Review

A Review of Infectious Q Fever Hepatitis

Neda Baseri[1*], Ehsan Mostafavi[2]

1. Assistant Professor, Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, National Reference Laboratory of Plague, Tularemia and Q Fever, Research Centre for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

*.Corresponding Author: Neda Baseri E-mail: n.baseri@modares.ac.ir

(Received 27 september 2024; Accepted 14 january 2025)

Abstract

Hepatitis or liver parenchymal inflammation is a major medical concern worldwide that can lead to inevitable death if left untreated and becomes chronic. Hepatitis can occur due to various reasons, including infectious (e.g., hepatitis A, B, and C viruses) and non-infectious (e.g., alcohol use, side effects of medications, some toxins, and autoimmune disease) factors. *Coxiella burnetii*, an obligate intracellular bacterium and the causative agent of Q fever, is recognized as one of the known causes of granulomatous hepatitis worldwide, especially in endemic areas of Q fever. Q fever presents with variable clinical manifestations; however, most infected patients are asymptomatic and undiagnosed.

Acute and chronic symptomatic infections manifest in two forms. Acute hepatitis often occurs in patients infected with Q fever. Acute Q fever hepatitis seldom develops into a chronic, widely distributed variant. The liver may sometimes be affected by Q fever-related disseminated endocarditis.

From clinical, laboratory, and pathological manifestations, predominant acute hepatitis due to Q fever can be identified by symptoms, such as fever, headache, elevated transaminase enzymes, presence of granulomas, inflammatory cells, as well as fibrin rings in liver and bone marrow biopsy. The diagnosis of hepatitis caused by *C. burnetii* is made through clinical symptoms along with increased IgG phase II antibody levels or molecular evidence of *C. burnetii* presence in liver biopsy.

In Iran, investigations into infectious hepatitis cases typically involve testing for viral infections, such as hepatitis A, B, and C. However, no comprehensive analysis has been conducted to date to determine if suspicious samples include *C. burnetii*. Since hepatitis is one of the most common diseases in Iran and *C. burnetii* is an endemic infection in Iran, the present review aimed to alert Iranian physicians to the possibility that some cases of infectious hepatitis in Iran may be caused by *C. burnetii* infection. Therefore, it is suggested that patients with non-viral hepatitis (especially granulomatous hepatitis) with clinical symptoms, such as acute fever of unknown origin or prolonged fever, especially in high-risk individuals for Q fever infection (e.g., farmers and livestock handlers), should undergo serological indirect immunofluorescence (in acute or chronic phase) and molecular testing (in acute phase) for Q fever. In addition, acute Q fever hepatitis should be added to the differential diagnoses of this group of patients to assist healthcare professionals in controlling and treating this disease in Iran.

Keywords: *Coxiella Burnetii*, Granulomatous Hepatitis, Hepatitis, Infectious Hepatitis, Q fever.

ClinExc 2025;14(53-67) (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

[illegible]

ندا باصری[۱*]، احسان مصطفوی[۲]

چکیده

هپاتیت یا التهاب در پارانشیم کبد یک نگرانی مهم پزشکی در سراسر جهان است؛ چراکه در صورت درمان نشدن مناسب و مزمن شدن بیماری، مرگ اجتناب‌ناپذیر می‌شود. هپاتیت به دلایل مختلفی از جمله عوامل عفونی (مانند ویروس هپاتیت A، B و C) و غیرعفونی (مانند؛ مصرف الکل، عوارض داروها، برخی از سموم و بیماری خودایمن) می‌تواند بروز کند. کوکسیلا بورنتی، یک باکتری داخل سلولی اجباری و عامل ایجادکننده بیماری تب کیو، به عنوان یکی از عوامل شناخته‌شده هپاتیت گرانولوماتوز در جهان، به ویژه در کشورهایی که تب کیو بیماری اندمیک است، مطرح می‌شود. تب کیو تظاهرات بالینی متغیری دارد، اما اغلب بیماران مبتلا به عفونت، بدون علامت و تحت بالینی هستند. عفونت‌های علامت‌دار به دو صورت حاد و مزمن بروز می‌کنند. هپاتیت اغلب در بیماران مبتلا به تب کیو حاد رخ می‌دهد. به ندرت فرم حاد هپاتیت تب کیو به حالت مزمن و منتشر تبدیل می‌شود. همچنین گاهی فرم اندوکاردیت منتشرشده از تب کیو، می‌تواند با درگیری کبدی همراه باشد.

از تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و پاتولوژیک غالب هپاتیت حاد تب کیو می‌توان به تب، سردرد، افزایش آنزیم‌های ترنس آمیناز و حضور گرانولوم، سلول‌های التهابی و حلقه‌های فیبرین در بیوپسی کبدی و مغز استخوان اشاره کرد. تشخیص هپاتیت ناشی از کوکسیلا بورنتی از طریق علایم بالینی همراه با افزایش سطح آنتی بادی IgG فاز II و یا اثبات مولکولی حضور کوکسیلا بورنتی در بیوپسی کبدی حاصل می‌شود.

در ایران موارد هپاتیت عفونی، بیشتر از نظر وجود عفونت‌های ویروسی مانند ویروس‌های هپاتیت A، B و C بررسی می‌شوند. اما بررسی برای حضور کوکسیلا بورنتی در نمونه‌های مشکوک انجام نشده است. از آنجایی که هپاتیت یکی از بیماری‌های‌شایع در ایران است و از طرفی کوکسیلا بورنتی یک عفونت اندمیک در ایران است، هدف مقاله مروری حاضر، آگاه‌سازی پزشکان ایران به این واقعیت است که برخی موارد بیماری هپاتیت عفونی در ایران ممکن است نتیجه عفونت با کوکسیلا بورنتی باشد. در نتیجه پیشنهاد می‌شود که بیماران مبتلا به هپاتیت‌های غیرویروسی (به ویژه هپاتیت گرانولوماتوز) با علائم بالینی تب حاد با منشأ ناشناخته یا تب طولانی‌مدت، به ویژه در افراد پرخطر از نظر ابتلا به تب کیو (مانند دامداران و کشاورزانی که در تماس نزدیک با دام هستند)، از نظر ابتلا به تب کیو،آزمایش سرولوژیکی ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (در فاز حاد و یا مزمن بیماری) و مولکولی (در فاز حاد بیماری) شوند و هپاتیت حاد تب کیو به تشخیص‌های افتراقی این گروه از بیماران اضافه شود تا با روشن شدن وضعیت این عفونت در بیماران هپاتیتی، دست‌اندرکاران بهداشتی را در جهت کنترل و درمان این بیماری در ایران یاری دهد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت، هپاتیت گرانولوماتوز، هپاتیت عفونی، کوکسیلا بورنتی، تب کیو.

۱. استادیار، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، آزمایشگاه مرجع ملی طاعون، تولارمی و تب کیو، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.
*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، گروه باکتری‌شناسی Email: n.baseri@modares.ac.ir
تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۷/۰۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۰۸/۱۵ تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۱۰/۲۵

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مقدمه

کوکسیلا بورنتی یک باکتری گرم منفی داخل سلولی اجباری است که عفونت با آن منجر به ایجاد یک بیماری مشترک بین انسان و دام به نام بیماری تب کیو می‌شود (۲- ۱). بسیاری از گونه‌های پستانداران، پرندگان و کنه‌ها به عنوان مخازن این باکتری عمل می‌کنند و حیوانات مزرعه مانند؛ گاو، گوسفند، بز و حیوانات خانگی به عنوان مخازن اصلی به شمار می‌روند. عفونت کوکسیلا بورنتی در حیوانات اغلب به صورت بدون علامت است. اصلی‌ترین راه انتقال این باکتری به انسان از طریق استنشاق آئروسل‌های آلوده است و راه‌های کمتر متداول نیز شامل تماس مستقیم با مواد عفونی آلوده، همچنین مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه به ویژه شیر و پنیر، گزش کنه، انتقال خون و تماس جنسی است (۱).

دوره کمون بیماری تب کیو اغلب حدود ۳-۲ هفته است. این بیماری تظاهرات بالینی متغیری دارد، اما بیش از ۶۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت، بدون علامت و تحت بالینی هستند (۳). عفونت‌های علامت‌دار کوکسیلا بورنتی به دو صورت تب کیو حاد و مزمن بروز می‌کند که تب کیو مزمن در کمتر از ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد و معمولا به صورت اندوکاردیت آشکار می‌شود. به ندرت در موارد مزمن، عفونت‌های عروقی، عفونت‌های استخوانی و لنفادنیت مداوم گزارش شده است (۴).

تب کیو حاد معمولا به صورت بیماری شبه آنفلوانزا با علایم؛ تب، لرز، سردرد، خستگی و درد عضلانی نمایان می‌شود. هپاتیت و پنومونی هم ممکن است در بیماران مبتلا به تب کیو حاد روی دهد (۱، ۵). به ندرت در موارد حاد، درگیری قلبی (به صورت پریکاردیت، میوکاردیت و اندوکاردیت حاد)، علائم عصبی، علائم پوستی، درگیری مغز استخوان، لنفادنیت حاد، کوله سیستیت، سیروز و بیماری خودایمنی، گزارش شده است (۶، ۴). مسیر عفونت، مقدار تلقیح باکتری، ژنوتیپ باکتری و موقعیت جغرافیایی بر نوع تظاهر بالینی بیماری تب کیو حاد موثر هستند (۲-۱). مجموعه علائم همزمان علائم تب کیو به ندرت ممکن است گزارش شود (۷).

