

Epidemiologic Investigation of Acute Q Fever in North of Iran

Roya Ghasemian¹,
Ehsan Mostafavi²,
Saber Esmaeili³,
Sara Arabsheybani⁴,
Lotfollah Davoodi⁵

¹Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Epidemiology, National Reference Laboratory of Plague, Tularemia and Q Fever, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Medical Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran

⁴ Infectious Specialist, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 29, 2018 ; Accepted May 13, 2019)

Abstract

Background and purpose: Q fever is a worldwide zoonosis which is an endemic in many regions. Its diagnosis is usually missed especially in human. This research aimed at investigating acute Q fever among suspected patients in northern Iran.

Materials and methods: This cross-sectional study was conducted in 56 suspected cases of Q fever selected from 476 febrile patients admitted in Qaemshahr Razi Hospital, Iran 2016, with systemic or respiratory symptoms. Blood samples and sera were tested for detection of IgG phase II antibodies against *C. burnetii* by quantitative ELISA. Seroconversion and/or four-fold rise in IgG phase II titers were the diagnostic criteria of acute Q fever infection.

Results: The prevalence of acute Q fever was 5.37% (95% CI: 1.84, 14.61%). Risk factors for Q fever infection included living close to livestock farms and consumption of unpasteurized milk or dairy products. However, these risk factors were not significantly different between patients with Q fever and seronegative cases of Q fever ($P < 0.612$). In current study, 23.21% of the participants were found with a history of Q fever infection.

Conclusion: Acute Q fever was diagnosed in many cases in north of Iran indicating a high prevalence of the disease. Therefore, Q fever serology must be checked in seronegative suspected brucellosis.

Keywords: Q fever, diagnosis, Iran, epidemiology

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (173): 100-106 (Persian).

* Corresponding Author: Lotfollah Davoodi - Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com)

بررسی اپیدمیولوژیک موارد بستری شده تب کیو در شمال ایران

رویا قاسمیان¹
احسان مصطفوی²
صابر اسماعیلی³
سارا عرب شیبانی⁴
لطف الله داودی⁵

چکیده

سابقه و هدف: تب کیو یک بیماری منتقله از راه حیوان با انتشار جهانی است. این بیماری در بسیاری از مناطق، اندمیک است ولی در بیش تر موارد به خصوص در موارد انسانی، درست تشخیص داده نمی شود. هدف این مطالعه بررسی تب کیو در میان بیماران مشکوک در شمال ایران است.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی می باشد. در این مطالعه در طی یک دوره یک ساله از میان 476 مورد، بیمار بررسی شده که به دلیل تب و علائم سیستمیک و یا تنفسی در بخش عفونی بیمارستان رازی (استان مازندران) در سال 1395 بستری شده بودند، 56 بیمار تب دار که علائم بالینی مطرح کننده تب کیو را داشتند وارد مطالعه شدند. نمونه سرم جدا شده از خون بیماران برای آنتی بادی فاز II علیه کولسیلا بورنتی (C.burnetii) به روش الایزا کمی مورد بررسی قرار گرفت. تغییر تیتراژ آنتی بادی از منفی به مثبت (سرو کانورشن) و یا افزایش چهار برابری در تیتراژ IgG فاز 2، معیار تشخیص بیماری برای تأیید عفونت حاد تب کیو مدنظر گرفته شد.

یافته ها: شیوع تب کیو در این مطالعه 5/37 درصد بوده است (95 درصد دامنه اطمینان: 1/84-14/61 درصد). ریسک فاکتورهای ابتلا به تب کیو حاد شامل زندگی در نزدیکی محل نگهداری حیوانات به همراه مصرف شیر غیر پاستوریزه بوده است ولی از نظر آماری تفاوت در دو گروه سرولوژی مثبت و منفی تب کیو معنی دار نبوده است (P<0/612). 23/21 درصد از بیماران شواهد سرولوژیک دال بر عفونت قدیمی تب کیو راداشتند.

استنتاج: در این مطالعه موارد تب کیو در شمال ایران ثابت شده است و این بیماری شیوع به نسبت قابل توجهی دارد. بنابراین توصیه می شود موارد مشکوک به تب مالت که سرولوژی منفی دارند از لحاظ تب کیو بررسی شوند.

