EKMUD Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu – Düzce













Kenelerle Bulaşan Enfeksiyonlar: Lyme, Riketsiyozlar ve Diğer Kene Kaynaklı Hastalıklar

Dr. Aslı Haykır

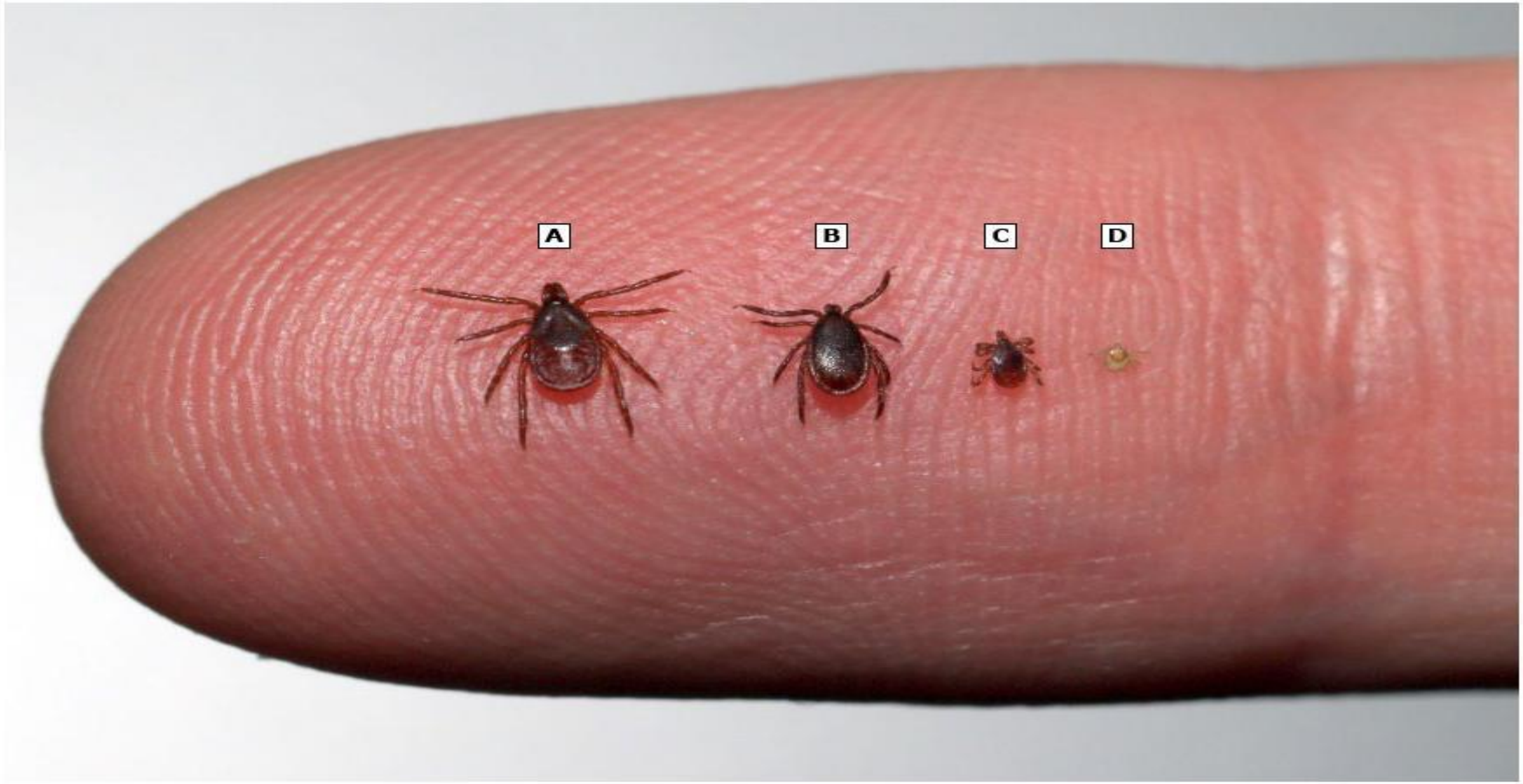

42°C
(107.6°F)

- **< 4°C | Pasif Dönem (Diyapoz)**
  - Keneler hareketsizdir; yaprak ve toprak altında sığınırlar.
  - Konak arayışı veya yumurtlama yapılmaz.
- **4°C – 5°C | Geçici Aktivasyon**
  - Kışın dahi bu sıcaklıkta uyanıp hareketlenirler.
  - Erişkin keneler konak arayabilir ve yumurtlama başlar.
- **> 7°C | Yoğun Populasyon Aktivitesi**
  - Günlük ortalama sıcaklık 7°C'yi aşınca toplu aktivite başlar.
  - Yaygın konak arayışı ve yüksek hareketlilik görülür.

➢Kenelerin gelişimi ve hayatta kalması için **%80–85 mikroklimatik bağıl nem** şarttır.

Erişkin bir kene konaktan kan emdikten sonra 2000-5000 yumurta bırakabilir.





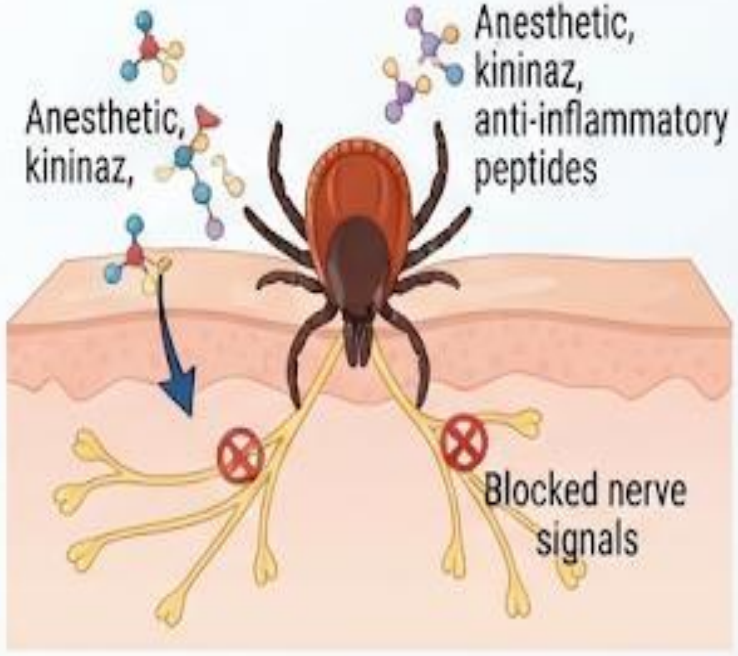
Left to right: (A) Adult female, (B) adult male, (C) nymph, (D) larva.

