد شوند و یک جستجوی کامل قبل از اتخاذ تشخیص سندرم خستگی پس از تب کیو برای درگیری ارگان‌ها یا زمینه‌ای از عفونت ضروری است چون درگیری ارگانی با تب کیو به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ می‌دهد. استراتژی‌های مدیریتی برای سندرم خستگی پس از تب کیو ممکن است انعکاس‌دهنده آنهایی باشد که برای سندرم خستگی مزمن استفاده می‌شود؛ مانند درمان ورزشی طبقه‌بندی شده و درمان رفتار شناختی. گزارشات تایید نشده‌ای از موفقیت‌های محدود با استفاده از درمان‌های آنتی بیوتیکی وجود دارد اما با این حال، هیچ توصیه مبتنی بر شواهد برای درمان سندرم خستگی پس از تب کیو وجود ندارد (۱۲۴،۱۲۵).

تشخیص

تب کیو حاد

به دلیل اینکه اکثر افراد مبتلا به تب کیو حاد علایم اختصاصی ندارند، ارائه‌کنندگان خدمات بهداشتی به طور معمول در مراحل حاد بیماری به تب کیو مشکوک نمی‌شوند. اگرچه تشخیص آزمایشگاهی تب کیو حاد می‌تواند بر پایه نتایج آزمایشگاهی انجام گیرد، اما برای تشخیص قطعی آن نیاز به افزایش چهار برابری تیتر آنتی بادی IgG فاز دو بین نمونه‌های حاد و دوره نقاهت است (جدول ۳). برای تشخیص قطعی در مراحل اولیه تب کیو حاد آزمایش‌های سرولوژیک در ترکیب با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)[1] توصیه می‌شود. نتیجه PCR بر روی نمونه خون کامل یا سرم می‌تواند در مراحل اولیه بعد از شروع علایم بالینی مثبت باشد اما با افزایش تیتر آنتی بادی و بعد از تجویز آنتی بیوتیک منفی می‌شود (جدول ۴).

هنگام تفسیر اطلاعات سرولوژیک و PCR خصوصاً اگر تیترهای حاد و دوره نقاهت در زمان مناسبی به دست نیامده باشد، درمان تجربی باید بر پایه حضور یک سندرم سازگار از نظر بالینی باشد. درمان نباید هیچ‌گاه بر پایه انتظار دریافت نتایج آزمایش تشخیصی باشد یا به دلیل نتایج منفی آزمایش سرولوژیک حاد یا PCR قطع شود. برعکس چون آنتی بادی‌ها ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها پس از عفونت قابل شناسایی باقی می‌ماند، درمان نباید تنها بر پایه افزایش تیتر (مانند کسانی که بر پایه غربالگری‌های معمول یا ارزیابی‌هایی بر مبنای شغلی شناسایی شده‌اند) بدون تظاهرات بالینی بیماری حاد (به عنوان مثال تب، پنومونی، هپاتیت یا سایر علایم حاد) ارائه شود.

---

[1] Polymerase Chain Reaction (PCR)

جدول ۳- تعریف و طبقه‌بندی مورد بیماری برای تب کیو حاد و مزمن

	تب کیو حاد	تب کیو مزمن
شواهد بالینی عفونت	تب به همراه یک یا بیش از یک علامت بالینی لرز شدید، سردرد رتروبولبار شدید، هپاتیت حاد، پنومونی یا افزایش آنزیم‌های کبدی.	اندوکاردیت کشت منفی که جدیداً تشخیص داده شده است (مخصوصاً در بیمارانی که از قبل مبتلا به نواقص دریچه‌ای هستند یا افراد دارای نقص سیستم ایمنی)، عفونت‌های مشکوک آنوریسم عروقی یا پروتز عروقی، هپاتیت مزمن، استئومیلیت، عفونت استخوانی-مفصلی و پنومونی در غیاب سایر علل شناخته شده.
معیار های آزمایشگاهی*†	تایید آزمایشگاهی (داشتن یک یا بیشتر از یک مورد زیر): ✓ تغییر چهار برابری در تیتر آنتی بادی IgG *کوکسیلا بورنتی* علیه آنتی ژن فاز دو بوسیله آزمایش ایمنو فلورسانس غیرمستقیم میان سرم‌های زوج. ✓ شناسایی DNA *کوکسیلا بورنتی* در نمونه بالینی توسط PCR. ✓ شناسایی *کوکسیلا بورنتی* در نمونه بالینی توسط ایمنوهیستوشیمی. ✓ جداسازی *کوکسیلا بورنتی* در نمونه بالینی توسط کشت. محتمل آزمایشگاهی (داشتن یک یا بیشتر از یک مورد زیر): ✓ یک تیتر منفرد IgG بیش از ۱:۱۲۸ برای آنتی ژن فاز دو *کوکسیلا بورنتی* به وسیله روش ایمنو فلورسانس غیرمستقیم (تیتر فاز اول ممکن است بالا رفته باشد) ✓ افزایش آنتی بادی‌های IgG یا IgM فاز دو *کوکسیلا بورنتی* به	تایید آزمایشگاهی (داشتن یک یا بیشتر از یک مورد زیر): ✓ تیتر آنتی بادی IgG بیش از ۱:۸۰۰ ¶ برای آنتی ژن فاز یک *کوکسیلا بورنتی* به وسیله روش ایمنو فلوروسنس غیرمستقیم. ✓ شناسایی DNA کوکسیلا بورنتی در نمونه بالینی بوسیله PCR. ✓ شناسایی *کوکسیلا بورنتی* در نمونه بالینی توسط ایمینوهیستوشیمی. ✓ جداسازی *کوکسیلا بورنتی* در نمونه بالینی توسط کشت. محتمل آزمایشگاهی: ✓ تیتر آنتی بادی IgG بیشتر از ۱:۱۲۸ و کمتر از ۱:۸۰۰ برای آنتی ژن فاز یک کوکسیلا بورنتی با استفاده از روش ایمنوفلوروسانس غیرمستقیم.

	وسیله روش‌های الایزا، dot_ELISA، یا لاتکس آگلوتیناسیون.	
دسته بندی مورد بیماری	تب کیو حاد تایید شده: ✓ تایید آزمایشگاهی همراه با شواهد بالینی یا یک لینک اپیدمیولوژیک همراه با یک مورد تایید شده آزمایشگاهی.	تب کیو مزمن تایید شده: ✓ شواهد بالینی عفونت همراه با تایید آزمایشگاهی.
	تب کیو حاد محتمل: ✓ شواهد بالینی عفونت همراه با نتایج آزمایشگاهی محتمل.	تب کیو مزمن محتمل: ✓ شواهد بالینی عفونت همراه با نتایج آزمایشگاهی محتمل.

***مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ترجیح می‌دهد که به طور همزمان آزمایش بر روی یک جفت نمونه صورت گیرد. آزمایش IgM حمایت‌کننده قوی تشخیص سرولوژیک نیست، چون این پاسخ سرولوژیک ممکن است مداوم (به عنوان یک نشانه غیرقابل اعتماد از عفونت اخیر) یا غیراختصاصی (در نتیجه مثبت کاذب) باشد. آزمایش‌های الایزا غیرکمی هستند و نمی‌توان برای تعیین تغییر تیتر آنتی بادی استفاده کرد، بنابراین آنها فقط برای دسته‌بندی موارد محتمل استفاده می‌شوند. آزمایشگاه‌های انجام‌دهنده الایزا یک تیتر برش مناسب را برای الایزا تعیین می‌کنند. نتایج آزمایشات سرولوژیک باید با احتیاط تفسیر شوند، چون ممکن است آنتی بادی‌های اولیه به عنوان یک نتیجه از مواجهه قبلی با تب کیو وجود داشته باشند؛ به ویژه در بیمارانی که سابقه روستانشینی یا کشاورزی و دامداری دارند.**

† بیماران مشکوک به تب کیو مزمن باید برای تیترهای هر دو آنتی ژن فاز یک و دو مورد بررسی قرار گیرند. نتایج آزمایشات سرولوژیک باید با احتیاط تفسیر شوند، چون ممکن است آنتی بادی‌های اولیه به عنوان یک نتیجه از مواجهه قبلی با تب کیو وجود داشته باشند به ویژه در بیمارنی که سابقه روستانشینی یا کشاورزی و دامداری دارند.

¶ آزمایشگاه‌های ایالات متحده آمریکا از یک سری رقت دو برابری استفاده می‌کنند که تیتر معادل ۱:۸۰۰ را در برنمی‌گیرد، بر این اساس در این کتاب، این آزمایشگاه‌ها از یک تیتر ۱:۱۰۲۸ به عنوان جایگزین آن استفاده می‌کنند.

جدول ۴- انواع آزمایشات تشخیصی تب کیو بر اساس فاز عفونت، نوع نمونه و فاصله زمانی پس از شروع علایم بالینی.

فاز عفونت و نوع نمونه		فاصله زمانی پس از شروع علایم بالینی	روش آزمایش
حاد	خون کامل	تا ۱۴ روز (و قبل از شروع درمان آنتی بیوتیکی)	PCR
	سرم	تا ۲۱ روز برای روش ایمنوفلورسانس غیرمستقیم و تا ۱۴ روز برای PCR (و قبل از شروع درمان آنتی بیوتیکی)	روش ایمنو فلورسانس غیرمستقیم برای فاز یک و دو IgG و IgM و روش PCR
نقاهت	سرم	۳ تا ۶ هفته پس از نمونه فاز حاد	روش ایمنو فلورسانس غیرمستقیم برای فاز یک و دو IgG و IgM و روش
مزمن	خون کامل	۶ هفته پس از بیماری حاد	PCR
	سرم	۶ هفته پس از بیماری حاد	روش ایمنو فلورسانس غیرمستقیم برای فاز یک و دو IgG و IgM و روش PCR
	دریچه قلبی و سایر بافت ها	۶ هفته تا سال‌ها	PCR، کشت، ایمینو هیستوشیمی

آزمایش های سرولوژیکی

برای آزمایش‌های سرلوژیکی، روش ایمنوفلورسانس غیرمستقیم[1] (IFA) به صورت تجاری در دسترس است و متداول‌ترین روش مورد استفاده برای تشخیص سرولوژیکی تب کیو در ایالات متحده آمریکا می‌باشد. روش‌های دیگری که برای تشخیص

[2] Indirect Immunofluorescence Assay

سرولوژیکی تب کیو تعریف شده است شامل تثبیت کمپلمان[1]، رادیوایمنواسی[2]، الایزا[3] و وسترن ایمنوبلات[4] می‌باشد، اگر چه کیت‌های سنجش برای این آزمایش‌ها در حال حاضر در ایالات متحده آمریکا به راحتی در دسترس نمی‌باشند.

تفسیر نتایج سرولوژیکی برای تب کیو احتمالی باید شامل واکنش‌پذیری افتراقی[5] با آنتی ژن‌های کوکسیلا باشد. برای *کوکسیلا بورنتی* دو فاز آنتی ژنی یعنی فاز ۱ و فاز ۲ وجود دارد. فاز ۱ فرم بدخیم (ویرولانت)[6] و بسیار عفونی است که در طی پاساژهای آزمایشگاهی پشت سر هم و سریالی در تخم مرغ‌های جنین‌دار یا با کشت‌های سلولی به فاز ۲ که یک فرم غیربیماری زا است، تبدیل می‌شود. در عفونت حاد ابتدا پاسخ آنتی بادی به فاز ۲ *کوکسیلا بورنتی* ظاهر می‌شود و مقدار آن بیشتر از پاسخ آنتی بادی به فاز ۱ است (۶).

معمول‌ترین ابزار مورد استفاده برای تایید تشخیص تب کیو حاد مشاهده افزایش ۴ برابری IgG فاز ۲ به وسیله آزمون IFA بین نمونه‌های فاز حاد و دوره نقاهت در فاصله ۶-۳ هفته است. به طور ایده آل اولین نمونه سرمی باید در طی هفته اول بیماری گرفته شود. اگرچه این نمونه می‌تواند سریعاً آزمایش شود، اما نتایج آن اغلب منفی هستند یا تا تولید آنتی بادی قابل شناسایی، به حدی کم هستند که قابل شناسایی نیستند. بنابراین نمونه‌های سرمی فاز حاد برای هدایت تصمیمات درمانی فوری مفید نیستند. مقادیر متفاوتی توسط آزمایشگاه‌های خصوصی برای گروه‌بندی بیماران به عنوان سرم منفی یا سرم مثبت استفاده می‌شود.

نمونه سرمی فاز حاد باید تا زمانی که نمونه سرمی دوره نقاهت اخذ شود به روش مناسبی نگهداری شود (در ۴ درجه سانتی‌گراد در یخچال یا به صورت فریز در دمای

---

[1] Complement Fixation
[2] Radioimmunoassay
[3] Enzyme Linked Immunosorbent Assay
[4] Western Immunoblotting
[5] Differential reactivity
[6] Virulent

کمتر از منفی ۲۰ درجه سانتی گراد). برای از بین بردن تنوع درون روشی[1]، هر دو نمونه را می‌توان با هم برای آزمایش IFA به آزمایشگاه فرستاد تا یک روش سنجش مشابه به صورت همزمان بر روی نمونه‌ها انجام گیرد. اگر نمونه‌ها را نتوان به صورت همزمان کرد، تفاوت‌های درون آزمایشی و بین آزمایشگاهی می‌تواند منجر به تعبیرات غلط از درک تغییرات در تیتر سرمی شود. تیترهای پایانی نیز ممکن است با استفاده از آماده‌سازی‌های متفاوت آنتی ژن و پروتوکل‌های آزمایشگاهی متفاوت تحت تاثیر قرار گیرند (۱۲۶). چون نتایج آزمایشگاهی می‌تواند در آزمایشگاه‌های مختلف به طور قابل توجهی متفاوت باشد، در صورت امکان استفاده از خدمات آزمایشگاهی یکسان می‌تواند دقیق‌ترین نتایج را ارائه دهد (۱۲۶).

به طور معمول مقادیر بالارونده آنتی بادی ۷ تا ۱۵ روز پس از ظهور علایم رخ می‌دهد و مقادیر سرمی در ۹۰ درصد از بیماران در هفته سوم بیماری بالا می‌رود. آنتی بادی‌های ایمونوگلوبولین M (IgM) علیه آنتی ژن فاز ۲ در هفته دوم بیماری حاد افزایش می‌یابد که تقریباً به طور همزمان با آن افزایش IgG فاز ۲ رخ می‌دهد. در مواقعی که درمان با موفقیت همراه بوده یا بهبود خود به خودی بیماری رخ می‌دهد، تیترهای IgG و IgM علیه آنتی ژن فاز ۱ ممکن است در نمونه‌های بعدی همچنان افزایش یابند اما معمولاً از تیتر فاز ۲ تجاوز نمی‌کنند.

صرف‌نظر از اینکه آیا عفونت علامت‌دار یا بدون علامت است، آنتی بادی‌ها ممکن است پس از عفونت تا چندین ماه، چندین سال و یا برای تمام طول عمر قابل شناسایی باشند (۱۲۷). در یک تحقیق سرولوژیکی در افراد سالم که نماینده کل کشور بودند، ۳/۱ درصد از جمیعت عمومی بالغ در ایالات متحده آمریکا دارای آنتی‌بادی‌های قابل شناسایی علیه *کوکسیلا بورنتی* بودند (۵). بنابراین یک نمونه سرمی تکی و منفرد مورد استفاده برای تشخیص تب کیو حاد از یک جفت نمونه سرمی حاد و نمونه دوره نقاهت که در طی ۶-۳ هفته به طور جداگانه جمع‌آوری شده کمتر مفید است. با وجود این

[1] Interassay Variation

محدودیت‌ها، یک نمونه سرمی منفرد شایع‌ترین معیار تشخیص بکار برده شده در بین موارد گزارش شده به مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) است که به احتمال زیاد به خاطر این موضوع است که شک بالینی به تب کیو برای بیمارانی که در ابتدا به دنبال درمان علایم هستند غیرمعمول است. در غیاب نتایج مثبت PCR و توانایی به دست آوردن یک نمونه سرمی حاد، یک نمونه سرمی مثبت دوره نقاهت (IgG فاز ۲ $\geq$ ۱:۱۲۸) در یک بیمار که بیش از یک هفته بیمار بوده است، نشان‌دهنده یک عفونت حاد احتمالی است.

نتایج IgM اطلاعات کمکی در ارتباط با تیترهای IgG ارائه می‌دهد؛ با این حال به دلیل ماندگاری (در برخی موارد بیش از یک سال)، آزمایش IgM ارزش تشخیصی محدودی را به عنوان یک آزمایش مستقل فراهم می‌کند. آنتی بادی‌های IgM نسبت به IgG ویژگی بسیار پایین‌تری دارند و ممکن است واکنش متقاطع بیشتری داشته باشند. واکنش متقاطع میان گونه‌های *کوکسیلا*، *لژیونلا*[1] و *بارتونلا*[2] گزارش شده است (۱۲۸، ۱۲۹). با این حال آنتی بادی‌هایی که واکنش متقاطع می‌دهند معمولاً تیترهای پایینی دارند و نباید منجر به تشخیص اشتباه شوند.

چون درمان زود هنگام با داکسی سایکلین (در حدود ۳ روز اول پس از بروز علایم) بسیار موثر است، باید درمان یک بیماری که مشکوک به داشتن تب کیو است بر پایه یافته‌های بالینی انجام گیرد و درمان نباید تا رسیدن تایید آزمایشگاهی به تاخیر بیافتد (۱۶). هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد تجویز زود هنگام داکسی سایکلین باعث کندی در پاسخ آنتی بادی‌ها می‌شود یا از مقادیر بالارونده سرمی جلوگیری می‌کند (۱۳۰، ۱۳۱).

---

[1] Legionella
[2] Bartonella

شناسایی اسیدنوکلئیک

تکنیک‌های PCR سریع، حساس و کمّی برای آزمایش تب کیو توسعه یافته است. هدف‌های چندگانه ژنی[1] استفاده شده است و پزشکان باید آگاه باشند که این آزمایش‌ها می‌توانند از نظر حساسیت و ویژگی متفاوت باشند (۱۳۲).

هم خون کامل جمع‌آوری شده در لوله‌های حاوی ضد انعقاد و هم سرم را می‌توان برای آزمایش PCR استفاده کرد. خون کامل ممکن است دارای غلظت بالاتری از DNA *کوکسیلا بورنتی* نسبت به سرم باشد اما به احتمال زیاد دارای مهارکننده‌های PCR بیشتری نیز باشد. برای اینکه نتایج آزمایش PCR مفید باشد، نمونه‌های بالینی باید در فاز حاد عفونت (مطلوب‌ترین حالت در طی ۲ هفته اول شروع علایم) یا حتی قبل یا کمی بعد از تجویز آنتی بیوتیک (بین ۲۴ تا ۴۸ ساعت) اخذ شوند. وقتی نمونه‌ها در زمان مناسب گرفته شوند (یعنی در طی فاز حاد و قبل یا کمی بعد از تجویز آنتی بیوتیک)، نتایج PCR قبل از پیشرفت پاسخ آنتی بادی تقریباً در تمام بیماران مبتلا به تب کیو حاد اولیه مثبت هستند (۱۳۳).