واژه های کلیدی: تب کیو، تشخیص، ایران، اپیدمیولوژی

مقدمه

گاو، گوسفند و بز می شوند (3). در اکثر موارد تب کیو در حیوانات بدون علامت است، هر چند می تواند منجر به سقط، مرده زائی و نازائی در حیوان شود. حیوان آلوده، C.burnetii را در شیر، مدفوع، ادرار و خصوصاً

تب کیو یک بیماری زئونوز با انتشار جهانی است که توسط کوکسیلا بورنتی ایجاد می شود. تب کیو در اکثر مناطق دنیا به جز نیوزیلند گزارش شده است (1، 2). حیوانات اهلی مخزن اصلی عفونت هستند که شامل

E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: لطف اله داودی - قانمشهر: مرکز آموزشی درمانی رازی قانمشهر

1. دانشیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 2. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، آزمایشگاه مرجع ملی طاعون و تب کیو، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
 3. استادیار، گروه باکتری شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
 4. متخصص عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 5. استادیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: 1397/3/8 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1397/8/28 تاریخ تصویب: 1398/2/23

منطقه بالا است. در مطالعه‌ای روی گوسفند‌های این استان، 23/7 درصد از موارد تست سرولوژی مثبت کوکسیلا بورتی داشتند (11). ذبا با توجه به شیوع بالای تب کیهو حیوانی، موارد انسانی نیز قابل انتظار است. هدف ما بررسی شیوع و هم‌چنین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک موارد تشخیص داده شده تب کیهو در بیماران بستری با علائم مشکوک به بروسلوز در بیمارستان رازی قائمشهر به عنوان سانتر بیماری‌های عفونی در استان مازندران در سال 1395 بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی مقطعی جهت بررسی شیوع تب کیهو حاد در بیماران بستری شده در بیمارستان رازی قائمشهر (استان مازندران) طی سال‌های 96-1394 انجام شد. در این مطالعه از میان 476 بیمار بستری شده با تب و علائم سیستمیک و پنومونی آتیپیک، 56 بیمار که از نظر بالینی معیارهای مطرح کننده تب کیهو را داشتند و سایر تشخیص‌های افتراقی در آن‌ها رد شده بود وارد مطالعه شدند. 36 بیمار علائم مشابه بروسلوز داشتند ولی تست رایت در آن‌ها منفی بوده است و 20 بیمار دیگر شامل بیمارانی با تابلوی تنفسی می‌شد که آنفلوآنزا و مایکوپلازما در آن‌ها رد شده بود و سایر علل نیز نامحتمل بودند. پس از گرفتن رضایت آگاهانه از بیماران پرسشنامه‌ای راجع به اطلاعات دموگرافیک، اپیدمیولوژیک و بالینی مرتبط با بیماری تب کیهو برای هر بیمار تکمیل شد.

اطلاعات شامل سن، جنس، محل زندگی، ریسک فاکتورهای شغلی، تماس با دام و محصولات دامی، لائمی بالینی، علائم آزمایشگاهی و زندگی در نواحی نزدیک به محل زندگی حیوانات در طی 2 ماه اخیر بود. علائم عفونت تنفسی شامل (تب بالای 38°C و حداقل 2 نشانه لرز، سردرد، سرفه‌های بدون خلط و کوتاهی تنفس) و تغییرات رادیوگرافیک بوده است. برای تایید تشخیص و بررسی عوارض قلبی مثل اندوکاردیت علاوه بر کشت

محصولات زایمانی دفع می‌کند. استنشاق آئروسول‌های آلوده و یا گرد و غبار حاوی باکتری‌های کوکسیلا عامل اصلی ابتدا به بیماری در انسان است، به طوری که استنشاق حتی یک ارگانیزم می‌تواند منجر به بیماری بالینی شود (2،3). راه‌های دیگر ابتلا شامل خوردن شیر و سایر محصولات لبنی، تماس پوستی و مخاطی، گزش کنه، انتقال خون، انتقال جنسی و یا حتی انتقال جنین می‌باشد (1،4). تظاهرات بالینی تب کیهو می‌تواند به صورت حاد، مزمن و سندرم خستگی مزمن باشد (2).