Photo: Bryan Price, Indiana State Department of Health.

Ixodes scapularis. Indiana State Department of Health. https://www.in.gov/health/idepd/zoonotic-and-vectorborne-epidemiology-entomology/vector-borne-diseases/tick-borne-diseases/ixodes-scapularis

KENE TÜKÜRÜĞÜNÜN ÇOK YÖNLÜ ETKİSİ:

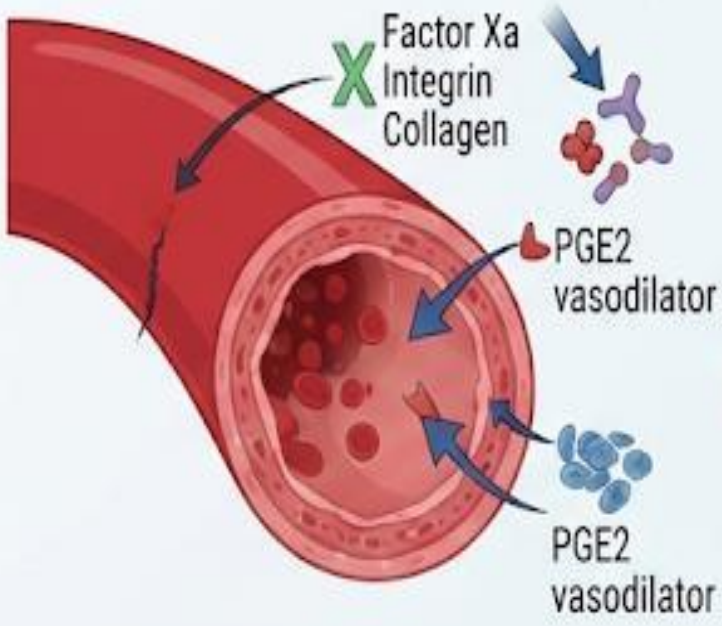
1. Anestezik ve Analjezik Etki (Ağrı ve Kaşıntı İnhibisyonu)



Ağrı reseptörlerini baskılayarak ısırığın fark edilmemesini sağlar.
Kene 36-48+ saat beslenir.

Klinik Önemi

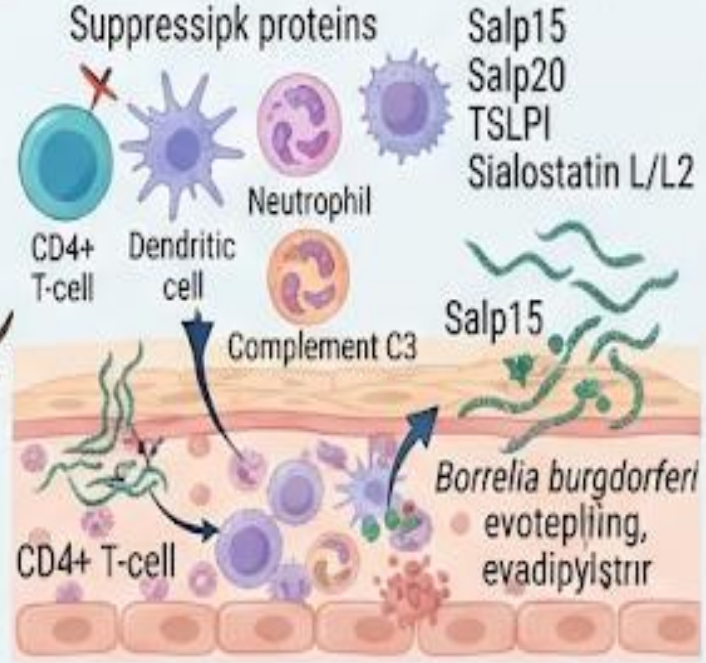
2. Antikoagülan ve Vazodilatör Etki (Kanın Pıhtılaşmasını Önleme)



Pıhtılaşmayı önler (antikoagülanlar) ve kan damarlarını genişletir (vazodilatörler), sürekli kan akışı sağlar.

Klinik Önemi

3. İmmünosüpresan ve İmmünomodülatör Etki (Bağışıklığı Baskılama)



Doğal ve edinsel bağışıklığı felç eder; Borrelia'yı korur, yayılmasını kolaylaştırır.

Klinik Önemi

KENE KAYNAKLI HASTALIKLAR VE DURUMLAR

Kategorilerine Göre Sınıflandırma

1. Bakteriyel Hastalıklar

- Lyme Hastalığı
- Kene Kaynaklı Tekrarlayan Ateş
- Riketsiyal Enfeksiyonlar / Lekeli Ateşler
- Anaplazmoz
- Ehrlichioz
- Tularemi
- Q Ateşi

2. Viral Hastalıklar

- Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)
- Kene Kaynaklı Ensefalit (TBE)
- Omsk Kanamalı Ateşi
- Kyasanur Ormanı Hastalığı
- Powassan Virüsü
- Bourbon ve Heartland Virüsleri
- Şiddetli Ateş ve Trombositopeni Sendromu (SFTS)
- Colorado Kene Ateşi

3. Protozoal (Paraziter) Hastalıklar

- Babesiyoz

4. Toksin Kaynaklı Durumlar

- Kene Felci (Tick

Transovaryal Geçiş

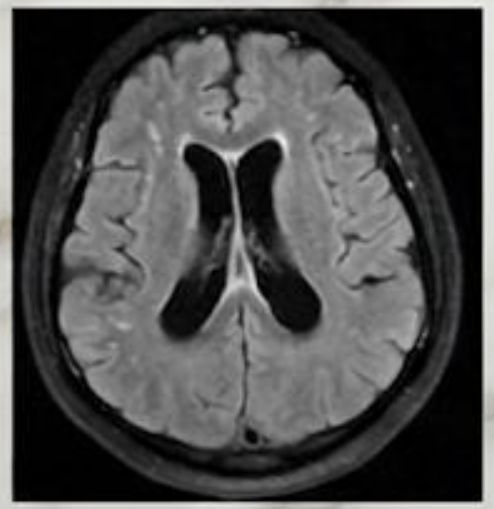
- Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Virüsü
- Rickettsia Türleri
- *Borrelia miyamotoi*







LYME HASTALIĞI







Tarihçe







1883 – 1911

Avrupa'da İlk Bulgular

1883: ACA tanımlandı.
1909: Eritema migrans.
1911: Lenfositoma.

