

## تب کیو بیماری فراموش شده در ایران

محمد خلیلی<sup>۱\*</sup>، ناصر شهبانی نژاد<sup>۲</sup>، محمد رضا افلاطونیان<sup>۳</sup>

### خلاصه

تا کنون مطالعات اندکی در مورد بیماری تب کیو در ایران صورت پذیرفته است که اکثر آنها قدمتی بیش از ۵۰ سال دارند. مطالعات سرولوژیکی اولیه که در جنوب شرق ایران در نشخوارکنندگان و افراد بیمار تب دار صورت پذیرفته است حاکی از شیوع سرولوژیکی بالا در این مناطق است. تشخیص اشتباه همراه با اطلاعات کم و ناکافی و بی توجهی در مورد تب کیو می تواند سبب بروز اپیدمی های گسترده ای در دامها و جوامع انسانی گردد. هم اکنون مطالعات بیشتری توسط نگارندگان مقاله در مورد تشخیص انواع حاد و مزمن تب کیو و جداسازی عامل بیماری در حال انجام است.

واژه های کلیدی: تب کیو، کنه، کوکسیلا بورنتی، استان کرمان، ایران

### تاریخچه

قرار دارد (۳). ارگانسیم در چرخه زندگی خود دو نوع واریانت سلولی کوچک (SCV) و واریانت سلولی بزرگ (LCV) را ایجاد می نماید که واریانت سلولی کوچک در شرایط محیطی تشکیل شده و ارگانسیم را از عوامل نامساعد محیطی مصون داشته و فرم عفونت زا محسوب می شود و پس از ورود به بدن میزبان به واریانت سلولی بزرگ که از نظر متابولیکی فعال است، تکامل می یابد. عبور از واریانت سلولی کوچک به بزرگ با تغییرات آنتی ژنیکی در بیان پروتئین های سطحی همراه است. سویه های جداسازی

تب کیو (کیو از کلمه Query به معنای مورد سؤال گرفته شده است) اولین بار در سال ۱۹۳۷ توسط دریک (Derrick) به دنبال شیوع یک بیماری شبه آنفلوآنزا در کارگران کشتارگاهی واقع در بریسان استرالیا توصیف گردید (۱). تب کیو عفونت زئونوزی است که در سراسر دنیا به جز نیوزلند شیوع دارد (۲).

### سبب شناسی

عامل بیماری، کوکسیلا بورنتی باکتری گرم منفی، داخل سلولی اجباری است که در خانواده ریکتزیاسه

۱- استادیار میکروبی شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان ۲- عضو مرکز تحقیقات بیماری های عفونی گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- مربی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\* نویسنده مسؤول، آدرس: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی، بخش میکروبی شناسی • آدرس پست الکترونیک: mdkhalili1@yahoo.com

خلیلی در سال ۲۰۰۹ در جنوب شرق روی گله‌های گوسفند صورت گرفت، ۲۹/۴۲ درصد از نمونه‌ها از نظر سرولوژیکی مثبت بودند (۱۳). به نظر می‌رسد که گاو نقش کمتری در انتقال تب کیو به انسان ایفا می‌کند (۱۱).

### راه انتقال و علائم بالینی

اصلی‌ترین راه انتقال تب کیو در انسان ائروسول‌های تنفسی یا گرد و غبار آلوده با مایعات زایمانی نشخوارکنندگان اهلی است. راه گوارشی مانند مصرف شیر خام و لبنیات غیر پاستوریزه و زخم‌های پوستی و گزش کنه از راه‌های ممکن ولی کم اهمیت انتقال بیماری محسوب می‌شوند. انتقال انسان به انسان نادر است (۶). مدفوع کنه‌هایی که آلوده به کوکسیلا بورتتی باشند در گاوداری‌ها و گرد و خاک اصطبل‌ها وجود داشته و بیماری از طریق استنشاق گرد و غبار آلوده به کوکسیلا بورتتی به انسان سرایت می‌نماید. مطالعاتی که در آمریکا روی کنه‌های ناقل به عمل آمده نشان می‌دهند که تعداد زیادی از انواع کنه‌ها از قبیل درماستور آندرسونی و آمبلویما آمریکانوم به‌طور طبیعی آلوده به کوکسیلا بورتتی می‌باشند (۱۴). عفونت در دام‌ها در بسیاری از مواقع بدون علامت است اما می‌تواند سبب سقط‌های وسیع در گله‌های بز و گوسفند گردد. در گاوها نیز سبب مشکلات دستگاه تناسلی مانند جفت ماندگی، سخت‌زایی و ورم پستان می‌شود (۱۲، ۱۵). حدت ارگانیزم‌های کوکسیلا بورتتی در توانایی آنها در بقای داخل سلول‌های میلوئیدی با پیشدستی نمودن بر مکانیزم‌های ایمنی سلولی و ربایش تغییرات فاگوزمی صورت می‌پذیرد (۱۶). عفونت‌های انسانی در ۶۰ درصد از موارد بدون علامت است و در ۳۸ درصد موارد عفونت حاد رخ می‌دهد که اغلب موارد علائم خفیفی مشابه آنفلوانزا داشته و خود محدود شونده است و فقط در ۲ تا ۵ درصد از موارد عفونت شدید است و تب به‌همراه پنومونی و هپاتیت رخ می‌دهد. وقوع هپاتیت یا پنومونی به منشأ جغرافیایی بیماری بستگی دارد. به‌طور مثال در شرق کانادا و جنوب

