

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

۸	فصل اول - مقدمه
۱۰	فصل دوم - کلیات
۱۰	۱-۲- تاریخچه تب کیو
۱۱	۲-۲- طبقه بندی ریکتزیاسه
۱۲	۳-۲- خصوصیات باکتری کوکسیلا بورتی
۱۴	۱-۳-۲- چرخه تکاملی کوکسیلا بورتی
۱۵	۴-۲- انتشار جغرافیایی و منطقه ای
۱۵	۵-۲- اپیدمیولوژی
۱۶	۶-۲- مخازن
۱۶	۱-۶-۲- چهارپایان اهلی
۱۷	۲-۶-۲- حیوانات خانگی
۱۷	۳-۶-۲- کنه‌ها و دیگر بند پایان
۱۷	۴-۶-۲- سایر
۱۸	۷-۲- انتقال ارگانسیم کوکسیلا بورتی به انسان
۱۸	۱-۷-۲- آئروسل
۱۸	۲-۷-۲- مسیر دهانی
۱۸	۳-۷-۲- پوست
۱۸	۴-۷-۲- انتقال شخص به شخص
۱۸	۵-۷-۲- انتقال از طریق جنسی
۱۸	۶-۷-۲- سن و جنس
۱۹	۸-۲- انتقال در حیوانات
۱۹	۹-۲- تب کیو در انسان
۱۹	۱-۹-۲- تظاهرات بالینی تب کیو
۲۰	۲-۹-۲- فرم‌های بروز تب کیو
۲۰	۳-۹-۲- عفونت حاد
۲۰	۴-۹-۲- تب طولانی مدت
۲۱	۵-۹-۲- پنومونی
۲۱	۶-۹-۲- هیپاتیت
۲۲	۷-۹-۲- درگیری قلبی
۲۲	۸-۹-۲- راش پوستی
۲۲	۹-۹-۲- علائم عصبی
۲۲	۱۰-۹-۲- عفونت مزمن
۲۲	۱۱-۹-۲- اندوکاردیت

۲۲	۱۰-۲- سایر نشانه‌های بالینی تب کیو مزمن
۲۳	۱۱-۲- بیماری در زنان باردار
۲۳	۱۲-۲- تظاهرات بالینی در حیوانات
۲۴	۱۳-۲- روش‌های تشخیصی
۲۴	۱-۱۳-۲- جداسازی و کشت
۲۴	۲-۱۳-۲- روش رنگ آمیزی باکتری
۲۴	۳-۱۳-۲- روش های سرولوژی
۲۵	۱-۳-۱۳-۲- روش ایمونوفلورسانس (Immunofluorescence)
۲۵	۲-۳-۱۳-۲- روش میکروایمونوفلورسانس (Microimmunofluorescence)
۲۵	۳-۳-۱۳-۲- آزمون الیزا (ELISA)
۲۶	۴-۳-۱۳-۲- تست تثبیت کمپلمان
۲۶	۴-۱۳-۲- تست‌های تشخیص اسید نوکلئیک
۲۷	۱۴-۲- تشخیص افتراقی
۲۷	۱۵-۲- تشخیص بیماری در حیوانات
۲۷	۱۶-۲- درمان در انسان
۲۷	۱-۱۶-۲- درمان تب کیو حاد
۲۸	۲-۱۶-۲- درمان تب کیو مزمن
۲۸	۳-۱۶-۲- درمان در دام
۲۸	۱۷-۲- پیشگیری و کنترل در انسان
۲۹	۱-۱۷-۲- انواع واکسن
۳۰	۲-۱۷-۲- افرادی که باید واکسینه شوند
۳۰	۳-۱۷-۲- افرادی که نباید واکسینه شوند
۳۰	۴-۱۷-۲- روش واکسیناسیون در برابر تب کیو
۳۱	۱۸-۲- پیشگیری در دام
۳۱	۱۹-۲- استفاده کوکسیلا بورنتی در سلاح‌های بیولوژیک
۳۲	فصل سوم- مواد و روش کار
۳۲	۱-۳- مواد مورد نیاز
۳۳	۲-۳- روش کار
۳۳	۱-۲-۳- مراحل نمونه گیری
۳۴	۲-۲-۳- روش استخراج (DNA) توسط کیت
۳۴	۳-۲-۳- مراحل انجام PCR و Nested-PCR
۳۶	۴-۲-۳- الکتروفورز محصول PCR
۳۷	۵-۲-۳- روش مشاهده ژل آگارز و تفسیر آن
۳۷	۶-۲-۳- روش تجزیه و تحلیل آماری
۳۸	فصل چهارم- نتایج
۳۸	۱-۴- نتایج آزمون (Nested-PCR)

۳۸	۴-۱-۱- کل نمونه‌های بررسی شده
۳۹	۴-۱-۲- نتایج بر اساس نوع دامداری
۴۰	۴-۱-۳- نتایج براساس منطقه
۴۲	۴-۱-۴- نتایج براساس فصل
۴۳	۴-۱-۵- نتایج براساس تراکم دام در واحدهای پرورشی گاو شیری

۴۵ فصل پنجم - بحث

۵۰ منابع

فهرست شکل‌ها

شماره صفحه

عنوان

۱۳	شکل ۱-۲- فرم مرفولوژی کوکسیلا بورنتی
۱۵	شکل ۲-۲- چرخه تکامل کوکسیلا بورنتی
۲۱	شکل ۳-۲- گرانولوم در مقطع کبد فرد مبتلاء به فرم حاد بیماری
۲۳	شکل ۴-۲- عوارض و نشانی‌های تب کیو در غیاب درمان
۳۱	شکل ۵-۲- تست پوستی و روش انجام آن
۳۹	شکل ۱-۴- نتایج آزمون Nested-PCR
۴۱	شکل ۲-۴- مناطق بررسی شده

فهرست جدول‌ها

شماره صفحه

عنوان

۳۴	۳-۱- تعداد، نوع و محل اخذ نمونه‌ها
۳۵	۳-۲- مواد مصرفی در آزمون PCR مرحله اول و مقدار آن‌ها برای یک نمونه
۳۶	۳-۳- پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه
۳۸	۴-۱- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی کل نمونه‌ها
۳۹	۴-۲- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس نوع دامداری
۴۱	۴-۳- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس منطقه
۴۲	۴-۴- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها در گاوداری‌های نیمه صنعتی در هر منطقه
۴۲	۴-۵- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها در دامداری‌های سنتی در هر منطقه
۴۳	۴-۶- میزان فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس فصل
۴۳	۴-۷- میزان فراوانی گاوداری‌های آلوده بر اساس تعداد گاو شیری در هر واحد پرورشی

فهرست نمودارها

شماره صفحه

عنوان

- | | |
|----|---|
| ۴۰ | نمودار ۱-۴- فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس نوع دامداری |
| ۴۰ | نمودار ۲-۴- درصد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس نوع دامداری |
| ۴۱ | نمودار ۳-۴- تعداد و فراوانی موارد مثبت و منفی نمونه‌ها بر اساس منطقه |
| ۴۳ | نمودار ۴-۴- درصد مثبت و منفی بر اساس فصل |
| ۴۴ | نمودار ۵-۴- درصد گاوداری‌های آلوده بر اساس تعداد گاو شیری در هر واحد پرورشی |