1922 – 1950

Nörolojik Dönem

1922–41: Bannwarth sendromu ve felçler.
1950: Penisilin ile bakteriyel ipucu.

1975 – 1977

Amerika Salgını

Old Lyme: Çocuklarda eklem iltihapları.
Steere: Lyme artriti tanımı ve kene ilişkisi.

1981 – 1985

Etkenin Keşfi

Burgdorfer: Spiroket izolasyonu.
1985: Borrelia burgdorferi adı ve genotürler.







Türkiye'deki Tarihsel Gelişim

1990 – Türkiye'de İlk Klinik Olgular

Trabzon ve İzmir'den Türkiye'deki ilk klinik Lyme hastalığı vakaları bildirilmiştir. bildirilmiştir.

1998–2003 - Kenelerde Etken Tespiti

Trakya ve Karadeniz bölgelerinde doğadan toplanan *Ixodes ricinus* kenelerinde etken bakteriler gösterilmiş ve izole edilmiştir.

2010 - Kültür Pozitif İnsan Olguları

Türkiye'de ilk kez insandan kültür pozitif insan Lyme hastalığı vakaları bildirilmiştir.

2011 - Zorunlu Bildirim Kapsamı

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Lyme hastalığı, bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar kapsamına alınmıştır.



Amerika Birleşik Devletleri	• **Tahmini vaka:** ~476.000 vaka/yıl • **Resmi bildirilen:** ~30.000 – 40.000 vaka/yıl • **İnsidans:** 100.000'de ~106,6
Kanada	• **Bildirilen vaka:** 2009'da 144 vakadan 2017'de 2.025 vakaya yükselmiştir.
Almanya	• **Tahmini vaka:** 60.000 - 200.000 vaka/yıl • **İnsidans:** 100.000'de 0,5 ile 179 vaka arasında değişir.
Avrupa Genel Tablosu (Batı ve Orta Avrupa)	• **Tahmini vaka:** >200.000 vaka/yıl • **Resmi bildirilen:** 128.888 vaka/yıl
Türkiye	• **Seroprevalans:** Bölgesel çalışmalarda %2–%44 (sağlıklı nüfusta %2,5–%6). • Ülke geneli geniş çaplı sürveyans verisi kısıtlıdır.

Borrelia burgdorferi sensu lato (s.l.) Kompleksi ve İnsan Patojenleri

En az 22-23 tanımlanmış genotürden oluşan geniş spiroket grubu.

1. İnsanda Hastalık Yapan Borrelia Türleri

Borrelia burgdorferi sensu stricto (B. burgdorferi s.s.)

- **Yayılım:** Kuzey Amerika.
- **Klinik:** Lyme artriti ve belirgin artritojik potansiyel.

Borrelia afzelii

- **Yayılım:** Avrupa ve Asya.
- **Klinik:** Dermatotropik; Erken (Eritema Migrans), Geç (Akrodermatitis Kronika Atrofikans-AKA).



Borrelia garinii

- **Yayılım:** Avrupa ve Asya.
- **Klinik:** Nörotropik; Klasik Avrupa Lyme Nöroborelyozu (Bannwarth sendromu).

Borrelia spielmanii

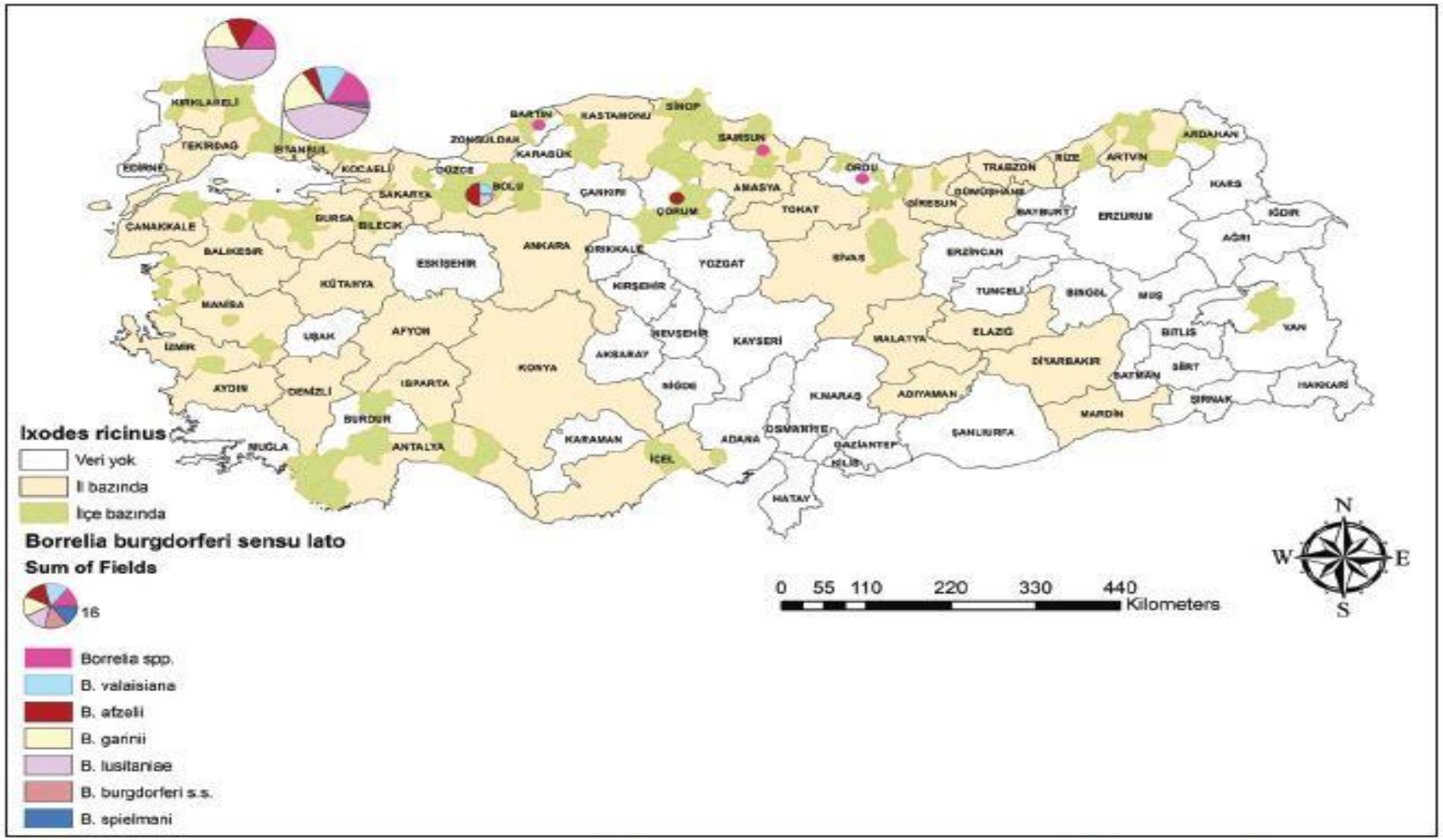
- **Yayılım:** Avrupa.
- **Klinik:** Erken lokalize cilt lezyonları (Eritema Migrans) izole edildi