در این مقاله، با هدف آگاه‌سازی پزشکان ایران از بیماری هپاتیت عفونی کوکسیلا بورنتی، مقالات منتشرشده با موضوع هپاتیت‌های کوکسیلا بورنتی مرور شده است. قبل از پرداختن به این موضوع، به آگاهی مختصری از وضعیت شیوع کوکسیلا بورنتی در جهان و ایران نیاز است.

اپیدمیولوژی تب کیو در جهان

بیماری تب کیو تقریبا در سراسر جهان گزارش شده است. میزان شیوع این بیماری به دلیل عواملی مانند؛ طیف گسترده میزبانی، منطقه جغرافیایی، وضعیت اندمیک یا طغیان بیماری و همچنین موارد گزارش‌نشده (به دلیل تشخیص نادرست عامل بیماری)، از کشوری به کشوری دیگر بسیار متغیر است (۱). حتی در یک منطقه اندمیک، بروز بیماری در طول سال نیز متغیر است. اغلب موارد این بیماری در فصول پربارش از جمله بهار مشاهده می‌شود که در این مورد احتمالا تغییر در فعالیت کنه‌ها به عنوان ناقل موثر است (۱). در اروپا، شیوع کوکسیلا بورنتی در کنه‌های سخت (به عنوان ناقل)، ۴/۸ درصد گزارش شده است که میزان قابل توجهی از این گزارش‌ها مربوط به کشورهای اروپای جنوبی است (۸). با توجه به اینکه تب کیو یک بیماری زئونوز است، گزارش‌های محدودی از انتقال از انسان به انسان وجود دارد. در حالی که اپیدمیولوژی عفونت‌های انسانی همواره گردش باکتری را در مخازن حیوانی (مانند گاو، گوسفند و بز) منعکس می‌کند (۱). در مناطق اندمیک تب کیو، اغلب موارد بیماری در افراد در معرض خطر مانند کشاورزان و کارکنان کشتارگاه‌ها شناسایی می‌شود. طغیان‌های متعدد این بیماری در مقیاس کوچک تا بزرگ ممکن است رخ دهد. برای مثال یک طغیان وسیع با بیش از ۴۰۰۰ مورد بیماری در سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۷ در هلند روی داده است (۹).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

آفریقا یک منطقه هایپراندمیک تب کیو شناخته شده است (۱)؛ به طوری که شیوع سرمی کوکسیلا بورنتی در شترهای بررسی‌شده در چاد (در آفریقای مرکزی) ۸۰ درصد (۱۰) و در نمونه‌های شیر گاو در نیجریه ۶۳ درصد گزارش شده است (۱۱). منطقه‌ای در آمریکای جنوبی (گویان فرانسه) منطقه هایپراندمیک و اپیدمیک تب کیو شناسایی شده است؛ به طوری که کوکسیلا بورنتی به عنوان عامل ۲۴ درصد از موارد پنومونی کسب‌شده از جامعه در پایتخت گویان فرانسه شناخته شده است (۱۲).

در ایالت متحده آمریکا، تب کیو از سال ۱۹۹۹ یک بیماری قابل توجه ملی شناخته شده است. تعداد موارد گزارش‌شده این بیماری به مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها[1] از ۱۹ مورد در سال ۲۰۰۰ به ۱۷۳ مورد در سال ۲۰۰۷ افزایش یافته است. در سال ۲۰۱۹، ۱۷۸ مورد تب کیو حاد و ۳۴ مورد تب کیو مزمن در ایالت متحده آمریکا به CDC گزارش شده است. بیش از یک سوم موارد (۳۶ درصد) از سه ایالت؛ کالیفرنیا، تگزاس و آیووا گزارش شده است (۱۳). موارد متعددی از تب کیو میان کارکنان نظامی ایالات متحده آمریکا که اخیرا به عراق و افغانستان اعزام شده بودند، گزارش شده است (۱۵- ۱۴).

شیوع تب کیو در برخی کشورها مانند فرانسه (۵۰۰ مورد در هر میلیون نفر) و استرالیا (۳۸ مورد در هر میلیون نفر) بیشتر از ایالات متحده (۰/۲۸ مورد در هر میلیون نفر) است که به احتمال زیاد نشان‌دهنده تفاوت در اهمیت حیوانات میزبان بین کشورها است (۱۶).

باتوجه به آمارهای کشورهای مختلف، این بیماری یکی از مسائل مهم بهداشتی در سراسر جهان مطرح شده است.

اپیدمیولوژی تب کیو در ایران

در ایران در مطالعات متعددی به بررسی شیوع کوکسیلا بورنتی در جمعیت‌های مختلف انسانی و حیوانی پرداخته شده است که نتایج آن‌ها نشان‌دهنده اندمیک بودن تب کیو در کشور است.

اولین مورد انسانی تب کیو در ایران در سال ۱۹۵۲ میلادی (۱۳۳۱ شمسی) مشاهده شده است. در آن سال، دو بیمار در آبادان، از نظر داشتن علائم تب کیو مثبت گزارش شده بودند (۱۸-۱۷). دو سال بعد، در سال ۱۹۵۴، شواهدی از وجود این بیماری در موارد انسانی در روستاهای منطقه سبزوار در شرق ایران گزارش شده بود که حدود ۴۶/۵ درصد از روستای بررسی‌شده (۴۳ روستا) دارای موارد انسانی با سرم مثبت بوده‌اند (۱۹). در سال ۱۹۵۴، تب کیو در نمونه‌های سرمی از مناطقی در شرق (در مرز افغانستان)، شمال شرق و جنوب ایران گزارش شده است (۲۱- ۲۰). در سال‌های ۱۹۵۶و ۱۹۷۳، بررسی‌های گسترده سرولوژیکی در انسان، شواهدی از بیماری را در مناطق وسیعی از کشور نشان داده‌اند (۲۲، ۱۷). در سال ۱۹۷۰ موارد بالینی از شیراز گزارش شده است (۲۳).

بین سال‌های ۱۹۷۶-۱۹۷۲، ۸۰ بیمار مبتلا به تب کیو از نظر بالینی و سرولوژی در جنوب ایران تشخیص داده شدند (۲۲).

در سال ۱۹۷۵، نتیجه آزمایش ۱۳/۵ درصد از افراد مورد آزمایش در ایران برای تب کیو مثبت بوده است (۲۲). با روش الایزا[2] و ایمونوفلورسانت[3]، وجود آنتی‌بادی‌های کوکسیلا بورنتی در سال ۱۹۹۱ در ۲۷/۵ درصد از افراد بررسی‌شده شناسایی شد (۲۴). پس از آن در سال ۲۰۰۹، در ۷۵ بیمار تب‌دار در جنوب شرق ایران، ۲۴ و ۳۶ درصد افراد به ترتیب دارای فاز I و II آنتی‌بادی اختصاصی IgG بوده‌اند (۲۵). در سال‌های اخیر گزارش‌هایی از عفونت کوکسیلا بورنتی در موارد بالینی مانند اندوکاریت تب کیو در ایران وجود دارد (۲۷- ۲۶)؛ به طوری که در ۸/۲ درصد بیمارانی که شواهد پاتولوژیک اندوکاردیت عفونی داشته‌اند و تحت عمل جراحی دریچه قلب قرار گرفته‌اند، حضور DNA کوکسیلا بورنتی در بلوک‌های پارفینه دریچه قلب با

[1].CDC

[2].ELISA
[3].IFA

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

استفاده از آزمایش مولکولی تایید شده است (۲۷). همچنین عفونت با کوکسیلا بورنتی در ۳۰/۷۷ درصد بیماران مبتلا به اندوکاریت با کشت میکروبی منفی، مشاهده شده است (۲۸). در سال ۲۰۱۹، عفونت حاد به کوکسیلا بورنتی بین ۴/۲ درصد از بیماران تب‌دار حاد مشکوک به تب کیو در ایران گزارش شده است (۲۹). گرچه هیچ نمونه مثبتی از نظر عفونت کوکسیلا بورنتی در نمونه بلوک پارفینه بافتی در زنان ایرانی که سقط جنین خودبه‌خودی را تجربه کرده بودند، وجود نداشته است (۳۰).

با وجود اینکه هپاتیت یکی از مجموعه علائم بالینی غالب تب کیو در جهان است، اما هیچ‌گونه مطالعه‌ای درباره شیوع کوکسیلا بورنتی بین بیماران هپاتیتی در ایران انجام نگرفته است. گرچه، در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴، ۳/۰۷ درصد از نمونه‌های سرمی موارد مشکوک به تب کریمه کنگو[4] که با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی از نظر عفونت ویروسی تب کریمه کنگو منفی بوده‌اند، از نظر حضور DNA کوکسیلا بورنتی مثبت بوده‌اند. نکته حائز اهمیت این است که تب کریمه کنگو و هپاتیت عفونی در برخی از نشانه‌های بالینی و آسیب‌شناسی از جمله تب، آسیب کبدی و افزایش آنزیم‌های کبدی با هپاتیت عفونی مشابهت دارد، البته تفاوت‌های قابل توجهی در عوامل ایجادکننده، روش‌های انتقال و شدت کلی بیماری وجود دارد (۳۱). همسو با مطالعات انجام‌شده بر روی موارد بالینی انسانی، شیوع کوکسیلا بورنتی بر روی حیوانات مخزن و کنه‌ها صورت گرفته است که تاییدکننده حضور این باکتری در این جمعیت‌ها در ایران است (۱۷).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴، اهمیت گاو، گوسفند، بز، شتر و سگ در منطقه هرمزگان به عنوان عوامل موثر در اپیدمیولوژی تب کیو نشان داده شده است (۳۲). همچنین در یک بررسی در استان آذربایجان غربی، کوکسیلا بورنتی در ۱۴ درصد کنه‌ها و ۲۳/۵ درصد از نمونه‌های خون گوسفند و بز شناسایی شده است (۳۳).