تب کیو مزمن

معیارهای دوک، که یک مجموعه‌ای از معیارهای تشخیصی معتبر برای اندوکاردیت عفونی است، در سال ۲۰۰۰ بازبینی شد و نتایج پارامترهای سرولوژیکی تب کیو در آن اصلاح گردید (۱۳۴). در این بازبینی یک تیتر آنتی بادی IgG فاز ۱ بیشتر از ۱:۸۰۰ و یا یک کشت خون مثبت منفرد برای *کوکسیلا بورنتی* به عنوان یک معیار اصلی برای اندوکاردیت عفونی تعریف شد. همچنین استفاده از اکوکاردیوگرافی ترانس ازوفاژیال به عنوان معیار تشخیصی اولیه انتخابی در بیمارانی که در گروه اندوکاردیت عفونی احتمالی دسته بندی شده‌اند، کسانی که مشکوک به اندوکاردیت عفونی پیچیده هستند و افرادی که مشکوک به اندوکاردیت عفونی دریچه پروتزی‌اند، به وسیله سرویس

[1] Multiple gene target

اندوکاردیت دوک مورد حمایت قرار گرفته است (ضمیمه ب). یک بیمار با تیتر آنتی‌بادی IgG فاز ۱ بیشتر از ۱:۸۰۰ یا یک کشت خون مثبت *کوکسیلا بورنتی* و یکی از معیارهای فرعی زیر را می‌توان به عنوان داشتن اندوکاردیت عفونی احتمالی طبقه‌بندی کرد که در نتیجه استفاده اولیه از اکوکاردیوگرافی ترانس ازوفاژیال را تضمین می‌کند. معیارهای فرعی عبارتند از: زمینه و استعداد، عامل مستعدکننده بیماری قلبی یا استفاده از مواد مخدر تزریقی، تب، پدیده عروقی[1]، پدیده ایمنولوژیک[2] یا شواهد میکروبیولوژیک.

آزمایش های سرولوژیک

تب کیو مزمن در وهله اول با آزمایش‌های ایمنولوژیک تشخیص داده می‌شود. ایجاد یک زمینه تشخیصی برای تب کیو مزمن (مانند اندوکاردیت، عفونت عروقی، استئومیلیت) به عنوان تایید آزمایشگاهی مورد نیاز است. فازهای آنتی ژنی مجزا که در آن آنتی بادی‌های انسانی افزایش می‌یابند، نقش مهمی را در تشخیص ایفا می‌کنند.

برخلاف عفونت تب کیو حاد، عفونت مزمن با افزایش ادامه دار تیتر IgG فاز یک همراه است (به طور معمول بیشتر از ۱:۱۰۲۴) که ممکن است تیتر آن از IgG فاز ۲ بیشتر باشد. با این حال گزارشاتی از بیماران تب کیو مزمن وجود دارد که تیتر IgG فاز ۲ آنها بسیار بالا و حتی برابر یا بیشتر از تیتر IgG فاز ۱ آنها باقی مانده است (۱۳۵، ۱۳۶). اگر یک مورد بیمار تب کیو حاد به سمت بیماری مزمن پیشرفت کند، تیتر IgG فاز ۱ به سطوح بالاتری از ۱:۱۰۲۴ افزایش خواهد یافت و ممکن است حتی از تیتر فاز ۲ هم تجاوز کند. برای بیمارانی که پیش از این تب کیو حاد در آنها تشخیص داده شده است و دیگر علایمی ندارند ممکن است که تیتر IgG فاز ۱ آنها برای ماه‌ها افزایش

[1] Vascular Phenomena
[2] Immunologic Phenomena

یافته باشد که به دنبال آن کاهش یابد یا ثابت بماند بدون اینکه به سمت بیماری مزمن پیشرفت یابد (۱۳۵، ۱۳۷).

شناسایی اسید نوکلئیک

در بیماران مشکوک به تب کیو مزمن باید PCR بر روی خون کامل یا سرم انجام شود چون آنها می‌توانند یک باکتریمی راجعه مشابه عفونت حاد اولیه را تجربه کنند. میزان PCR مثبت گزارش شده در خون یا سرم بیماران مبتلا به اندوکاردیت تب کیو بین ۳۳ تا ۶۴ درصد متغیر است (۹۷،۱۳۴،۱۳۵). آزمایش PCR می‌تواند بر روی بافت دریچه‌ای قلبی که از محل عفونت فعال برداشته شده، انجام شود حتی اگر فریز شده یا پارافینه باشد. دریچه قلبی عفونی تازه یا فیکس شده با فرمالین و نمونه‌های پارافینه برای تشخیص آزمایشگاهی بسیار خوب هستند چون به طور معمول حاوی تعداد فراوانی از باکتری‌ها هستند. PCR را می‌توان بر روی مایع مغزی نخاعی، مایع جنب، مغز استخوان، بیوپسی استخوان، بیوپسی کبد، شیر، جفت و بافت جنینی انجام داد.

ایمنوهیستوشیمی

ایمنوهیستوشیمی می‌تواند برای شناسایی حضور آنتی ژن *کوکسیلا بورنتی* در بافت‌های فیکس شده با فرمالین و بافت پارافینه استفاده شود و خصوصاً برای بررسی نمونه‌های دریچه قلبی برداشت شده از بیماران مبتلا به اندوکاردیت کشت منفی که مشکوک به تب کیو مزمن هستند ارزشمند می‌باشد (۱۳۸). این روش به خصوص به دلیل این که می‌تواند باکتری *کوکسیلا بورنتی* را در بافت‌های بیماران حتی پس از دریافت درمان آنتی بیوتیکی رنگ‌آمیزی کند، مفید است. این آزمایش همچنین می‌تواند یک تشخیص گذشته‌نگر حیاتی در بیمارانی که بیماری آنها پس از جراحی تعویض دریچه قلب، به دلیل اندوکاردیت تب کیو شناسایی نشده یا تشخیص داده نشده، عود کرده است، فراهم آورد.

جدا سازی

کشت *کوکسیلا بورنتی* به عنوان یک روش تشخیصی معمول توصیه نمی شود زیرا این پروسه مشکل، زمان بر و خطرناک است و نیازمند ایمنی زیستی آزمایشگاهی سطح سه[1] (BSL-3) است؛ چون این باکتری شدیداً عفونی است و می‌تواند برای کارکنان آزمایشگاه خطرناک باشد.

معمولاً بیماران مبتلا به تب کیو مزمن قبلاً آنتی بیوتیک دریافت کرده‌اند، که پیچیدگی‌های تلاش برای جداسازی را بیشتر می‌کند؛ در نتیجه یک کشت منفی عفونت *کوکسیلا بورنتی* را رد نمی‌کند.

جمع‌آوری و نگهداری نمونه‌ها

نمونه‌های بالینی برای بررسی *کوکسیلا بورنتی* را می‌توان در برخی از آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی یا آزمایشگاه‌های مرجع خصوصی آزمایش کرد. در سال ۲۰۱۱ سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا یک آزمایش PCR را برای استفاده ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی که در ارتش آمریکا استخدام شده‌اند مورد تایید قرار داد (۱۳۹).

سرم: نمونه‌های فاز حاد باید در اسرع وقت بعد از شروع علایم (در طی دو هفته اول) همراه با نمونه‌های دوره نقاهت جمع‌آوری شده در ۳ تا ۶ هفته بعد با استفاده از لوله‌های سر قرمز رنگ یا لوله‌های جداکننده سرم جمع‌آوری شود. سرم ها باید در یخچال نگه‌داری شوند و با حمل سریع بر روی بسته‌های ژل منجمد یخ زده انتقال یابند. نمونه‌ها را می‌توان در فریزرهای بدون برفک منجمد و فریز کرد و بر روی یخ خشک به آزمایشگاه انتقال داد.

خون: خون کامل برای آزمایش PCR باید قبل از تجویز آنتی بیوتیک و در لوله‌های محتوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شود و بر روی بسته‌های ژل منجمد به

[1] Biosafety Level 3

آزمایشگاه منتقل شود. اگر نمونه‌ها باید برای سایر آزمایش‌های آزمایشگاهی استفاده شود، بافی کوت آن را می‌توان برای همانندسازی DNA نگه‌داری کرد و آن را به صورت یخ زده در فریز بدون برفک ذخیره کرد.

بافت: بافت دریچه قلب شایع‌ترین نمونه مورد استفاده برای تایید تب کیو مزمن است. نمونه‌های بافتی تازه، که موثرترین نمونه بوده، اگر در طی ۲۴ ساعت انتقال یابند باید در یخچال نگه‌داری شوند و بر روی بسته‌های ژل منجمد حمل شوند. اگر انتقال در طی ۲۴ ساعت انجام نگیرد، نمونه‌ها باید در فریزر بدون برفک منجمد شوند و برای کشت یا آنالیز PCR باید بر روی یخ خشک حمل شوند. در آماده‌سازی برای انتقال، بافت تازه را نباید در سالین (سرم فیزولوژی) غوطه‌ور کرد بلکه باید آن را بر روی پد مرطوب شده با سالین استریل قرار داد و در داخل یک ظرف جمع‌آوری استریل گذاشت. PCR، رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی و جداسازی توسط کشت *کوکسیلا بورنتی* را می‌توان بر روی نمونه بافتی تازه انجام داد. اگر قرار باشد که کشت انجام گیرد، نمونه‌های بیوپسی باید قبل از حمل در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگه داری شود و بر روی یخ خشک حمل شوند.

بلوک‌های پارافینی فیکس شده با فرمالین[1] برای PCR و ایمنوهیستوشیمی را می‌توان در دمای اتاق ذخیره و حمل کرد و نباید به هیچ وجه آن را فریز نمود. در ماه‌های گرم‌تر بلوک‌ها باید در یخچال و بر روی بسته‌های ژل منجمد جهت جلوگیری از ذوب شدن آن حمل شوند. بافت‌های مرطوب فیکس شده با فرمالین باید در دمای اتاق ذخیره و حمل شوند. مدت زمان نگه‌داری در فرمالین ممکن است تاثیر نامطلوبی بر روی نتایج آزمایش داشته باشد. اگر قرار باشد اسلایدهای شیشه‌ای، که از مقاطع بلوک‌های پارافینه تهیه شده است، به آزمایشگاه ارسال شوند، ۱۰ تا ۱۲ اسلاید تهیه شده شیشه‌ای (مثلاً با سیالن[2] و پلی ال لیزین) باید با مقاطع بافت‌های گرفته شده با

---

[1] Formalin-fixed paraffin-embedded blocks
[2] Silane

ضخامت ۳mμ (نباید بیشتر از ۵mμ باشد) ارسال گردد. این اسلایدها ممکن است در دمای محیط یا در یخچال نگه‌داری شود اما نباید منجمد شود.

خلاصه‌ای از تشخیص تب کیو

- PCR بر روی خون کامل یا سرم نتایج سریعی را فراهم می‌کند و می‌تواند در تشخیص تب کیو حاد در حدود ۲ هفته اول بعد از شروع علایم، اما قبل از تجویز آنتی بیوتیک، استفاده شود.
- افزایش ۴ برابری در تیتر IgG فاز ۲ به وسیله آزمایش IFA بر روی یک جفت نمونه دوره حاد و نقاهت، استاندارد طلایی برای تائید تشخیص تب کیو حاد است. یک تیتر منفی حاد، تب کیو را رد نمی‌کند؛ چون IFA در طی اوایل مراحل تب کیو حاد منفی است. در اکثر بیماران نتایج سرمی منفی در سومین هفته بیماری به مثبت تبدیل می‌شود.
- یک نمونه تکی و منفرد مربوط به دوره نقاهت را می‌توان در بیمارانی که دوره حاد بیماری را گذرانده‌اند با استفاده از IFA آزمایش نمود. با این حال نشان دادن افزایش ۴ برابری بین نمونه‌های فاز حاد و دوره نقاهت حساسیت و ویژگی بالاتری را نسبت به یک تیتر افزایش یافته تکی مربوط به دوره نقاهت دارد.
- تشخیص تب کیو مزمن نیازمند اثبات افزایش IgG فاز ۱ (بیشتر از ۱:۱۰۲۴) و یک عفونت پایدار قابل شناسایی (مانند اندوکاردیت) است.

PCR، ایمنوهیستوشیمی و کشت بافت آسیب‌دیده می‌تواند تایید قطعی عفونت با *کوکسیلا بورنتی* را فراهم کند.

درمان

درمان تب کیو حاد در بالغین

اکثریت موارد تب کیو حاد خود به خود و حتی بدون درمان بعد از ۳-۲ هفته بهبود می‌یابند. بیماران علامت‌دار که تب کیو در آنها تایید شده یا مشکوک به تب کیو هستند، از جمله کودکان با عفونت شدید، باید با داکسی سایکلین درمان شوند (جدول ۲). داکسی سایکلین موثرترین درمان برای تب کیو است. اگر درمان در طی ۳ روز اول پس از وقوع علایم شروع شود بیشترین تاثیر را خواهد داشت و منجر به کوتاه شدن مدت زمان بیماری و کاهش خطر عوارض شدید بیماری می‌شود (۱۵،۱۶). اگر داکسی سایکلین به علت آلرژی منع مصرف داشته باشد می‌توان از سایر رژیم‌های آنتی بیوتیکی شامل موکسی فلوکساسین، کلاریترومایسین، تری متوپریم/سولفامتوکسازین و ریفامپین استفاده نمود (۷۵، ۱۴۰، ۱۴۱). درمان تب کیو حاد برای افراد بدون علامت یا برای کسانی که علایم بیماری در آنها رفع شده است به طور معمول پیشنهاد نمی‌شود، اگر چه ممکن است این افراد در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری به سمت تب کیو مزمن در نظر گرفته شوند.

در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به تب کیو حاد که بیماری آنها در طول زمان برای پیشرفت به سمت فاز مزمن مورد بررسی و پایش قرار گرفت، آنهایی در نهایت مبتلا به تب کیو مزمن شدند که به احتمال زیاد در طی بیماری حادشان درمان داکسی سایکلین مناسبی را دریافت نکرده بودند، چون علایم بیماری این افراد ملایم بوده و یا بدون علامت بودند (۱۵).

بیماران مبتلا به تب کیو حاد باید تحت یک ارزیابی دقیق بالینی برای تعیین این که آیا آنها ممکن است در معرض خطر پیشرفت بیماری به سمت تب کیو مزمن باشند یا نه، قرار گیرند؛ چون بیماران در معرض خطر بالا نیازمند معاینه و بررسی دقیق‌تر در طی دوره نقاهت هستند. یک ارزیابی بالینی کامل باید شامل بررسی احتمال شرایط سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، آزمایش بارداری در زمان مناسب، و ارزیابی نواقص

عروقی و دریچه قلبی باشد؛ چون برخی از ضایعات دریچه‌ای خاص ممکن است توسط شنیدن قابل تشخیص نباشند (۱۲۴). یک تاریخچه پزشکی و معاینات بالینی ممکن است به تنهایی برای شناسایی بیمارانی که نواقص دریچه قلبی دارند کافی نباشد (۱۴۳،۱۴۴) و ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی باید از قضاوت‌های بالینی خود برای تعیین مناسب‌ترین ابزار برای ارزیابی خطر استفاده کنند (تصویر شماره ۱).

درمان تب کیو مزمن در بالغین

مدیریت تب کیو مزمن از طریق پایش سرولوژیکی و بالینی صورت می‌گیرد. ارجاع به یک آزمایشگاه و ارزیابی دستورالعمل‌های آزمایش برای پایش سرولوژیک مهم است؛ چون تفاوت‌ها در بین آزمایشگاه‌ها ممکن است سبب کاهش یا افزایش قابل توجه تیتر شود.

بیمارانی که سالم هستند و هیچ فاکتور خطر شناخته شده‌ای برای بیماری مزمن ندارند، باید حدود ۶ ماه بعد از تشخیص عفونت حاد یک ارزیابی بالینی و سرولوژیکی برای شناسایی پتانسیل پیشرفت به سمت بیماری مزمن دریافت کنند. IgG فاز یک و فاز دو و IgM باید تا نقطه پایانی بوسیله آزمایش IFA اندازه‌گیری شده و با تیترهای قبلی مقایسه گردد. بیمارانی با تیتر IgG فاز ۱ بالاتر از ۱:۱۰۲۴ باید برای شواهد بالینی پیشرفت بیماری به سمت تب کیو مزمن به دقت ارزیابی شوند. اگر یک فرد هیچ‌گونه شواهد سرولوژیکی یا بالینی از پیشرفت به عفونت مزمن تب کیو نداشت و اگر وضعیت وی توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی مناسب تلقی شود، پایش سرولوژیکی می‌تواند قطع شود یا در فواصل طولانی‌تر ادامه یابد. با این حال، باید به بیماران توصیه شود که اگر علایم تب کیو مزمن در هر زمان در طول زندگی آنها رخ دهد باید فوراً به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند.

بیمارانی با فاکتورهای خطر قلبی-عروقی برای بیماری مزمن (مثلاً نقص دریچه قلبی، گرافت عروقی یا آنوریسم عروقی) در زمان عفونت حاد باید از نظر سرولوژیک

پایش شوند و از نظر فیزیکی در فواصل زمانی ۳، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ماه پس از بهبودی معاینه شوند (شکل شماره ۱). زنانی که طی بارداری به تب کیو آلوده شدند باید پس از زایمان از نظر سرولوژیکی و بالینی در فواصل مشابه (۳،۶،۱۲،۱۸ و ۲۴ ماهه) پایش شوند. اگر بعد از ۲ سال هیچ شواهدی مبنی بر افزایش تیتر IgG فاز ۱ به بیش از ۱:۱۰۲۴ نبود و هیچ شاهدی بر پیشرفت بالینی عفونت مزمن وجود نداشت اگر وضعیت بیمار توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی مناسب تلقی شود، پایش سرولوژیکی می‌تواند قطع شود یا در فواصل طولانی‌تر ادامه یابد.

با این حال، باید به بیماران توصیه شود که اگر علایم تب کیو مزمن در هر زمان در طول زندگی آنها رخ دهد باید فوراً به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند چون افراد دارای نواقص دریچه قلبی یا ناهنجاری‌های عروقی در معرض خطر بالای ابتلا به تب کیو مزمن در تمام طول عمر باقی می‌مانند. علاوه بر این، بیمارانی که مبتلا به تب کیو حاد شده‌اند و بعدها به هر دلیلی مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای شده‌اند، در معرض خطر برای عفونت راجعه (عودکننده) هستند که می‌تواند در نتیجه اندوکاردیت ناشی از تب کیو مزمن باشد.

برای بیماران مبتلا به تب کیو حاد، نشان دادن پروفایل‌های سرولوژیک پیشرفت به سمت تب کیو مزمن که در نهایت سیر قهقرایی خواهد داشت غیرمعمول نیست. برای تایید تشخیص تب کیو مزمن، شواهد بالینی تب کیو مزمن باید همراه با افزایش تیتر IgG فاز ۱ باشد و درمان نباید تنها بر پایه افزایش تیتر آنتی بادی باشد. در تمامی بیماران پایش شده، تشخیص تب کیو مزمن بر پایه بالا رفتن یا افزایش تیتر IgG فاز ۱ (به طور معمول بیشتر از ۱:۱۰۲۴) و یک زمینه قابل شناسایی از عفونت (مثلاً اندوکاردیت، عفونت عروقی و استئومیلیت) می‌باشد. در هر بیمار بدون علامت با شواهد سرولوژیک تب کیو مزمن (تیتر آنتی بادی IgG فاز ۱ بیشتر از ۱:۱۰۲۴) باید یک ارزیابی بالینی کامل و دقیق برای شناسایی عفونت اندام‌های بالقوه آلوده انجام شود. تیتر IgG فاز ۱ ممکن است بیشتر از تیتر IgG فاز ۲ باشد؛ با این حال، این یک

معیار تشخیصی نیست چون بیماران با تب کیو مزمن ممکن است تیترهای IgG فاز ۲ بسیار بالایی را حفظ کنند که برابر یا بیشتر از تیتر IgG فاز ۱ باشد (۱۳۶).