تب کیهو حاد همان عفونت اولیه با عامل کوکسیلا بورتی است که در کل کم‌تر از 60 درصد بیماران مبتلا علامت‌دار می‌شوند. تب کیهو حاد می‌تواند به صورت یک بیماری شبه آنفلوآنزا و خود محدود شونده بروز نماید و علائم اصلی شامل تب، سردرد، سرفه، علائم پنومونی آتیپیک، هپاتیت، میالژی، آرترالژی، درگیری قلبی، راش‌های پوستی و علائم نورولوژیک است. به طور کلی کم‌تر از 2 درصد بیماران بستری می‌شوند (5،2). بیماران با تب کیهو حاد می‌توانند به سمت بیماری مزمن پیشرفت کنند. تب کیهو مزمن همراه با اندوکاردیت، عفونت عروقی، آرتریت مفاصل مصنوعی، عفونت استخوان مفصلی و لنفادنیت است (1). اندوکاردیت عارضه جدی تب کیهو مزمن است. بیش از 65 درصد موارد تب کیهو مزمن می‌تواند منجر به مرگ شود (6،7). اولین مورد گزارش شده تب کیهو در ایران در سال 1952 بوده است و پس از آن موارد انسانی و گزارش شیوع سرمی بیماری در جمعیت انسانی از مناطق مختلف ایران انتشار یافته است (8).

از سال 1976 به بعد، تب کیهو در ایران متأسفانه فراموش شد و هیچ بررسی و گزارش از مورد انسانی و شیوع انجام نشده است. در سال 2009 آنتی‌بادی‌ها علیه تب کیهو در بیماران مبتلا در جنوب شرقی ایران گزارش شدند (9). مطالعات پس از آن نشان داد که تب کیهو یک بیماری اندمیک در بسیاری از نواحی ایران است (10). مازندران یکی از قطب‌های اصلی دامپروری کشور ما است و مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه نیز در این

متغیرها از تست‌های Chi-Square و Fisher's exact و Logistic Regression استفاده شد. ارزش P کم‌تر از 0/05 برای معنی‌دار بودن مقایسه‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از میان 476 بیمار اولیه بررسی شده، در کل 56 بیمار معیارهای کافی برای مطرح کردن تشخیص تب کیو حاد را داشتند. یافته‌های دموگرافیک در جدول شماره 1 ارائه شده‌اند. از 56 بیمار مشکوک که وارد مطالعه شدند در 3 بیمار تب کیو حاد ثابت شد. یافته‌های بالینی و نشانه‌های بیماران در جدول شماره 2 ارائه شده است.

جدول شماره 1: فراوانی ریسک فاکتورها در بیماران مبتلا به تب کیو

متغیر	تعداد(درصد) N=56	موارد حاد N=3	موارد ابتلاقی N=13
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
جنس			
مونث	41(23)	2(66/6)	4(30/7)
مذکر	33(58/9)	1(33/3)	9(69/2)
سن			
<20	3(5/3)	0	1(7/6)
20-40	21(37/5)	1(33/3)	3(23)
40-60	21(37/5)	0	6(46/1)
60-80	9(16)	1(33/3)	3(23)
>80	2(3/5)	1(33/3)	0
محل اقامت			
روستا	31(55/3)	2(66/6)	8(61/5)
شهر	25(44/6)	1(33/3)	5(38/4)
شغل			
کشاورز	7(12/5)	0	3(23)
چوپان	10(17/9)	0	3(23)
دامپزشک	0	0	0
فرشته لیبات محلی	0	0	0
خانه دار	19(34)	2(66/6)	3(23)
سایر	20(35/7)	1(33/3)	4(30/7)
نگهداری حیوان اهلی			
گوش که	3(5/3)	0	3(23)
تماس با حیوان سقط شده	8(14/3)	0	3(23)
مصرف لیبات غیر پاستوریزه	54(96/5)	3(100)	13(100)

جدول شماره 2: فراوانی علائم بالینی در بیماران با تب کیو

علائم بالینی	تعداد کل بیماران(درصد) N=56	بیماران حاد N=3
تب	56(100)	3(100)
ضعف	53(94/6)	3(100)
درد عضلانی	51(91)	2(66/6)
لرز	43(76/8)	2(66/6)
سردرد	40(71/5)	2(66/6)
درد مفاصل	36(64/3)	3(100)
سرفه	22(39/3)	0
ذات الریه	20(35/7)	0
درد سینه	16(28/6)	0
تنگی نفس	7(12/5)	0
اسهال	6(10/7)	1(33/3)