در همان سال، کوکسیلا بورنتی در ۲۶ درصد از نمونه‌های سقط جنین گوسفند و بز در استان کرمان شناسایی شده است (۳۴).

در مطالعه اخیر ما در غرب ایران در سال ۲۰۲۲، کوکسیلا بورنتی در ۰/۹ درصد نمونه‌های خون گوسفند و ۱۳/۹ درصد کنه‌های جمع‌آوری‌شده از حیوانات آلوده در شهرستان کردستان شناسایی شده است (۳۵). در مطالعات دیگر با استفاده از روش‌های ژنتیکی متنوع نشان داده شده است که کوکسیلا بورنتی با تنوع ژنوتیپی بالایی در ایران در گردش است (۳۷- ۳۶).

در یک مطالعه متاآنالیز درباره اپیدمیولوژی تب کیو در ایران در سال ۲۰۱۷، شیوع سرمی تب کیو در حیوانات ۲۷ درصد (۳۳ درصد در بزها، ۲۷ درصد در گوسفندان و ۱۷ درصد در گاوها) تخمین زده شده است. همچنین DNA باکتری در ۵ درصد از نمونه‌های شیر (۱۰ درصد در شیر گاوها، ۴ درصد در شیر بزها و ۲ درصد در شیر گوسفندان) یافته شده است (۳۸).

در یک مطالعه در سال ۲۰۲۱، ۲۴/۷ درصد از نمونه‌های سقط جنین از گاو، گوسفند و بز در نقاط مختلف ایران، از نظر عفونت به کوکسیلا بورنتی مثبت بوده‌اند (۳۹). همچنین در یک بررسی در سال ۲۰۱۹ در غرب ایران (استان لرستان)، شیوع تب کیو میان قصابان و کارگران کشتارگاه (۲۹/۸۶ درصد) در مقایسه با جمعیت عمومی (۱۷/۲۴ درصد) به طور قابل توجهی بالاتر بوده است (۴۰). در یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز (۲۰۱۷)، شیوع سرمی تب کیو بین انسان و حیوانات اهلی (در مطالعات منتشرشده بین سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۹۵) قابل توجه بوده است (شکل شماره ۱)؛ به طوری که شیوع کلی سرمی آنتی‌بادی IgG فاز I و II تب کیو در انسان‌های مورد مطالعه به ترتیب ۱۹/۸۰ درصد و ۳۲/۸۶ درصد بوده است. شیوع فردی آنتی‌بادی کوکسیلا بورنتی در بز ۳۱/۹۷ درصد، در گوسفندان ۲۴/۶۶ درصد و در گاو ۱۳/۳۰ درصد بوده است. در این مطالعه، شیوع سرمی تب کیو در شتر و سگ به ترتیب ۲۸/۲۶ درصد و ۰/۵۵ درصد بوده

[4].CCHF

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

است (۴۱). همچنین آلودگی بالای فراورده‌های لبنی سنتی مانند شیر می‌تواند به مثابه یکی از معضلات بهداشتی مهم در ایران مطرح باشد. برای مثال در یک مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز (۲۰۱۹) شیوع کوکسیلا بورنتی در شیر گاو، بز، گوسفند و شتر در ایران (مطالعات سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۸۶) به ترتیب برابر با ۱۵/۰۹ درصد، ۷/۸۰ درصد، ۳/۷۹ درصد و ۱/۴۳ درصد بوده است (۴۲).

هپاتیت حاد تب کیو

هپاتیت یا التهاب در پارانشیم کبد یک نگرانی مهم پزشکی در سراسر جهان از جمله ایران است که در صورت درمان نشدن مناسب و مزمن شدن بیماری، مرگ ممکن است اجتناب‌ناپذیر باشد. هپاتیت به دلایل مختلفی از جمله عوامل عفونی و غیرعفونی می‌تواند بروز کند (۴۳). هپاتیت‌های ویروسی شامل هپاتیت‌های A-E از شناخته‌شده‌ترین و مهم‌ترین عوامل ایجاد هپاتیت در جهان هستند که سالانه منجر به مرگ ۱/۴ میلیون نفر می‌شوند. بیشترین مطالعات در جهان درباره هپاتیت B یا C انجام گرفته است و تخمین زده می‌شود ۳۵۴ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این انواع هپاتیت هستند که شایع‌ترین علت سیروز کبدی، سرطان کبد و مرگ‌ومیرهای مرتبط با هپاتیت ویروسی هستند (۴۴).

هپاتیت گرانولوماتوز نوعی از التهابات کبدی است که ضایعه مشخصه در آن وجود گرانولوما در کبد است (۴۵). این نوع هپاتیت در طیف وسیعی از بیماری‌ها ممکن است روی دهد، از جمله بیماری‌های سل، سارکوئیدوز، هوچکین، تب حصبه، عفونت با سیتومگالوویروس، مونونوکلئوز عفونی و حساسیت شدید به آلوپورینول. در کل حدود ۶۰ درصد موارد گرانولومای کبدی در افراد مبتلا به سل یا سارکوئیدوز مشاهده شده است. هپاتیت گرانولوماتوز همچنین به عنوان یکی از مجموعه علائم بالینی شایع تب کیو حاد در کشورهای اندمیک کوکسیلا بورنتی است (۱).

شدت بیماری هپاتیت تب کیو از خفیف تا شدید متغیر است. در کل پیش‌آگهی هپاتیت حاد تب کیو خوب است. با این حال موارد نادری از کما و مرگ به دلیل تخریب گسترده بافت کبد و نارسایی کبدی گزارش شده است. میزان مرگ‌ومیر از ۵-۱/۵ درصد متغیر است. موارد مرگ‌ومیر اغلب در کودکان، بیماران مبتلا به سرطان یا معتادان به مواد مخدر و الکل گزارش شده است (۴۶).

اپیدمیولوژی هپاتیت حاد تب کیو در جهان

گزارش‌های متعددی از هپاتیت حاد تب کیو در سراسر جهان وجود دارد. با این حال، هیچ‌گونه مطالعه‌ای درباره هپاتیت تب کیو در ایران انجام و یا گزارش نشده است. شیوع هپاتیت به عنوان یک فرم بالینی تب کیو حاد اغلب در کشورهایی که این بیماری بومی است مانند فرانسه (۴۷)، اسپانیا (۴۸)، اسرائیل (۴۹)، پرتغال (۵۰)، و تایوان (۵۲- ۵۱)، بیشتر از فرم پنومونی است و به میزان ۹۰-۹۵ درصد گزارش شده است.

بین سال‌های ۱۹۸۱-۱۹۶۲ حدود ۱۱۱ مورد تب کیو در استرالیا بررسی شد. بیشتر این بیماران مبتلا به تب کیو حاد بوده‌اند (۷۲/۹ درصد). هپاتیت حاد تب کیو در ۳ بیمار (۲/۷ درصد) تشخیص داده شد (۵۳).

در یونان بین سال‌های ۱۹۹۳-۱۹۸۹، ۹۸ مورد تب کیو با آزمایش‌های سرولوژی IFA تشخیص داده شد. تب در ۹۱/۷ درصد این بیماران گزارش شده بود. به ترتیب ۸۸/۵ درصد، ۵۲ درصد و ۱۱/۵ درصد از بیماران مبتلا به علائم تنفسی، هپاتیت و علائم عصبی بوده‌اند (۵۴).

در مناطق مختلف اسپانیا بین سال ۱۹۸۵-۱۹۸۱ از ۲۴۹ مورد تب کیو (۲۳۴ مورد تب کیو حاد و ۱۵ مورد تب کیو مزمن) با استفاده از آزمایش‌های سرولوژیکی تشخیص داده شده‌اند. بیشتر موارد حاد در بیماران بستری با پنومونی آتیپیک (۷۵ درصد) یا بیماری تب‌دار (۱۸ درصد) رخ داده بود. درگیری کبدی به ترتیب در ۷/۴ درصد و ۱۹ درصد از بیماران مبتلا به پنومونی و بیماران تب‌دار گزارش شده بود (۵۵). با بررسی‌های

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

اپیدمیولوژیک در اسپانیا به نظر می‌رسد که مجموعه علائم بالینی اصلی تب کیو حاد در مناطق مختلف اسپانیا متفاوت است؛ به طوری که گزارش شده است که تب کیو اغلب به صورت ذات‌الریه در شمال اسپانیا آشکار می‌شود (۵۶- ۵۵)؛ در حالی که هپاتیت در جنوب اسپانیا غالب است (۵۷). این احتمال وجود دارد که تفاوت‌های ژنوتیپی کوکسیلا بورنتی در این مناطق وجود داشته است.

در یک مطالعه گذشته‌نگر (سال‌های ۲۰۱۳ - ۲۰۰۴) در جنوب تایوان، تب کیو یک بیماری آندمیک با هپاتیت به عنوان مجموعه علائم اصلی این بیماری دانسته شد؛ به طوری که در ۱۲۲ بیمار مبتلا به تب کیو حاد، ۹۵ درصد و ۱۳/۵ درصد موارد به ترتیب با هپاتیت و پنومونی مراجعه کرده‌اند (۵۱).