افراد بزرگسالی که تب کیو مزمن در آنها تشخیص داده می شود باید رژیم درمانی شامل داکسی سایکلین و هیدروکسی کلروکین دریافت کنند (۱۰۰ میلی‌گرم داکسی سایکلین ۲ بار در روز به همراه ۲۰۰ میلی‌گرم هیدروکسی کلروکین ۳ بار در روز) و مدت زمان درمان ممکن است با توجه به محل عفونت متغیر باشد (جدول ۲)(۶). یک رژیم دارویی ترکیبی برای ریشه کن کردن ارگانیسم ضروری است؛ چون هیدروکسی کلروکین pH را در بخش اسیدی فاگوزوم بالا می برد و در شرایط آزمایشگاهی[1] نشان داده است در ترکیب با داکسی سایکلین در برابر *کوکسیلا بورنتی* خاصیت کشندگی دارد. به دلیل پتانسیل سمیت هیدروکسی کلروکین برای شبکیه در طولانی مدت، معاینه چشمی اولیه باید قبل از درمان و هر ۶ ماه یک بار پس از آن اجرا شود. هم داکسی سایکلین و هم هیدروکسی کلروکین می‌توانند موجب افزایش حساسیت به نور شوند و افزایش حساسیت به نور آفتاب یک عارضه بالقوه در رژیم درمانی حاد و مزمن است. هیدروکسی کلروکین در افراد مبتلا به کمبود گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز[2] و افراد مبتلا به مشکل در شبکیه یا ایراد در میدان دید[3] منع مصرف دارد.

در طی درمان تب کیو مزمن، بیماران باید به صورت ماهانه آزمایش‌های سرولوژیک برای IgG فاز ۱ و۲ و IgM *کوکسیلا بورنتی* را انجام دهند و مورد ارزیابی‌های بالینی قرار بگیرند. اگر پاسخ مناسب به درمان حاصل نشد، پایش ماهانه سطوح پلاسمایی هیدروکسی کلروکین (که باید بین ۰/۸–۱/۲ μg/ml نگهداری شود) و سطوح پلاسمایی داکسی سایکلین پلاسما (که باید بیش از ۵ μg/ml باقی بماند) نیز باید در طول درمان انجام گیرد (۱۴۵،۱۴۶). درمان باید حداقل ۱۸ ماه برای عفونت‌های

---

[1] In Vitro
[2] Glucose-6-phosphate Dehydrogenase
[3] Retinal or Visual Field Deficits

دریچه‌ای بومی[1] (یعنی طبیعی و متعلق به خود فرد) و ۲۴ ماه برای عفونت‌های دریچه پروتزی ادامه یابد (۹۷).

اگر چه درمان عفونت‌های عروقی مانند عفونت آنوریسم یا گرافت عروقی به دلیل این که درصد کمی از بیماران را درگیر کرده است کمتر به روشنی توصیف شده است، اما مدت زمان درمان آنتی بیوتیکی در بیماران بهبود یافته مشابه قبلی می‌باشد (۲۴-۱۸ ماه) (۱۰۴). مداخلات جراحی زود هنگام، بقاء بیمار را بهبود می‌بخشد و اگر بیمار به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نداد ممکن است نیاز به برداشت و حذف گرافت عروقی آلوده شده باشد (۱۰۴،۱۰۵). درمان و مدیریت تظاهرات نادر بیماری مزمن (مانند عفونت‌های استخوانی-مفصلی[2]) به علایم بالینی و پاسخ سرولوژیکی بستگی دارد و مشاوره با یک پزشک متخصص بیماری‌های عفونی توصیه می‌شود.

قبلاً تعریف یک مورد درمان شده بیماری تب کیو مزمن بر پایه آزمایش‌های سرولوژیکی با تیتر IgG فاز ۱ کمتر از ۱:۲۰۰ تعریف می‌شد، اگرچه سایر پژوهشگران نقطه برش IgG فاز ۱ کمتر از ۱:۸۰۰ را برای تعیین طول دوره درمان پیشنهاد داده‌اند (۱۴۵،۱۴۷). به جای تکیه بر کاربرد بی‌رویه از تیتر برش از پیش تعین شده، پزشکان باید آزمایش‌های سرولوژیکی را به عنوان ابزاری برای اطمینان از این که تیتر IgG فاز ۱ در طول درمان به همراه بهبود علایم بالینی کاهش می‌یابد، استفاده کنند. یک بیمار که به طور مناسب برای مدتی بیش از ۱۸ ماه درمان شده باشد و علایم بالینی او بهبود یافته باشد اما IgG فاز ۱ این بیمار بیشتر از ۱:۱۰۲۴ باشد، ممکن است از ادامه درمان سودی نبرد. یک مطالعه نشان داده است که یک شاخص پیش آگهی مطلوب برای درمان بیماران اندوکاردیتی که هیچ پیشرفتی در بیماری بالینی نداشتند و در عین حال براساس آزمایش‌های سرولوژیک نیازمند درمان در نظر گرفته نمی‌شوند، کاهش ۴ برابری در IgG و IgA فاز ۱ و ناپدید شدن کامل IgM فاز ۲ است (۹۷). پایش

---

[1] Native valve infections
[2] Osteoarticular

سرلوژیک باید در بیماران درمان شده ۲ بار در سال برای حداقل ۵ سال پس از درمان ادامه یابد و ممکن است پایش سرولوژیک مادام‌العمر در بیماران مبتلا به نقص دریچه‌ای شدید ضروری باشد (۹۷).

درمان تب کیو مزمن چالش برانگیز است. به دلیل ماهیت بالینی شدیداً متغیر هر دو فرم حاد و مزمن تب کیو، قضاوت بالینی مهم‌ترین فاکتور در درمان و مدیریت می‌باشد.

درمان تب کیو حاد و مزمن در زنان باردار

نشان داده شده است که درمان زنان باردار در حین بارداری، که تب کیو حاد در آنها در طول بارداری تشخیص داده شده است، با تریمتوپریم/سولفامتوکسازول به طور قابل توجهی خطر عواقب و عوارض نامطلوب برای جنین را کاهش می‌دهد (۷۵). بیش از ۸۱ درصد زنان باردار مبتلا به تب کیو که درمان نشده‌اند ممکن است عوارض جانبی بارداری را داشته باشند (۷۵).

اگر چه حدود ۴۰ درصد از زنان بارداری که درمان طولانی مدت تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول را دریافت می‌کنند هنوز هم ممکن است عوارض جانبی بارداری را تجربه کنند؛ اما به احتمال زیاد این عوارض به عدم رشد داخل رحمی جنین و زایمان زودرس به جای مرده‌زایی و سقط جنین محدود می‌شود (۷۵). درمان طولانی مدت با تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول در طی بارداری خطر تبدیل بیماری به تب کیو مزمن را کاهش می‌دهد و از عوارض جانبی بارداری در بارداری‌های بعدی جلوگیری می‌کند (۷۵).

داکسی سایکلین به دلیل نگرانی‌های ثابت شده اثرات تتراسایکلین بر روی ساختار استخوان و دندان جنین در حال رشد، در دسته دارو های D طبقه‌بندی می‌شود[۱]. یک جایگزین موثر آنتی بیوتیک تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول است که به عنوان درمان

---

[۱] دسته دارویی بارداری را در http://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm ببینید.

زنان بارداری که تب کیو حاد در آنها تشخیص داده شده است استفاده می‌شود؛ اگرچه این دارو در دسته دارویی C طبقه‌بندی شده است. استفاده از تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول در طی دوران بارداری ممکن است به دلیل اثرات ضدفولیک اسید خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی (در درجه اول ناهنجاری‌های مجاری ادراری و ناهنجاری‌های قلبی-عروقی) را افزایش دهد (۱۴۸) و در نتیجه استفاده همزمان با فولیک اسید توصیه می‌شود. تحقیقات برای ارزیابی خطرات بالقوه جنینی ناشی از تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول در طی بارداری بی‌نتیجه بوده است (۱۴۹).

از آنجا که زنان باردار مبتلا به تب کیو حاد به عنوان افراد پرخطر برای ابتلا به عفونت تب کیو مزمن یا عفونت عودکننده در طی بارداری‌های بعدی محسوب می‌شوند، بیماران باید پس از زایمان برای پیشرفت تب کیو مزمن در طی بارداری‌های بعدی پایش شوند. اگر چه پیشرفت اندوکاردیت ناشی از تب کیو در زنان باردار نادر است اما چون بی خطر بودن درمان انتخابی (داکسی سایکلین و هیدروکسی کلروکین) در طی بارداری ارزیابی نشده است به عنوان یک معضل پیچیده بالینی محسوب می‌شود. پزشکانی که اندوکاردیت ناشی از تب کیو مزمن را در طی بارداری درمان می‌کنند باید با یک متخصص بیماری‌های عفونی مشورت کنند.

زنانی که در طی بارداری برای تب کیو حاد درمان می‌شوند، باید مشابه سایر بیمارانی که در معرض خطر برای پیشرفت بیماری مزمن هستند پایش شوند (مانند پایش سرولوژیک ۳،۶،۱۲،۱۸ و ۲۴ ماه پس از زایمان). به زنانی که در طی دوران پایش و درمان باردار می‌شوند باید در مورد خطرات بالقوه برای جنین توصیه شود. در یک مطالعه، ۷ زن که برای تب کیو مزمن به مدت حداقل یک سال با داکسی سایکلین و هیدروکسی کلروکین درمان شده بودند، متعاقب آن بارداری‌های طبیعی بدون سقط جنین را داشتند (۸۱). برای زنانی که پیش از این در طی بارداری درمان شده‌اند و دوباره در طی یک دوره ۲ ساله باردار شده‌اند باید آزمایش‌های سرولوژیکی تب کیو از سر گرفته شود و درمان طولانی مدت تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول زمانی آغاز

می‌شود که تیتر IgG افزایش ۴ برابری را نشان دهد؛ که این مشخص‌کننده یک عفونت راجعه است حتی اگر علایم دیگر یا زمینه‌های قطعی عفونت را نتوان شناسایی کرد. در این زنان، سیستم تولید مثلی به عنوان زمینه عفونت در نظر گرفته می‌شود و ممکن است که تنها نشانه بالینی یک رویداد نامطلوب بارداری در حاملگی‌های بعدی باشد.

درمان تب کیو حاد و مزمن در کودکان

داکسی سایکلین داروی انتخابی درمان تب کیو حاد در کودکان است و برای بیماران بالاتر از ۸ سال و عفونت شدید در کودکان با هر سنی توصیه می‌شود. دوز داکسی سایکلین در کودکان برای درمان تب کیو حاد ۲/۲ mg/kg دو بار در روز به مدت ۲ هفته می‌باشد (حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم در هر دوز). منافع بالینی استفاده از داکسی سایکلین برای درمان تب کیو در کودکان کمتر از ۸ سال که معیارهای پرخطر بودن را دارند بیشتر از خطر بالقوه ایجاد لکه‌های رنگی روی دندان‌ها است.

شرایط پرخطر بودن از نظر تب کیو در کودکان کمتر از ۸ سال، که باید درمان کامل دو هفته‌ای با داکسی سایکلین را دریافت کنند، شامل کودکانی می‌شود که در بیمارستان بستری شده‌اند یا بیماری شدیدی دارند، کودکانی که از گذشته مشکل ناهنجاری دریچه‌ای داشته‌اند، کودکانی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند یا کودکانی با تاخیر در تشخیص تب کیو که بیماری را بیش از ۲ هفته بدون برطرف شدن علایم بالینی تجربه کرده‌اند. اگرچه درمان‌های کوتاه مدت با داکسی سایکلین (کمتر از ۵ روز) برای درمان عفونت‌های ریکتزیایی مانند تب منقوط (لکه‌ای) کوه‌های راکی[1] منجر به لکه‌های رنگی قابل توجه در دندان کودکان نمی‌شود، اما اثرات احتمالی دندانی مصرف ۲ هفته‌ای داکسی سایکلین در کودکان کمتر از ۸ سال به خوبی مطالعه نشده است (۱۵۰).

[1] Rocky Mountain Spotted Fever

به دلیل این که تب کیو حاد معمولاً یک بیماری خفیف یا خود محدود شونده با خطر مرگ پایین یا پیش آگهی ضعیف است، پزشکان باید یک قضاوت‌های شخصی بالینی برای تعیین این که آیا یک دوره ۲ هفته‌ای درمان با داکسی سایکلین برای درمان عفونت‌های تب کیو در کودکان کمتر از ۸ سال، که یک بیماری ملایم یا بدون عارضه دارند، لازم است یا نه، داشته باشند. پزشکان ممکن است برای این بیماران یک دوره ۵ روزه استفاده از داکسی سایکلین را در نظر بگیرند که لکه‌های رنگی روی دندان ایجاد نمی‌کند. کودکانی را که علایم ملایم آنها پس از یک دوره کوتاه درمان با داکسی سایکلین همچنان پا برجاست را می‌توان با یک دوره ۱۴ روزه تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول درمان نمود.

اطلاعات محدودی در مورد درمان تب کیو مزمن در کودکان در دسترس است؛ بنابراین مشورت با یک متخصص بیماری‌های عفونی کودکان توصیه می‌شود. بی‌خطر بودن درمان طولانی مدت با هیدروکسی کلروکین در کودکان مشخص نشده است و ارزیابی آسیب شبکیه ممکن است به دلیل مشکلات در ارزیابی دید رنگی دشوار باشد. درمان‌های طولانی مدت جایگزین که ممکن است در کودکان مبتلا به تب کیو مزمن در نظر گرفته شود شامل استفاده از یک فلوروکوئینولون (مانند موکسی فلوکساسین یا لووفلوکساسین) به همراه ریفامپین یا تری متوپریم/ سولفامتوکسازول به همراه داکسی سایکلین می‌باشد.

خلاصه‌ایی از درمان و مدیریت تب کیو

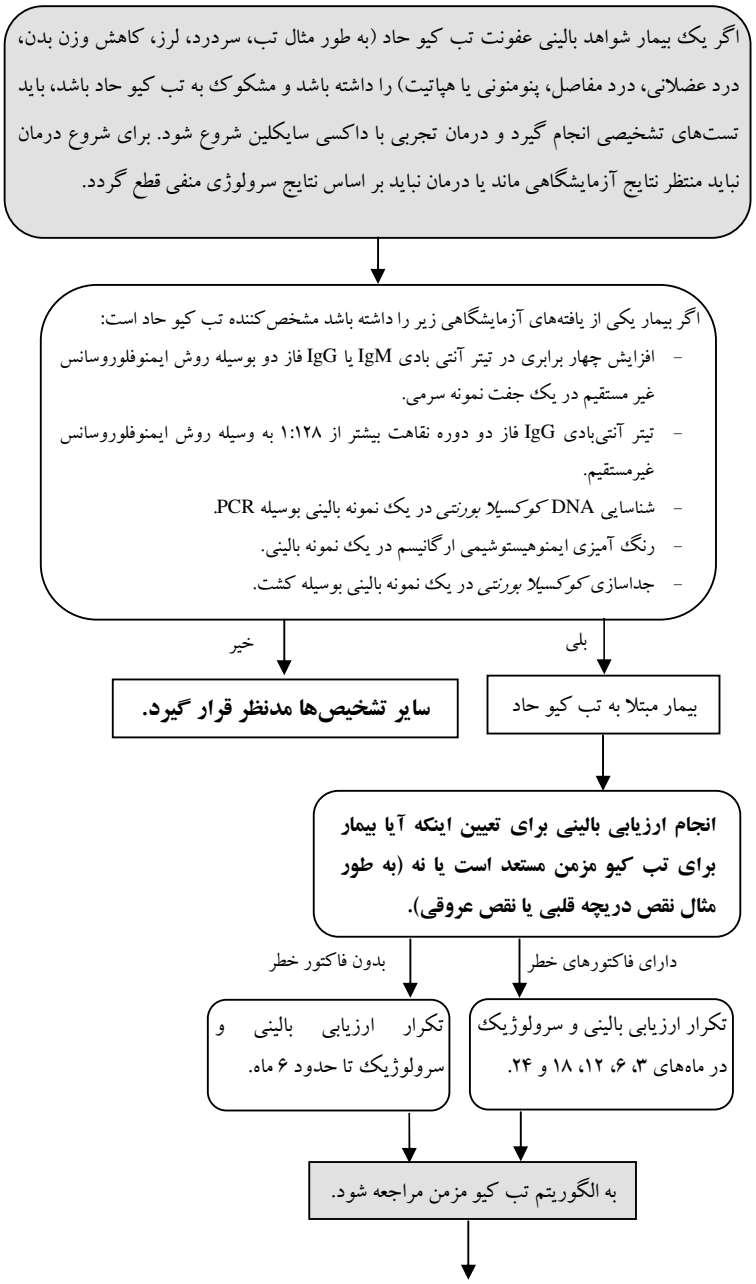
- به دلیل تاخیر در مقادیر بالارونده آنتی بادی‌ها که معمولاً برای تایید تشخیص لازم است، درمان آنتی بیوتیکی را هرگز نباید در انتظار تست‌های آزمایشگاهی گذاشت یا بر پایه یک نمونه حاد منفی متوقف کرد. بر خلاف آن، درمان تب کیو مزمن را باید تنها پس از تایید تشخیص آغاز کرد.