کوتاه نوشت ها

ALP: Alkaline phosphatase

AST: Aspartate aminotransferase

ALT: Alanine aminotransferase

BW: wash buffer

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CFT: Complement fixation test

COM1: *Coxiella burnetii* outer membrane protein

EEC: European Economic Community

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ID: Infectious dose

IFA: Immunofluorescent assay

IgG: Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

IS: insertion sequences

LCV: Large cell variant

OD: One Dose Daily

PBS: phosphate buffered saline

PCR: polymerase chain reaction

Q-VAX: Q-Fever Vaccine

SCV: Small cell variant

TAE: Tris-Acetate EDTA

TBE: Tris-Boric acid EDTA

UV: Ultra violet transilluminator

WHO: World Health Organization

فصل اول

مقدمه

تب کیو یک بیماری مشترک بین انسان و دام با انتشار جهانی است که در نواحی جغرافیایی با آب و هوای متفاوت گزارش شده است. برای اولین بار در سال ۱۹۳۵ در بریسبین استرالیا به دنبال شیوع یک بیماری شبیه آنفلوآنزا در کارکنان یک کشتارگاه مورد توجه قرار گرفت. این بیماری در سراسر جهان به جز نیوزلند گزارش شده است. عامل بیماری یک میکروارگانیزم ریکتزیا مانند و دارای زندگی داخل سلولی اجباری به نام کوکسیلا بورنتی (*Coxiella burnetii*) است [۶۳، ۲۰].

بیماری حاصل از آلودگی با آن در انسان، تب کیو (Query Fever) و در حیوانات، کوکسیلوزیس (*Coxiellosis*) نامیده می شود، به نام های تب بالکان و تب کشتارگاه نیز شناخته می شود. این میکروارگانیزم بر خلاف بسیاری از اجرام غیر هاگدار نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی نظیر دمای بالا، خشکی و بسیاری از ضد عفونی کننده ها مقاوم می باشد و دوز عفونت زایی آن پایین است [۱۶]. کوکسیلا بورنتی، انسان، حیوانات اهلی، حیوانات وحشی، حیوانات خانگی، بند پایان به ویژه کنه ها، ماهی و پرندگان را می تواند آلوده کند. گاو و گوسفند و بز از منابع اصلی آلودگی انسان اند [۷۰، ۵۳، ۲۳]. بیماری در حیوانات بیشتر به شکل تحت بالینی است، اما امکان بروز نشانه بالینی به ویژه اختلالات تولید مثلی نظیر سقط جنین، مرده زایی و ناباروری وجود دارد [۶۳، ۳۹، ۲۴]. به دنبال عفونت، کوکسیلا بورنتی در رحم و غدد پستانی پستانداران ماده متمرکز می شود و طی زایمان طبیعی یا غیرطبیعی از طریق مایعات و پرده های جنینی و همچنین از طریق ادرار، شیر و مدفوع به محیط دفع می شود [۶۳]. مدت زمان دفع باکتری توسط حیوان آلوده بسته به راه دفع و گونه حیوان متفاوت است، در میش تا ۸ روز و در گاو تا ۱۳ ماه می تواند در شیر دفع شود. سایر پستانداران نیز کوکسیلا بورنتی را در شیر دفع می کنند از این رو مصرف شیر خام می تواند منبع عفونت باشد [۸۱، ۱۶]. کوکسیلا بورنتی می تواند در دمای °C ۶-۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴۲ ماه در شیر زنده بماند [۳۲].

انسان عمدتاً از طریق استنشاق آئروسول‌های آلوده یا مصرف شیر و محصولات لبنی تازه مبتلا می‌شود. افراد در تماس نزدیک با حیوانات مانند کشاورزان، دامپزشکان و کارکنان کشتارگاه و کارکنان آزمایشگاه در معرض خطر ابتلا به عفونت قرار دارند [۸۵].

تب‌کیو در انسان اغلب بدون علامت است، اما بیماری حاد نظیر تب طولانی، ذات‌الریه، هپاتیت، درگیری قلبی یا بیماری مزمن مانند اندوکاردیت می‌تواند رخ دهد. همچنین در زنان باردار کوکسیلا بورتنتی می‌تواند باعث سقط جنین، مرده‌زایی یا زایمان زودرس شود [۷۷، ۶۳، ۵۳].

به دلیل قدرت سرایت بالای این باکتری که ناشی از دوز عفونی کننده پایین آن است ($LD_{50} \geq 10$) و پایداری بالای ذرات عفونی، این باکتری از سوی مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در دسته B عوامل بیوتروریستی قرار گرفته است [۴۶].

تشخیص زود هنگام بیماری، در مدیریت، جلوگیری و درمان آن مؤثر است. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) روشی اختصاصی، حساس و مفید برای تشخیص کوکسیلا بورتنتی در نمونه‌های مختلف می‌باشد [۳۵، ۲۳].

فصل دوم

کلیات

۱-۲- تاریخچه تب کیو

در دهه ۱۹۳۰ عامل تب کیو (Q Fever) به طور همزمان در مونتانا ایالات متحده آمریکا و کوئینزلند استرالیا کشف شد. جداسازی عامل تب کیو برای اولین بار هنگام پژوهش در زمینه تب دانه‌دار کوهستان راکی در آزمایشگاه کوهستان راکی (Rocky Mountain) در مونتانا ایالات متحده آمریکا صورت گرفت. Gordon Davis در آزمایشی روی ۲۰۰ نمونه کهنه درماسنتور آندرسونی (*Dermacentor andersoni*) جمع آوری شده، یک عامل عفونی با خواص ناشناخته جدا نمود. این عامل قادر بود از فیلترها عبور کند، برای خوکچه هندی عفونی بود، گرم منفی، واجد شکل خارج سلولی و داخل سلولی و ظاهر آن شبیه ریکتزیاها بود. Rolla Dyer مدیر موسسه ملی بهداشت در ایالات متحده آمریکا، پیشنهاد داد که بین عامل جدید توصیف شده توسط Herald Cox و ویروس "Q" از استرالیا ارتباط وجود دارد [۲۷،۲۹،۳۱].

در استرالیا، Edward Derrick در حال بررسی شیوع یک بیماری تب‌دار ناشناخته در میان کارگران کشتارگاهی در بریسبین، کوئینزلند، بود که به صورت دوره ای از سال ۱۹۳۳ شیوع داشت. او ابتدا تصمیم گرفت ویژگی‌های بیماری را تعیین کند (۱۹۳۷). بیماری قبلاً توصیف نشده بود، دریک همه بیماران را مورد بررسی قرار داد و با توجه به تاریخچه بیماری، معاینات فیزیکی و دیگر تحقیقات، موفق به شناسایی بیماری نشد. بنابراین بیماری را تب کیو (query به معنای مورد سؤال) نامید. به منظور شناسایی عامل این بیماری، آزمایش‌های متعددی انجام شد، اما دریک موفق به یافتن باکتری نشد و به اشتباه نتیجه‌گیری کرد که عامل بیماری یک ویروس است. بررسی‌های بیشتر در مورد ویروس تب "Q" توسط Mavis و Macfarlane Burnet و Freeman منتشر شد که خواص شبیه ریکتزیا (*Rickettsia*) را نشان می‌داد.