همچنین در یک مطالعه گذشته‌نگر از ۳۲ مورد تب کیو حاد که از سال ۲۰۰۱ الی ۲۰۱۰ در پرتغال با استفاده از آزمایش‌های سرولوژیکی تشخیص داده شده بودند، شایع‌ترین تظاهرات تب کیو حاد درگیری کبدی (به میزان ۸۴ درصد) بوده است. از نظر بالینی، بیشتر موارد هپاتیت با درجه شدید بوده‌اند. مقادیر افزایش‌یافته تست‌های کبدی، هم در بیمارانی که درگیری ریوی داشتند و هم در بیمارانی که درگیری کبدی داشتند، مشاهده شده بود (۵۰).

در کشور کره جنوبی در سال ۲۰۱۲، ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیکی هفت مورد هپاتیت حاد با سابقه تب کیو حاد (تاییدشده توسط تست‌های سرولوژیکی) بررسی شده است. تب در هر ۷ بیمار و افزایش آنزیم‌های کبدی در ۶ بیمار مشاهده شد. در بیوپسی کبدی، گرانولومای حلقه فیبرنی در ۳ بیمار و اپیتلوئید گرانولوما با انفیلتراسیون ائوزینوفیلی در ۲ بیمار مشاهده شد (۵۸).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷ در کشور کره جنوبی، در مجموع ۱۱ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو که با استفاده از معیارهای بالینی، سرولوژیکی و هیستوپاتولوژیک تشخیص داده شده بودند، برای ردیابی کوکسیلا بورنتی با استفاده از آزمایش مولکولی واکنش زنجیره ای پلی مراز[5] در بیوپسی‌های کبد بررسی شده‌اند. گرانولوم با رسوب فیبرین در ۱۰ مورد در بیوپسی کبد و در یک مورد در بیوپسی مغز استخوان مشاهده شد. در آن مطالعه، گروه شاهد شامل ۱۰ بیمار با گرانولوما در بیوپسی کبد و بدون تب کیو بوده‌اند. در نهایت در گروه مورد (مبتلا به هپاتیت تب کیو) ۸ بیمار (۷۳ درصد) در آزمایش PCR بلوک‌های پارافینه بیوپسی کبدی از نظر حضور DNA کوکسیلا بورنتی مثبت بوده‌اند. در حالی که هیچ‌یک از ۱۰ بیمار در گروه کنترل از نظر کوکسیلا بورنتی مثبت نبوده‌اند؛ بنابراین، به نظر می‌رسد PCR تب کیو از بافت‌های کبد فیکس‌شده با فرمالین، روشی مفید برای تشخیص هپاتیت تب کیو باشد (۵۹).

علاوه بر مطالعات گذشته‌نگر، مطالعات گزارش موردی[6] متعددی نیز هپاتیت حاد تب کیو را گزارش کرده‌اند. در این مطالعات، بیماران هپاتیتی تب‌دار پس از نتایج منفی آزمایش‌های جامع و متعدد عفونی و اتوایمیون هپاتیت، در نهایت برای کوکسیلا بورنتی آزمایش شده و به عنوان هپاتیت حاد تب کیو تشخیص داده شدند. برای مثال گزارشی در سال ۲۰۲۱ از یک خانم ۳۹ ساله در آمریکا با علائم درد شکمی، تب و اسهال همراه با تنسموس در طول سفر او به مراکش وجود دارد. این بیمار در طول سفر در معرض حیوانات، از جمله گوسفند و شتر و همچنین آب و غذای آلوده قرار داشته است. تب به مدت یک ماه ادامه داشته است. خستگی، میالژی، سردرد، فتوفوبیا، درد رترو- اوربیتال و تعریق شبانه به مدت ۲ ماه وجود داشته است. میزان AST، ALT، CRP و IgM آنتی فسفولیپید سرم نیز افزایش یافته است. تمام آزمایش‌ها برای عوامل عفونی مشکوک منفی بوده است که در نهایت به دلیل تب با منشأ ناشناخته از نظر تب کیو بررسی شده که مثبت بوده است. کوکسیلا بورنتی در این بیمار تب کیو حاد همراه

[5].PCR
[6]. Case Report

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

با سپسیس و هپاتیت شدید را ایجاد کرده بود. در نهایت پس از درمان، بهبودی از عفونت حاد گزارش شده، اگرچه علائم سندرم پس از تب کیو مشاهده شده است (۶۰).

مطالعه گزارش موردی دیگری در سال ۲۰۲۰ از یک مرد ۲۴ ساله در بلژیک است که با فراورده‌های گوشتی در تماس بوده است. این بیمار به دلیل تب بالا (۳۹ درجه)، درد شکم، خستگی، درد عضلانی، استفراغ و اسهال بستری شد. یافته‌های آزمایشگاهی افزایش سطح ترانس آمینازها[7] را نشان می‌داد. کشت خون بیمار منفی بوده و در بیوپسی کبد انجام‌شده در هفته دوم بیماری، وجود گرانولوم‌های متعدد متشکل از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های اپیتلوئیدی مشاهده شده است. آزمایش‌های سرولوژیکی جهت تشخیص عوامل عفونی مشکوک شامل لپتوسپیروز، ویروس هپاتیت A، ویروس هپاتیت B، سایتومگالوویروس، بروسلا، اپشتین بار ویروس و ویروس نقص سیستم ایمنی انسان[8] منفی بوده‌اند. در حالی که آزمایش سرولوژی با استفاده از IFA غیرمستقیم، آنتی‌بادی‌های IgM فاز II کوکسیلا بورنتی را در سرم فاز حاد و یک سروکانورژن IgG فاز I و II کوکسیلا بورنتی را در یک نمونه دوره نقاهت بعد از ۴ ماه نشان داده است (۶۱).

تشخیص هپاتیت حاد تب کیو

علائم بالینی تب کیو مشابه با بسیاری از بیماری‌های دیگر است که این مورد اغلب تشخیص عامل این بیماری را مشکل می‌کند.

هپاتیت ناشی از کوکسیلا بورنتی معمولا از نظر بالینی با تب همراه است. در گزارش منتشرشده، سردرد برای افتراق هپاتیت تب کیو از هپاتیت ویروسی پیشنهاد شده است. به طوری که سردرد یکی از علائم بالینی شایع در بیماران مبتلا به هپاتیت تب کیو است (۶۲). سایر یافته‌های بالینی از جمله؛ بی‌اشتهایی، استفراغ و گاهی اسهال و هپاتومگالی دردناک در هپاتیت تب کیو مشاهده می‌شود. زردی نادر است (۱)، اما در هپاتیت شدید گزارش شده است. در اغلب مواردی که زردی رخ می‌دهد، کاهش تب با تاخیر همراه است. به طور متوسط طول مدت علائم هپاتیت حاد تب کیو از ۱۰ الی ۹۰ روز متغیر است (۵۲). از نظر یافته‌های آزمایشگاهی، بیشتر بیماران (حدود ۸۵ درصد) فقط افزایش خفیف تا متوسط (۳-۲ برابر) در میزان آنزیم‌های آمینوترانسفرازها (شامل آسپارتات آمینوترانسفراز[9] و آلانین آمینوترانسفراز[10]) و آلکالین فسفاتاز[11] داشته‌اند. در صورت افزایش آنزیم‌های کبدی تقریبا در اغلب موارد بیمار دارای تب، لرز و سردرد است (۴۶). هایپربیلی روبینمی قابل توجه غیر معمول است، اما در صورت وجود، ممکن است نشان‌دهنده بیماری شدید باشد (۲).

در تشخیص آزمایشگاهی عفونت کوکسیلا بورنتی عامل هپاتیت تب کیو، سرولوژی به عنوان یکی از رایج‌ترین تست‌های تشخیصی مطرح است. پاسخ ایمنی منجر به تولید آنتی‌بادی‌های فاز I و II در برابر کوکسیلا بورنتی در بدن می‌شود. آنتی بادی فاز II در فاز حاد بیماری و در روزهای ۱۵-۷ پس از شروع علائم بالینی قابل شناسایی است و معمولا پس از ۶-۳ ماه کاهش می‌یابد؛ بنابراین، آزمایش‌های سرولوژی ممکن است در ۲ هفته اول بیماری حاد منفی باشد. تشخیص اولیه می‌تواند براساس شناسایی افزایش ۴ برابری آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM فاز II بین دو نمونه سرم با فاصله زمانی ۶-۳ هفته انجام شود. آزمایش سرولوژی ایمونوفلورسانس[12] غیرمستقیم به عنوان روش مرجع برای تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد کوکسیلا بورنتی و تایید تشخیص علائم بالینی تب کیو انجام می‌شود؛ اما آزمایش الیزا و فیکساسیون کمپلمان هم گاهی استفاده می‌شود. مشاهده باکتری‌ها با آزمایش IFA مستقیم در نمونه‌های بیوپسی بافتی گاهی اوقات موفقیت‌آمیز بوده است (۶۳). اگرچه

[7].AST , ALT
[8].HIV

[9].AST
[10].ALT
[11].ALP
[12].IFA

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

تشخیص آزمایشگاهی عفونت کوکسیلا بورنتی با استفاده از تکنیک‌های کشت آزمایشگاهی روتین استاندارد امکان‌پذیر نیست؛ زیرا کشت باکتری نیاز به تکنیک‌های کشت آزمایشگاهی پیچیده و ایمنی زیستی سطح III [13] دارد.

روش‌های ایمونوهیستوشیمی برای تشخیص کوکسیلا بورنتی در نمونه‌های بیوپسی کبدی استفاده شده است (۶۴). روش‌های مولکولی مانند ریل تایم[14] روشی حساس برای تشخیص کوکسیلا بورنتی طی ۲ هفته اول عفونت در نمونه‌های بالینی مختلف مانند خون و نمونه‌های بیوپسی است.