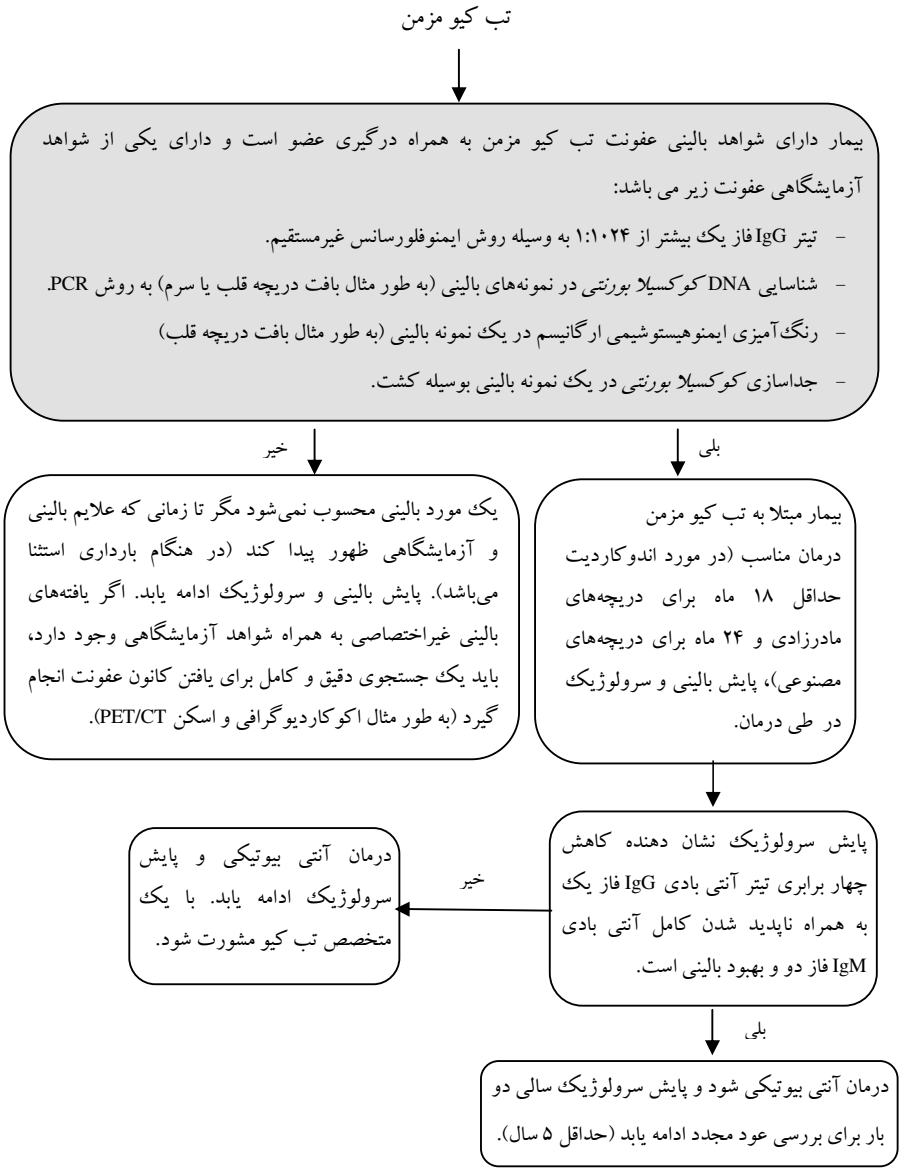
- درمان تب کیو حاد یا مزمن باید تنها برای بیمارانی که از نظر بالینی با بیمار تب کیو مطابقت دارند انجام شود و نباید تنها بر پایه تیترهای بالا رونده سرولوژیک باشد (زنان باردار در این رابطه استثناء می‌باشند).
- داکسی سایکلین داروی انتخابی است و درمان ۲ هفته‌ای برای بالغین، کودکان بالای ۸ سال و برای عفونت‌های شدید در بیماران در هر سنی توصیه می‌شود.
- کودکان با سن کمتر از ۸ سال با بیماری ساده و غیرپیچیده ممکن است با تری‌متوپریم/ سولفامتوکسازول یا یک دوره کوتاه مصرف داکسی سایکلین (۵ روز) درمان شوند.
- زنانی که در زمان تشخیص تب کیو حاد باردار هستند باید با تری‌متوپریم/ سولفامتوکسازول در دوره بارداری درمان شوند.

پایش سرولوژیک پس از عفونت تب کیو حاد برای ارزیابی پیشرفت احتمالی به سمت عفونت مزمن پیشنهاد می‌شود. برنامه پیشنهادی جهت پایش بر اساس خطر ابتلا بیماران به عفونت مزمن است.

الگوریتم مدیریت بیماران مبتلا به تب کیو

تب کیو حاد




تب کیو مزمن
بیمار دارای شواهد بالینی عفونت تب کیو مزمن به همراه درگیری عضو است و دارای یکی از شواهد آزمایشگاهی عفونت زیر می باشد:
- تیتر IgG فاز یک بیشتر از ۱:۱۰۲۴ به وسیله روش ایمنوفلورسانس غیرمستقیم.
- شناسایی DNA *کوکسیلا بورنتی* در نمونه‌های بالینی (به طور مثال بافت دریچه قلب یا سرم) به روش PCR.
- رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی ارگانیسم در یک نمونه بالینی (به طور مثال بافت دریچه قلب)
- جداسازی *کوکسیلا بورنتی* در یک نمونه بالینی بوسیله کشت.
بلی
خیر
بیمار مبتلا به تب کیو مزمن درمان مناسب (در مورد اندوکاردیت حداقل ۱۸ ماه برای دریچه‌های مادرزادی و ۲۴ ماه برای دریچه‌های مصنوعی)، پایش بالینی و سرولوژیک در طی درمان.
یک مورد بالینی محسوب نمی‌شود مگر تا زمانی که علایم بالینی و آزمایشگاهی ظهور پیدا کند (در هنگام بارداری استثنا می‌باشد). پایش بالینی و سرولوژیک ادامه یابد. اگر یافته‌های بالینی غیراختصاصی به همراه شواهد آزمایشگاهی وجود دارد، باید یک جستجوی دقیق و کامل برای یافتن کانون عفونت انجام گیرد (به طور مثال اکوکاردیوگرافی و اسکن PET/CT).
پایش سرولوژیک نشان دهنده کاهش چهار برابری تیتر آنتی بادی IgG فاز یک به همراه ناپدید شدن کامل آنتی بادی IgM فاز دو و بهبود بالینی است.
خیر
درمان آنتی بیوتیکی و پایش سرولوژیک ادامه یابد. با یک متخصص تب کیو مشورت شود.
بلی
درمان آنتی بیوتیکی شود و پایش سرولوژیک سالی دو بار برای بررسی عود مجدد ادامه یابد (حداقل ۵ سال).

مواجهه و پیشگیری شغلی

خلاصه

برخی مشاغل با افزایش خطر مواجهه با *کوکسیلا بورنتی* در ارتباط هستند. طغیان‌های متعدد تب کیو در بین کارکنان کشتارگاه‌ها، مزارع، موسسات تحقیقات دام، مراکز نظامی و همچنین به ندرت در بین کارکنان بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌های تشخیصی گزارش شده است (۱۲،۱۵۱،۱۵۶). کارکنان در مشاغل پرخطر باید در مورد خطر مواجهه و تظاهرات بالینی تب کیو آموزش داده شوند. برنامه‌های آموزشی باید پیشرفت تب کیو مزمن در گروه‌های آسیب‌پذیر از جمله کارکنانی که دارای مشکلات دریچه قلبی از قبیل دریچه پروتزی، پروتز عروقی یا آنوریسم عروقی هستند، زنان باردار، آنهایی که احتمال بارداری دارند یا افراد با نقص سیستم ایمنی را تشریح کند، چرا که این کارکنان در معرض خطر بالاتری برای پیامدهای شدید یا مرگ ناشی از عفونت هستند. اگرچه برای مراقبت از کارکنان پرخطر می‌توان از واکسیناسیون استفاده کرد اما یک واکسن تجاری مجاز برای انسان تنها در استرالیا در دسترس است (۱۵۷).

انتقال *کوکسیلا بورنتی* به پرسنل خدمات بهداشتی به ندرت گزارش شده است (۱۵۸،۱۵۹). یک مورد گزارش تب کیو به پزشک متخصص زنان در طی تماس با مایعات زایمان یک زن آلوده باردار وجود دارد (۴۸). در یک مورد دیگر، پرسنل یک بیمارستان پس از کالبدگشایی بیماران مبتلا به تب کیو، به بیماری مبتلا شدند، اگرچه اقدامات پیشگیرانه کنترل عفونت به هنگام کار اگر هم وجود داشته باشد هنوز ناشناخته است (۴۹،۱۶۰).

در پرسنل خدمات بهداشتی انجام اقدامات احتیاطی استاندارد برای پیشگیری از ابتلا به تب کیو در حین درمان‌های معمول توصیه می‌شود (۱۶۱). در طی کالبدگشایی بیمارانی که در اثر بیماری تب کیو مرده‌اند، پرسنل مراقبت‌های بهداشتی باید از ابزارهای ایمنی زیستی سطح سوم یا از سدهای پیشگیرانه ایمنی زیستی سطح دوم و جریان هوای منفی و اقدامات احتیاطی تنفسی سطح سوم، که در راهنمای مرکز کنترل و

پیشگیری از بیماری‌ها برای شیوه‌های ایمن کار در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی انسانی و دامی توصیه شده است، استفاده کنند.

در طی فرایندی که پرسنل خدمات بهداشتی را در خطر عفونت ناشی از ترشح مواد آلوده قرار می‌دهد، مانند تولد نوزاد از زن آلوده، مراقبت‌های پیشگیرانه استاندارد شامل استفاده از ماسک، مراقبت از چشم یا پوشاندن صورت توصیه می‌شود. باید از مراقبت‌های بهداشتی در هنگام دست زدن به لباس‌های آلوده بیماران تب کیو (مانند ملافه تختخواب، حوله و لباس شخصی) استفاده شود. لباس آلوده نباید تکان داده شود یا طوری نگه داشته شود که ذرات آلوده را در هوا پراکنده کند.

در هر روشی که ممکن است آئروسل از مواد عفونی یک بیمار مشکوک یا تایید شده تب کیو تولید شود (به عنوان مثال استفاده از ابزارهای قدرتمند جراحی مانند اره نوسانی استخوان[1])، پرسنل خدمات بهداشتی باید اقدامات احتیاطی زیر را انجام دهند:

۱. استفاده از ماسک تنفسی N95 (یا مشابه آن) و محافظ چشمی (مانند عینک ایمنی یا محافظ صورت).
۲. جمع‌آوری و دفع زباله‌های عفونی (مانند پانسمان‌ها و محصولات زایمان) بر طبق دستور العمل‌های اختصاصی موسسات برای زباله‌های عفونی.
۳. نگهداری بیمار در یک اتاق ایزوله برای عفونت تنفسی، یا در صورت عدم وجود آن، در یک اتاق خصوصی. لازم نیست که بیمار از ماسک صورت استفاده کند چون تب کیو از طریق عطسه یا سرفه منتقل نمی‌شود.
۴. دستکاری تجهیزات استفاده شده برای مراقبت از بیمار به طریقی که از آلودگی پوست و لباس جلوگیری کند. اطمینان حاصل شود که تجهیزات مورد استفاده به خوبی تمیز و فرآوری مناسب انجام شده است.
۵. اطمینان از این موضوع که روش‌های مناسبی برای پاکسازی و ضدعفونی سطوح محیطی در محیط مراقبت از بیمار اتخاذ شده است.

---

[1] Oscillating bone saw

اقدامات احتیاطی که علاوه بر پیشگیری‌های استاندارد استفاده می‌شود تنها در طی فرآیند تولید آئروسل پیشنهاد می‌شود. فرآیندهایی که آئروسل تولید نمی‌کنند از جمله خون‌گیری یا انجام معاینات بالینی، به عنوان یک خطر برای انتقال تب کیو مطرح نیستند. انتقال از طریق سرفه یا عطسه راه‌های اثبات شده عفونت نیستند و هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد تب کیو توسط تماس معمول (مانند بغل کردن، دست دادن، بوسیدن یا به اشتراک گذاشتن غذا) انتقال می‌یابد.

زمانی که باکتری‌ها با استفاده از یک تکنیک اختصاصی مانند کشت بافت تکثیر داده می‌شوند، در حین خطاهایی که در انجام اقدامات احتیاطی استاندارد می‌تواند منجر به ایجاد آئروسل از نمونه‌ها شود و در بی‌دقتی‌های هنگام پاساژ حیوانات، انتقال آزمایشگاهی *کوکسیلا بورنتی* یک نگرانی جدی محسوب می‌شود. دستکاری نمونه‌های معمول پزشکی، از جمله کشت خون انسان یا حیوان، به عنوان یک خطر مواجهه با تب کیو محسوب نمی‌شود و می‌توان با انجام اقدامات پیشگیرانه استاندارد از این نوع انتقال‌ها ممانعت به عمل آورد.

توصیه‌های ایمنی زیستی آزمایشگاه برای *کوکسیلا بورنتی* باید همچنان که در راهنمای ایمنی زیستی آزمایشگاه‌های پزشکی و میکروبیولوژی مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها[1] شرح داده شده است مورد ملاحظه قرار گیرد (۱۶۳). نمونه‌های شناسایی شده یا مشکوک به وجود *کوکسیلا بورنتی* زنده (مانند تولیدات تولد یا مواد زیستی دیگر از انسان یا حیوان آلوده) باید در مراکز دارای ایمنی زیستی سطح سوم دستکاری شوند، به حالت غیرزنده درآیند یا نابود شوند. تجهیزات حفاظت شخصی مناسب می‌تواند در کاهش خطر مواجهه با این نمونه‌ها در موقع دستکاری موثر باشد.

در آزمایشگاه‌های دارای ایمنی زیستی سطح سوم، لباس های پوشیده شده در هنگام کار با *کوکسیلا بورنتی* زنده باید پس از استفاده استریل گردند. همچنین عینک محافظ مانند عینک‌های ایمنی که جلوی پخش شدن را می‌گیرد یا محافظ صورت،

[1] CDC Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories manual

دستکش‌های یکبار مصرف و پوشاننده‌های کفش باید استفاده شود و دوش گرفتن پس از کار با *کوکسیلا بورنتی* تحت شرایط ایمنی زیستی سطح سوم پیشنهاد می‌شود. در آزمایشگاه‌هایی که با ارگانیسم زنده *کوکسیلا بورنتی*، در محیط کشت یا حیوان زنده، کار می‌شود، کارکنان واکسینه نشده باید محافظت‌کننده تنفسی، مانند ماسک تنفسی N95 بپوشند. اگر ماسک تنفسی N95 به درستی استفاده شود حداقل ۹۵ درصد ذرات هوا را فیلتر می‌کند اما ممکن است که خطر عفونت را به طور کامل حذف نکند. یک ماسک مجهز به تصفیه هوا با فیلتر P100 را نیز می‌توان در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی که با *کوکسیلا بورنتی* کار می‌کنند، مخصوصاً در کارکنانی که قادر به پوشیدن ماسک تنفسی N95 نیستند، استفاده کرد. این امر که آیا سطوح محافظتی بالاتر باعث کاهش انتقال *کوکسیلا بورنتی* می‌شود هنوز ناشناخته است. اگر ماسک تنفسی استفاده می‌شود، انطباق با استانداردهای ایمنی شغلی و حفاظت تنفسی[1] مورد نیاز است (۱۶۴). این انطباق تنها به برقراری یک برنامه حفاظت تنفسی محدود نمی‌شود بلکه شامل ارزیابی‌های پزشکی، آزمایش‌های مناسب سالانه و آموزش استفاده و نگهداری صحیح هم می‌باشد (۱۶۴).

مراکز زیست پزشکی که گوسفند و بز نگهداری می‌کنند اما به طور مستقیم *کوکسیلا بورنتی* را آزمایش نمی‌کنند، یکی از محل‌ها طغیان‌های تب کیو مرتبط با شغل هستند (۱۵۶، ۱۶۷-۱۶۵) و این طغیان‌ها در درجه اول در ارتباط با مواجهه با میش‌های باردار بوده است. موارد بیماری فقط در بین افرادی که به طور مستقیم با حیوانات کار می‌کرده اند رخ نداده است، بلکه موارد بیماری در بین کارکنان اداری، سرایدارها و اعضای خانواده کارکنان آلوده، که از طریق انتقال لباس‌های آلوده مبتلا می‌شوند، رخ داده است.

توصیه‌های کلی زیر باید خطر عفونت را کاهش دهند و بر روی مراکزی که حیوانات با خطر زیاد *کوکسیلا بورنتی*، مانند حیوانات باردار و نشخوارکنندگان

[1] Occupational Safety and Health Administration Respiratory Protection Standard

کوچک، را نگهداری می‌کنند تمرکز کند. استانداردهای ایمنی زیستی با توجه به اندازه، هدف و مکان هر یک از مراکز تغییر می‌کند.

استاندارد های ایمنی زیستی مراکز تحقیقاتی

۱. یک برنامه پایش پزشکی تب کیو باید راه اندازی و برقرار گردد. کارمندان باید مورد یک غربالگری پزشکی پیش از استخدام قرار گیرند تا در صورت وجود عفونت، فاکتورهای خطر تب کیو مزمن ثبت شوند و آموزش برای خطرات مواجهه با عامل تب کیو و علایم بیماری ارائه گردد. نمونه‌های سرمی اولیه باید در ۳۰ روز اول شروع کار گرفته شوند و به عنوان ملاکی از مواجهه قبلی با عفونت *کوکسیلا بورنتی* آزمایش شوند. پس از آن، سرم افراد باید به صورت سالانه برای آنتی بادی‌های IgG فاز ۱ و ۲ *کوکسیلا بورنتی* آزمایش شوند تا تعیین شود که آیا تیتر بالارونده‌ای رخ داده است و اینکه آیا علایم منطبق با تب کیو در یک فرد پیشرفت کرده است یا نه؟ مراکز باید سرم‌های اولیه و پیشین را برای مقایسه نمونه‌های جفت (فعلی و قبلی) در زمان ارزیابی کارمندان، ذخیره نمایند. مقادیر بالارونده آنتی‌بادی یا افزایش بیش از ۴ برابری در تیتر نشان‌دهنده عفونت با *کوکسیلا بورنتی* است. کارمندان با تیتر بالارونده باید برای تشخیص بیماری مشابه بالینی در سال‌های قبل مورد سوال قرار گیرند و با یک رژیم درمانی مناسب درمان شوند. تیتر بالارونده سرمی باید آغاز یک بررسی از خطر مواجهه در محیط کار و دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد باشد. کارمندانی که علایم تب کیو در آنها بروز می‌کند باید فوراً توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی درمانی مورد ارزیابی و آزمایش قرار گیرند.

۲. امکانات مناسب تعویض، شستشو و دوش گرفتن باید برای کارمندان در دسترس باشد. کارکنان باید قبل از ترک محل کار دوش گرفته و لباس خود را تعویض نمایند و لباس‌های کار باید در محل شستشو داده شوند. کفش‌های محل کار را

نباید بیرون از مرکز پوشید. کارکنان باید پس از هرگونه تماس با حیوانات دستان خود را به طور کامل بشویند.

۳. دسترسی به این مراکز باید محدود به پرسنلی شود که از خطر تب کیو آگاه هستند.

۴. دستکش‌ها، لباس‌های محافظ و محافظت‌کننده‌های تنفسی (به طور معمول ماسک تنفسی N95) در شرایطی که احتمال مواجهه بالا است (مانند زمانی که به زایمان دام یا از بین بردن جفت ماندگی در دام‌های آلوده کمک می‌شود) باید استفاده شوند. لباس‌های محافظت‌کننده ممکن است شامل پوشش‌های آزمایشگاهی، روپوش، پیش‌بند یا بالاپوش یکسره باشد. این پوشش‌ها باید روزانه تعویض شوند و نباید بیرون از محیط کار پوشیده شوند. کارکنان در طی فعالیت‌های پرخطر، مانند تعویض یا پاکسازی فیلترهای هوا یا در طی کارهایی که تولید ذرات معلق می‌کنند، باید از محافظت‌کننده‌های تنفسی استفاده کنند. محافظ صورت یا عینک‌های ایمنی که همراه با ماسک تنفسی N95 باید در طی فرایندهای با خطر زیاد برای قطرات آلوده استفاده شوند (مثلاً کمک به زایمان).