مشابه بودن خواص عامل با ریکتزیا موجب شد که ریکتزیا دیاپوریکا (*Rickettsia diaporica*) (diaporica) مشتقی از کلمه یونانی و در ارتباط با توانایی عبور از فیلتر) توسط گروه آمریکایی و ریکتزیا بورنتی (*Rickettsia burnetii*) (پس از برنت) توسط گروه استرالیایی به عنوان عامل تب کیو مطرح شود. در سال ۱۹۴۸ Philip، *Coxiella burnetii* را پیشنهاد کرد. در این نام هارولد کاکس و فرانک برنت به دلیل مشارکت آنان در شناسایی عامل تب کیو مفتخر هستند [۴۱].

در سال‌های ۱۹۴۱، ۱۹۴۳ و ۱۹۴۴، اپیدمی‌های متعددی از بیماری تب‌دار همراه با ضایعات موضعی ریوی در بین نیروهای آلمان در جنوب ایتالیا، جزیره کورسیکا، یوگسلاوی، یونان، اکراین، کریمه و بلغارستان ظاهر گردید. پزشکان نظامی آلمان بدون شناسایی اتیولوژی آن، بیماری را گریپ بالکان نامیدند و گزارش کردند. در خلال این اپیدمی، پزشک آتنی بنام Camino Petrus، موفق به انتقال بیماری از انسان به خوکچه هندی و سپس به طور پی در پی از حیوانی به حیوان دیگر شد.

در خلال سال‌های ۱۹۵۴ و ۱۹۴۵، اپیدمی دیگری از تب کیو در بین سربازان آمریکایی و بریتانیایی مستقر در ایتالیا، کورسیکا و یونان رخ داد. از این رو یک کمیسیون ویژه پزشکان آمریکایی - کمیسیون بیماری‌های تنفسی حاد - تشکیل گردید. این کمیسیون ماهیت عامل بیماری را شناسایی نمود، سویه‌های کوکسیلا بورنتی را جدا کرده و بررسی‌های اپیدمیولوژی و سرولوژیک جالب توجهی را تعقیب نمود. این بررسی‌ها، تصویر روشنی از ویژگی‌های بالینی بیماری و سیر همه‌گیری شناختی آن را فراهم ساخت.

در آلمان، اپیدمی بیماری در ناحیه توبینگن (Tubingen) و ورتمبرگ (Wurttemberg) رخ داد و از نوامبر ۱۹۴۷ تا می ۱۹۴۸، ۲۰۰۰ مورد تأیید شده به ثبت رسیده کانون‌های متعدد دیگری در سال‌های ۱۹۴۹، ۱۹۵۰، ۱۹۵۱ در مرکز ایتالیا، آلمان، ایفل، بادن و باواریای جنوبی حادث شد و در عرض ۲ سال باعث ابتلاء بیش از ۲۰.۰۰۰ نفر در ایتالیا گردید. در بهار ۱۹۵۸، انفجار تازه‌ای از بیماری بروز نمود. بسیاری از کانون‌های اپیدمی و بویژه در مرکز ایتالیا و خصوصاً در همان نواحی اپیدمی ۱۹۵۱-۱۹۴۹ دوباره ظاهر گردید. در دهه ۱۹۵۰، بیماری از کشورهای متعددی در آفریقا گزارش شد، جالب‌ترین مورد طغیان بیماری در سال-های اخیر، ظهور تب کیو در قبرس است. تا اوایل ۱۹۵۵ گزارشاتی از موارد سرولوژی مثبت وجود داشت. در سال ۱۹۷۶ در خلال جابه‌جایی تعداد زیادی از افراد و ورود سربازان انگلیسی و سوئدی برای حفظ صلح، بیماری به شکل اپیدمی در بین سربازان ظاهر گردید [۳۱].

۲-۲- طبقه بندی ریکتزیا سه

این باکتری‌ها پارازیت‌های اجباری درون سلولی هستند. در سیتوپلاسم سلول‌های هدف به جای واکوئل فاگوسیتی میزبان به صورت تقسیم دوتایی عرضی تکثیر می‌کنند، چرخه زندگی پیچیده ای ندارند و از طریق ناقل‌های بند پا قابل انتقال می‌باشند. در راسته ریکتزیا دو خانواده قرار دارد. ریکتزیا سه آ (*Rickettsiaceae*) با جنس‌های ریکتزیا (*Rickettsia*) و اورینتیا (*Orientia*) و خانواده آناپلازما سه آ (*Anaplasmataceae*) با جنس‌های ارلیشیا ولباشیا (*Ehrlichia Wolbachia*)، آناپلازما (*Anaplasma*) و نئوریکتزیا

(*Neorickettsia*). این طبقه بندی جدید اعضای قبلی را (*Coxiella*, *Bartonella* *Grahamella* و *Rochalimbia*) در یک راسته دیگر قرار داده است. یک گونه از کوکسیلا و گونه‌های متعددی از ریکتزیا، به-عنوان عوامل بیماری‌زا در انسان محسوب می‌شوند. گونه کوکسیلا (*Coxiella*) را ابتدا، ریکتزیا بورتی می‌نامیدند، اما از آنجایی که تفاوت‌های مهمی با دیگر گونه‌های ریکتزیا داشت که شامل تفاوت در ترکیب اسیدنوکلئیک (نسبت G+C) و مشخصات فیزیکی بود، نام آن به کوکسیلا بورتی تغییر کرد. بر خلاف سایر ریکتزیاها، کوکسیلا بورتی یک چرخه زندگی پیچیده با اشکال مورفولوژیک متعدد دارد، درون واکوئل‌های میزبان تکثیر می‌یابد و توسط ناقل بند پا به انسان منتقل نمی‌شود.

کوکسیلا بورتی بر اساس توالی ژن 16S rRNA اکنون یکی از اعضای خانواده *Coxiellaceae* در راسته Legionellales است [۶، ۷، ۱۰].