از میزبانان یوکاریوتی واجد لیپوپلی ساکارید کامل (صاف) بوده و فاز ۱ نامیده می‌شوند درحالی‌که سویه‌های پاساژ یافته در کیسه زرده تخم مرغ نطفه‌دار فرم خشن یا فاز ۲ هستند که فاقد حدت‌اند (۴). فرم وحشی حاد، فاز ۱، در سلول‌های بدن پس از عفونت به فرم بدون حدت فاز ۲ تغییر می‌یابد. نکته جالب توجه و متناقض این است که اتی ژن فاز ۲ در طول تب کیو حاد در ابتدا تشخیص داده می‌شود در حالی‌که مقادیر بالای آنتی‌بادی‌های ضد فاز ۱ در طول تب کیو مزمن قابل شناسایی است (۵).

### مخازن بیماری

کوکسیلا بورتتی می‌تواند انسان، دام‌های اهلی، حیوانات خانگی، وحشی و حشرات را عفونی نماید. از میان حیوانات اهلی، نشخوارکنندگانی چون بز، گوسفند و گاو بیشترین مخازن کوکسیلا بورتتی در طبیعت محسوب می‌شوند. نشخوارکنندگان در هنگام زایمان یا سقط مقادیر بسیار بالایی از ارگانیزم را به محیط دفع می‌کنند از این‌رو این مواد به‌عنوان اصلی‌ترین منابع آلودگی محسوب می‌شوند (۶).

پرورش بز در مناطق کویری از جمله جنوب شرق ایران بسیار متداول است. در برخی از کشورهای دنیا چون بلغارستان، فرانسه، روسیه و هلند موارد قابل توجهی از شیوع تب کیو در ارتباط با بز بوده است (۷-۱۰). در مطالعه خلیلی و سخائی در سال ۲۰۰۹ در کرمان تمام گله‌های بز از نظر حضور آنتی‌بادی ضد کوکسیلا بورتتی مثبت بودند و از نظر فردی بیش از ۶۵ درصد از نمونه‌های سرمی بزها مثبت شدند. در مطالعه یاد شده ارتباط مستقیمی بین مقادیر بالای OD آنتی‌بادی ضد کوکسیلا بورتتی و شدت سروپازیتویتی با سقط دیده شد. این امر می‌تواند از نقش بز در این مناطق به‌عنوان مخزن مهم برای انسان یاد نماید (۱۱). گوسفند نیز در انتقال و شیوع‌های انسانی از اهمیت بالایی برخوردار است و موارد متعددی از شیوع بیماری در ارتباط با گوسفند دیده شده است (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط سخائی و

از طریق گرد و غبار با باد منتشر شود و این عامل در روستاها یا شهرهای کوچک با دامپروری‌های متراکم به‌عنوان یک عامل خطر تلقی می‌گردد (۲۱).

### تب کیو: یک بیماری نوظهور

تب کیو در سال‌های اخیر در برخی از کشورها به‌عنوان بیماری نوظهور شیوع پیدا کرده است، به‌طور مثال در شرق هلند که پرورش بز تمرکز بالایی دارد از سال ۲۰۰۷ تاکنون سه اپیدمی بزرگ رخ داده است که برای کنترل بیماری علاوه بر حذف بز و گوسفندان آلوده از اواخر سال ۲۰۰۹ تا فصل بره زایی در سال ۲۰۱۰ واکسیناسیون گسترده‌ای در حال انجام است (۲۲ و ۱۰). در کشورهای همسایه ایران نیز مانند ترکیه، نتایج تحقیقات حاکی از نوظهور بودن بیماری تب کیو در سال‌های اخیر است (۲۳). شیوع اخیر تب کیو بین سربازان آمریکایی مقیم عراق در سال ۱۳۸۶ با میزان حمله بالای ۵۰ درصد و بروز تب همراه با علائم تنفسی و گوارشی با منشأ احتمالی شیوع گزش کنه یا استنشاق گرد و غبار آلوده، نشان داد که تب کیو می‌تواند عامل مهمی در تحت تاثیر قرار دادن سریع نیروهای نظامی باشد (۲۴). واکسیناسیون کارگران کشتارگاه‌ها و دامداران استرالیا که از سال ۲۰۰۲ آغاز شده است در کنترل بیماری تب کیو در استرالیا بسیار موثر واقع شده است (۲۵).