همچنین بررسی بافت‌شناسی بیوپسی کبد با استفاده از رنگ‌آمیزی‌های بافتی مانند هماتوکسیلین و ائوزین می‌تواند در تشخیص بیماران مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو کمک‌کننده باشد (۶۳). به طور معمول این نوع هپاتیت حتی در بیماران بدون علامت، اغلب به صورت هپاتیت گرانولوماتوز است. از سایر مشخصات شاخص بافت‌شناسی می‌توان به وجود گرانولوم‌های حلقه فیبرین اشاره کرد. وجود گرانولوم‌های دونات‌شکل (شکل شماره ۲) می‌تواند یکی از مشخصات بارز هپاتیت تب کیو باشد که به صورت فضای خالی مرکزی و یک حلقه فیبرین (شکل شماره ۳) در اطراف آن در داخل گرانولوم یا در حاشیه آن مشاهده می‌شود. با این حال گرانولوم‌های کبدی تنها مختص هپاتیت تب کیو نیستند و گرانولوم‌های دونات‌شکل ممکن است در طیف وسیعی از اختلالات یافته شوند؛ بنابراین، تشخیص افتراقی با سایر عوامل ایجاد ضایعات گرانولوماتوز در کبد باید مد نظر باشد (۲، ۶۵).

علاوه بر گرانولوم‌ها و حلقه‌های فیبرین، همچنین ممکن است گرانولوم‌های اپیتلوئیدی با سلول‌های غول‌پیکر[15] چندهسته‌ای، التهاب عمدتا با لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و وجود نکروز کانونی سلول‌های کبدی در بیوپسی کبدی بیمار مبتلا به هپاتیت تب کیو مشاهده شود. از جنبه‌های پاتولوژیک آتیپیک هم می‌توان گرانولوم اپیتلیوئیدی با ارتشاح ائوزینوفیلیک، فیبرین اکستراوازه گسترده بدون گرانولوم و حلقه فیبرینی و کلانژیت حاد بدون گرانولوم را نام برد. سایر ضایعات کبدی کمتر اختصاصی شامل تریادیت پورتال، هایپرپلازی سلول کوپفر و تغییر چربی متوسط هستند (۱، ۶۶).

علاوه بر بیوپسی کبدی، در برخی موارد در بیوپسی مغز استخوان با رنگ‌آمیزی H & E، گرانولوم‌های مشابه با ضایعات موجود در کبد و حلقه فیبرین مشاهده می‌شود (شکل شماره ۴). PET اسکن[16] ممکن است در موارد تب با منشأ نامشخص با افزایش برداشت F-18 FDG در کبد، برای شناسایی درگیری کبدی در بیماری هپاتیت تب کیو کمک‌کننده باشد (شکل شماره ۴). به طوری که در جمهوری کره یک مرد ۵۳ ساله با علائم تب با منشأ نامشخص، لرز و درد عضلانی، برای کمک به شناسایی علت تب با منشأ ناشناخته، تحت PET اسکن F-18 فلورودوکسی گلوکز[17] قرار گرفت. PET اسکن F-18 FDG PET/CT، هپاتومگالی خفیف همراه با افزایش جذب گلوکز توسط کبد را نشان داده است. سپس در بیوپسی کبد گرانولوم‌های حلقه فیبرین مشاهده شده است. در نهایت از نظر سرولوژیکی تب کیو حاد تشخیص داده شد. بیمار پس از تجویز داکسی سایکلین به طور کامل بهبود یافت (۲۹).

ابزارهای تشخیصی جدید برای تب کیو عبارتند از: Immuno-PCR (که حساسیت بالاتری را نسبت به ELISA و IFA دارند.) و سنجش‌های تشخیص اینترفرون گاما[18] و اینترلوکین-۱۹۲[19] (به ویژه برای تمایز بین عفونت‌های گذشته و پایدار و نظارت بر پیشرفت درمان مفید است).

تست پوستی Q-Vax یک ابزار تشخیصی برای تب کیو است که شامل تزریق آنتی‌ژن واکسن Q-Vax به

[13].BSL3
[14].qPCR
[15].Giant Cells

[16].F-18 FDG PET/CT
[17].F-18 FDG PET/CT
[18].IFN-γ
[19].IL-2

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

زیر پوست برای ارزیابی پاسخ ایمنی است، اما دارای محدودیت‌هایی مانند تداخل بالقوه با آزمایش‌های سرولوژیکی بعدی است. این تست در حال حاضر برای تشخیص تب کیو به طور گسترده در جهان انجام نمی‌شود. در شکل شماره ۵ افزایش جذب F-18 FDG (max SUV 4.0, mean SUV 2.7) در کبد همراه با هپاتومگالی خفیف نشان داده شده است (حداکثر SUV 4.0، میانگین SUV 2.7) (۶۸).

هپاتیت مزمن تب کیو

اصطلاح «هپاتیت مزمن گرانولوماتوز تب کیو» به ندرت گزارش شده است و بیشتر گزارش‌هایی که از این اصطلاح گرانولوماتوز استفاده می‌کنند در واقع به هپاتیت گرانولوماتوز حاد پرداخته‌اند (۱)؛ بنابراین، به طور کلی هپاتیت مزمن در بیماران مبتلا به تب کیو نادر است. با این حال به ندرت مواردی از هپاتیت حاد تب کیو پیشرونده به شکل مزمن همراه با گرانولوم‌های کبدی پایدار و شواهد سرولوژیک عفونت مزمن گزارش شده است. به ندرت ممکن است هپاتیت حاد تب کیو به فیبروز و سیروز مجرای پورتال تبدیل شود. اگرچه گاهی تشخیص اشتباه ممکن است روی دهد. به طوری که هپاتیت مزمنِ مرتبط با اندوکاردیت گاهی ممکن است رخ دهد. به طور معمول یک اندوکاردیت ناشی از تب کیو مزمن منتشر، اغلب با درگیری چند عضوی از جمله درگیری کبد همراه است. در واقع، اندوکاردیت مزمن همراه با هپاتومگالی قابل توجه اغلب به اشتباه به عنوان هپاتیت مزمن تب کیو تشخیص داده می‌شود (۲-۱). هپاتیت گرانولوماتوز (تب کیو حاد) می‌تواند با افزایش پایدار IgG فاز II همراه باشد. درحالی که ناهنجاری در کبد ناشی از اندوکاردیت تب کیو با افزایش هر دو فاز I و II آنتی بادی IgG و سطوح بالای IgA همراه است (۶۹). در واقع تیتر افزایش‌یافته آنتی بادی IgG فاز I می‌تواند با تب پایدار و مزمن مرتبط باشد (۱). در موارد درگیری کبد در اندوکاردیت تب کیو، گرانولوم به ندرت گزارش شده است و گرانولوم‌های معمولی دونات هرگز گزارش نشده است. الگوی بافت‌شناسی غالب کبد در بیماران هپاتیتی مبتلا به تب کیو مزمن واکنشی غیراختصاصی با ارتشاح لنفوسیتی با کانون‌های نکروز لکه‌ای است. نبود پاسخ ایمنی سلول T در بیماران مبتلا به عفونت مزمن ممکن است دلیل نبود گرانولوم معمولی را توضیح دهد؛ بنابراین، یافته‌های پاتولوژیک هپاتیت تشخیص‌داده‌شده طی تب کیو حاد و آندوکاردیت مزمن تب کیو کاملا متفاوت است و ممکن است پاسخ ایمونولوژیک متفاوتی را نسبت به کوکسیلا بورنتی منعکس کند (۱).

از گزارش‌های موجود درباره هپاتیت مزمن تب کیو می‌توان به گزارشی از بررسی ۲۴۹ مورد تب کیو اشاره کرد. از این میان، ۱۵ بیمار مبتلا به تب کیو مزمن بوده‌اند که بین بیماران مبتلا به تب کیو مزمن، تنها یک بیمار با درگیری کبدی (بدون اندوکاردیت) وجود داشته است. این بیمار، یک مرد ۳۱ ساله بود که قبلا با هپاتیت حاد تب کیو مراجعه کرده و با تست سرولوژی (با سروکانورژن یا تبدیل سرمی) به عنوان مورد مثبت کوکسیلا بورنتی تایید شده بود. سه ماه بعد، بیمار هیچ‌گونه علائمی نداشت، اما نتایج آزمایش عملکرد کبد غیر طبیعی باقی مانده بودند. با استفاده از تکنیک IFA تب کیو مزمن تشخیص داده شد. این بیمار به مدت ۲ سال از نظر بالینی پیگیری شد. در بیوپسی‌های متوالی کبد پس از ۴ ماه و ۲ سال از شروع بیماری، گرانولوم حلقه فیبرین مشاهده شد (۶۹).

عفونت همزمان هپاتیت تب کیو با هپاتیت‌های ویروسی

در مناطق آندمیک برای تب کیو مانند کشورهای در حال توسعه، ممکن است عفونت همزمان کوکسیلا بورنتی با ویروس‌های هپاتیتی روی دهد. در این کشورها به نظر نمی‌رسد که مجموعه علائم بالینی هپاتیت شدید باشد (۱، ۷۰). در یک مطالعه در چین ۲۷/۶ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو به طور همزمان به هپاتیت های ویروسی B یا C آلوده بوده‌اند.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

این بیماران از نظر تظاهرات بالینی، پاسخ به درمان و سطوح آمینوترانسفراز بالا، تفاوت قابل توجهی با بیماران مبتلا به هپاتیت عفونی کوکسیلا بورنتی اما بدون هپاتیت ویروسی، نداشته‌اند، به جز لرز و تهوع یا استفراغ که به طور قابل توجهی بین بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی شایع‌تر بوده است (۷۰).