خون، اکو کاردیوگرافی توسط متخصص قلب انجام شد و یافته‌های گرافی قفسه سینه توسط رادیولوژیست بررسی گردید. دو نمونه خون از هر بیمار، یکی در ابتدای بررسی و دیگری 4 هفته بعد اخذ گردید. نمونه‌های خون برای 10 دقیقه با دور 3000rpm سانتریفوژ شدند و سرم آن‌ها در 20°C ذخیره شد و به آزمایشگاه مرکز تحقیقات بیماری‌های بازپدید و نوپدید انستیتو پاستور ایران ارسال شد. موارد با احتمال تشخیص‌های افتراقی دیگر به جز بروسلا مثل لپتوسپیروز با تست سرولوژی الایزا یا MAT رد شدند و برای موارد مشکوک به مایکوپلازما تست آگلوتیناسیون در سرما انجام شد.

تشخیص سرمی: آنتی‌بادی IgG فاز 2، علیه کوکسیلا بورنتی توسط کیت کمی تجاری ELISA (Serion ELISA classic Institute Virion/Serion)، Wurzburg، Germany با توجه به دستورات کارخانه سازنده اندازه‌گیری شد. سپس طیف‌های به دست آمده براساس پروتکل Virion/Serion آنالیز شده و IgG فاز 2 به روش کمی گزارش گردید. میزان IgG فاز به صورت U/ml با استفاده از روش محاسبه (Logistic-Log-Medel) اندازه‌گیری شد و مقادیر بالای 30U/ml مثبت، 20-30U/ml بینابینی و کم‌تر از 20U/ml منفی اعلام شدند. تشخیص آزمایشگاهی تب کیو براساس یکی از معیارهای سرولوژیک در نظر گرفته شد.

1- نورشن (تغییر تیترا): به صورت ظهور آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی ژن فاز 2 کوکسیلا بورنتی با حداقل تیترا 30U/ml در سرم فاز نقاهت که سرم اولیه منفی بوده است تعریف شده است.
2- زایش چهار برابر تیترا آنتی بادی بین سرم فاز حاد و نقاهت، هر دو مثبت بودند ولی افزایش چهار برابری دیده نشد. این به صورت ابتلا قبلی به تب کیو (عفونت قدیمی) در نظر گرفته می‌شود.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (Chicago, III) 16 آنالیز شدند. برای مقایسه

جدول شماره 3: تیتراژ آنتی بادی فاز 2 در بیماران تب کیو

شماره بیمار	تیتراژ آنتی بادی در نمونه اول (واحد در میلیلیتر)	تیتراژ آنتی بادی در نمونه دوم (واحد در میلیلیتر)
1	11	95
2	52	212
3	<5	55

در این مطالعه تب کیو حاد بیش تر در مناطق روستائی و در سنین بالاتر دیده شد ولی تفاوت معنی داری بین ریسک فاکتورهای ابتلا شامل سن، جنس، محل زندگی و سابقه گزش کنه در بیماران سرولوژی مثبت و منفی دیده نشد که البته دلیل اصلی آن این است که در کل، ما بیمارانی را وارد مطالعه کردیم که از نظر بالینی شک بالائی به تب کیو با توجه به سوابق اپیدمیولوژیک آنها وجود داشته و نیز از طرفی تعداد بیماران مثبت (3 نفر) کم بوده است و می توانستند یک عامل مخدوش کننده در آنالیز باشد.

در مطالعه متانت و همکاران نیز سن و جنس ریسک فاکتورهای معنی داری برای ابتلا نبوده اند (12). در مطالعه ای در استرالیا نشان داده شد که سن، جنس و محل زندگی برای ابتدا به تب کیو ریسک فاکتور هستند (19) و هم چنین در مطالعه فرانسه نیز این ریسک فاکتورها شامل سن و جنس در ابتلا اهمیت داشتند (17).

تماس با حیوانات اهلی و مصرف لبنیات غیرپاستوریزه از مهم ترین ریسک فاکتورهای ابتلا بوده اند (12) ولی در مطالعه ما این تفاوت بین دو گروه دیده نشد و در واقع همه بیماران ما این ریسک فاکتورها را داشتند و به دلیل تعداد کم بیماران پیدا شده امکان مقایسه درست نتایج مطالعه ما با دیگران وجود ندارد.