Borrelia mayonii

- **Yayılım:** ABD Üst Orta Batı.
- **Klinik:** *B. burgdorferi* s.s.'ye benzer, ek olarak yüksek spiroketemi, bulantı, yaygın döküntü.

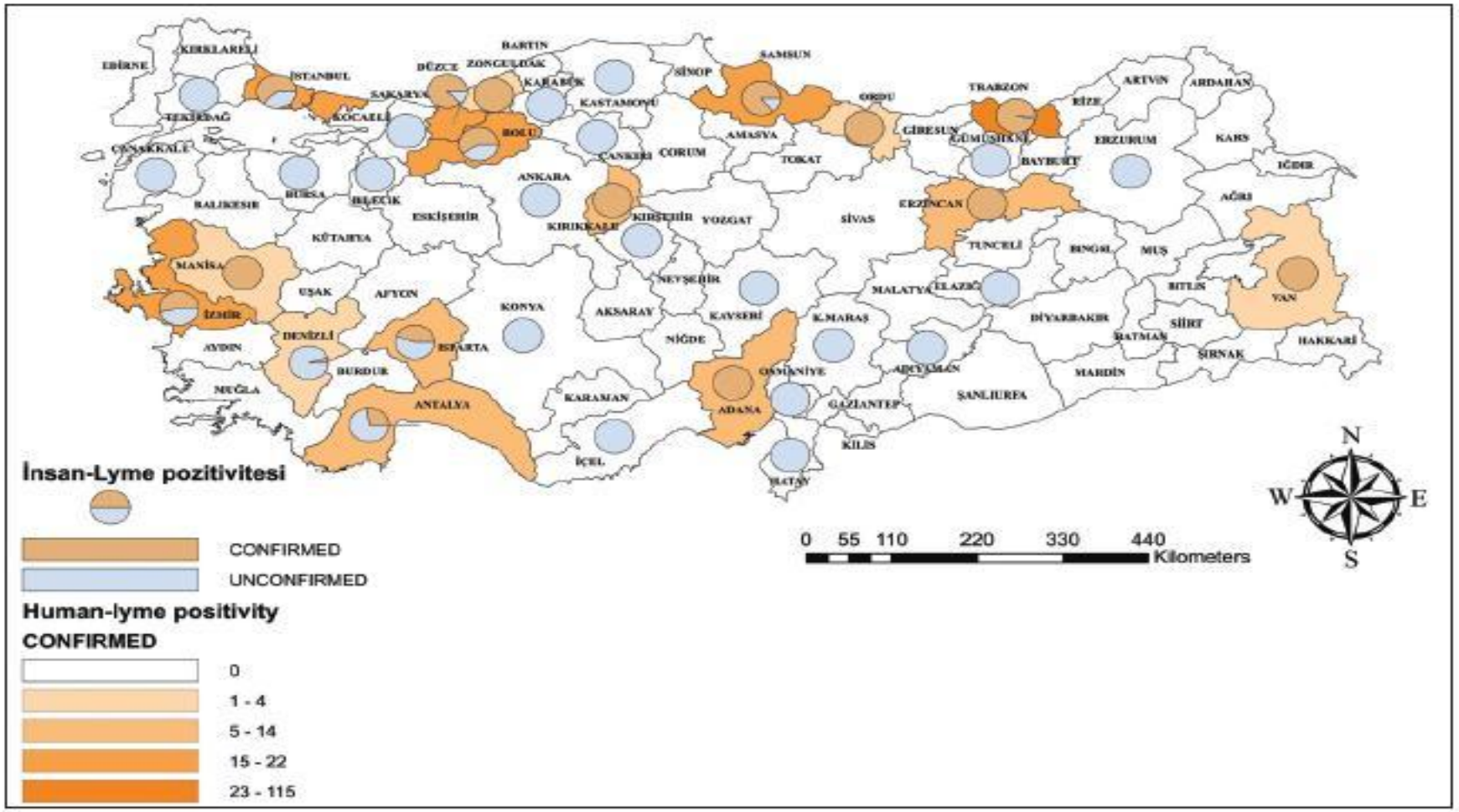
Genotürlerin özellikleri, organ tropizmleri ve coğrafi yayılımları farklılık gösterir.

Coğrafi Bölge	Dominant Borrelia Türleri	Birincil Vektör Kene Türleri
Kuzey Amerika (ABD & Kanada)	*B. burgdorferi s.s., B. mayonii, B. bissettiae*	Ixodes scapularis (Doğu/Orta Batı), Ixodes pacificus (Batı)
Avrupa	*B. afzelii, B. garinii, B. burgdorferi s.s., B. bavariensis, B. spielmanii, B. lusitaniae*	Ixodes ricinus
Doğu Avrupa & Asya (Sibirya, Çin, Japonya)	*B. garinii* (baskın), *B. afzelii, B. bavariensis*	Ixodes persulcatus, Ixodes ovatus



ŞEKİL 3: Türkiye'de 1954-2023 yılları arasındaki yayımlanmış veriler dahilinde *I. ricinus'un* il bazında dağılımının ve 1998-2023 yılları arasındaki yayımlanmış veriler dahilinde *I. ricinus* kenelerinde tespit edilen *B. burgdorferi* s.l'nin il bazında dağılım/yoğunluğunun gösterildiği CBS kullanılarak oluşturulan harita. *Harita ArgGIS yazılımında oluşturulmuştur.*

Orkun Ö. Türkiye'de Lyme borreliozis'in epidemiyolojisi. Haykır Solay A, editör. Tüm Bilinmeyenleri ile Lyme Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.19-28.