در مطالعه‌ای دیگر یک مورد هپاتیت B مزمن با علائم هپاتیت حاد گزارش شده است. یافته‌های آزمایشگاهی، هپاتیت B مزمن را که به سمت بیماری حاد پیشرفت کرده بود، نشان داده است. بیمار با سردرد، درد مفاصل، یرقان و تب مراجعه کرده بود و در بیوپسی کبد تغییرات لیپوگرانولوماتوز به شدت وجود تب کیو را نشان می‌داد و در نهایت نتیجه آزمایش‌های سرولوژی برای کوکسیلا بورنتی مثبت بود. بیمار به درمان با تتراسایکلین پاسخ مناسبی داده است (۷۱).

پاسخ ایمنی در هپاتیت تب کیو

سلول‌های کوپفر به عنوان سلول‌های هدف برای کوکسیلا بورنتی در بافت کبد در نظر گرفته می‌شوند. هپاتیت تب کیو اغلب با یک پاسخ ایمنی قوی همراه است که این امر در تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در برابر ماهیچه صاف و تولید آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای یا با تست کومبس مثبت منعکس می‌شود (۲).

با توجه به جراحات ایمنی واردشده به کبد با کوکسیلا بورنتی، این باکتری به عنوان یکی از علل احتمالی بیماری‌های خودایمنی کبد مطرح شده است؛ بنابراین در بیماران مبتلا به اختلال خودایمنی کبدی ممکن است تست‌های سرلوژی به منظور بررسی از نظر وجود عفونت کوکسیلا بورنتی ضروری باشد (۷۲).

درمان هپاتیت تب کیو

عفونت بدون علامت تا خفیف کوکسیلا بورنتی اغلب بدون درمان آنتی‌بیوتیکی بهبود می‌یابد. اغلب بهترین درمان برای تب کیو حاد درمان با آنتی‌بیوتیک داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز به مدت دو هفته است. در موارد مقاومت یا تحمل نکردن داکسی سایکلین، مینوسیکلین (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، تری متوپریم-سولفامتوکسازول (TMP-SMX؛ ۱۶۰ میلی‌گرم TMP و ۸۰۰ میلی‌گرم SMX دو بار در روز در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه)، یا کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، جایگزین‌های معقولی هستند.

با وجود عوارض جانبی درمان آنتی‌بیوتیکی، تب کیو در دوران بارداری باید با تری متوپریم - سولفامتوکسازول از زمان تشخیص تا هفته ۳۲ بارداری به همراه اسیدفولیک (برای به حداقل رساندن خطر ناهنجاری‌های مادرزادی)، درمان شود. داکسی سایکلین ممکن است برای عفونت‌های تهدیدکننده زندگی یا واکنش‌های تری متوپریم - سولفامتوکسازول استفاده شود (۷۳).

درمان تب کیو مزمن دشوار است و به داروهای ضد میکروبی جایگزین نیاز است. عفونت‌های مزمن تهدیدکننده حیات به چندین ماه (حداقل به مدت ۱۸ ماه) درمان ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله داکسی سایکلین (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و هیدروکسی کلروکین (۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) نیاز دارند. تب مزمن کیو در دوران بارداری با این دو دارو به مدت یک سال پس از زایمان درمان می‌شود. در ارتباط با هپاتیت‌های حاد تب کیو نیز داکسی سیکلین تراپی به مدت دو هفته معمولا می‌تواند به تدریج منجر به بهبود وضعیت بیمار و سطوح نرمال آنزیم‌های کبدی و پارامترهای التهابی شود. در صورت درمان مناسب اکثرا در نهایت بهبودی کامل حاصل می‌شود (۷۴). اگرچه مقاومت به داکسی سایکلین گزارش شده است (۶، ۷۵).

با توجه به اینکه هپاتیت تب کیو اغلب با پاسخ‌های ایمنی قوی همراه است و ممکن است منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها شود، در این شرایط تجویز آنتی‌بیوتیک ممکن است منجر به رفع کامل علائم نشود. گزارش شده است که پردنیزون (۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۷ روز) برای جلوگیری از پاسخ التهابی و آسیب بافتی

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

ایجادشده در پی آن مفید است (۲).

پیگشیری و واکسیناسیون در برابر تب کیو

پیشگیری از هپاتیت تب کیو در درجه اول شامل اجتناب از قرار گرفتن در معرض مواد بالقوه آلوده و انجام اقدامات احتیاطی مناسب هنگام کار با حیوانات یا محصولات آن‌ها است. این اقدامات شامل پوشیدن تجهیزات حفاظت فردی، حمل و دفع صحیح مواد آلوده و مصرف محصولات پاستوریزه است.

بهداشت شخصی، آگاهی از سلامت عمومی و منابع آموزشی برای افراد در معرض خطر، مانند کشاورزان، دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاهی که با حیوانات آلوده کار می‌کنند، بسیار مهم است. نظارت منظم سرولوژیکی، به ویژه برای زنان باردار، برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از عوارض مفید است.

واکسیناسیون حیوانات در دامپزشکی یکی از ابزارهای مورد استفاده در تلاش‌های کنترل تب کیو، به ویژه در مناطق پرخطر است، اما معمولا با سایر اقدامات پیشگیرانه برای تاثیر بهینه انجام می‌شود. پیاده‌سازی گسترده به دلیل هزینه و موانع دسترسی با چالش‌هایی در سطح جهانی مواجه است.

واکسیناسیون افراد شاغل در مشاغل پرخطر می‌تواند یک روش کارآمد برای متوقف کردن این بیماری باشد. واکسن انسانی برای تب کیو[20] در استرالیا ساخته و استفاده شده است، اما به دلیل پاسخ‌های واکنش‌زا در افراد از قبل مواجه‌شده، محدودیت‌هایی در اجرای آن در سراسر جهان ایجاد می‌کند. راهبردهای زیادی برای ایجاد واکسن جهانی تب کیو اتخاذ شده است، اما تا امروز موفقیت کمی یافته است (۷۷- ۷۶).

نتیجه‌گیری

هپاتیت گرانولوماتوز یکی از تظاهرات بالینی تب کیو در جهان شناخته شده است. اگرچه در ارتباط با این تظاهر بالینی تب کیو در ایران مطالعه‌ای انجام نشده است.

سه شکل عمده درگیری کبد ناشی از عفونت با کوکسیلا بورنتی در جهان گزارش شده است:

۱) هپاتیت حاد تب کیو: تب کیو حاد همراه با هپاتیت شایع‌ترین فرم درگیری کبد ناشی از کوکسیلا بورنتی است؛

۲) هپاتومگالی در نتیجه اندوکاردیت منتشر تب کیو؛

۳) به ندرت، هپاتیت مزمن تب کیو بدون اندوکاردیت.

هپاتیت حاد تب کیو با استفاده از دو یا چند مورد از معیارهای بالینی، سرولوژیک یا هیستوپاتولوژیک زیر تشخیص داده می‌شود:

۱) ویژگی‌های بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مانند هپاتیت عفونی همراه با تب و افزایش ترانس آمینازهای کبدی؛

۲) مشاهده تیتر آنتی‌بادی IgG فاز II توسط IFA: تیتر بالاتر از مقادیر نرمال یا افزایش چهار برابری یا بیشتر بین دو نمونه جداگانه که با فاصله دو هفته یا بیشتر از یکدیگر، به دست آمده‌اند؛

۳) یافته‌های بافت‌شناسی: گرانولوم‌های با یا بدون حلقه فیبرین در کبد و مغز استخوان در بسیاری از بیماران تب کیو حاد وجود دارد. اغلب بیماران مبتلا به هپاتیت تب کیو، اتوآنتی‌بادی‌هایی از جمله آنتی‌بادی‌های ایجادشده در برابر عضلات صاف، آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین، آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید، ضد انعقاد در گردش و آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای را نشان می‌دهند؛ بنابراین، وجود آنتی‌بادی‌های در گردش باید قبل از بیوپسی کبد بررسی شود؛ زیرا خطر خونریزی حین عمل بیوپسی وجود دارد؛

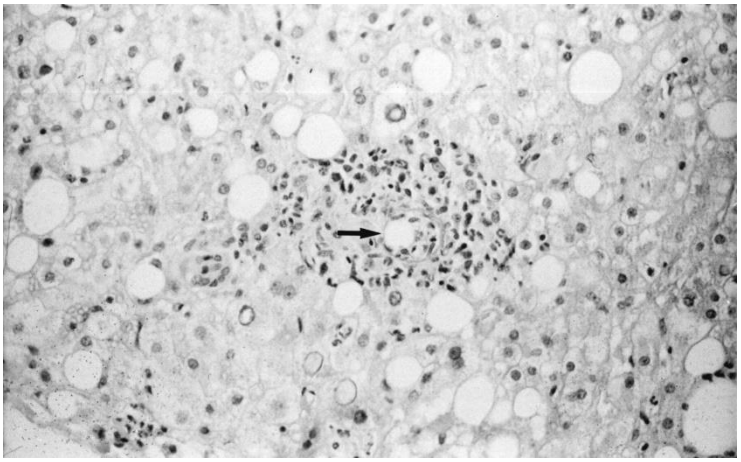
۴) تشخیص مولکولی: پس از عفونت حاد کوکسیلا بورنتی، DNA باکتری برای مدت طولانی در چندین بافت، به ویژه در مغز استخوان و کبد، حتی در غیاب شواهد سرولوژیکی برای عفونت کوکسیلا بورنتی، باقی می‌ماند؛ بنابراین، آزمایش‌های مولکولی در