۵. به دلیل شکل شبه اسپور خارج سلولی *کوکسیلا بورنتی*، این باکتری به غیرفعال شدن توسط ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی، حرارت، فشار و خشکی شدیداً مقاوم هستند. سطوح آلوده را می‌توان با میکروکم-پلاس[1] (یک ترکیب آمونیوم چهار تایی دوگانه/ ترکیب پاک‌کننده) تمیز کرد که باکتری را در عرض ۳۰ دقیقه به طور کامل غیرفعال می‌کنند. اتانول ۷۰ درصد نیز باکتری را به طور کامل غیرفعال می‌کند؛ اگرچه تبخیر سریع آن این تاثیر را کمتر امکان‌پذیر می‌کند (۱۶۸). استفاده از گاز اکسید اتیلن مرطوب شده[2] یا فاز بخار پراکسید هیدروژن[3] به طور موثری *کوکسیلا بورنتی* را در اتاق آلوده استریل می‌کند (۱۶۸).

---

[1] MicroChem-Plus
[2] Humidified ethylene oxide gas
[3] Vapor phase hydrogen peroxide

پاکسازی با غلظت ۱:۱۰۰ سفیدکننده‌های خانگی یا پاکسازی با ویرکن اس[۱] یک درصد باعث کاهش بیش از ۹۰ درصدی عامل عفونت‌زا می‌شود (۱۶۹،۱۷۰). تمام مواد ارگانیک باید قبل از عملیات پاکسازی برداشته شوند و از وسایل حفاظت شخصی مناسب استفاده شود.

۶. در صورت امکان باید از ابزارهای فیلتراسیون و تصفیه هوا استفاده شود و در تمام مناطق نگهداری حیوانات نسبت به مناطقی که به عنوان نواحی با خطر زیستی تب کیو تعیین نشده‌اند، فشار منفی هوا حفظ شود. مشورت با یک مهندس تهویه که تجربه شیوه‌های کنترل عفونت در مراکز حیوانی را دارد پیشنهاد می‌شود.

۷. تعیین اینکه آیا یک حیوان یا یک گله از تب کیو عاری است مشکل می‌باشد. تیتر آنتی بادی مثبت در حیوانات آلوده با دفع فعال ارگانیسم ارتباطی ندارد و در عین حال بعضی از حیوانات سرم منفی نیز ممکن است باکتری را به صورت فعال دفع کنند. اگرچه ترشحات بدن حیوانات (موکوس واژن، مدفوع یا شیر) را می‌توان با PCR آزمایش نمود، دفع باکتری متناوب است؛ بنابراین، حتی آزمایش‌های مکرر سرولوژیک و PCR و نظارت شدید بر حیوانات نیز نمی‌تواند به طور کامل اطمینان دهد که یک حیوان آلوده نیست و باکتری را از خود دفع نمی‌کند. با این حال یک برنامه مراقبت مداوم در حیوانات جهت جداسازی و قرنطینه دام‌ها، تا زمانی که دارای دو جواب آزمایش سرولوژیک منفی شوند، ممکن است احتمال عفونت را کاهش دهد. در این برنامه مراقبت، گله‌های منبع عفونت باید شناسایی شوند و دام‌های آن‌ها نباید توسط سایر مراکز خریداری شوند.

۸. هیچ حیوانی (صرف‌نظر از شک به عفونت) نباید از مناطقی که به عنوان بخشی از ناحیه عاری از تب کیو تعیین نشده، به مناطق دیگر منتقل شود.

۹. در صورت امکان از حیوان ماده غیرآبستن و نر برای تحقیقات استفاده شود.

---

[4] Virkon S

۱۰. محصولات زایمان و سایر مواد ارگانیک آلوده باید برداشته شده و سریعاً از طریق سوزاندن یا دفن در محل تعیین شده دور ریخته شوند. در طی برداشت و دفع مواد زاید باید از وسایل حفاظت شخصی مناسب استفاده شود و آموزش‌های لازم برای دستکاری و دفع محصولات حیوانی (مانند محصولات زایمان، ادرار، مدفوع یا شیر) باید ارائه شود. مراکز باید با توجه به مقررات مدیریت کود حیوانی و دفع لاشه‌ها با سازمان‌های زیست محیطی مشورت کنند.

۱۱. کارمندان باید در برنامه‌های آموزشی اولیه و دوره‌ای که توصیه‌های لازم را فراهم می‌آورند شرکت نمایند.

هیچ یک از مستندات موجود از کارایی درمان پروفیلاکسی (پشگیرانه) پس از مواجهه حمایت نمی‌کند و استفاده از داروهای پروفیلاکسی ضد میکروبی پس از یک تماس آشکار یا بالقوه و قبل از شروع علایم توصیه نمی‌شود. در یک مطالعه در ارتش ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۵۶ در ۵ مردی که تتراسایکلین را به عنوان پروفیلاکسی به مدت ۱۲-۸ روز پس از مواجهه با دوز رقابتی[1] دریافت کرده بودند، عفونت بدون علامت در هر ۵ نفر دیده شد؛ ۵ مرد به طور مساوی در معرض قرار گرفته بودند و تتراسایکلین را یک روز پس از تماس دریافت کرده بودند و صرفاً در شروع علایم تاخیر داشتند (۱۳۰). یک گزارش بیان می‌دارد که پس از رهاسازی بیوتروریسمی *کوکسیلا بورنتی*، اگر زمان تماس مشخص باشد، فراهم کردن داروی پیشگیرانه بعد از مواجهه مفید خواهد بود (۱۷۱). با این حال این پیشنهادات بر پایه اطلاعات محدود ارائه شده توسط مطالعه سال ۱۹۵۶ بوده است. در این مطالعه، پروفیلاکسی از بیماری علامت‌دار ممانعت کرد اما از عفونت جلوگیری نکرد. در افراد پرخطر، خطر پیشرفت تب کیو مزمن صرف‌نظر از وقوع عفونت علامت‌دار یا بدون علایم همچنان وجود دارد. به دلیل محدود بودن طول درمان در طی مطالعه ۱۹۵۶، فقدان مطالعات بیشتر برای

[1] Challenge dose

تایید این یافته‌ها و استفاده از اکسی تتراسایکلین به جای داکسی سایکلین، فواید داروهای پیشگیرانه سوال برانگیز بوده و بنابراین توصیه نمی‌شود.

باید یک پایش روزانه تب حداقل برای ۳ هفته پس از مواجهه با *کوکسیلا بورنتی* صورت بگیرد. دوره کمون تب کیو وابسته به دوز است. اکثر افراد مبتلا در دو تا سه هفته اول پس از مواجهه دارای علایم شروع بیماری هستند، اگرچه شروع علایم می‌تواند تا ۶ هفته پس از مواجهه هم باشد. اگر تب در طی دوره پایش رخ دهد درمان سریع با داکسی سایکلین باید تجویز شود و آزمایش‌های لازم انجام گردد. درمان در عرض ۲۴ ساعت از شروع تب در کوتاه شدن دوره بیماری و شدت علایم بسیار موثر است (۱۶،۱۳۰). آزمایش سرولوژیک اولیه را می‌توان برای ارزیابی وضعیت عفونت قبلی به همراه نمونه دوره نقاهت که ۶ هفته بعد اخذ گریده است، جهت تعیین اینکه آیا مقادیر تیتر بالا رونده رخ داده است، انجام داد. اگرچه عفونت‌های بدون علامت معمولاً نیاز به درمان ندارند اما حتی عفونت‌های بدون علامت نیز خطر پیشرفت به سمت بیماری مزمن را در گروه‌های پرخطر دارند؛ بنابراین درمان برای عفونت‌های بدون علامت را می‌توان در این گروه‌ها در نظر گرفت. تعیین وضعیت عفونت ممکن است اطلاعات مفیدی را برای مدیریت سلامت کارکنان در آینده فراهم نماید.

خلاصه‌ای از مواجهه شغلی با تب کیو

- بسیاری از طغیان‌های تب کیو مرتبط با شغل در ایالات متحده آمریکا در بین کارمندان مراکز تحقیقات زیست پزشکی که در معرض میش‌های آبستن آلوده قرار گرفته بودند رخ داده است.
- محل کار کارکنان با خطر زیاد مواجهه با *کوکسیلا بورنتی* (مانند آزمایشگاه‌هایی که با *کوکسیلا بورنتی* کار می‌کنند و مراکز تحقیقات حیوانی) باید یک مراقبت پزشکی برای تب کیو و برنامه پایش آموزش سلامت را برقرار نمایند. کنترل‌های

مهندسی، کنترل‌های اداری و استفاده از وسایل حفاظت شخصی در زمان مناسب پیشنهاد می‌شود.

- استفاده از اقدامات پیشگیرانه استاندارد توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی برای جلوگیری از انتقال تب کیو در حین مراقبت‌های معمول کافی است. مراقبت‌های پیشگیرانه اضافی باید در طی مراحل تولید آئروسل استفاده شود.
- استفاده از پروفیلاکسی برای کارمندان پس از یک مواجهه آشکار یا بالقوه پیشنهاد نمی‌شود؛ هر بیماری حاد تب‌دار که در طی ۶ هفته پس از تماس رخ می‌دهد نیاز به درمان سریع و ارزیابی پزشکی برای تب کیو دارد.

نظارت و گزارش

تب کیو یک بیماری قابل گزارش در ایالات متحده آمریکا است. ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی باید موارد مشکوک یا تایید شده تب کیو را گزارش دهند. تعریف مورد بیماری برای گزارش‌دهی به عنوان یک ابزار نظارت بر بهداشت عمومی می‌باشد و هدف آن تشخیص بالینی نیست.

مراقبت و نظارت ملی برای تب کیو در ایالات متحده آمریکا متکی بر گزارش دقیق و به موقع موارد بیماری توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی می‌باشد. زمانی که ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی یک مورد بالقوه از تب کیو حاد یا مزمن را شناسایی می‌کنند، باید به اداره بهداشت اعلام نمایند، این ادارات بهداشتی می‌توانند به انجام آزمایش‌های مناسب تشخیصی کمک نمایند. اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیکی بیماران از طریق اداره بهداشت بر روی یک فرم محرمانه استاندارد گزارش‌دهی مورد تب کیو، گزارش می‌شود (ضمیمه د). در زمان گزارش‌دهی موارد تب کیو، باید نشانه‌ها و علایم بالینی و همچنین نتایج آزمایشگاهی در گزارش گنجانده شود. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها گزارشاتی را از ادارات بهداشت می‌پذیرد که شامل تشخیص، تاریخ شروع علایم و اطلاعات پایه جمعیتی (دمگرافیک) و جغرافیایی و گزارشاتی از خلاصه اطلاعات بیمار باشد.

اگرچه تب کیو یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان است، اما عفونت در حیوانات به عنوان یک بیماری قابل گزارش به مراجع ذی‌ربط محسوب نمی‌شود.

خلاصه‌ای از مراقبت و گزارش دهی تب کیو

- عفونت تب کیو در انسان یک بیماری قابل گزارش در ایالات متحده آمریکا است.

- وقتی که ارائه‌دهندگان مراقبت بهداشتی یک مورد بالقوه از تب کیو شناسایی کردند، باید آن را به اداره بهداشت اعلام نمایند؛ این ادارات می‌توانند به انجام آزمایش‌های تشخیصی کمک کنند.
- مراقبت و گزارش‌دهی تب کیو از اجزای کلیدی آموزش بهداشت عمومی و تلاش برای پیشگیری از بیماری‌ها می‌باشد.

ضمیمه الف: خلاصه‌ای از نکات کلیدی در رابطه با تب کیو

مشخصات بالینی تب کیو حاد

- تب طولانی مدت (بیش از ۱۰ روز) همراه با شمارش طبیعی لکوسیت‌ها، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی مطرح‌کننده عفونت تب کیو حاد است.
- کودکان مبتلا به تب کیو حاد عموماً بیماری خفیف‌تری را نسبت به بزرگسالان نشان می‌دهند.
- در کودکان مبتلا به تب کیو حاد، احتمال دیده شدن راش پوستی بیشتر از بزرگسالان است. راش پوستی در ۵۰ درصد از کودکان مبتلا به تب کیو حاد گزارش شده است.
- زنان آلوده به تب کیو در طی دوران بارداری در معرض خطر زیاد برای سقط جنین و زایمان زودرس هستند.
- زنان در سن باروری که تشخیص تب کیو را دریافت نموده‌اند می‌توانند از غربالگری بارداری و مشاوره به منظور هدایت تصمیمات مدیریت مراقبت‌های بهداشتی بهرمند شوند.

مشخصات بالینی تب کیو مزمن

- اندوکاردیت و عفونت‌های آنوریسم یا پروتزهای عروقی شایع‌ترین فرم‌های تب کیو مزمن هستند و به طور کلی در صورت عدم درمان منجر به مرگ می‌شوند.
- تب کیو مزمن به ندرت در کودکان گزارش شده است.
- در مقایسه با بزرگسالان، استئومیلیت یکی از شایع‌ترین یافته‌ها در کودکان مبتلا به تب کیو مزمن است.

- افرادی که در معرض خطر بالا برای توسعه تب کیو مزمن هستند عبارتند از: افرادی که مبتلا به بیماری دریچه قلب می‌باشند یا گرافت عروقی یا آنوریسم عروقی دارند.
- عفونت در طی دوران بارداری و شرایط سیستم ایمنی سرکوب شده (به عنوان مثال ناشی از شیمی درمانی) به توسعه تب کیو مزمن کمک می‌نمایند.

تشخیص

- واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بر روی خون کامل و سرم نتایج سریعی را فراهم می‌کند و می‌تواند برای تشخیص تب کیو در حدود دو هفته اول پس از شروع علایم بالینی و قبل از تجویز آنتی بیوتیک مورد استفاده قرار گیرد.
- یک افزایش چهار برابری در تیتر IgG فاز دو به وسیله روش ایمینوفلوروسانس غیرمستقیم، در یک جفت نمونه دوره حاد و نقاهت بیماری، استاندارد طلایی تشخیص برای تایید تب کیو حاد است.
- یک تیتر منفی، تب کیو حاد را رد نمی‌کند؛ چون روش ایمنوفلوروسانس غیرمستقیم در طی مراحل اولیه بیماری حاد منفی است. اکثر بیماران پس از سه هفته اول بیماری تغییر فاز سرمی داده و از منفی به مثبت تبدیل می‌شوند.
- در بیمارانی که در گذشته دارای مرحله حاد بیماری بوده‌اند؛ تنها یک نمونه سرم دوره نقاهت می‌تواند با استفاده از روش ایمنوفلوروسنس غیرمستقیم مورد آزمایش قرار گیرد؛ با این حال، نشان دادن یک افزایش چهار برابری بین نمونه‌های دوره حاد و نقاهت بسیار حساس‌تر و اختصاصی‌تر از یک تیتر بالا رفته دوره نقاهت است.
- تشخیص تب کیو مزمن نیازمند نشان دادن یک افزایش در IgG فاز یک (بیشتر از ۱:۱۰۲۴) و یک عفونت پایدار قابل تشخیص (به طور مثال اندوکاردیت) است.

- واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، ایمنوهیستوشیمی و کشت بافت‌های آسیب دیده می‌توانند تایید قطعی عفونت توسط کوکسیلا بورنتی را فراهم کنند.

درمان و مدیریت

- به علت تاخیر در تغییر فاز سرمی (از منفی به مثبت) که اغلب برای تایید تشخیص مورد نیاز است، درمان آنتی بیوتیکی نباید منتظر تست‌های آزمایشگاهی بماند یا درمان آنتی بیوتیکی نباید بر اساس یک نتیجه منفی بر روی نمونه دوره حاد قطع شود. در مقابل، درمان تب کیو مزمن باید تنها پس از تایید تشخیص آغاز گردد.
- درمان برای تب کیو حاد و مزمن باید تنها در مواردی که با علایم بالینی سازگار است انجام گیرد و نه براساس افزایش تیترهای سرولوژیک به تنهایی (استثنائاتی در زنان باردار وجود دارد که قبلاً در مورد آن توضیح داده شده است).
- داکسی سایکلین داروی انتخابی این بیماری است و دو هفته درمان با آن در بزرگسالان، کودکان بالای ۸ سال و برای عفونت‌های شدید در هر سنی توصیه می شود.
- کودکان کمتر از ۸ سال مبتلا به یک بیماری ملایم ممکن است که با تری‌متوپریم/ سولفامتوکسازول یا با داکسی سایکلین در یک دوره درمانی کوتاه‌تر (۵ روزه) درمان شوند.
- زنانی که تب کیو آنها در طی بارداری تشخیص داده شده است، باید با تری‌متوپریم/ سولفامتوکسازول در طول بارداری درمان شوند.
- انجام پایش سرولوژیک به دنبال عفونت حاد تب کیو برای ارزیابی پیشرفت احتمالی عفونت به سمت تب کیو مزمن توصیه می‌شود. برنامه توصیه شده برای پایش براساس ریسک بیماران برای عفونت مزمن است.

مواجهات شغلی

- اکثر طغیان‌های تب کیو مرتبط با شغل در آمریکا در بین کارکنان مراکز تحقیقات زیست پزشکی که با میش‌های آبستن آلوده در تماس بوده‌اند رخ داده است.
- محل کار کارکنان با خطر زیاد مواجهه با کوکسیلا بورنتی (مانند آزمایشگاه‌های که با کوکسیلا بورنتی کار می‌کنند و مراکز تحقیقات حیوانی) باید دارای یک مراقبت پزشکی برای تب کیو و برنامه‌هایی منظم برای آموزش کارکنان باشد. کنترل‌های مهندسی، کنترل‌های اداری و استفاده از وسایل حفاظت شخصی در زمان مناسب پیشنهاد می‌شود.
- استفاده از اقدامات پیشگیرانه استاندارد توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی برای جلوگیری از انتقال تب کیو در حین مراقبت‌های معمول کافی است. مراقبت‌های پیشگیرانه اضافی باید در طی مراحل تولید آئروسل استفاده شود.
- استفاده از پروفیلاکسی برای کارمندان پس از یک مواجهه آشکار یا بالقوه پیشنهاد نمی‌شود؛ هر بیماری حاد تب‌دار که در طی ۶ هفته پس از تماس رخ می‌دهد نیاز به درمان سریع و ارزیابی دقیق پزشکی دارد.

مراقبت و گزارش دهی

- عفونت تب کیو در انسان یک بیماری قابل گزارش در ایالات متحده آمریکا است.
- مراقبت و گزارش‌دهی تب کیو از اجزای کلیدی آموزش بهداشت عمومی و تلاش برای پیشگیری از بیماری است.