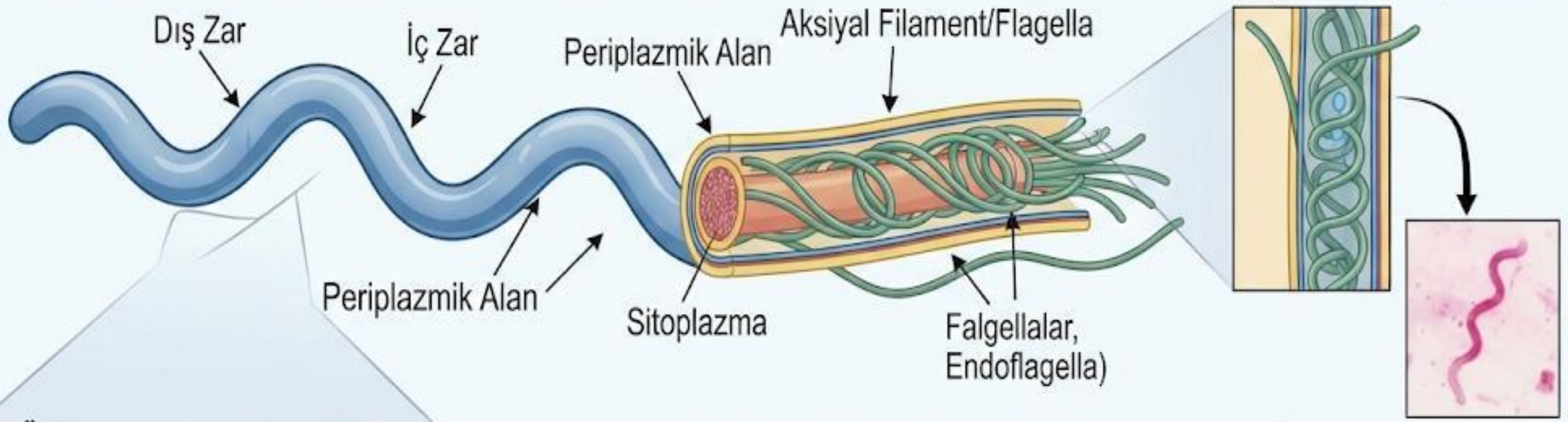


ŞEKİL 1: Türkiye'de 1990-2023 yılları arasındaki yayımlanmış veriler ile Coğrafi Bilgi Sistemi (CBS) kullanılarak oluşturulmuş il bazında insanlarda Lyme borreliozis pozitivitesini gösteren yoğunluk haritası. *Harita ArgGIS (Esri) yazılımında oluşturulmuştur.*

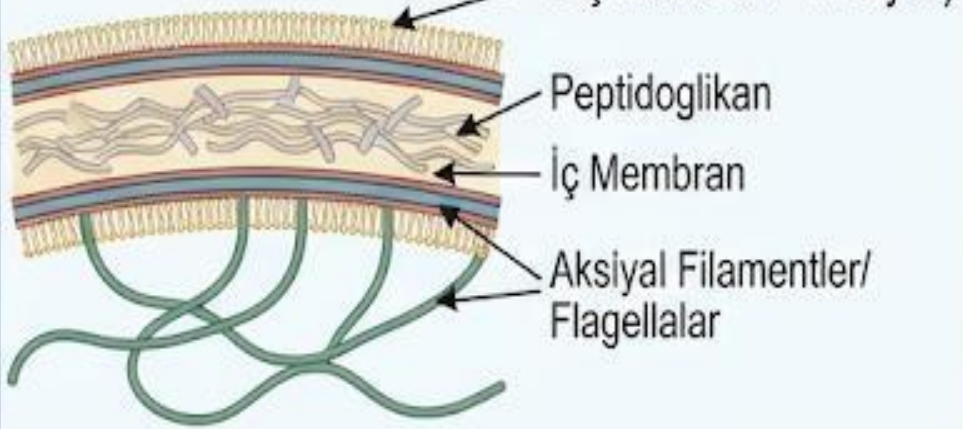
Orkun Ö. Türkiye'de Lyme borreliozis'in epidemiyolojisi. Haykır Solay A, editör. Tüm Bilinmeyenleri ile Lyme Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.19-28.

Zayıf Gram Negatif Boyanma

MORFOLOJİ: Sarmal Yapılı Spiroket (Helical Spirochete)