### نتیجه‌گیری

با توجه به شواهد سرولوژیکی اولیه به‌دست آمده به نظر می‌رسد که تب کیو در حال حاضر در ایران وجود دارد و به‌خاطر مطالعات اندک موجود، بیماری مورد توجه قرار نمی‌گیرد یا با بیماری‌های تب‌دار دیگر مثل تب مالت یا آنفلوآنزا اشتباه می‌شود. برای مشخص شدن سیمای اپیدمیولوژی بیماری، بایستی مطالعات سرولوژیکی مشابهی در سراسر ایران انجام شود تا اهمیت بیماری مشخص گردد. به‌دلیل طبیعت زئونوزی بیماری و آلودگی احتمالی گسترده حیوانات میزبان، لازم است دستگاه‌ها و سازمان‌های مسئول

فرانسه پنومونی رایج‌تر از هیپاتیت است درحالی‌که در جنوب اسپانیا هیپاتیت بسیار متداول‌تر است. میزان مرگ و میر در موارد حاد ۱ درصد است. فرم مزمن بیماری در افراد خاص که دارای بیماری‌های زمینه‌ای قلبی، آبستنی و سرطان‌اند، رخ می‌دهد. اندوکاردیت اصلی‌ترین یافته بالینی فرم مزمن تب کیو است (۵). غربال‌گری افراد مبتلا به نقص دریچه‌های قلبی با علائم یا بدون علائم اندوکاردیت از نظر تب کیو ضروری به نظر می‌رسد و تشخیص اولیه اندوکاردیت ناشی از تب کیو کلید پیش‌آگهی خوب بیماری است (۱۷). به‌طور کلی در بیماران اندوکاردیتی که چندین مرحله کشت خون آنها منفی شده و علائمی چون تب طولانی با پنومونی یا هیپاتیت داشته‌اند، تب کیو می‌تواند یکی از گزینه‌های مهم برای تشخیص در این بیماران باشد (۱۸). در مطالعه سرولوژیکی انجام شده توسط خلیلی و همکاران در سال ۲۰۰۹ که روی بیماران تب‌دار مشکوک به بروسلوز در بردسیر (یکی از شهرهای دامپروری کرمان) انجام شد، ۲۴ درصد از موارد از نظر آنتی‌بادی ضد کوکسیلا بورتنتی فاز ۱ و ۳۶ درصد از نظر آنتی‌بادی ضد فاز ۲ کوکسیلا بورتنتی مثبت گردیدند. نکته جالب تحقیق آن بود که شیوع سرولوژیکی تب کیو از شیوع سرمی تب مالت به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۹). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ در کشور "مالی" روی بیماران تب‌دار انجام شد، ۴۰ درصد از بیماران شواهد سرولوژیکی حاکی از عفونت قبلی با کوکسیلا بورتنتی مثبت داشتند و ۹/۵ درصد از این موارد تب کیو حاد داشتند (۲۰).

### افراد در معرض خطر

دامپزشکان، دامداران و کارگران کشتارگاه بیشترین گروه‌های در معرض خطر ابتلا به عفونت‌اند و در این میان دامپزشکان به‌دلیل معاینه و معالجه حیوانات بیمار و تنوع مزارع تحت پوشش و تنوع گونه‌های دامی بیشترین خطر ابتلا را دارا هستند. برای انتقال تب کیو نیازی به تماس نزدیک و مستقیم با حیوانات نیست چرا که عامل می‌تواند

تا نشخوارکنندگان مخزن بیماری پس از شناسایی کشتار گردند و افراد در معرض خطر از قبیل دامپزشکان، دامداران و کارگران کشتارگاهها واکسینه گردند.