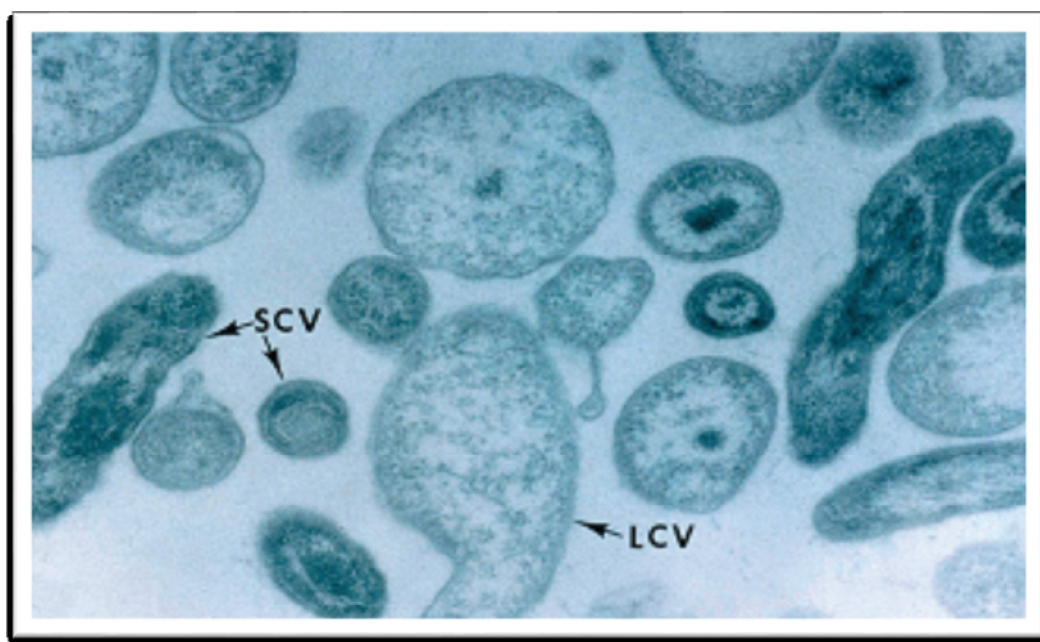
۲-۳- خصوصیات باکتری کوکسیلا بورتی

کوکسیلا بورتی، عامل یک بیماری مشترک بین انسان و دام است. بیماری حاصل از آلودگی با آن در انسان، تب کیو (Query Fever) و در حیوانات، کوکسیلوزیس (*Coxiellosis*) نامیده می‌شود. این عامل، یک باکتری گرم منفی داخل سلولی اجباری است که داخل مونوسیت‌ها و ماکروفاژها تکثیر و تزايد می‌یابد. کوکسیلا بورتی میکروارگانیزم چند شکلی است که در شکل میله ای، کوچک و دارای ابعاد ۰/۲ تا ۰/۴ میکرومتر در ۰/۴ تا ۱ میکرومتر اندازه و در شکل کروی ۰/۳ تا ۰/۴ میکرومتر قطر دارد که گاهی به شکل دیپلوباسیل نیز در می‌آید. فاقد تاژک و کپسول و در درون سیتوپلاسم سلول میزبان معمولاً به صورت انبوه و به هم چسبیده دیده می‌شوند. این باکتری از طریق فاگوسیتوز وارد سلول میزبان خود شده و در فاگولیزوزوم در طول چرخه زندگی خود باقی می‌ماند [۶۳، ۶۱، ۱۶].

اندازه‌ی ژنوم کوکسیلا بورتی بین ۱/۵ Mb تا ۲/۴ Mb تعیین شده است، اکثر باکتری‌های جدا شده دارای ۴ پلاسمید با تکثیر خودکار به نام‌های QpH1، QpRS، QpDV، QpDG هستند [۱۸۶]. توالی کروموزوم کوکسیلا بورتی به طور جزئی و کلی در پایگاه GenBank در دسترس است. کوکسیلا بورتی قادر است به مدت طولانی در بیرون از بدن میزبان به سر ببرد، بطوری که مقاوم به سطح بالایی از اشعه ماورای بنفش، گرما، خشکی، فشار و استرس اسمزی و اکسیداتیو می‌باشد. کوکسیلا بورتی در مقابل عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز مقاوم می‌باشد، مثلاً خشکی و حرارت اطلاق به مدت طولانی اثر چندانی روی آن ندارد. این باکتری روزها و هفته‌ها در شیر، خامه، کره و پنیر، زنده و عفونت‌زا باقی می‌ماند. به مدت ۱۰-۷ روز در دمای ۲۰-۱۵ درجه سانتی‌گراد در پشم گوسفندان، به مدت بیش از یک ماه در گوشت تازه و به مدت ۴۰ ماه در سرشیر، زنده می‌ماند. گرم کردن شیر خام در حرارت ۶۲ درجه به مدت ۳۰ دقیقه به منظور نابود سازی میکروب کافی نیست. ولی پاستوریزاسیون شیر به روش سریع در ۷۲ درجه به مدت ۱۵ ثانیه کاملاً مؤثر است. قدرت عفونت‌زایی ارگانیزم در مدفوع کهنه تا ۵۶۸ روز محفوظ می‌ماند. ارگانیزم در محیط می‌تواند به مدت طولانی حضور داشته باشد بطوریکه در قطرات تنفسی به مدت ۲ هفته و در ذرات جامد به مدت ۵ هفته در

طبیعت باقی می‌ماند فنل یک درصد و فرمالین یک درصد، ارگانیسیم را طی ۲۴ ساعت از بین نمی‌برد. در تماس با فرمالدئید ۲ درصد از بین می‌رود ولی بر اساس بعضی از گزارشات تا ۵-۴ ماه بعد از قرار دادن نسوج آلوده در فرمالدئید توانسته اند آن را همچنان در نسوج بیابند و در بافت‌های فیکس شده پارافینه نیز یافت شده است. موادی نظیر لیزول ۱ درصد و پراکسید هیدروژن ۵ درصد به حیات کوکسیلا بورنتی خاتمه می‌دهند [۹۱، ۶۶، ۲۷].

ارگانیسیم در چرخه زندگی خود دو نوع واریانت سلولی ایجاد می‌کند: ۱- واریانت سلولی کوچک (SCVs) (Small cell variant) ۲- واریانت سلولی بزرگ (LCVs: Large cell variant) واریانت سلولی کوچک در شرایط محیطی تشکیل شده و ارگانیسیم را از عوامل نامساعد محیطی مصون داشته و فرم عفونت‌زا محسوب می‌شود و پس از ورود به بدن میزبان به واریانت سلولی بزرگ که از نظر متابولیسمی فعال است تکامل می‌یابد. عبور از واریانت سلولی کوچک به بزرگ با تغییرات آنتی ژنیک در بیان پروتئینی سطحی همراه است [۱۳].



شکل ۱-۲: فرم مرفولوژی کوکسیلا بورنتی، فرم بزرگ (LCV) و فرم کوچک (SCV) [۴۲].