HÜCRE DUVARI VE ZAR YAPISI



GENOM YAPISI VE PLAZMİTLER

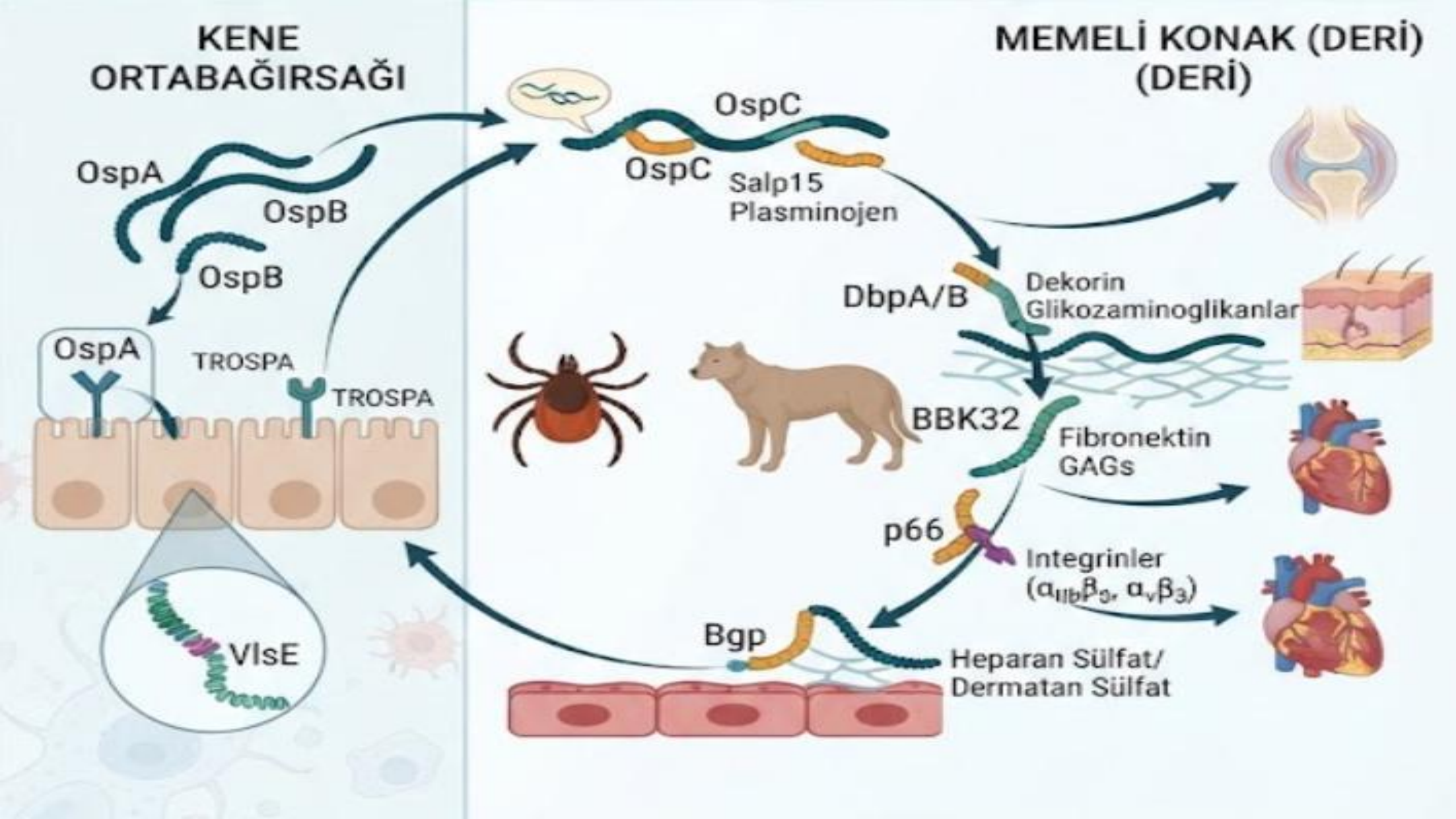
1. Lineer Kromozom (Küçük):
Küçük ve Lineer Kromozom (approx. 0.91 Mb)

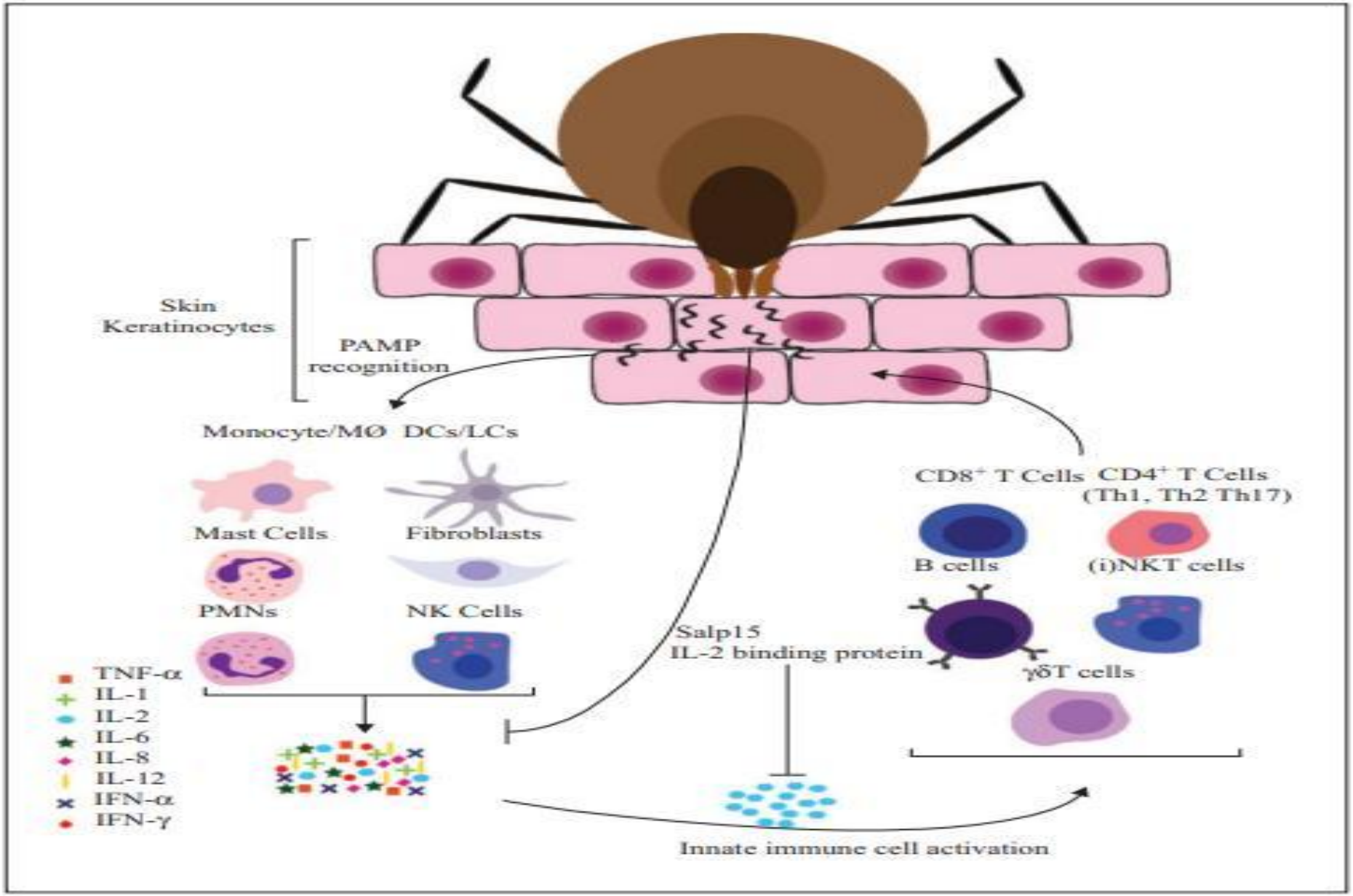
2. Plazmitler



21 Plazmit: 9 Lineer, 12 Sirküler

ÖNEMİ:
- Adaptasyon (Çevresel faktörlere uyum)
- İmmün Sistemden Kaçış
- Değişken Yüzey Proteinleri
(Sabit protein yok, protein sentezi plazmidler tarafından kontrol edilir)