ضمیمه ب: معیارهای دوک برای اندوکاردیت عفونی[1]

معیارهای اصلی

- **کشت خون برای اندوکاردیت عفونی مثبت باشد:**
  - میکروارگانیسم‌های معمول سازگار با اندوکاردیت عفونی از دو کشت خون مجزا:
    - *استرپتوکوکوس ویریدنس*، *استرپتوکوکس بویس*، گروه HACEK، *استافیلوکوکس اورئوس*؛ یا
    - انتروکوک اکتسابی از جامعه (در غیاب کانون اولیه)؛ یا
  - میکروارگانیسم‌های سازگار با اندوکاردیت عفونی از کشت‌های خون دائماً مثبت، که به این صورت تعریف می‌شوند:
    - حداقل دو کشت مثبت از نمونه خونی که در فواصل بیش از ۱۲ ساعت از هم گرفته شده باشد.
    - تمامی سه کشت خون یا اکثریت چهار یا بیشتر کشت‌های خون جداگانه (که نمونه خون اول و آخر حداقل به فاصله یک ساعت از هم اخذ شده باشند) مثبت باشد.
    - **یک کشت خون مثبت برای کوکسیلا بورنتی یا تیتر آنتی‌بادی IgG فاز یک کوکسیلا بورنتی بیشتر از ۱:۸۰۰.**
- **شواهدی از درگیری اندوکاردیتی وجود داشته باشد.**
- **اکوکاردیوگرام مثبت برای عفونت اندوکاردیت** (اکوکاردیوگرافی ترانس ازوفاژیئال[2] در بیماران دارای دریچه‌های مصنوعی، حداقل امتیاز به نفع اندوکاردیت عفونی توسط معیارهای بالینی، اندوکاردیت عفونی پیچیده [آبسه

---

[1] Source: Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30:633–8.

[2] Transesophageal echocardiography

پارا والوولار]، اکوکاردیوگرافی تراتس-توراسیک[1] به عنوان اولین آزمایش در سایر بیماران)، تعریف شده به شرح زیر:

- توده داخل قلبی نوسان دار[2] در ساختارهای دریچه‌ای یا حمایت‌کننده، در مسیر جت رگورژیتاسیون[3]، یا در مواد ایمپلنت در غیاب یک ساختار آناتومیکی جایگزین؛ یا
- آبسه؛ یا
- بازشدگی نسبی اخیر دریچه مصنوعی.

- **نارسایی و ریگورجیتیشن دریچه‌ای جدید.**

معیار های فرعی[4]

- زمینه: بیماری قلبی مستعدکننده یا استفاده از مواد مخدر تزریقی.
- تب: بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد.
- پدیده عروقی: آمبولی شریانی بزرگ، انفارکت ریوی سپتیک، آنوریسم قارچی، خونریزی داخل جمجمه‌ای، خونریزی ملتحمه، ضایعات جین‌وی[5] (ضایعات کوچک ملتهب یا هموررازیک بدون درد در کف دست و پا).
- پدیده ایمنولوژیکی: گلومرلونفریت، گره‌های اوسلر[6]، نقاط روت[7] و روماتوئید فاکتور.

---

[1] Transthoracic echocardiography
[2] Oscillating intracardiac mass
[3] Regurgitant jets
[4] معیارهای بالینی برای اندوکاردیت قطعی نیازمند دو معیار اصلی، یا یک معیار اصلی به همراه سه معیار فرعی یا پنج معیار فرعی می باشد. معیار های بالینی برای اندوکاردیت محتمل نیازمند حداقل یک معیار اصلی به همراه یک معیار فرعی یا سه معیار فرعی است.
[5] Janeway
[6] Osler's nodes
[7] Roth spots

- شواهد میکروبیولوژیکی: کشت خون مثبت که معیارهای اصلی را که در بالا به آن اشاره شد[1] برآورده نمی‌کند یا شواهد سرولوژیکی عفونت فعال با ارگانیسم سازگار با اندوکاردیت عفونی.

[1]- به استثنای کشت های مثبت برای استافیلوکوک های کوآگولاز منفی و ارگانیسم هایی که اندوکاردیت ایجاد نمی‌کنند.

ضمیمه ج: اطلاعات و منابع اضافی

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها

دفتر بیماری‌های زئونوز ریکتزیایی

http://www.cdc.gov/qfever
http://www.bt.cdc.gov/agent/qfever/clinicians/index.asp

فرم گزارش بیمار تب کیو مربوط به مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها

http://www.cdc.gov/qfever/pdfs/qfevercasereport_2010.pdf

امنیت زیستی در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی و بیومدیکال

http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/bmbl5_ sect_VIII.pdf

اطلاعات عمومی در مورد تب کیو

سازمان جهانی بهداشت دام (OIE)

http://www.oie.int/international-standard-setting/ terrestrial-manual/access-online

انجمن پزشکی و دامپزشکی آمریکا

https://www.avma.org/KB/Resources/Backgrounders/ Documents/zu_q_fever.pdf

آکادمی اطفال آمریکا

http://aapredbook.aappublications.org

منابعی برای مطالعه بیشتر

Maurin M, Raoult D. Q Fever Comprehensive Overview, Clin Microbiol Rev 1999; 12:518–53.

Fournier PE, Marrie TG, Raoult D., Diagnosis of Q Fever, J Clin Microbiol 1998;36:1823–34.

Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D., Long-Term Outcome of Q Fever Endocarditis: A 26-Year Personal Survey, Lancet 2010; 10:527–35.

ضمیمه د: گزارش مورد تب کیو
مورد استفاده: تب کیو حاد و تب کیو مزمن
مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)، آتلانتا، جورجیا

نام بیمار: آدرس:			تاریخ ثبت (روز، ماه، سال): نام پزشک و شماره تماس:	
۱. استان محل اقامت:	۲. کشور محل اقامت:	۳. کد پستی:	۴. تاریخ تولد (روز، ماه، سال):	۵. جنسیت: مذکر مونث نامشخص
۶. نژاد: سفید سیاه بومی آلاسکایی آمریکایی- هندی آسیایی ساکنین جزایر اقیانوسی نامشخص				
۷. شغل در زمان شروع علایم بیماری: کارگر کارخانه پشم یا نمد کارگر کارخانه چرم کارگر کارگاه لبنیاتی دامپزشک محقق پزشکی کارگر کشتارگاه پرسنل آزمایشگاه محقق حیوانات دامدار با فردی که یکی از شغل‌های مرتبط بالا را دارد در یک خانه زندگی می‌کند سایر (لطفاً مشخص فرمایید):				
۸. هرگونه تماس با حیوانات در طی دو ماه قبل از شروع علایم بالینی؟ گاو گوسفند بز کبوتر گربه خرگوش سایر (لطفاً مشخص شود):				
۹. آیا با حیوان در حال زایمان مواجهه داشته است؟ بله خیر مشخص نیست در صورت جواب بله، چه نوع حیوانی:				
۱۰. آیا با شیر غیرپاستوریزه مواجهه داشته است؟ بله خیر مشخص نیست				

در صورت جواب بله، چه نوع حیوانی: .....
۱۱. هرگونه مسافرت در سال گذشته؟ بله خیر در صورت جواب بلی، شهر و استان ذکر گردد:.....
۱۲. سایر اعضای خانواده با علایم مشابه در یک سال گذشته؟ بله خیر مشخص نیست
۱۳. تاریخ شروع علایم بالینی (روز، ماه، سال): .....
۱۴. نشانه‌ها و علایم بالینی (تمام گزینه‌ها بررسی شود): شواهد سازگار با بیماری بالینی ضروری است. جهت اطلاعات بیشتر به تعریف مورد بیماری تب کیو رجوع شود. تب کیو حاد: تب حاد همراه با یکی یا بیشتر از موارد زیر: لرز (لرز ناشی از تب)، سردرد شدید رتروبولبولار، هپاتیت حاد، ذات‌الریه و سطوح افزایش یافته آنزیم‌های کبدی. تب کیو مزمن: اندوکاردیت کشت منفی به ویژه در بیماران مبتلا به نقص دریچه‌ای از قبل یا نقص سیستم ایمنی، عفونت‌های مشکوک آنوریسم عروقی یا پروتز های عروقی، یا هپاتیت مزمن در غیاب سایر علل شناخته شده. تب (بیشتر از ۳۸ درجه) درد عضلانی درد رتروبولبار بی قراری راش سرفه سردرد بزرگی طحال بزرگی کبد پنومونی هپاتیت اندوکاردیت سایر (مشخص فرمایید):
۱۵. وجود هرگونه مشکل پزشکی از قبل (تمام گزینه‌ها بررسی شود)؟ نقص سیستم ایمنی بیماری دریچه‌ای قلبی یا گرافت عروقی بارداری سایر
۱۶. آیا بیمار به علت بیماری فعلی بستری شده است؟ بله خیر مشخص نیست

۱۷. آیا بیمار در اثر عوارض این بیماری فوت کرده است (در صورت جواب مثبت تاریخ آن ذکر گردد)؟

بله خیر مشخص نیست

۱۸. نام آزمایشگاه: ..... شهر: ..... استان: ..... کد پستی: .....

۱۹. سرولوژی تنها در صورت استفاده از روش خاص بررسی شود.	آنتی ژن فاز یک				آنتی ژن فاز دو			
	سرولوژی ۱ تاریخ:		سرولوژی ۲ تاریخ:		سرولوژی ۱ تاریخ:		سرولوژی ۲ تاریخ:	
	مثبت؟	تیتر یا OD	مثبت؟	تیتر یا OD	مثبت؟	تیتر یا OD	مثبت؟	تیتر یا OD
IFA (IgM)	بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر	
IFA (IgG)	بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر	
سایر تست:	بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر		بلی خیر	

۲۰. آیا یک تغییر چهار برابری در تیتر آنتی بادی بین دو نمونه اول و دوم سرم وجود دارد؟ بلی خیر

۲۱. سایر تست‌های تشخیصی (تاریخ اخذ نمونه ذکر گردد)؟ تنها در صورت استفاده از روش خاص بررسی شود.

نوع تست	مثبت؟	نمونه یا نمونه‌های تست شده	تاریخ اخذ نمونه
PCR	بلی		

	خیر		
ایمنوهیستوشیمی	بلی خیر		
کشت	بلی خیر		

۲۲. براساس طبقه‌بندی تعریف مورد تب کیو (به سوال ۱۴ و معیارهای زیر مراجعه شود):

تب کیو حاد تایید شده — تب کیو حاد محتمل

تب کیو مزمن تایید شده — تب کیو مزمن محتمل

معیارهای تب کیو بر طبق تعریف مورد بیماری طبقه‌بندی شده است:

تب کیو حاد تایید شده: یک مورد تایید شده آزمایشگاهی که مطابق با معیارهای مورد بالینی یا اپیدمیولوژیکی مرتبط با مورد تایید شده آزمایشگاهی است.

تب کیو حاد محتمل: یک مورد بالینی سازگار با بیماری حاد که از نظر آزمایشگاهی تایید نشده است اما شواهد حمایتی آزمایشگاهی (تیتر آنتی بادی فاز دو بیشتر از فاز یک وجود دارد.

تب کیو مزمن تایید شده: یک مورد بالینی سازگار با بیماری مزمن است که تایید آزمایشگاهی شده است.

تب کیو مزمن محتمل: یک مورد بالینی سازگار با بیماری مزمن است که از نظر آزمایشگاهی تایید نشده است اما شواهد حمایتی آزمایشگاهی (تیتر آنتی بادی فاز یک بیشتر از فاز دو وجود دارد.

توجه: نمونه‌های بیماران مشکوک به تب کیو مزمن باید برای هر دو تیتر سرمی آنتی ژن‌های فاز یک و فاز دو تست شوند. تست‌های الایزای در دسترس تجاری (که فقط آنتی بادی فاز دو را تست می‌کند) کمّی نیستند و در نتیجه در بهترین حالت نشان‌دهنده یک عفونت احتمالی می‌باشند.

تست‌های IgM بعلت ویژگی و اختصاصیت کم آنها غیرقابل اعتماد هستند. آنتی بادی‌های IgM ممکن است برای مدت زمان طولانی باقی بمانند. روش‌های آزمایش قدیمی نه به راحتی در دسترس هستند و نه معمولاً استفاده می‌شوند.

برای آزمایش موارد حاد، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها از آزمون آنتی بادی IgG ایمنوفلوروسنس غیرمستقیم (IFA) (نقطه برش بیشتر یا مساوی با ۱:۱۲۸) استفاده می‌کند و ترجیح این است که هر جفت نمونه بیمار (نمونه اول و نمونه دوم) به طور همزمان تست شوند و نتایج آنتی بادی IgM برای تشخیص روتین آزمایشگاهی استفاده نمی‌شوند.

تفسیر نتایج تست‌های سرولوژیکی باید با احتیاط انجام گیرد چون آنتی بادی‌های اکتسابی ممکن است در نتیجه مواجهه قبلی با تب کیو، بویژه در نواحی روستایی و کشاورزی، وجود داشته باشند.

مقام بهداشت استانی که این فرم را بررسی کرده است:

نام: ..... عنوان: .....

تاریخ (روز، ماه، سال): .....

ضمیمه ه: مروری بر وضعیت تب کیو در ایران
(این ضمیمه توسط مترجمان کتاب جهت توضیح وضعیت تب کیو در ایران نگارش شده است)

بیماری تب کیو یک بیماری با گسترش جهانی می‌باشد که تقریباً از سراسر دنیا گزارش شده است. این بیماری اخیراً از اکثر کشورهای همسایه ایران از جمله عمان(۱۷۲)، عراق(۱۷۳)، افغانستان(۱۷۴)، امارات(۱۷۵)، ترکیه(۱۷۶)، عربستان(۱۷۷) و آذربایجان(۱۷۸) گزارش شده است. در این بررسی مروری به مطالعات انجام شده در مورد تب کیو در ایران و همچنین وضیعت کنونی تب کیو در ایران پرداخته شده است تا فهم بهتری از تاریخچه و وضیعت کنونی تب کیو برای محققان و دست اندرکاران بهداشتی کشور به وجود آید.

تب کیو در بین جمیعت‌های حیوانی و محصولات دامی
تب کیو در حیوانات اهلی و وحشی

برای اولین بار (۱۳۳۱) در ایران یک مطالعه گسترده انجام شده در نقاط مختلف ایران، شواهدی از شیوع سرولوژیکی تب کیو در بین حیوانات به دست آمد (۱۷۹). در بین سال‌های ۱۳۵۲ تا ۱۳۵۴ در سه مطالعه سرولوژیک مختلف، آنتی بادی ضدکوکسیلا بورنتی در حیوانات اهلی مختلف، پستانداران کوچک و جوندگان وحشی از اقصی نقاط کشور گزارش شد (۱۸۲-۱۸۰). در مطالعه‌ای در سال ۱۳۵۵ شیوع آلودگی به تب کیو در بین دام‌های استان‌های کرمانشاه و لرستان مشاهده گردید و مشخص شد که ۷ درصد از گاوها، ۳/۲ درصد از گوسفندان و ۱/۷ درصد از بزهای استان لرستان آلوده به این بیماری بودند (۱۸۳). در یک مطالعه بر روی کبوترهای شهر تهران در سال ۱۳۶۷ مشخص شد که ۷/۹ درصد از ۱۵۲ کبوتر وحشی دارای آنتی‌بادی تب کیو بودند (۱۸۴). در سال ۱۳۸۲ در استان مازندران توسط آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، هیچ‌گونه اثری از عامل مسبب تب کیو به دست نیامد (۱۸۵). در سال ۱۳۸۸ در استان

کرمان، ۳۵/۵ درصد از ۱۶۹ نمونه سرم گاو و بز برای تب کیو سرم مثبت بودند و بزها (۶۵/۸ درصد) دارای شیوع سرمی بیشتری نسبت به گاوها (۱۰/۸ درصد) بودند (۱۸۶). در یک مطالعه دیگر در همان سال، ۲۹/۴٪ از ۸۵ نمونه سرم گوسفند در جنوب شرقی ایران از نظر سرمی آلوده به تب کیو بودند (۱۸۷). در سال ۱۳۸۹ در استان خراسان رضوی، ۲۲/۳ درصد از ۲۴۶ گاو شیری بررسی شده دارای آنتی بادی ضد کوکسیلا بورنتی بودند (۱۸۸). در یک مطالعه دیگر در همان سال، ۲۳/۷ درصد از ۲۵۳ نمونه سرمی جمع‌آوری شده از گوسفندان استان مازندران از نظر سرمی برای تب کیو مثبت بودند (۱۸۹). در یک مطالعه در سال ۱۳۹۰ در جنوب شرقی ایران (استان کرمان)، ۵۱/۴ درصد از ۷۴ گاو مبتلا به اختلالات تولید مثلی و ۱۰/۳ درصد از ۸۷ گاو سالم از نظر بهداشتی دارای آنتی‌بادی ضد کوکسیلا بورنتی بودند(۱۹۰). در سال ۱۳۹۰ از ۲۲۰ راس گوسفند ماده بررسی شده در شهرستان اهواز، ۱۳/۲ درصد دارای آنتی‌بادی تب کیو بودند (۱۹۱). در سال ۱۳۹۱ از مجموع ۹۷۰ نمونه سرم (۸۰۳ گوسفند، ۱۶۷ بز) جمع‌آوری شده از مناطق مختلف ایران (جنوب شرقی، مرکز و غرب) که سابقه سقط جنین را داشتند، ۲۳/۱ درصد نسبت به آنتی ضد تب کیو مثبت بودند (۱۹۲). همچنین در یک مطالعه دیگر در سال ۱۳۹۰ به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بر روی ۱۳۰ نمونه خون شتر، ۱۰/۸ درصد از نمونه‌ها آلوده به کوکسیلا بورنتی بودند (۱۹۳). در یک مطالعه دیگر در سال ۱۳۹۱، ۳۳/۶ درصد از ۲۵۶ نمونه سرم جمع‌آوری شده از گوسفندان استان اردبیل از نظر سرمی برای تب کیو مثبت بودند (۱۹۴). در سال ۱۳۹۱ از ۱۲۸۰ نمونه سرم جمع‌آوری شده (۱۱۰۰ گوسفند و ۱۸۰ بز) از دام‌های شهرستان‌های مشهد، شیراز، اراک و اصفهان که سابق سقط جنین داشتند، ۱۹/۵ درصد از گوسفندان و ۲۷/۲ درصد از بزها دارای آنتی بادی تب کیو بودند (۱۹۵).

کوکسیلا بورنتی در جنین های سقط شده حیوانات

کوکسیلا بورنتی یک عامل بالقوه برای سقط جنین در حیوانات اهلی در ایران می‌باشد. در یک مطالعه در سال ۱۳۸۹ با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Nested-PCR)، کوکسیلا بورنتی در جنین‌های سقط شده گوسفند و بز جمع‌آوری شده از ۱۰ استان کشور شامل اصفهان، کردستان، خوزستان، کرمان، فارس، سیستان و بلوچستان، خراسان، گلستان، گیلان و ایلام شناسایی گردید (۱۹۶). براساس یافته‌های این مطالعه، غشاها و مایعات جنینی آلوده، جنین‌های سقط شده و بستر آلوده باید به طرق مختلف (از جمله سوزاندن، دفن کردن به همراه اسید پاشی و....) امحاء گردند.

کوکسیلا بورنتی در کنه‌ها

در سال ۱۳۳۰، کوکسیلا بورنتی در کنه‌های جمع‌آوری شده از حیوانات اهلی در کرمانشاه شناسایی گردید (۱۹۷). در سال ۱۳۳۳ شواهدی از آلودگی کنه‌ها در شهرستان سبزوار مشاهده گردید (۱۹۸). در حدود ۱۰ درصد از مجموع ۱۴۵۰ کنه جمع‌آوری شده از نقاط مختلف کشور در سال ۱۳۵۴ آلوده به کوکسیلا بورنتی بودند و برای اولین بار در ایران یک سویه از کوکسیلا بورنتی جداسازی شد (۱۸۲). در سال ۱۳۸۸ آلودگی به کوکسیلا بورنتی به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Trans-PCR) در کنه‌های جنس هیالوما آناتولیکوم و ریپیسفالوس سانگوینئوس از مجموع ۱۶۰ کنه جمع‌آوری شده از گوسفندان و بزهای استان کرمان مشاهده گردید (۱۹۹).