در مطالعه حاضر، 23/2 درصد از بیماران، شواهد سرولوژیک ابتلا به عفونت قبلی تب کیو را داشتند و میزان آن در مقایسه با سایر مطالعاتی که در ایران روی تب کیو انجام شد خیلی کم تر بوده است. برای مثال در تبریز شیوع سرمی 32 درصد (13) زاهدان 34/3 درصد (12) و کرمان 36 درصد (9) و کردستان 27/8 درصد (11) بوده است.

در مالی شیوع سرمی 35/54 درصد گزارش شد که بسیار بالاتر از مطالعه حاضر بوده است.

در مطالعه ای در کرواسی شیوع 21/74 درصد، دانمارک 8/68 درصد، شمال ایرلند 12/8 درصد و امریکا 3/1 درصد بوده اند (17-19-15).

مطالعات مختلف ثابت کرده اند که تب کیو یک

نتایج مربوط به سطوح آنتی بادی فاز 2 در تب کیو حاد در جدول شماره 3 ارائه شده است. از بین سه بیمار یکی از آنها تغییرات رادیولوژیک در گرافی قفسه سینه داشت. هر سه بیمار مبتلا به تب کیو حاد اکوکاردیوگرافی نرمال داشتند. از میان 56 بیمار، 23/21 درصد با توجه به تیتراژ آنتی بادی فاز 2، وجود سابقه تب کیو (عفونت) قدیمی در آنها ثابت شد. از نظر ریسک فاکتورهای ابتلا، مثل تماس مستقیم با دام و زندگی در نزدیک محل نگهداری دامها و مصرف محصولات لبنی غیرپاستوریزه تفاوتی در دو گروه که از نظر سرولوژی مثبت و منفی بودند دیده نشد.

بحث

این مطالعه به منظور اثبات وجود نمونه های بالینی انسانی تب کیو در شمال ایران انجام شد. نتایج مطالعه ما نشان داد که 5/3 درصد از بیماران مشکوک ما مبتلا به تب کیو بوده اند. در مطالعه مشابه ای در سال 2011 در زاهدان 35/2 درصد از بیماران تب دار مشکوک، مبتلا به تب کیو بوده اند (12) که بسیار بالاتر از شیوع در مرکز ما بوده است. شیوع تب کیو حاد در مطالعه ای در شمال غربی ایران 13/9 درصد بوده است (13). سایر کشورها شیوع تب کیو در میان بیماران مشکوک از 3/58 درصد در مالی (14)، 5/8 درصد در کرواسی (15) و 2/29 درصد در دانمارک (16) متفاوت بوده است.

در فرانسه بین سال های 1985-2009، 3723 نمونه انسانی از تب کیو اثبات شدند (17). در مطالعه ای در سال 2005 از بین 1600 نمونه از سربازان عراقی شیوع تب کیو 23 درصد بوده است که نشانه افزایش تماس آنها با ارگانیزم کوکسیلا بورتنتی بوده است (18).

تظاهرات مشابه بروسلوز و یا تظاهرات پنومونی آتیبیک داشتند ثابت شده است. نتایج این مطالعه و سایر مطالعات حاکی از اندمیک بودن بیماران در ایران است و مطرح کننده این واقعیت است که تب کیو یکی از زئونوزهای مهم شایع در ایران است و نیاز به توجه بیش تری از سوی پزشکان و سیستم‌های مراقبت پزشکی و بهداشتی دارد. نتایج این مطالعه می‌تواند راهنمای مناسبی برای پزشکان به خصوص پزشکان عمومی و خانواده که در صف اول برخورد با بیماران قرار دارند در جهت ظن بالینی این بیماری و پیگیری و گزارش آن باشد و نیز نیاز به برگزاری دوره‌های آموزشی در این زمینه و ضرورت تهیه امکانات تشخیصی حداقل در مراکز اصلی دانشگاهی را اثبات می‌کند.

سپاسگزاری

این پروپوزال توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.94 تأیید گردید. نویسندگان مقاله از حمایت دانشگاه علوم پزشکی مازندران در انجام این مطالعه تشکر می‌نمایند.