KENE
ORTABAĞIRSAĞI
MEMELİ KONAK (DERİ)
(DERİ)
OspA
OspB
OspB
OspC
OspC
Salp15
Plasminojen
DbpA/B
Dekorin
Glikozaminoglikanlar
OspA
TROSPA
TROSPA
BBK32
Fibronektin
GAGs
p66
Integrinler
(αIIbβ3, αvβ3)
VlsE
Bgp
Heparan Sülfat/
Dermatan Sülfat



Verhaegh D, Joosten LAB, Oosting M. The role of host immune cells and Borrelia burgdorferi antigens in the etiology of Lyme disease. Eur. Cytokine Netw. 2017; 28(2) : 70-84 doi:10.1684/ecn.2017.0396

KLİNİK EVRELER

1



Erken Enfeksiyon

(lokalize enfeksiyon)

2



Erken Enfeksiyon

(dissemine enfeksiyon)

3



Geç Enfeksiyon

(persistan enfeksiyon)

Erken Lokalize Lyme: Eritema Migrans

Klinik Özellikler

- **İnkübasyon:** Kene ısırığından 3-30 gün sonra ortaya çıkar.
- **Eritema Migrans (EM):** Vakaların %60-90'ında görülür. Tanı için >5 cm olması gerekir.
- **Görünüm:** "Boğa gözü" (Target) lezyonu tipiktir ancak homojen eritem de görülebilir.
- **Lokalizasyon:** Genellikle uyluk, kasık ve koltuk altı gibi nemli bölgelerde saptanır.

**Endemik bölgede EM varlığı laboratuvar sonucu beklemeksizin tedavi endikasyonudur.*





Sistemik Bulgular

Halsizlik
En sık eşlik eden bulgu
%54

Artralji
Yaygın eklem tutulumu
%44

Grip Benzeri Tablo
Baş ağrısı ve viral prodrom

Laboratuvar Bulguları

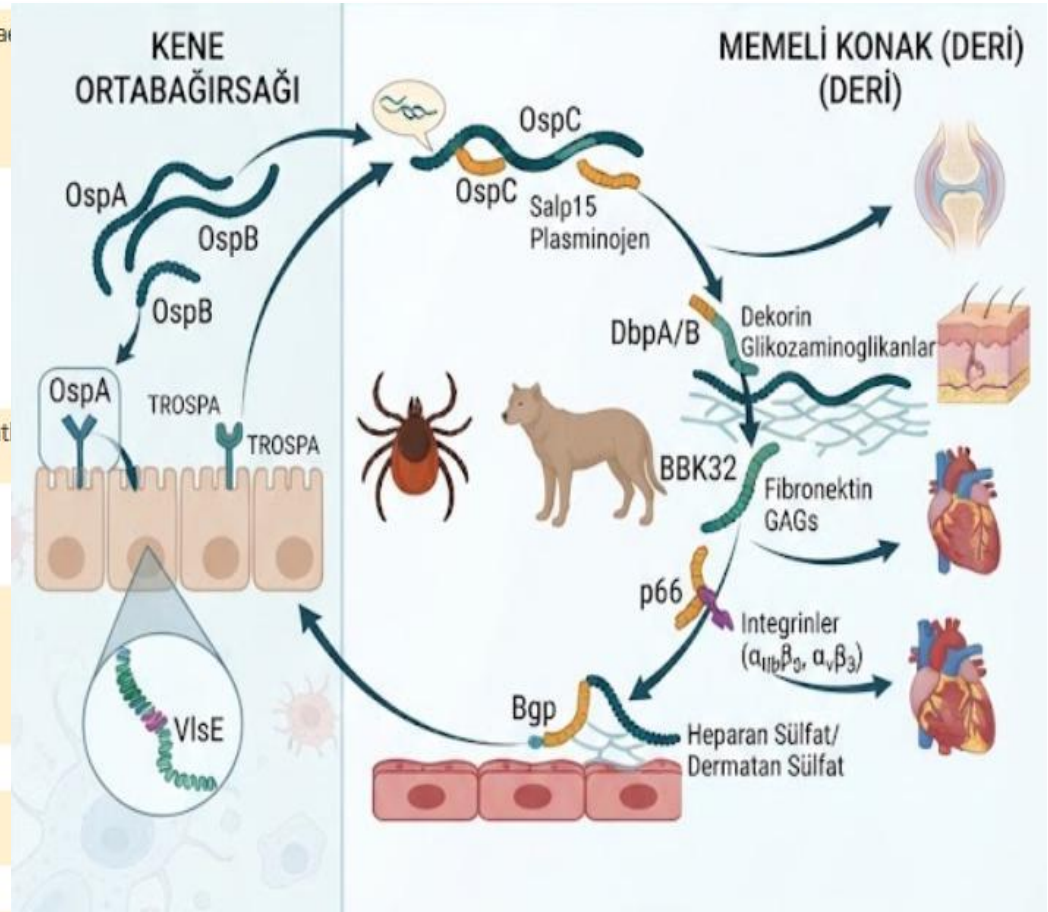
Sedimentasyon Hızı (ESR)
Akut faz yanıtı artışı

ALT / AST Düzeyleri
Hafif transaminaz yükselmesi

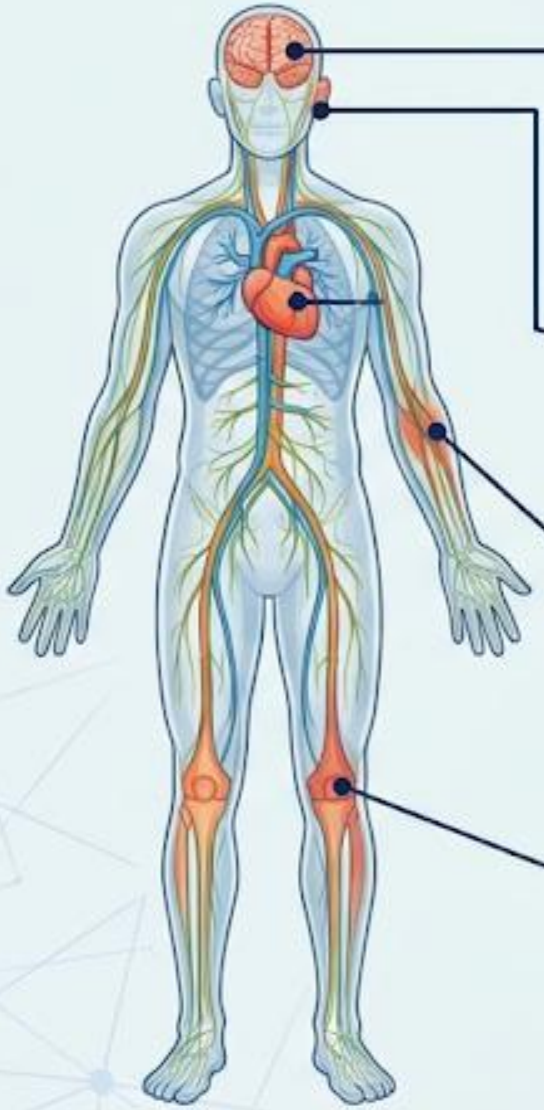
Serum IgM Düzeyi
Değişken serolojik profil