کوکسیلا بورنتی در بین نمونه های شیر

در سال ۱۳۸۷ از مجموع ۳۷۶ نمونه شیر جمع‌آوری شده از تانک شیر گاو، گوسفند و بز در استان چهارمحال و بختیاری، باکتری کوکسیلا بورنتی در ۶/۲ درصد از نمونه شیر گاوها، ۱/۸ درصد از بزها و صفر درصد از گوسفندها توسط روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز جداسازی شد (۲۰۰). در سال ۱۳۸۸، آنتی‌بادی ضدکوکسیلا بورنتی در ۴۵/۵ درصد از تانک شیر گاوهای شیری استان کرمان شناسایی شد (۲۰۱). در سال ۱۳۸۹ از

مجموع ۵۶۷ نمونه شیر خام جمع‌آوری شده از استان اصفهان، ۵/۷ درصد از نمونه شیر گوسفندان، ۴/۵ درصد از نمونه شیر بزها، ۳/۲ درصد از نمونه شیر گاوها و ۱/۴ درصد از نمونه شیر شترها دارای آلودگی به کوکسیلا بورنتی توسط روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بودند (۲۰۲). از طرف دیگر در یک مطالعه انجام شده در سال ۱۳۸۹ بر روی نمونه شیر خام بز جمع‌آوری شده از چند استان مختلف در ایران، ۱۸/۲ درصد از نمونه‌ها در استان فارس، ۵/۵ درصد از نمونه‌ها در استان یزد و ۴/۲ درصد از نمونه‌ها در استان خوزستان برای کوکسیلا بورنتی به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز مثبت بودند (۲۰۳). همچنین از صد نمونه شیر جمع‌آوری شده از گاوهای شیری شهرستان جهرم در سال ۱۳۹۱، ۱۱ درصد برای کوکسیلا بورنتی توسط روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز مثبت بودند (۲۰۴).

کوکسیلا بورنتی در تخم مرغ

در سال ۱۳۸۹ از مجموع ۳۶۹ نمونه تخم مرغ‌ها، اردک ها، غازها، بلدرچین‌ها و شتر مرغ‌های جمع‌آوری شده از استان‌های مازندران، گیلان و اصفهان، ۱/۵٪ از تخم مرغ‌ها و ۷/۷ درصد تخم اردک‌ها آلوده به کوکسیلا بورنتی بودند، اما آلودگی در تخم غاز، تخم بلدرچین و تخم شتر مرغ مشاهده نگردید (۲۰۵).

تب کیو در جمیعت های انسانی

اولین گزارش بیماری در انسان مربوط به سال ۱۳۳۱ در آبادان می‌باشد که دو بیمار با علایم تب شدید و علایم عصبی مبتلا به تب کیو گزارش شد (۲۰۶). مطالعات سرولوژیکی که در سال‌های بعد از اقصی نقاط کشور انجام شد نیز رد آلودگی را در نقاط مختلف کشور نشان داد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۳۳ در روستاهای شهرستان سبزوار انجام شد، مشخص شد که جمیعت انسانی ۲۰ روستا (۴۶/۵ درصد) از ۴۳ روستای دارای آنتی‌بادی ضد تب کیو بودند (۱۹۸). در سال ۱۳۳۴ در ناردین (سمنان)،

تایباد (خراسان) و سیرجان (کرمان) سابقه آلودگی به تب کیو در جمعیت‌های انسانی گزارش شد (۲۰۹-۲۰۷). در سال ۱۳۳۵در یک مطالعه سرولوژیک گسترده در ایران، شواهدی از بیمار در نقاط مختلف ایران بدست آمد (۱۷۹). در سال ۱۳۴۹ چهار بیمار با علایم بالینی تب کیو حاد که دارای مشکلات پنومونیک تب کیو بودند از شیراز گزارش شد (۲۱۰). همچنین این بیماری در سال ۱۳۵۰ در بین مهاجران خارجی در ایران گزارش شد (۲۱۱).

در بین سال های ۱۳۴۹ تا ۱۳۵۲ در آبادان، ۴۹ بیمار مبتلا به تب کیو حاد گزارش شد (۲۰۱۲). از سال ۱۳۵۱ تا ۱۳۵۵، ۸۰ بیمار مبتلا به تب کیو حاد با علایم بالینی و سرولوژیک توسط پزشکان خارجی شاغل در بیمارستان شرکت نفت ایران در آبادان تشخیص داده شدند و از این تعداد بیمار، ۳ مورد دارای ضایعات پلورو پریکاردیت بودند (۲۱۳). در سال ۱۳۵۳، آزمایش سرمی انجام شده بر روی ۲۵۲ نفر ایرانی و ۶۴ مهاجر نشان داد که ۸/۳ درصد ایرانی‌ها و ۴۴ درصد مهاجرین خارجی دارای آنتی بادی علیه کوکسیلا بورنتی بودند (۲۰۱۲). در همین سال، ۱۱ درصد از نمونه‌های سرم انسانی جمع‌آوری شده از نقاط مختلف ایران از نظر سرمی نسبت به تب کیو مثبت بودند (۱۸۲). در یک مطالعه انجام شده بر روی جمیعت عمومی در سال ۱۳۵۴ مشخص شد که ۱۳/۵ درصد از نظر سابقه آلودگی به کوکسیلا بورنتی مثبت بودند (۲۱۲).

در سال ۱۳۷۰ در آزمایش سرم شناسی بر روی ۴۰ نمونه بیمار، ۲۷/۵ درصد دارای آنتی بادی (IgG) فاز یک و دو ضد کوکسیلا بورنتی بودند (۲۱۴). در سال ۱۳۸۹ در شهرستان بردسیر استان کرمان از ۷۵ فردی که با شک بروسلوز به روش الایزا مورد آزمایش قرار گرفتند، آنتی بادی فاز ۱ در ۲۴ درصد و آنتی بادی فاز ۲ علیه کوکسیلا بورنتی در ۳۶ درصد این افراد دیده شد (۲۱۵). در یک مطالعه سرواپیدمیولوژی به روش الایزا بر روی ۱۹۰ نمونه سرمی که در سال ۱۳۹۰ در بین قصابان و کارگران کشتارگاه در شهرستان‌های مختلف استان و سیستان و بلوچستان انجام شد، شیوع سرمی آنتی بادی (IgG) فاز یک و فاز دو به ترتیب برابر ۱۸/۱ درصد و ۱۴/۴درصد بود

(۲۱۶). همچنین در یک مطالعه در سال ۱۳۹۰ که بر روی ۲۵۰ نمونه سرمی از جمعیت‌های مختلف انسانی (شکارچی، قصاب، پرسنل بهداشتی و مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی) در شهرستان‌های سنندج، مریوان و سروآباد استان کردستان انجام شد، مشخص شد که میزان شیوع سرمی آنتی بادی (IgG) فاز I و II تب کیو به ترتیب۲۰٪ و ۱۴/۵٪ بود و بیشترین و کمترین شیوع سرمی تب کیو در قصاب‌ها (۳۸٪) و پرسنل بهداشتی (۶٪) دیده شد. همچنین در بین شهرها، بیشترین شیوع سرمی تب کیو در شهرستان سنندج (۵۲/۲٪) مشاهده شد (۲۱۷).

در یک مطالعه که به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IFA) بر روی ۱۰۵ بیمار تب دار مشکوک در سال ۱۳۹۱ در شهرستان زاهدان انجام شد، ۳۵/۲ درصد افراد مبتلا به تب کیو حاد تشخیص داده شدند و ۳۴/۳ درصد افراد نیز دارای سابقه آلودگی به تب کیو بودند (۲۱۸). در سال ۱۳۹۱ اولین بیمار مبتلا به اندوکاردیت تب کیو در ایران توسط بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران با همکاری بیمارستان جنرال شهر ماساچوست آمریکا شناسایی شد (اطلاعات در حال انتشار).

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن مطالب فوق، می‌توان ایران را به عنوان یک کشور اندمیک برای بیماری تب کیو دانست. لذا دور از انتظار نیست که در صورت حساس‌تر شدن سیستم مراقبت انسانی و افزایش آگاهی پزشکان از این بیماری، در آینده شاهد گزارش‌های موارد انسانی بیماری در کشور باشیم. بدیهی است که جهت اجرای برنامه‌های کنترل و پیشگیری از این بیماری در کشور باید همکاری بسیار نزدیکی بین وزرات بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان دامپزشکی کشور وجود داشته باشد.

منابع

1. Derrick EQ. Q fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust 1937;2:281–99.
2. Dyer RE. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. IV. Human infection. Public Health Rep 1938;53:2277–83.
3. Davis GE, Cox HR. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni,* reactions in animals, and filtration experiments. Public Health Rep 1938;53:2259–61.
4. CDC. Q fever: in-depth information. [Internet site]. Atlanta, GA; 2010. Available at http://www.cdc.gov/qfever/info/index.html. Accessed February 13, 2012.
5. Anderson AD, Kruszon-Moran D, Loftis AD, et al. Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003–2004. Am J Trop Med Hyg 2009; 81:691–4.
6. Maurin M, Raoult DQ. Fever. Clin Microbiol Rev 1999;12:518–53.
7. Bamberg WM, Pape WJ, Beebe JL, et al. Outbreak of Q fever associated with a horse-boarding ranch, Colorado, 2005. Vector Borne Zoonotic Dis 2007;7:394–402.
8. Delgado Naranjo J, Alonso Fustel E, et al. Study and management of a Q fever outbreak among machine tool workers in the Basque country (Spain). Epidemiol Res Int 2011;2011.
9. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis 2001;33:312–6.
10. Rolain JM, Boulos A, Mallet MN, Raoult D. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2673–6.
11. Bjork A, M-HN, Nett R, Kersh G, et al. First reported multi-state human Q fever outbreak in the United States, 2011. Vector Borne Zoonotic Dis. In press 2013.
12. Anderson AD, Baker TR, Littrell AC, Mott RL, Niebuhr DW, Smoak BL. Seroepidemiologic survey for *Coxiella burnetii* among hospitalized U.S. troops deployed to Iraq. Zoonoses Public Health 2011;58:276–83.

13. Faix DJ, Harrison DJ, Riddle MS, et al. Outbreak of Q fever among U.S. military in western Iraq, June–July 2005. Clin Infect Dis 2008; 46:e65–8.
14. Schimmer B, Dijkstra F, Velllema P, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. Euro Surveill 2009;14:3.
15. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenaars JC, et al. Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2012;18:563–70.
16. Powell OW, Kennedy KP, Mc IM, Silverstone H. Tetracycline in the treatment of "Q" fever. Australas Ann Med 1962;11:184–8.
17. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. Adv Vet Sci 1959;5:81.
18. Eklund CM, Parker RR, Lackman DB. A case of Q fever probably contracted by exposure to ticks in nature. Public Health Rep 1947; 62:1413–6.
19. Beaman MH, Hung J. Pericarditis associated with tick-borne Q fever. Aust N Z J Med 1989;19:254–6.
20. Thompson HDD, Dasch GQ. Fever. In: Goodman J, ed. Tick-borne diseases of humans. Washington, DC: ASM Press; 2005:328–42.
21. Stein A, Raoult D. Pigeon pneumonia in Provence: a bird-borne Q fever outbreak. Clin Infect Dis 1999;29:617–20.
22. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. A dog-related outbreak of Q fever. Clin Infect Dis 1996;23:753–5.
23. Marrie TJ, Williams J, Schlech W, Yates L. Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. Lancet 1986;327:427–9.
24. Marrie TJ, Durant H, Williams JC, Mintz E, Waag DM. Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in maritime Canada. J Infect Dis 1988;158:101–8.
25. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, Waag DM, Williams JC. Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. N Engl J Med 1988;319:354–6.
26. Pinsky RL, Fishbein DB, Greene CR, Gensheimer KF. An outbreak of cat-associated Q fever in the United States. J Infect Dis 1991; 164:202–4.
27. Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. In: Marrie TJ, ed. Q fever. The disease (vol 1). Boca Raton, FL: CRC Press; 1990:23–48.

28. Angelakis E, Raoult DQ. Fever. Vet Microbiol 2010;140:297–309.
29. Rodolakis A, Berri M, Hechard C, et al. Comparison of Coxiella burnetii shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. J Dairy Sci 2007;90:5352–60.
30. Enright JB, Franti CE, Behymer DE, Longhurst WM, Dutson VJ, Wright ME. Coxiella burnetii in a wildlife-livestock environment. Distribution of Q fever in wild mammals. Am J Epidemiol 1971; 94:79–90.
31. Berri M, Souriau A, Crosby M, Crochet D, Lechopier P, Rodolakis A. Relationships between the shedding of Coxiella burnetii, clinical signs and serological responses of 34 sheep. Vet Rec 2001;148:502–5.
32. Rousset E, Berri M, Durand B, et al. Coxiella burnetii shedding routes and antibody response after outbreaks of Q fever-induced abortion in dairy goat herds. Appl Environ Microbiol 2009;75:428–33.
33. Muskens J, van Engelen E, van Maanen C, Bartels C, Lam TJ. Prevalence of Coxiella burnetii infection in Dutch dairy herds based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA. Vet Rec 2011;168:79.
34. Berri M, Crochet D, Santiago S, Rodolakis A. Spread of Coxiella burnetii infection in a flock of sheep after an episode of Q fever. Vet Rec 2005;157:737–40.
35. Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. Am J Epidemiol 1999;150:67–74.
36. Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. Emerg Infect Dis 2004;10:1264–9.
37. Hawker JI, Ayres JG, Blair I, et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? Commun Dis Public Health 1998;1:180–7.
38. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. Euro Surveill 2010;15.
39. Fishbein DB, Raoult D. A cluster of Coxiella burnetii infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. Am J Trop Med Hyg 1992;47:35–40.

40. Oliphant J, Gordon D, Meis A, Parker R. Q fever in laundry workers, presumably transmitted from contaminated clothing. Am J Hyg 1949;49:76–82.
41. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. Clin Infect Dis 2001;33:399–402.
42. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. Clin Infect Dis 1998;27:592–6.
43. Kruszewska D, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbanowska S. Possible sexual transmission of Q fever among humans. Clin Infect Dis 1996; 22:1087–8.
44. Kruszewska D, Tylewska-Wierzbanowska SK. *Coxiella burnetii* penetration into the reproductive system of male mice, promoting sexual transmission of infection. Infect Immun 1993;61:4188–95.
45. CDC. Q fever—California. MMWR 1977;26:86–7.
46. Kanfer E, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett AJ. Q fever following bone marrow transplantation. Bone Marrow Tran 1988;3:165–6.
47. Kumar A, Yadav MP, Kakkar S. Human milk as a source of Q-fever infection in breast-fed babies. Indian J Med Res 1981;73:510–2.
48. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy—a risk for women, fetuses, and obstetricians. N Engl J Med 1994;330:371.
49. Harman JB. Q fever in Great Britain; clinical account of eight cases. Lancet 1949;254:1028–30.
50. 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;44:232–7.
51. Leone M, Honstettre A, Lepidi H, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17β-estradiol. J Infect Dis 2004;189:339–45.
52. Marc Leone JT, Textoris J, Capo C, Mege JL. Sex hormones and bacterial infections. In: Dubey RK, ed. Sex hormones. InTech; 2012.
53. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med 1992;93:427–34.
54. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified

acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;64:3–12.
55. La Scola B, Lepidi H, Raoult D. Pathologic changes during acute Q fever: influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. Infect Immun 1997;65:2443–7.
56. Raoult D. Host factors in the severity of Q fever. Ann N Y Acad Sci 1990;590:33–8.
57. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Infect Dis 1989;11:586–99.
58. Caron F, Meurice JC, Ingrand P, et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. Chest 1998;114:808–13.
59. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* pneumonia. Eur Respir J 2003;21:713–9.
60. Marrie TJ. Q fever pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2004;17:137–42.
61. Huebner RJ, Jellison WL, Beck MD. Q fever; a review of current knowledge. Ann Intern Med 1949;30:495–509.
62. Cunha BA, Nausheen S, Busch L. Severe Q fever community-acquired pneumonia (CAP) mimicking Legionnaires' disease: Clinical significance of cold agglutinins, anti-smooth muscle antibodies and thrombocytosis. Heart Lung 2009;38:354–62.
63. Sobradillo V, Zalacain R, Capelastegui A, Uresandi F, Corral J. Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. Thorax 1992;47:276–8.
64. Derrick EH. The course of with *Coxiella burnetii.* Med J Aust 1973; 1:1051–7.
65. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 2000;79:109–23.
66. Richardus JH, Dumas A, Huisman J, Schapp G. Q fever in infancy: a review of 18 cases. Pediatr Infect Dis 1985;4:369–73.
67. Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, et al. Q fever in children in Greece. Am J Trop Med Hyg 2004;70:540–4.
68. Terheggen U, Leggat PA. Clinical manifestations of Q fever in adults and children. Travel Med Infect Dis 2007;5:159–64.
69. Ruiz-Contreras J, Montero RG, Amador JTR, Corradi EG, Vera AS. Q fever in children. Am J Dis Child 1993;147:300–2.
70. Maltezou HC, Kallergi C, Kavazarakis E, Stabouli S, Kafetzis DA. Hemolytic-uremic syndrome associated with *Coxiella burnetii* infection. Pediatr Infect Dis J 2001;20:811–3.

71. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. Lancet Infect Dis 2002;2:686–91.
72. Carrascosa M, Pascual F, Borobio MV, González Z, Napal J. Rhabdomyolysis associated with acute Q fever. Clin Infect Dis 1997; 25:1243–4.
73. Rolain JM, Lepidi H, Harlé JR, et al. Acute acalculous cholecystitis associated with Q fever: report of seven cases and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:222–7.
74. Foucault C, Lepidi H, Poujet-Abadie JF, et al. Q fever and lymphadenopathy: report of four new cases and review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:759–64.
75. 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;45:548–55.
76. Stein A, Raoult D. Q Fever during pregnancy: a public health problem in southern France. Clin Infect Dis 1998;27:592–6.
77. 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.
78. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, et al. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. Zoonoses Public Health 2008;55:189–94.
79. Baud D, Peter O, Langel C, Regan L, Greub G. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* and *Brucella abortus* among pregnant women. Clin Microbiol Infect 2009;15:499–501.
80. 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;93:151–6.
81. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Arch Intern Med 2002;162:701–4.
82. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q fever during pregnancy. Ann N Y Acad Sci 2009;1166:79–89.
83. Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. Isolation of *Coxiella burnetii* from human placentas. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1958; 2:29–35.