حضور لیپوپلی ساکارید (Lipopolysaccharide) در هر دو واریانت سلولی کوکسیلا بورنتی اثبات شده است، اگر چه عمدتاً در SCV وجود دارد. کوکسیلا بورنتی مانند دیگر گونه‌های باکتری‌های گرم منفی، می‌تواند دو فنوتیپ مختلف از LPS نشان دهد. فاز ۱ LPS با طول کامل که به LPS صاف از دیگر باکتری‌های گرم منفی (به عنوان مثال گونه‌های بروسلا و انتروباکتریاسه)، شبیه است در حالی که LPS فاز ۲ شبیه LPS خشن از دیگر باکتری‌های گرم منفی است و فاقد منطقه آنتی ژنی-O است. باکتری‌های فاز ۱ بسیار بیماری‌زا و قادر به تکثیر در میزبان دارای دستگاه ایمنی سالم هستند. باکتری‌های فاز ۲ برخلاف فاز ۱ غیر بیماری‌زا و قادر به تکثیر در حیوانات دارای دستگاه ایمنی سالم نمی‌باشند. در طی پاساژ سریال در کشت سلولی، فاز ۱

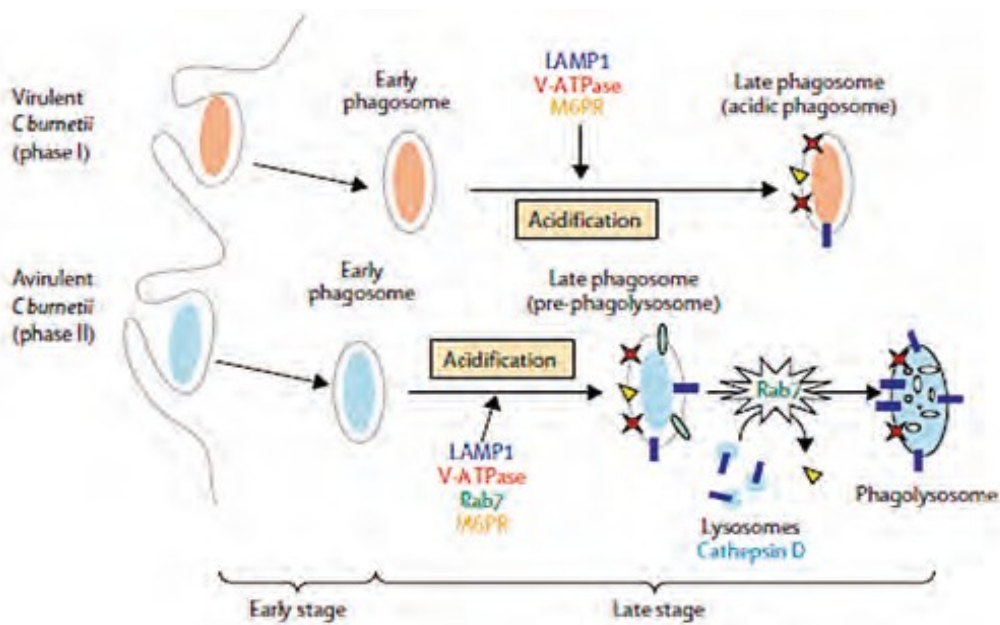
کوکسیلا بورنتی می تواند به فاز ۲ تبدیل شود. هر دو نوع LPS از طریق آنتی‌بادی‌های اختصاصی فاز قابل تمایز هستند. آنتی‌بادی‌های فاز ۱ علیه طول کامل LPS و در حالی که آنتی‌بادی‌های فاز ۲ علیه پروتئین‌های مشترک سطحی می‌باشد. این پروتئین‌های سطحی در سطح کوکسیلا بورنتی فاز ۱ نیز حضور دارند، اما به نظر می‌رسد توسط LPS طویل فاز ۱ محافظت می‌شوند که ممکن است از اتصال آنتی‌بادی‌های فاز ۲ به پروتئین‌های سطحی دست نخورده از باکتری فاز ۱ جلوگیری کند. نکته جالب توجه و متناقض این است که آنتی‌ژن فاز ۲ در طول تب کیو حاد در ابتدا تشخیص داده می‌شود، در حالی که مقادیر بالای آنتی‌بادی‌های ضد فاز ۱ در طول تب کیو مزمن قابل شناسایی است [۴۱].

به نظر می‌رسد تنوع فاز با از دست دادن DNA کروموزومی که گروه بزرگی از ژن‌های بیوسنتز کننده LPS را در بر دارد مرتبط باشد. این فرآیند برگشت ناپذیر است، اما مشخص نیست که حذف‌های کروموزومی تنها مکانیسم تغییرات فاز در کوکسیلا بورنتی باشد. هر چند LPS یک فاکتور مهم بیماری‌زایی است، فعالیت اندوتوکسینی آن در فاز ۱ و ۲ کوکسیلا بورنتی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر کمتر از LPS انتروباکتریاسه‌هاست [۴۵، ۱۴].

۲-۳-۱ چرخه تکاملی کوکسیلا بورنتی

کوکسیلا بورنتی بر عکس سایر باکتری‌ها به طور طبیعی به هیدرولازهای اسیدی فاگولیزوزوم مقاوم بوده و در واقع اسیدیفیکاسیون فاگولیزوزوم نه تنها مشکلی برای باکتری ایجاد نمی‌کند بلکه آنها را وادار به تکثیر می‌نماید.

LPS فاز ۱ کوکسیلا بورنتی در ورود آن به سلول میزبان و نیز در بقاء آن در فاگوزوم نقش دارد. در فاگوسیتوز فاز ۱ باکتری، اینتگرین- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ و اینتگرین مرتبط با پروتئین (IAP)، و همچنین (TLR4)، دخالت دارند. در فاز ۲ باکتری، توسط اینتگرین- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ ، IAP، گیرنده مکمل ۳ و بدون دخالت TLR4 انجام می‌شود، فاگوزوم‌های اولیه حاوی فاز ۱ باکتری نشانگرهایی از اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های تازه بدست می‌آوردند که منجر به اسیدی شدن آنها می‌شود، اما بلوغ نهایی به علت عدم وجود Rab7 مهار می‌شود. در این واکنش اسیدی کوکسیلا بورنتی فاز ۱ از کشته شدن داخل سلولی می‌گریزد و قادر به تکثیر است. فاگوزوم‌های اولیه حاوی فاز ۲ باکتری اقدام به تشکیل فاگوزوم‌های اولیه و نهایی می‌کنند. در حضور Rab7، فاگوزوم‌های نهایی بالغ شده و بعد از ادغام شدن با لیزوزوم‌ها تشکیل فاگولیزوزوم‌های اسیدی می‌دهند. که منجر به کشته شدن مؤثر فاز ۲ باکتری می‌شود بنابراین باکتری‌های فاز ۱ کوکسیلا بورنتی درونی شده و زنده می‌مانند در حالی که باکتری‌های فاز ۲ به طور مؤثر فاگوسیت شده و سپس کشته می‌شوند (شکل ۲-۲) [۴۱، ۴۴، ۷۶].



شکل ۲-۲: چرخه تکامل کوکسیلا بورتنی [۴۱].