دامپزشکی و زیر مجموعه‌های وزارت بهداشت تعامل گسترده و نزدیکی جهت شناسایی مخازن و پیشگیری و کنترل بیماری با همدیگر داشته باشند. با توجه به اهمیت بهداشتی و اقتصادی بیماری در انسان و دام پیشنهاد می‌شود

### Q fever a Forgotten Disease in Iran

Khalili M., Ph.D.<sup>1\*</sup>, Shahabi-nejad N., M.D.<sup>2</sup>, Aflatoonian MR., M.P.H.<sup>3</sup>

1. Assistant Professor of Microbiology, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2. Member of Infectious Diseases, Research Center of Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Instructor, Research Center of Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

\* Corresponding author, e-mail: mdkhalili1@yahoo.com

(Received: 5 Jan 2010 Accepted: 3 June 2010)

### Abstract

There have already been a few studies on Q fever in Iran and most of them go back to more than 50 years ago. Preliminary serologic studies on ruminants and febrile patients in Southeast Iran show a high seropositivity in this region. Misdiagnosis as well as poor attention of public health authorities to this infection can facilitate the epidemic spread of Q fever. Further studies on the diagnosis of acute and chronic types of Q fever and detection of *Coxiella burnetii* are in progress by the authors.

**Keywords:** Q fever, Ticks, *Coxiella burnetii*, Kerman province, Iran

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2011; 18(1): 93-97

### References

- Derrick EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev Infect Dis* 1983; 5(4): 790-800.
- Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(11): 709-21.
- Weiss E, Moulder J. W. Genus III. *Coxiella*. In: Krieg NR, Holt J. G. (editors), *Bergey's manual of systematic bacteriology*, vol.1. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1984; PP 701-4.
- Waag DM. *Coxiella burnetii*: Host and bacterial responses to infection. *Vaccine* 2007; 25(42): 7288-95.
- Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(4): 219-26.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(4): 518-53.
- Serbezov VS, Kazar J, Novkirishki V, Gatcheva N, Kovacova E, Voynova V. Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(3): 388-94.
- Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q

- fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983; 41(3): 1089-98.
9. 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(1): 35-40.
  10. Scheimer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Wijkmans, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of Netherlands, *Eurosurveillance* 2009;14(19): 1-3.
  11. Khalili M, Sakhaee E. An update on a serologic survey of Q fever in domestic animals in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(6): 1031-2.
  12. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol* 2010; 140(3-4): 297-309.
  13. Sakhaee E, Khalili M. The first report of Q fever in Kerman sheep flocks. *Trop Anim Health Prod* 2010; 42: 1561-4.
  14. Rad MA. Zoonoses. 4<sup>th</sup> ed., Tehran, University of Tehran Press, 2005; PP 116-21 [Persian].
  15. To H, Htwe K, Kako N, Kim HJ, Yamaguchi T, Fukushi H, et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. *J Vet Med Sci* 1998; 60(7): 859-61.
  16. Ghigo E, Pretat L, Desnues B, Capo C, Raoult D, Mege JL. Intracellular life of *Coxiella burnetii* in Macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1166 (1): 55-66.
  17. Salamand AC, Collart F, Caus T, Casalta JP, Mouly-Bandini A, Monties JR, et al. Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in a referral center for rickettsioses. *J Heart Valve Dis* 2002; 11(1): 84-90.
  18. Kokkini S, Kofteridis D, Psaroulaki A, Sipsas N, Tsiodras S, Giannitsiotiand E, et al. Q fever endocarditis in Greece: report of five cases. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl2): 136-7.
  19. Khalili M, Shahabi-nejad N, Golchin M. Q fever serology in febrile patients in Southeast Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104(9): 623-4.
  20. Steinmann P, Bonfoh B, Peter O, Schelling E, Traore M, Zinsstag J. Seroprevalence of Q-fever in febrile individuals in Mali. *Trop Med Int Health* 2005; 10 (6): 612-17.
  21. Bosnjak E, Hvass AM, Villumsen S, Nielsen H. Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(8): 1285-8.
  22. Delsing CE, Kullberg BJ. Q fever in the Netherlands: a concise overview and implications of the largest ongoing outbreak. *Net J Med* 2008; 66 (9): 365-7.
  23. Gozalan A, Esen B, Rolain JM, Akin L, Raoult D. Is Q fever an emerging infection in Turkey? *East Mediterr Health J* 2005; 11(3): 384-91.
  24. Faix DJ, Harrison DJ, Riddle MS, Vaughn AF, Yingst SL, Earhart K, Thibault G. Outbreak of Q fever among US military in Western Iraq, June-July 2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 65-8.
  25. Gidding HF, Wallace C, Lawrence G, McIntyre PB. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine* 2009; 27(14): 2037-41.