[20].Q-VAX

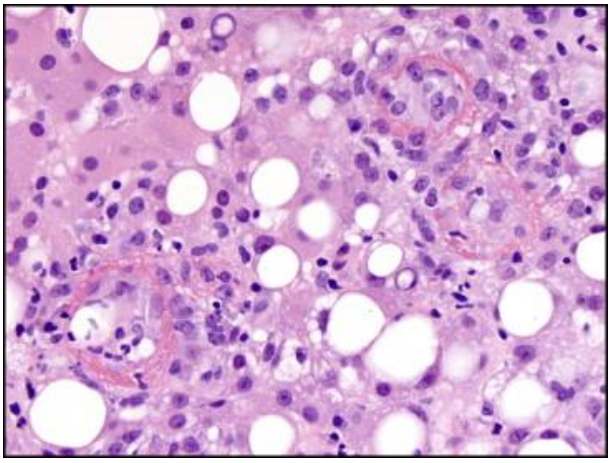
[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

بیماران فاز حاد مشکوکی که با استفاده از آزمایش‌های سرولوژی اولیه هیچ‌گونه آنتی‌بادی قابل شناسایی نداشته‌اند، کمک‌کننده هستند.

با توجه به اندمیک بودن تب کیو در ایران و شیوع بالای هپاتیت در ایران و از آن جایی که هپاتیت یکی از مجموعه علائم شناخته‌شده عفونت تب کیو حاد است، توصیه می‌شود همه بیماران مبتلا به تب حاد با منشأ ناشناخته، تب مکرر یا تب طولانی‌مدت که با هپاتیت آشکار می‌شود، به ویژه در دامداران، کشاورزان، قصابان و دامپزشکان، باید از نظر ابتلا به تب کیو آزمایش شوند و هپاتیت حاد تب کیو باید به فهرست تشخیص‌های افتراقی بیماران مبتلا به تب با منشأ ناشناخته همراه با سردرد، برادی کاردی نسبی، افزایش سطح آمینوترانسفراز سرم یا طولانی شدن زمان PTT (زمان ترومبوپلاستین نسبی) بدون توجه به وجود زردی در بیمار، اضافه شود. وجود حلقه‌های فیبرین کبدی و گرانولوم‌ها، اگرچه مختص تب کیو نیستند، اما در صورت مشاهده هپاتیت گرانولوماتوز، پزشک باید هپاتیت ناشی از کوکسیلا بورنتی را در تشخیص افتراقی (مخصوصا با سل) مد نظر قرار دهد. در این صورت پاتولوژیست‌ها باید آزمایش‌های سرولوژیکی و آزمایش‌های مولکولی (بیوپسی کبد) را برای تشخیص افتراقی یا تاییدی عفونت کوکسیلا بورنتی توصیه کنند.



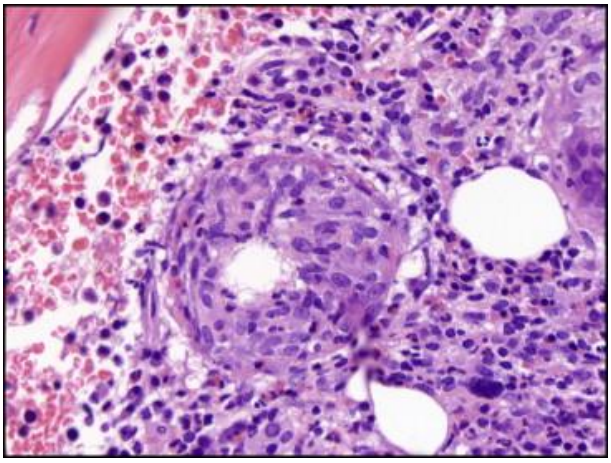
شکل شماره ۲: گرانولوم دونات‌شکل (فلش) در بررسی بافت‌شناسی بیوپسی کبد یک بیمار مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو (۶۷).



شکل شماره ۳: رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین

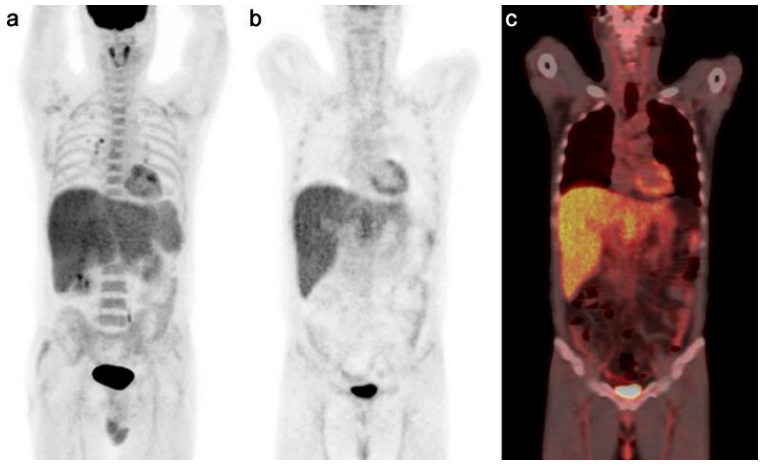
* شکل شماره ۳: ائوزین بیوپسی کبد در یک بیمار مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو، گرانولوم حلقه فیبرین و احاطه واکوئل لیپیدی مرکزی توسط سلول‌های التهابی (۶۵).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]



شکل شماره ٤: بیوپسی مغز استخوان رنگ آمیزی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین

*شکل شماره ۴: ائوزین در یک بیمار مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو یک گرانولوم حلقه فیبرینی همراه با یک واکوئل مرکزی را نشان می‌دهد. ضایعات مغز استخوان معمولا با گرانولوم‌هایی مشابه ضایعات موجود در کبد مطابقت دارد (۶۵).



شکل شماره ٥: تصویر PET اسکن (PET ،F-18 FDG PET/CT) یک بیمار مبتلا به هپاتیت حاد تب کیو (a) coronal PET (b) fusion PET/CT (c)