84. de Wit NCJ, de Jager CPC, Meekelenkamp JCE, et al. Markers of infection in inpatients and outpatients with acute Q-fever. Clin Chem Lab Med 2001;47:1407–9.
85. Gikas A, Kofteridis D, Bouros D, Voloudaki A, Tselentis Y, Tsaparas N. Q fever pneumonia: appearance on chest radiographs. Radiology 1999;210:339–43.
86. Jacobson G, Denlinger RB, Carter RA. Roentgen manifestations of Q fever. Radiology 1949;53:739–49.
87. Oddo M, Jolidon RM, Peter O, Poli S, Cometta A. Q fever pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2001;27:615.
88. Hartzell JD, Peng SW, Wood-Morris RN, et al. Atypical Q fever in U.S. soldiers. Emerg Infect Dis 2007;13:1247–9.
89. Fournier P-E, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998;36:1823–34.
90. Smith DL, Ayres JG, Blair I, et al. A large Q fever outbreak in the West Midlands: clinical aspects. Respir Med 1993;87:509–16.
91. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. Clin Infect Dis 1995;21(Suppl 3):S253–64.
92. Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2004;37:103–8.
93. Spelman DW. Q fever: a study of 111 consecutive cases. Med J Aust 1982;1:547–8, 551, 553.
94. Holmes RO Jr, Hartzell JD, Tofferi JK, Roebuck JD, Kelly WF. Dual high titer antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in association with systemic Q fever. J Clin Rheumatol 2009;15:411–3.
95. Williams JC. Infectivity, virulence, and pathogenicity of *Coxiella burnetii* for various hosts. In: Williams JC, Thompson HA, eds. Q fever: the biology of *Coxiella burnetii*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1991:21–72.
96. Fournier PE, Casalta JP, Piquet P, Tournigand P, Branchereau A, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review. Clin Infect Dis 1998;26:116–21.
97. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. Lancet Infect Dis 2010; 10:527–35.

98. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005;5:219–26.
99. Fenollar F, Fournier P-E, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis 2001;33:312–6.
100. Raoult D, Million M, Thuny F, Carrieri P. Chronic Q fever detection in the Netherlands. Clin Infect Dis 2011;53:1170–1.
101. Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. J Infect 2012;64:247–59.
102. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, et al. Chronic Q fever: ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. Arch Intern Med 1993;153:642–8.
103. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1991; 18:391–7.
104. Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, et al. Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:635–40.
105. Wegdam-Blans MC, Ter Woorst JF, Klompenhouwer EG, Teijink JA. David procedure during a reoperation for ongoing chronic Q fever infection of an ascending aortic prosthesis. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:e19–20.
106. 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.
107. Ben Amara A, Ghigo E, Le Priol Y, et al. Coxiella burnetii, the agent of Q fever, replicates within trophoblasts and induces a unique transcriptional response. PLoS ONE 2010;5:e15315.
108. McQuiston JH. Coxiella burnetii (Q fever). In: Long SS, ed. Principles and practices of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:885–7.
109. Nourse C, Allworth A, Jones A, et al. Three cases of Q fever osteomyelitis in children and a review of the literature. Clin Infect Dis 2004; 39:e61–6.
110. Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. Neth J Med 2010;68:382–7.
111. Ayres JG, Flint N, Smith EG, et al. Post-infection fatigue syndrome following Q fever. QJM 1998;91:105–23.

112. Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, Arens M, Marmion BP. Long-term persistence of Coxiella burnetii in the host after primary Q fever. Epidemiol Infect 2000;124:543–9.
113. Helbig KJ, Heatley SL, Harris RJ, Mullighan CG, Bardy PG, Marmion BP. Variation in immune response genes and chronic Q fever. Concepts: preliminary test with post-Q fever fatigue syndrome. Genes Immun 2003;4:82–5.
114. Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, Storm P, Penttila I. Protracted debility and fatigue after acute Q fever. Lancet 1996;347:977–8.
115. Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, et al. Long-term persistence of Coxiella burnetii after acute primary Q fever. QJM 2005;98:7–20.
116. Marmion BP, Sukocheva O, Storm PA, et al. Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of *Coxiella burnetii* in the host— implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae. QJM 2009;102:673–84.
117. Sukocheva OA, Marmion BP, Storm PA, Lockhart M, Turra M, Graves S. Long-term persistence after acute Q fever of non-infective Coxiella burnetii cell components, including antigens. QJM 2010;103:847–63.
118. Penttila IA, Harris RJ, Storm P, Haynes D, Worswick DA, Marmion BP. Cytokine dysregulation in the post-Q-fever fatigue syndrome. QJM 1998;91:549–60.
119. Helbig K, Harris R, Ayres J, et al. Immune response genes in the post- Q-fever fatigue syndrome, Q fever endocarditis and uncomplicated acute primary Q fever. QJM 2005;98:565–74.
120. Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, et al. Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. QJM 2010;103:953–8.
121. Morroy G, Peters JB, van Nieuwenhof M, et al. The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. BMC Infect Dis 2011;11:97.
122. Morroy G, Bor HH, Polder J, et al. Self-reported sick leave and long-term health symptoms of Q-fever patients. Eur J Public Health 2012;22:814–9.
123. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. BMJ 2006;333:575.

124. Arashima Y, Kato K, Komiya T, et al. Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with *Coxiella burnetii* infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome. Intern Med 2004;43:49–54.
125. Ledina D, Bradaric N, Milas I, Ivic I, Brncic N, Kuzmicic N. Chronic fatigue syndrome after Q fever. Med Sci Monit 2007;13:CS88–92.
126. Healy B, van Woerden H, Raoult D, et al. Chronic Q fever: different serological results in three countries–results of a follow-up study 6 years after a point source outbreak. Clin Infect Dis 2011;52:1013–9.
127. Murphy AM, Field PR. The persistence of complement-fixing antibodies to Q-fever (Coxiella burnetii) after infection. Med J Aust 1970;1:1148–50.
128. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between Bartonella quintana, Bartonella henselae, and Coxiella burnetii. J Clin Microbiol 1996;34:2270–4.
129. Musso D, Raoult D. Serological cross-reactions between Coxiella burnetii and Legionella micdadei. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4:208–12.
130. Benenson AS, Tigertt WD. Studies on Q fever in man. Trans Assoc Am Physics 1956;69:98–104.
131. Wielders CC, Kampschreur LM, Schneeberger PM, et al. Early diagnosis and treatment of patients with symptomatic acute Q fever do not prohibit IgG antibody responses to Coxiella burnetii. Clin Vaccine Immunol 2012;19:1661–6.
132. Tilburg JJ, Melchers WJ, Pettersson AM, et al. Interlaboratory evaluation of different extraction and real-time PCR methods for detection of Coxiella burnetii DNA in serum. J Clin Microbiol 2010; 48:3923–7.
133. Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. Clin Vaccine Immunol 2010;17:286–90.
134. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633–8.
135. van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, et al. Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. Clin Infect Dis 2011;52:1431–6.

136. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of Coxiella burnetii in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. J Clin Microbiol 2004;42:4919–24.
137. Limonard GJ, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, et al. One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. Infection 2010;38:471–7.
138. Lepidi H, Houpikian P, Liang Z, Raoult D. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, and histologic studies. J Infect Dis 2003;187:1097–106.
139. Hamilton LR, George DL, Scoville SL, Hospenthal DR, Griffith ME. PCR for rapid diagnosis of acute Q fever at a combat support hospital in Iraq. Mil Med 2011;176:103–5.
140. Gikas A, Kofteridis D, Manios A, Pediaditis J, Tselentis Y. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3644–6.
141. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in the Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. Epidemiol Infect 2011;139:1332–41.
142. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. Clin Infect Dis 2006;42:818–21.
143. Healy B, Llewelyn M, Westmoreland D, Lloyd G, Brown N. The value of follow-up after acute Q fever infection. J Infect 2006;52:e109–12.
144. Palmer SR, Young SE. Q-fever endocarditis in England and Wales, 1975–81. Lancet 1982;320:1448–9.
145. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med 1999;159:167–73.
146. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with Coxiella burnetii endocarditis. J Infect Dis 2003;188:1322–5.
147. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet 2006;367:679–88.

148. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. Reprod Toxicol 2001;15:637–46.
149. Forna F, McConnell M, Kitabire F, et al. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. AIDS Rev 2006;8:24–36.
150. American Academy of Pediatrics. Rocky Mountain spotted fever. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:573–75.
151. CDC. Q fever among slaughterhouse workers—California. MMWR 1986;35:223–6.
152. Perry S, Dennie CJ, Coblentz CL, Cleland S. Minimizing the risk of Q fever in the hospital setting. Can J Infect Control 1994;9:5–8.
153. Spicknall CG, Huebner RJ, et al. Report on an outbreak of Q fever at the National Institute of Health; clinical features. Ann Intern Med 1947;27:28–40.
154. Steiner HA, Raveh D, Rudensky B, et al. Outbreak of Q fever among kitchen employees in an urban hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:898–900.
155. Thomas DR, Treweek L, Salmon RL, et al. The risk of acquiring Q fever on farms: a seroepidemiological study. Occup Environ Med 1995; 52:644–7.
156. Simor AE, Brunton JL, Salit IE, Vellend H, Ford-Jones L, Spence LP. Q fever: hazard from sheep used in research. Can Med Assoc J 1984; 130:1013–6.
157. Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, McIntyre PB. Australia's national Q fever vaccination program. Vaccine 2009;27:2037–41.
158. Deutsch DL, Peterson ET. Q fever: Transmission from one human being to others. J Am Med Assoc 1950;143:348–50.
159. Siegert R, Simrock W, Stroder U. A hospital outbreak of Q fever. Ztschr f Tropenmed u Parasit 1950;2:1.
160. Gerth HJ, Leidig U, Riemenschneider T. Q-fever epidemic in an institute of human pathology. Dtsch Med Wochenschr 1982;107:1391–5.
161. Siegel JRE, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for

isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings; 2007 Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf. Accessed February 13, 2013.
162. CDC. Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. MMWR 2012;61(Suppl).
163. Chosewood LCWD. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th ed. Atlanta, GA: CDC; 2007.
164. US Department of Labor. Respiratory protection. Washington, DC: 2012. Available at http://www.osha.gov/SLTC/respiratoryprotection/ index.html. Accessed February 13, 2013.
165. Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO, Pearce NH, Silver IA. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. Lancet 1982;1:1004–6.
166. Ruppanner R, Brooks D, Franti CE, Behymer DE, Morrish D, Spinelli J. Q fever hazards from sheep and goats used in research. Arch Environ Health 1982;37:103–10.
167. Curet LB, Paust JC. Transmission of Q fever from experimental sheep to laboratory personnel. Am J Obstet Gynecol 1972;114:566–8.
168. Scott GH, Williams JC. Susceptibility of Coxiella burnetii to chemical disinfectants. Ann N Y Acad Sci 1990;590:291–6.
169. Banazis M. Sciences MUFoH. Development of tools for surveillance of Coxiella burnetii in domestic ruminants and Australian marsupials and their waste: Murdoch University; 2009.
170. Priestley RaM. R. Decontamination issues with Coxiella burnetii: an evaluation of currently available disinfectants. American Society of Rickettsiology 21st Meeting; 2007 September 8–11, 2007; Colorado Springs, CO; 2007.
171. Moodie CE, Thompson HA, Meltzer MI, Swerdlow DL. Prophylaxis after exposure to Coxiella burnetii. Emerg Infect Dis 2008;14:1558–66.
172. Scrimgeour, E., et al., Q fever in human and livestock populations in Oman. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. 990(1): p. 221-225.

173. Hamilton, L.R., et al., PCR for rapid diagnosis of acute Q fever at a combat support hospital in Iraq .Military medicine, 2011. 176(1): p. 103-105.
174. Saeed, K., et al., Concurrent brucellosis and Q fever infection: A case control study in Bamyan Province, Afghanistan in 2011. International Journal of Infectious Diseases, 2012. 16: p. e37.
175. Lloyd, C., M.F. Stidworthy, and U. Wernery, Coxiella burnetii abortion in captive Dama gazelle (Gazella dama) in the United Arab Emirates. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 2010. 41(1): p. 83-89.
176. Gozalan, A., et al., Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2010. 29(4): p. 465-469.
177. Almogren, A., et al., Q fever: a neglected zoonosis in Saudi Arabia. Annals of Saudi medicine, 2013. 33(5): p. 464-468.
178. Clark, D. Identification of an Endemic Infection: Q fever in Rural Azerbaijan. in 47th Annual Meeting. 2009. Idsa.
179. Caughey, J. and S. Harootunian, Q fever in Iran. The Lancet, 1976. 308(7986): p. 638.
180. Saadatzadeh, H., A. Hamidi, and M. Faghih ,Q fever in Iran. Part I serological findinghs in the sera of humans and animals. Bull. Soc. Path. Exot., 1973. 66: p. 499-506.
181. Hamidi, A., et al., A serological study of rickettsial infections in Iranian small mammals. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1 ٩٧٤ :(٦)٦٧p. 607-17.
182. Saadatezadeh, H. Epidemiological Studies on Q Fever in lran. in International Symposium on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. 1976.
183. Bashiribod H, Sixl W, and Stuenzner D., Q-Fieber in Iran. Abstracts of II Internationales Arbeitskolloqium Ueber Naturherde von Infektionskrankheiten in Zentraleuropa. Graz-Austria, , 1976. 25.02-28.02: p. 323-6.
184. Bashiribod, H., The presence of Q-fever antibodies in Teheran's pigeons (Columba domestica). Geographia medica Supplement, 1989 .5 :p. 211-212.
185. Bashiribod, H., et al., Prevalence of Coxiella burnetii in Human, Animal Hosts and Hard Ticks in West Mazandaran Province Iran, 2003-4. Pejouhesh, 2008. 32(3): p. 253-257.

186. Khalili, M. and E. Sakhaee, An update on a serologic survey of Q fever in domestic animals in Iran. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2009. 80(6): p. 1031-1032.
187. Sakhaee, E. and M. Khalili, The first serologic study of Q fever in sheep in Iran. Tropical animal health and production, 2010.42(2) :p. 1561-1564.
188. Azizzadeh, M., et al., Seroepidemiology of Coxiella Burnetii in commercial dairy herds in northeast of Iran. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology, 2011. 3(2): p. 33-40.
189. Mostafavi, E., et al. Seroepidemiological Feature of Q Fever among Sheep in Northern Iran. in International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases. 2012. Marseille, France.
190. Khalili, M., E. Sakhaee, and H. Babaei, Frequency of anti-Coxiella burnetii antibodies in cattle with reproductive disorders. Comparative Clinical Pathology, 2012. 21(5): p. 917-919.
191. POURMAHDI, M., et al., SEROPREVALENCE OF COXIELLOSIS IN AHVAZ SHEEP. SCIENTIFIC-RESEARCH IRANIAN VETERINARY JOURNAL, 2013. 9(1): p. 11-18.
192. Asadi, J., et al., Risk factors of Q fever in sheep and goat flocks with history of abortion. Comparative Clinical Pathology, 2012: p. 1-6.
193. Doosti, A., A. Arshi, and M. Sadeghi, Investigation of Coxiella burnetii in Iranian camels. Comparative Clinical Pathology, 2012: p. 1-4.
194. Esmaeili S., Bagheri Amiri F., and Mostafavi E., Seroprevalence survey of Q fever among sheep in the northwestern of Iran. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, Accepted, (In Press) 2014.
195. Asadi, J., M. Kafi, and M. Khalili, A serological investigation of bluetongue virus in cattle of south-east Iran. Veterinaria italiana, 2013. 49(2): p. 163-168.
196. Dehkordi, F.S., Prevalence study of Coxiella burnetii in aborted ovine and caprine fetuses by evaluation of nested and real-time PCR assays. American Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2011. 6(4): p. 180-186.
197. Rafyi, A. and G. Maghani, The presence of Q fever in Iran. Bulletin de la Societe Pathologie Exotic, 1954. 47: p. 417-424.

198. Kaplan, M.M. and P. Bertagna, The geographical distribution of Q fever. Bulletin of the World Health Organization, 1955. 13(5): p. 829.
199. Nourollahi Fard, S.R. and M. Khalili, PCR-detection of Coxiella burnetii in ticks collected from sheep and goats in southeast Iran. Iranian Journal of Arthropod-Borne Disease. 2011. 5(1).
200. Rahimi, E., et al., Detection of Coxiella burnetii by nested PCR in bulk milk samples from dairy bovine, ovine, and caprine herds in Iran. Zoonoses and public health, 2010. 57(7□8): p. e38-e41.
201. Khalili, M., et al., Herd–prevalence of Coxiella burnetii (Q fever) antibodies in dairy cattle farms based on bulk tank milk analysis. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2011. 4(1): p. 58-60.
202. Rahimi, E., et al., Prevalence of Coxiella burnetii in Bulk Milk Samples from Dairy Bovine, Ovine, Caprine, and Camel Herds in Iran as Determined by Polymerase Chain Reaction. Foodborne Pathogens and Disease, 2011. 8(2): p. 307-310.
203. Rahimi, E., Coxiella burnetii in goat bulk milk samples in IRAN. Afr J Microbiol Res, 2010. 4(21): p.2324-2326.
204. Kargar, M., et al., Prevalence of Coxiella burnetii in bovine bulk milk samples in southern Iran. Comparative Clinical Pathology, 2012: p. 1-4.
205. Rahimi, E. and A. Doosti, Detection of Coxiella burnetii in Poultry Egg samples in Iran Using Nested PCR Assay. Asian Journal of Animal & Veterinary Advances, 2012. 7(3): p. 273-276.
206. COURDURIER, J., G. BUCK, and J. QUESNEL, Recherches sur la Q. fever à Madagascar. I. Recherches sérologiques. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1952. 45(5): p. 436-437.
207. Dean, D.J., Report on a visit to Iran. 1957.
208. Mostafavi, E., H. Rastad, and M. Khalili, Q Fever: An Emerging Public Health Concern in Iran. Asian Journal of Epidemiology, 2012. 5: p. 66-74.
209. Gadjusek, D.C. and M. Bahmanyar, Q fever in Iran .Bull. Soc. Path. Exot., 1955. 48: p. 31-33.
210. Eghtedari, A.A., et al., "Q" fever in Iran A report of clinical cases and serological studies in Shiraz. Pahlavi Med. J., 1970. 1(1): p. 66-73.

211. Caughey, J.E., et al., Q fever in Iran among Dutch expatriates. Pahlavi Med. J., 1971. 2: p. 435-442.
212. Caughey, J. and S. Harootunian, Q fever in Iran. Lancet, 1976. 2(7986): p. 638.
213. Caughey, J., Pleuropericardial lesion in Q fever. British medical journal, 1977. 1(6074): p. 1447-1447.
214. Kováčová, E ,.et al., Serological examination of human and animal sera from six countries of three continents for the presence of rickettsial antibodies. European journal of epidemiology, 1996. 12(1): p. 85-89.
215. Khalili, M., N. Shahabi-Nejad, and M. Golchin, Q fever serology in febrile patients in southeast Iran. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2010. 104(9): p. 623-624.
216. Mostafavi E., et al. Seroprevalence of Brucellosis, Leptospirosis and Q fever among butchers and slaughterhouse workers in southeastern Iran in 2011. in The 21th Iranian congress on infectious disease and tropical medicine. 2013. Tehran, Iran.
217. Esmaeili S., et al., Seroepidemiological survey of Q Fever and Brucellosis in Kurdistan province, western Iran. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 2014. 14(1):p.41-45.
218. METANAT, M., et al., Acute Q fever among febrile Patients in Zahedan, Southeastern Iran. Turkish Journal of Medical Sciences, 2014. 44(1): p. 99-103.