۲-۴- انتشار جغرافیایی و منطقه‌ای

تب کیو از همه کشورهای دنیا بجز نیوزلند گزارش شده است. ولی میزان بروز واقعی آن به دلیل خفیف بودن نشانه‌های بالینی بسیاری از موارد آن و مشکلات تشخیص بالینی و آزمایشگاهی، کمتر از موارد گزارش شده است. بیماری در بعضی از نواحی که مخازن حیوانی آن وجود دارد به صورت بومی شایع بوده و دامپزشکان، کارکنان صنایع گوشت، گوسفند داران و گاهی کارکنان صنایع شیر و کشاورزان را آلوده می‌کند. همه‌گیری های بیماری در بین کارکنان دامداری‌ها، کارکنان واحدهای بسته بندی گوشت و کارخانه‌های تبدیل مواد زاید حیوانی به کود، آزمایشگاه‌های تشخیصی اتفاق افتاده است. تب کیو در سال‌های اخیر در برخی کشورها به عنوان بیماری نوظهور شیوع پیدا کرده است، به طور مثال در شرق هلند که پرورش بز تمرکز بالایی دارد از سال ۲۰۰۷ تا کنون سه اپیدمی بزرگ رخ داده است که برای کنترل علاوه بر حذف بز و گوسفندان آلوده از اواخر سال ۲۰۰۹ تا فصل به‌زایی در سال ۲۰۱۰ واکسیناسیون انجام شد. و در کشورهای همسایه ایران نیز مانند ترکیه، نتایج تحقیقات حاکی از نوظهور بودن بیماری تب کیو در سال‌های اخیر است. 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 نشان داد که تب کیو می‌تواند عامل مهمی در تحت تأثیر قرار دادن سریع نیروهای نظامی باشد. واکسیناسیون کارگران کشتارگاه‌ها و دامداران استرالیا که از سال ۲۰۰۲ آغاز شده است در کنترل بیماری تب کیو در استرالیا بسیار مؤثر واقع شده است [۸۰، ۲].

۲-۵- اپیدمیولوژی

تب کیو بیماری مشترک انسان و دام با انتشار جهانی است. بز، گوسفند و گاو منابع اصلی عفونت در انسان

می‌باشد. گربه باردار، سگ‌ها و سایر حیوانات نیز با موارد انسانی مرتبط است [۵۸، ۵۶]. حیوانات بچه‌زا نقش مهمی در انتشار کوکسیلا بورتی دارند. عفونت مخفی در اواخر بارداری فعال شده و ادرار، مدفوع، مایع آمنیوتیک و جفت این حیوانات به شدت آلوده می‌شود. اغلب تماس با این ترشحات عفونی باعث ایجاد همه‌گیری بیماری در انسان‌ها می‌شود. استنشاق ذرات آلوده معلق در هوا حالت اولیه آلودگی در انسان می‌باشد. کوکسیلا بورتی به راحتی در هوا منتشر می‌شود و انتقال این بیماری به انسان در فاصله بیش از یک مایل از منابع حیوانی گزارش شده است. در نتیجه، تب کیو می‌تواند در افراد در تماس با دام یا در افرادی که در معرض خطر شغلی نیستند رخ دهد. انسان‌ها با دوز عفونی از یک تا ده ارگانیزم زنده بسیار زیاد مستعد ابتلا به عفونت هستند. از طریق مصرف شیر آلوده غیر پاستوریزه نیز بیماری منتقل می‌شود. مکان‌های بسته بندی گوشت نیز یک مکان عفونت است [۴۰، ۴۸، ۶۴].

آلودگی کوکسیلا بورتی در طیف گسترده‌ای از حیوانات مورد آزمایش از جمله تقریباً تمام پستانداران و همچنین در پرندگان و کنه‌ها مستند شده است. حیوانات ممکن است از طریق تماس مستقیم با حیوانات آلوده و محیط آلوده و یا از طریق استنشاق آئروسول‌های آلوده، مبتلا شوند [۷۸، ۷۲، ۶۲].

۲-۶- مخازن

مخازن تب کیو وسیع و شامل بسیاری از پستانداران وحشی و اهلی، پرندگان و بندپایان از جمله کنه‌ها می‌باشد. Babudieri، در یک بررسی گسترده، گزارش داد که کوکسیلا بورتی عملاً در قلمرو همه حیوانات مشاهده شد. با این حال، نشخوارکنندگان اهلی شایع‌ترین منبع عفونت در انسان می‌باشد. حیوانات اغلب به صورت مزمن مبتلا می‌شوند. رحم و غدد پستانی حیوانات ماده مکان عفونت مزمن ناشی از کوکسیلا بورتی است. دفع کوکسیلا بورتی به محیط زیست عمدتاً در حین زایمان رخ می‌دهد. بیش از 10^9 باکتری در هر گرم از جفت در زمان زایمان منتشر می‌شود شیر نیز ممکن است حاوی مقادیر زیادی از کوکسیلا بورتی باشد، هر چند که احتمالاً مسیر فرعی کسب تب کیو است [۶۳].

۲-۶-۱- چهارپایان اهلی

مطالعات اولیه نشان داده است که کوکسیلوزیس در چهارپایان اهلی شایع است. گاو، بز و گوسفند مخازن اولیه‌ای هستند که آلودگی انسان از آنها رخ می‌دهد. پستانداران آلوده، کوکسیلا بورتی را در ادرار، مدفوع، شیر، و ترشحات زایمان دفع می‌کنند که ممکن است باعث آلودگی انسان شود. اطلاعات همه‌گیرشناسی نشان می‌دهد که گاوهای شیری نسبت به گوسفندان بیشتر به عفونت مزمن مبتلا می‌شوند بنابراین ممکن است مهم‌ترین منبع عفونت انسان باشند. انتقال کوکسیلا بورتی از بزهای آلوده به انسان در مناطقی که آنها به عنوان منبع شیر جایگزین گاوها شده اند مهم است.

مدت زمان دفع باکتری توسط حیوان آلوده بسته به راه دفع و گونه حیوان متفاوت است، در میش تا ۸ روز و در گاو تا ۱۳ ماه می‌تواند در شیر دفع شود. پس از تولد بزه، تا ۸ روز در مدفوع میش و تا ۲۰ روز در مدفوع بز دفع می‌شود [۶۳].

۲-۶-۲- حیوانات خانگی

گره‌ها و سگ‌ها ممکن است مخازن کوکسیلا بورتتی باشند. سگ‌ها توسط گزش کنه آلوده مصرف جفت یا شیر نشخوارکنندگان آلوده و یا توسط آئروسول، آلوده می‌شوند. احتمال وقوع تب کیو انسانی از سگ‌های آلوده گزارش شده است. در استان نوا اسکوشیا (Nova Scotia) کانادا موارد تب کیو انسانی پس از تماس با گره‌های باردار توصیف شده است. این گزارش شامل ابتلا شدن ۱۲ نفر است که ۲ هفته پس از بازی پوکر در اطافی که در آن یک گره زایمان کرده بود به یک بیماری تب دار مبتلا شدند. همه افراد، به گره یا بستر آن دست زده بودند و آنتی بادی‌های اختصاصی در سرم گره شناسایی شد [۶۳].