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. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):518-553.
3. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. 2005;5(4):219-226.
4. 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.
5. Slok EN, Dijkstra F, de Vries E, Rietveld A, Wong A, Notermans DW, et al. Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. BMC Res Notes. 2015;8(1):456.
6. Sivabalan P, Alizzi M, Norton R. Chapter 32-The liver in Q fever; In book: treatment and management of tropical liver disease. Debes J, editor. Oxford: Elsevier; 2025. p. 250-256.
7. Gao Y, Che L, Wang Z, Niu J, Wei W, Song M, et al. A case report of autochthonous Q fever with pneumonia and hepatitis in northeastern China. Biosafety and Health. 2021;3(3):179-182.
8. Körner S, Makert GR, Ulbert S, Pfeffer M, Mertens-Scholz KJFivs. The prevalence of coxiella burnetii in hard ticks in europe and their role in Q fever transmission revisited—a systematic review. Front Vet Sci. 2021;8:655715.
9. Delsing C, Kullberg B, Bleeker-Rovers C. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Neth J Med. 2010;68(12):382-387.
10. Schelling E, Diguimbaye C, Daoud S, Nicolet J, Boerlin P, Tanner M, et al. Brucellosis and Q-fever seroprevalences of nomadic pastoralists and their livestock in Chad. Prev Vet Med. 2003;61(4):279-293.
11. Adesiyun AA, Jagun AG, Tekdek LB. Coxiella burnetii antibodies in some Nigerian dairy cows and their suckling calves. Int J Zoonoses. 1984;11:155-160.
12. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. Clin Infect Dis. 2012;55(1):67-74.
13. CDC Harhcjncfe, Diseases ZI. for Disease Control and Prevention. 2020.
14. Hartzell JD, Peng SW, Wood-Morris RN, Sarmiento DM, Collen JF, Robben PM, et al. Atypical Q fever in US soldiers. Emerg Infect Dis. 2007;13(8):1247-1249.
15. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. lin Infect Dis. 2006;43(8):e77-e82.
16. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):574-579.
17. Mostafavi E, Rastad H, Khalili M. Q Fever: an emerging public health concern in Iran. Asia J Epidemiol. 2012;5(3):66-67.
18. Giroud P, Yassemi H. The spread of Q fever throughout the world and its establishment in Iran. Bull Soc Pathol Exot Filiales. 1952;45(1):23-24.
19. Kaplan MM, Bertagna P. The geographical distribution of Q fever. Bull World Health Organ. 1955;13(5):829-860.
20. Gadjusek DC, Bahmanyar M. [South Q fever in Iran]. Bulletin de la Societe de pathologie exotique et de ses filiales. 1955;48(1):31-33.
21. Nevitt G. Report on a visit to Iran. Report EM/DENT/7 to WHO; 1959.
22. Caughey JE, Harootunian SH. Q fever in Iran. Lancet. 1976;2(7986):638.
23. Eghtedari A, Kohout J, Path MJPMJ. Q fever in Iran A report of clinical cases and serological studies in Shiraz. 1970;1:66-73.
24. Kovácová E, Sixl W, Stünzner D, Urvölgyi J, Kazár J. Serological examination of human and animal sera from six countries of three continents for the presence of rickettsial antibodies. Eur J Epidemiol. 1996;12(1):85-89.
25. 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.
26. Heydari AA, Mostafavi E, Heidari M, Latifian M, Esmaeili S. Q fever endocarditis in northeast Iran. Case Rep Infect Dis. 2021;2021:5519164.
27. Latifian M, Mostafavi E, Broumand MA, Bagheri Amiri F, Mohammadi MR, Esmaeili S. Molecular investigation of Coxiella burnetii and Bartonella in heart valve specimens of patients with endocarditis in Iran. J Infect Public Health. 2025;18(1):102616.
28. Moradnejad P, Esmaeili S, Maleki M, Sadeghpour A, Kamali M, Rohani M, et al. Q fever endocarditis in Iran. Sci Rep. 2019;9(1): 15276.
29. Esmaeili S, Mohabati Mobarez A, Khalili M, Mostafavi E, Moradnejad P. Genetic evidence of Coxiella burnetii infection in acute febrile illnesses in Iran. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(2):e0007181.
30. Baseri N, Omidi AH, Latifian M, Mostafavi E, Khademvatan S, Omidifar N, et al. Molecular examination for Coxiella burnetii and Brucella spp. infections in Iranian women experiencing spontaneous miscarriage. BMC Infect Dis. 2024;24(1):172.
31. Moradkasani S, Latifian M, Salehi-Vaziri M, Bagheri Amiri F, Mostafavi E, Ghasemi A, et al. Molecular investigation of Coxiella burnetii, Brucella spp., Ehrlichia spp., and Borrelia spp. among patients suspected of having crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. J Infect Public Health. 2024;17(12):102582.
32. Enferadi A, Sarani S, Mohammadipour S, Hasani SJ, Ajdari A, Najafi Asl , et al. Molecular detection of Coxiella burnetii in ticks collected from Iran. Infect Genet Evol. 2024;118:105562.
33. Ghazanabad AE, Esfandiari N, Najafi M, Mehrabi S, Sarani S, Khademi P, et al. Molecular detection of Coxiella burnetii in tick and blood samples from small ruminants in northwest of Iran. Exp Appl Acarol. 2024;92(3):529-546.
34. Borhani R, Latifian M, Khalili M, Jajarmi M, Esmaeili S. Molecular investigation of Coxiella burnetii in aborted fetus of small ruminants in southeast Iran. Braz J Microbiol. 2024;55(1):919-924.
35. Rahravani M, Moravedji M, Mostafavi E, Mohammadi M, Seyfi H, Baseri N, et al. The epidemiological survey of Coxiella burnetii in small ruminants and their ticks in western Iran. BMC Vet Res. 2022;18(1):292.
36. Mohabati Mobarez A, Baseri N, Khalili M, Mostafavi E, Stenos J, Esmaeili S. Genetic diversity of Coxiella burnetii in Iran by multi-spacer sequence typing. Pathogens. 2022;11(10):1175.
37. Mohabati Mobarez A, Baseri N, Khalili M, Mostafavi E, Esmaeili S. Genotyping and phylogenetic analysis of Coxiella burnetii in domestic ruminant and clinical samples in Iran: insights into Q fever epidemiology. Sci Rep. 2023;13(1):20374.
38. Nokhodian Z, Feizi A, Ataei B, Hoseini SG, Mostafavi E. Epidemiology of Q fever in Iran: a systematic review and meta-analysis for estimating serological and molecular prevalence. J Res Med Sci. 2017;22:121.
39. Mohabati Mobarez A, Khalili M, Mostafavi E,

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Esmaeili S. Molecular detection of Coxiella burnetii infection in aborted samples of domestic ruminants in Iran. PloS One. 2021;16(4):e0250116.
40. Esmaeili S, Amiri FB, Mokhayeri H, Kayedi MH, Maurin M, Rohani M, et al. Seroepidemiological study of Q fever, brucellosis and tularemia in butchers and slaughterhouses workers in Lorestan, western of Iran. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2019;66:101322.
41. 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.
42. Esmaeili S, Mobarez AM, Khalili M, Mostafavi E, Moradnejad P. Molecular prevalence of Coxiella burnetii in milk in Iran: a systematic review and meta-analysis. rop Anim Health Prod. 2019;51(6):1345-1355.
43. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. WHO. 2017.
44. Dunn R, Wetten A, McPherson S, Donnelly MC. Viral hepatitis in 2021: the challenges remaining and how we should tackle them. World J Gastroenterol. 2022;28(1):76-95.
45. Harrington PT, Gutierrez JJ, Ramírez-Ronda CH, Quiñones-Soto R, Bermúdez RH, Chaffey J. Granulomatous hepatitis. Rev Infect Dis. 1982;4(3):638-655.
46. Ali S, Prakash S, Murali AR. Hepatic manifestations of nonhepatotropic infectious agents including severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, adenovirus, Herpes Simplex Virus, and Coxiella burnetii. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(2):383-402.
47. Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(5):915-919.
48. Espejo E, Gil-Díaz A, Oteo JA, Castillo-Rueda R, García-Alvarez L, Santana-Báez S, et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. Int J Infect Dis. 2014;26:162-164.
49. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Sthoeger ZM. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. Isr Med Assoc J. 2006;8(5):337-341.
50. Palmela C, Badura R, Valadas E. Acute Q fever in Portugal. epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients. Germs. 2012;2(2):43-59.
51. Lai CH, Chang LL, Lin JN, Chen WF, Wei YF, Chiu CT, et al. Clinical characteristics of Q fever and etiology of community-acquired pneumonia in a tropical region of southern Taiwan: a prospective observational study. PLoS One. 2014;9(7):e102808.
52. 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(2):103-108.
53. Spelman DW. Q fever: a study of 111 consecutive cases. Med J Aust. 1982;1(13):547-553.
54. Tselentis Y, Gikas A, Kofteridis D, Kyriakakis E, Lydataki N, Bouros D, et al. Q fever in the Greek Island of Crete: epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. Clin Infect Dis. 1995;20(5):1311-1316.
55. Tellez A, Sainz C, Echevarria C, de Carlos S, Fernandez M, Leon P, et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981–1985. Rev Infect Dis. 1988;10(1):198-202.
56. Baranda MM, Carranceja JC, Errasti CA. Q fever in the Basque Country: 1981–1984. Rev Infect Dis. 1985;7(5):700-701.
57. Raoult D, Marrie T. Q fever. Clin Infect Dis. 1995:489-495.
58. Lee M, Jang JJ, Kim YS, Lee SO, Choi SH, Kim SH, et al. Clinicopathologic features of Q fever patients with acute hepatitis. Korean J Pathol. 2012;46(1):10-14.
59. Jang YR, Shin Y, Jin CE, Koo B, Park SY, Kim MC, et al. Molecular detection of Coxiella burnetii from the formalin-fixed tissues of Q fever patients with acute hepatitis. Plos One. 2017;12(7):e0180237.
60. Mahajan P, Pant K, Majdizadeh S. Q fever: a rare but potentially life-threatening zoonotic disease. BMJ Case Rep. 2021;14(2):e237155.
61. Dauby N, Galdon MG, Montesinos I, Van Esbroeck M, Sersté T. Q-fever associated granulomatous hepatitis. Int J Infect Dis. 2020;95:113-114.
62. Alkan W, Evenchik Z, Eshchar J. Q fever and infectious hepatitis. Am J Med. 1965;38(1):54-61.
63. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol. 1998;36(7):1823-1834.
64. Lepidi H, Gouriet F, Raoult D. Immunohistochemical detection of Coxiella burnetii in chronic Q fever hepatitis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:169-170.
65. Dugdale C, Chow B, Yakirevich E, Kojic E, Knoll B. Prolonged pyrexia and hepatitis: Q fever. Am J Med. 2014;127(10):928-930.
66. Pellegrin M, Delsol G, Auvergnat JC, Familiades J, Faure H, Guiu M, et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. Human Pathol. 1980;11(1):51-57.
67. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):518-553.
68. Oh M, Baek S, Lee SO, Yu E, Ryu JS. A case of acute Q fever hepatitis diagnosed by F-18 FDG PET/CT. Nucl Med Mol Imaging. 2012;46(2):125-128.
69. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of O fever in humans: enhanced phase I titers of

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. Infect Immun. 1983;41(3):1089-98.
70. Lai CH, Chin C, Chung HC, Huang CK, Chen WF, Yang YT, et al. Acute Q fever hepatitis in patients with and without underlying hepatitis B or C virus infection. Clin Infect Dis. 2007;45(5):e52-e59.
71. Wu CS, Chang KY, Lee CS, Chen TJ. Acute Q fever hepatitis in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol. 1995;10(1):112-115.
72. Kaech C, Pache I, Raoult D, Greub G. Coxiella burnetii as a possible cause of autoimmune liver disease: a case report. 2009;3(1): 8870.
73. Delahaye A, Eldin C, Bleibtreu A, Djossou F, Marrie TJ, Ghanem-Zoubi N, et al. Treatment of persistent focalized Q fever: time has come for an international randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2024;79(8):1725-1747.
74. Carvalho JA, Pereira S, Boavida L, Gião N, Furtado AB. Bone marrow granulomatosis in acute Q fever. Cureus. 2021;13(10):e18782.
75. Miller HK, Kersh GJ. Efficacy of rifapentine and other rifamycins against Coxiella burnetii in vitro. Microbiol Spectr. 2024;12(7):e0103424.
76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Yellow book 2024: health information for international travel. Oxford University Press. 2023.
77. Sam G, Stenos J, Graves SR, Rehm BHA. Q fever immunology: the quest for a safe and effective vaccine. NPJ Vaccines. 2023;8(1):133.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-10-30]