بیماری اندمیک در کشور ایران است. ولی متأسفانه به دلیل این که به تشخیص آن کم‌تر اهمیت داده می‌شود و از طرفی تست تشخیص آن گران است و به صورت تجاری هم در آزمایشگاه‌های کشور در دسترس نیست در اغلب موارد تشخیص داده نمی‌شود و شاید در بسیاری از موارد، بیماری به عنوان تب مالت، آنفلوآنزا و یا پنومونی‌های آتیبیک درمان شود و پیگیری مناسب نیز صورت نگیرد. از آنجایی که هیچ یافته بالینی و آزمایشگاهی اختصاصی برای افتراق تب کیو حاد از سایر تشخیص‌های افتراقی آن وجود ندارد، تنها راه تشخیص، ظن بالینی مناسب و فکر کردن به تب کیو در مواردی است که علائم و نشانه‌ها مطرح کننده هستند. ر چند که موارد بالینی تب کیو در انسان و دام در منطقه مازندران ثابت شده است ولی چون ظن بالینی مناسب، آزمایشگاه در دسترس و سیستم گزارش‌دهی مناسب از سوی شبکه بهداشتی برای آن وجود ندارد این بیماری تشخیص داده نشده و فراموش شده، می‌ماند. در نتیجه‌گیری باید گفت که تب کیو حاد در بیماران مشکوک در مازندران در میان بیمارانی که

References

1. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1): 115-190.
2. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 2013; 62(3): 1-29.
3. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol* 2010; 140(3): 297-309.
4. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(4): 219-226.
5. Parker NR, Barralet JH, and Bell AM. Q fever. *Lancet* 2006; 367(9511): 679-688.
6. Ledina D, Bradarić N, Milas I, Ivić I, Brncić N, Kuzmicić N. Chronic fatigue syndrome after Q fever. *Med Sci Monit* 2007; 13(7): CS88-CS92.
7. Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microb* 2014; 52(5): 1637-1643.

8. Mostafavi E, Rastad H, Khalili M. Q Fever: An Emerging Public Health Concern in Iran. *Asian J Epidemiol* 2012; 5(3): 66-74.
9. 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): 623-624.
10. Mohabbati Mobarez A, Bagheri Amiri F, Esmaeili S. Seroprevalence of Q fever among human and animal in Iran; a systematic review and meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(4): e0005521.
11. Esmaeili S, Mostafavi E, Shahdordizadeh M, Mahmoudi H. A seroepidemiological survey of Q fever among sheep in Mazandaran province, northern Iran. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20(4): 708-710.
12. Metanat M, Sepehri Rad N, Alavi-Naini R, Shahreki S, Sharifi-Mood B, Akhavan A, et al. Acute Q fever among febrile patients in Zahedan, southeastern Iran. *Turk J Med Sci* 2014; 44(1): 99-103.
13. Esmaeili S, Golzar F, Ayubi E, Naghili B, Mostafavi E. Acute Q fever in febrile patients in northwestern of Iran. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(4): e0005535.
14. Steinmann P, Bonfoh B, Péter O, Schelling E, Traoré M, Zinsstag J. Seroprevalence of Q-fever in febrile individuals in Mali. *Trop Med Int Health* 2005; 10(6): 612-617.
15. Vilibic-Cavlekt, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolaric B, Kaic B, Lazaric-Stefanovic L, et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* Antibodies Among Febrile Patients in Croatia, 2008–2010. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2012; 12(4): 293-296.
16. Bacci S, Villumsen S, Valentiner-Branth P, Smith B, Kroghfelt KA, Mølbak K. Epidemiology and clinical features of human infection with *Coxiella burnetii* in Denmark during 2006–07. *Zoonoses Public Health* 2012; 59(1): 61-68.
17. Frankel D, Hervé Richet, Aurélie Renvoisé, Didier Raoult. Q fever in France, 1985–2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(3): 350-356.
18. Hartzell JD, Suzette WPeng, Robert N Wood-Morris, Dennis M Sarmiento, Jacob F Collen, Paul M Robben, et al. Atypical Q Fever in US Soldiers. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(8): 1247–1249.
19. Karki S, Gidding HF, Newall AT, McIntyre PB, Liu BC. Risk factors and burden of acute Q fever in older adults in New South Wales: a prospective cohort study. *Med J Aust* 2015; 203(11): 438-438.