۲-۶-۳- کنه‌ها و دیگر بندپایان

در بسیاری از حیوانات، باکتری می‌گذرد با کوکسیلا بورتتی در اوایل عفونت رخ می‌دهد. بنابراین، کنه‌ها در طول تغذیه فرصت آلوده شدن با این باکتری را دارند. بیش از ۴۰ گونه از کنه‌ها به طور طبیعی با کوکسیلا بورتتی آلوده شده‌اند، از جمله ری سفالوس سانگوینوس (*Rhipicephalus sanguineus*) موجود در سگ‌ها، آمبلیوما تریگوتاتوم (*Amblyomma triguttatum*) در کانگوروها و انتقال تجربی کوکسیلا بورتتی از خوکچه‌های هندی آلوده به سالم از طریق گزش کنه ایگزودس هولوسیکلوس (*Ixodes holocyclus*)، همافیزالیس بیس پینوزا (*Haemaphysalis bispinosa*)، و ری سفالوس سانگوینوس (*Rhipicephalus sanguineus*) انجام شده است.

کوکسیلا بورتتی در سلول‌های روده میانی یا معده کنه‌های آلوده تکثیر می‌کند. این بندپایان در زمان تغذیه مقادیر زیادی از باکتری را با مدفوع خود روی پوست میزبان حیوانی دفع می‌کند. عفونت تخمدان‌های کنه اثبات شده است که ممکن است به عفونت نوزادان و باقی ماندن آلودگی در جمعیت کنه‌ها منجر شود. گزارش‌های موردی نشان می‌دهد که کوکسیلا بورتتی از دیگر بندپایان از جمله چیگر (chiggers) (نوعی حشره شبیه کنه)، شپش و مگس‌ها جدا شده است. با این حال در تحقیقات گسترده روی شپش، کک، کنه، مگس، پشه و دیگر بندپایان جمع آوری شده از گاو، گوسفند، و جوندگان کوکسیلا بورتتی از این بندپایان جدا نشد [۶۳].

۲-۶-۴- سایر

آلودگی کوکسیلا بورتتی در تعدادی دیگر از پستانداران اهلی و یا وحشی، از جمله اسب، خرگوش، خوک، شتر، بوفالو، رت، و موش کمتر گزارش شده است. در انگلستان بررسی سرواپیدمیولوژیک رت‌ها، شیوع سرمی آنتی‌بادی ضد فاز ۲ باکتری را در حدود ۷ تا ۵۳ درصد در میان جمعیت‌های رت قهوه‌ای وحشی نشان داده است. نویسندگان نظریه دادند که رت‌های وحشی ممکن است یک مخزن اصلی کوکسیلا بورتتی برای حیوانات اهلی، بخصوص گره‌ها باشند، که شکارچیان طبیعی آنها هستند. پرندگان نیز آلوده می‌شوند، کوکسیلا بورتتی از کبوترها، جوجه‌ها، مرغابی‌ها، غازها و بوقلمون‌ها جدا شده است. انسان‌ها ممکن است تب کیو را از طیور آلوده اهلی توسط مصرف تخم مرغ خام یا استنشاق ذرات آلوده کسب کنند. در هند آنتی‌بادی‌های ضد کوکسیلا بورتتی در مارها و لاک پشت‌ها یافت شده است اما باکتری از این حیوانات جدا نشده است [۶۳].

۷-۲- انتقال ارگانیزم کوکسیلا بورتی به انسان

۱-۷-۲- آئروسل

استنشاق ذرات معلق در هوا، مهمترین راه آلودگی انسان با کوکسیلا بورتی است. ترشحات زایمان حیوانات آلوده که باعث آلودگی حیوانات تازه متولد شده، جفت و یا پشم می‌شود می‌تواند از طریق استنشاق انسان را آلوده کند. پرسنل آزمایشگاهی هم در هنگام کار با حیوانات آلوده در معرض خطر ابتلا قرار دارند. این باکتری بسیار مقاوم است و می‌تواند چند هفته در طبیعت زنده بماند و توسط باد منتشر شود بنابراین، تب کیو ممکن است در افرادی هم که تماس آشکاری با حیوانات نداشته اند رخ دهد [۱۶].

۲-۷-۲- مسیر دهانی

یکی دیگر از مهمترین راه‌های دفع کوکسیلا بورتی به محیط شیر دام‌های آلوده می‌باشد. از این رو مصرف شیر خام می‌تواند منبع مهمی برای آلودگی باشد.

۳-۷-۲- انتقال شخص به شخص

انتقال شخص به شخص بسیار نادر است. هر چند نادر، موارد پراکنده تب کیو انسانی به دنبال تماس با زن باردار آلوده (در یک متخصص زایمان به دنبال انجام عمل سقط جنین در زن باردار)، انتقال از طریق جفت در نتیجه عفونت‌های مادرزادی، در طول کالبد گشایی، تلقیح داخل پوستی یا از طریق انتقال خون رخ داده است (خون تهیه شده از افرادی که در اواخر دوره کمون بیماری می‌باشند ممکن است تب کیو را به دریافت کنندگان، منتقل کند).

۴-۷-۲- پوست

کنه‌ها با گزش خود کوکسیلا بورتی را به حیوانات اهلی انتقال می‌دهند.

۵-۷-۲- انتقال جنسی

انتقال جنسی کوکسیلا بورتی به صورت تجربی در موش‌های آلوده و ماندگاری آن در منی مشخص شده است.

۶-۷-۲- سن و جنس

نسبت جنسی و سن ابتلا به عفونت با کوکسیلا بورتی از یک منطقه به منطقه دیگر متفاوت است که ناشی از تفاوت مخازن غالب حیوانی آلوده کننده بیماران و فرصت‌های قرار گرفتن در معرض آنها در هر منطقه است. در بیشتر کشورهای اروپایی، کالیفرنیا، و استرالیا، گاو آلوده منبع اصلی انتشار عامل تب کیو است و بیماری

اغلب در جمعیت فعال از سن ۳۰ تا ۶۰ سال و بیشتر در مردان رخ می‌دهد. در مقابل، تماس با گربه‌های باردار حالت اولیه آلودگی با نسبت جنسی ۱:۱ در استان نوا اسکوشیا کانادا است. با این حال، نسبت جنسی بیماران مبتلا به تب کیو ممکن است به درستی منعکس کننده خطر آلودگی با کوکسیلا بورتی نباشد. بر اساس بررسی‌های متعدد به نظر می‌رسد که سنین پایین‌تر نسبت به کوکسیلا بورتی مقاوم‌تر هستند. در یک شیوع گسترده تب کیو در سوئیس موارد عفونت علامت‌دار در افراد بالای ۱۵ سال پنج برابر بیشتر از افرادی بود که سن کمتر از ۱۵ سال داشتند. نسبت جنسی موارد بالینی عفونت در کودکان ۱:۱ است. بر اساس بررسی‌های انجام شده در موش نشان داده شده است که تغییر در نسبت جنسی در دوران بلوغ با نقش حفاظتی ۱۷-B-استرادیول مرتبط است [۱۶].

۲-۸- انتقال در حیوانات

حیوانات ممکن است از طریق تماس مستقیم با حیوانات آلوده و محیط آلوده و یا توسط استنشاق آئروسول‌های آلوده، مبتلا شوند. جفت، جنین، مایعات آلانتوئیک و آمنیوتیک، مدفوع و شیر احتمالاً منابع عفونت می‌باشند. از آنجا که فرم شبه اسپور باکتری می‌تواند سال‌ها در محیط زیست زنده بماند و به شکل آئروسول مسافت‌های طولانی را طی کند، شرایط خشکی و وزش باد به قرار گرفتن حیوانات در معرض آن و انتقال بیماری کمک می‌کند.

کوکسیلا بورتی در کنه‌ها، همانند پستانداران، در فاز ۱ می‌باشد و در نتیجه بسیار عفونی است. با این حال، کنه‌ها در چرخه طبیعی عفونت در چهارپایان اهلی ضروری نیستند، و حیواناتی که در تماس نزدیک زندگی می‌کنند فرصت‌های متنوع دیگری برای آلوده شدن با این باکتری دارند. در مقابل، کنه‌ها ممکن است نقش قابل توجهی در انتقال کوکسیلوزیس در میان مهره‌داران وحشی، به خصوص در جوندگان، پستانداران جونده، و پرندگان وحشی داشته باشند [۴۲، ۶۳، ۷۲، ۷۸].

۲-۹- تب کیو در انسان

بیشتر انسان‌ها در مقابل بیماری بسیار حساس هستند و با ورود تعداد اندکی باکتری به بدنشان از راه تنفسی و استنشاق ذرات آلوده بیمار می‌شوند.

۲-۹-۱- تظاهرات بالینی تب کیو

مشخصه اصلی تب کیو چند شکلی بودن آن از نظر بالینی است، عواملی مانند مسیر عفونت و میزان تلقیح باکتری، بر ایجاد عفونت تأثیرگذار است. در واقع مسیر تنفسی با پنومونی و مسیر داخل صفاقی با هیپاتیت و تلقیح میزان زیاد باکتری با میوکاردیت مرتبط است. تب کیو معمولاً یک بیماری خود محدود شونده است. در بیشتر موارد در طی مدت ۲ روز تا ۲ هفته بر طرف می‌شود، اما ممکن است تا ۶ هفته طول بکشد. تظاهرات بالینی عفونت کوکسیلا بورتی ممکن است حاد یا مزمن باشد. با این حال، تقریباً در ۶۰٪ موارد تب کیو بدون علامت است. از ۴۰٪ بیماران دارای علائم، اکثریت (۳۸٪ از ۴۰٪)، بیماری خفیف بدون نیاز به بستری شدن در بیمارستان را تجربه خواهند کرد. بیماران بستری در بیمارستان تنها ۲٪ افراد آلوده را شامل می‌شوند، در حالی که ده درصد از آنها (۰/۲٪) از تب کیو مزمن رنج می‌برند [۶۳، ۱۶].

۲-۹-۲- فرم‌های بروز تب کیو

الف- حاد (Acute): پلاسمیدهای (QPRH1) مرتبط با فرم حاد است، این گروه به کلرامفنیکل و تتراسایکلین حساس هستند.

ب- مزمن (Chronic): پلاسمیدهای (QPRS) مرتبط با فرم مزمن است این گروه از پلاسمیدها به کلرامفنیکل و تتراسایکلین مقاوم هستند. یک گروه سوم فاقد پلاسمید وجود دارد که در ایجاد بیماری مزمن نقش دارند [۱۰].

۲-۹-۳- عفونت حاد

دوره کمون بیماری تب کیو بین ۳ تا ۳۰ روز و به طور معمول در حدود ۲۰ روز است، تب کیو حاد با شروع ناگهانی تب تا ۱۰۵-۱۰۴ درجه فارنهایت، لرز، تعریق و سردرد شدید، ضعف، تهوع، استفراغ، اسهال، سرفه خشک، درد سینه یا درد شکم مشخص می‌شود. در موارد درمان نشده، تب می‌تواند ۹ تا ۱۴ روز باقی بماند. معمولی‌ترین تظاهر بالینی تب کیو حاد یک بیماری تب‌دار خود محدود شونده، همراه با سردردهای شدید است. پنومونی آتیپیک یک تظاهر بالینی اصلی است، تقریباً ۳۰٪ تا ۵۰٪ از بیماران دچار پنومونی می‌شوند. هیپاتیت حاد، مننگوآنسفالیت و ورم عضله قلب نیز می‌تواند رخ دهد. نتایج تست‌ها، حاکی از عملکرد غیر طبیعی کبد و ترومبوسیتوپنی است. تحقیقات آزمایشگاهی نشان دهنده افزایش سطح آنزیم‌های کبدی (آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP)) می‌باشد. از نظر بالینی هیپاتومگالی قابل تشخیص اما زردی نادر است. تظاهرات بالینی شایع تب کیو حاد ممکن است از یک منطقه به منطقه دیگر متفاوت باشد. در نوا اسکوشیا و در سوئیس پنومونی مهم است و در فرانسه، انتاریو، و کالیفرنیا، هیپاتیت بیشتر از پنومونی مشاهده می‌شود. همچنین ممکن است تظاهرات بالینی اصلی تب کیو حاد بین مناطق مختلف یک کشور هم متفاوت باشد [۴۲، ۶۳].

میزان مرگ و میر ناشی از تب کیو حاد درمان نشده کمتر از ۲٪ و زمانی که درمان شود، ناچیز است. اگر چه اکثر افراد مبتلا به تب کیو حاد به طور کامل بهبود می‌یابند، سندرم خستگی پس از تب کیو در ۲۰٪ تا ۴۲٪ از موارد حاد گزارش شده است. این سندرم با خستگی ثابت و یا متناوب، عرق شبانه، سردردهای شدید، ترس از نور، درد عضلانی، تغییرات خلق و خو، و مشکلات در خواب مشخص می‌شود، که برای بیش از یک سال باقی می‌ماند [۱۹، ۵۹، ۶۲، ۶۵].

۲-۹-۴- تب طولانی مدت

در بیماران مبتلا به تب کیو حاد تب معمولاً با سردردهای شدید همراه است و ممکن است به ۳۹-۴۰°C برسد و معمولاً در تمام طول روز بالا می‌ماند. تب در طول ۲ تا ۴ روز افزایش می‌یابد و پس از ۵ تا ۱۴ روز به سرعت به حالت طبیعی برمی‌گردد. با این حال، در بیماران درمان نشده ممکن است ۵۷-۵ روز دوام یابد. بنابراین، تب کیو حاد نمونه‌ای از تب طولانی مدت با اتیولوژی ناشناخته است. یک چهارم بیماران مبتلا به تب کیو حاد یک تب دو فازی را تجربه می‌کنند. فاز اول توضیح داده شد. فاز دوم، عود مجدد تب در سطوح پایین‌تر و به طور متناوب می‌باشد که ۱-۱۹ روز طول می‌کشد. براساس گزارش‌های موجود مدت زمان تب در