TABLE 241.1 Manifestations of Lyme Disease by Stage

	EARLY INFECTION		LATE INFECTION
System[b]	**Localized Stage 1**	**Disseminated Stage 2**	**Persistent Stage 3**
Skin	Erythema migrans	Secondary annular lesions Malar rash Diffuse erythema or urticaria Evanescent lesions Lymphocytoma	Acrodermatitis chronica atrophicans Localized scleroderma-like lesions
Musculoskeletal		Migratory pain in joints, tendons, bursa Brief arthritis attacks Myositis[c] Osteomyelitis[c] Panniculitis[c]	
Neurologic		Meningitis Cranial neuritis, facial palsy Motor or sensory radiculoneuritis Subtle encephalitis Mononeuritis multiplex Pseudotumor cerebri Myelitis[c] Cerebellar ataxia[c]	
Lymphatic	Regional lymphadenopathy	Regional or generalized lymphadenopat Splenomegaly	
Heart		Atrioventricular nodal block Myopericarditis Pancarditis	
Eyes		Conjunctivitis Iritis[c] Choroiditis[c] Retinal hemorrhage or detachment[c] Panophthalmitis[c]	
Liver		Mild or recurrent hepatitis	
Respiratory		Nonexudative sore throat Nonproductive cough	
Kidney		Microscopic hematuria or proteinuria	
Genitourinary		Orchitis[c]	
Constitutional systems	Minor	Severe malaise and fatigue	Fatigue



ERKEN DİSSEMİNE LYME HASTALIĞI



1. NÖROLOJİK TUTULUM (Erken Nöroboelyoz)

2. KARDİYOVASKÜLER TUTULUM (Lyme Karditi)

3. CİLT TUTULUMU

4. KAS-İSKELET VE DİĞER TUTULUMLAR

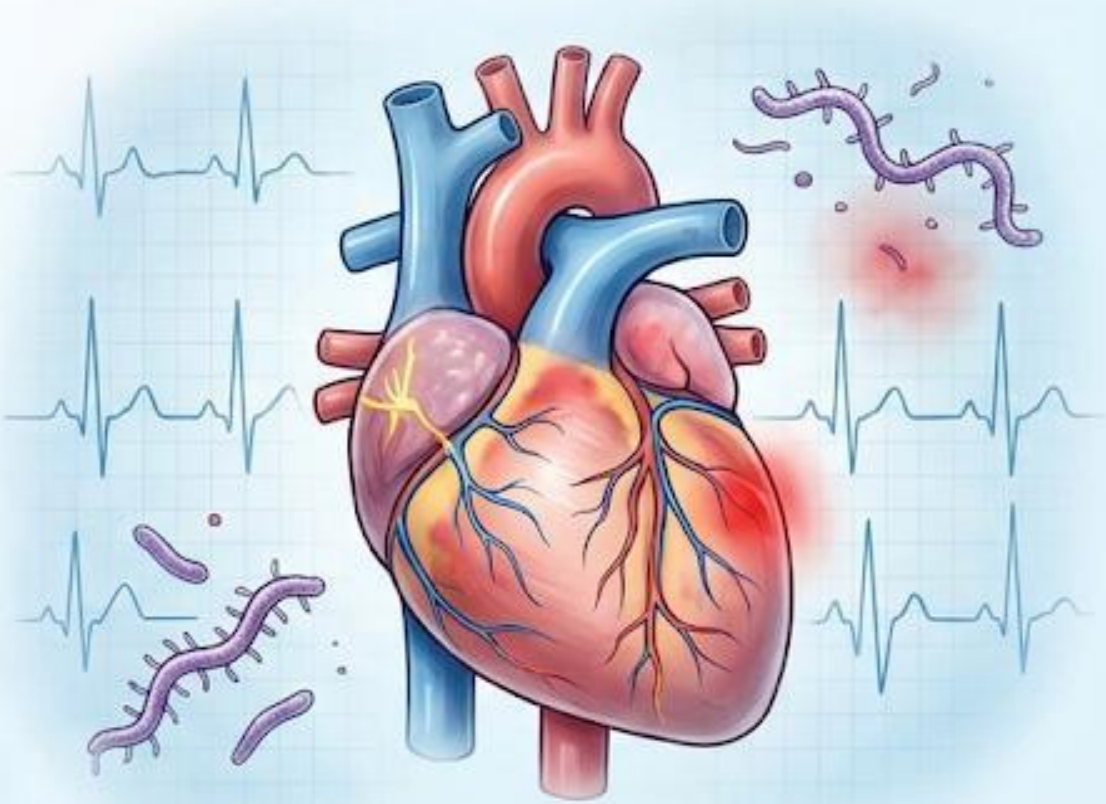
Santral ve Periferik Sinir Sistemi Tutulumu (Nöroboreliyoz)

- Lenfositik menenjit
- Ensefalit
- Radikülonöropati
- Kranial sinir felçleri

- **Bannwarth sendromu**



Kardiyovasküler Tutulum (Lyme karditi)



Klinik Bulgular / Tutulum Şekilleri

- Atriyoventriküler İletim Blokları
- Akut Miyoperikardit
- Sol Ventrikül Disfonksiyonu
- Kardiyomegali
- Pankardit

Semptomlar

- Senkop
- Çarpıntı
- Nefes Darlığı
- Göğüs Ağrısı

Cilt ve Kas-İskelet Bulguları



FIG. 241.3 (A) An early erythema migrans skin lesion is seen 4 days after detection. (B) Four days after the onset of the initial skin lesion, secondary lesions have appeared, and several of their borders have merged. *(From Steere AC, Bartenhagen NH, Cratt JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease.* Ann Intern Med. *1983;99:76–82.)*



Erken Artralji/Miyalji

Haftalar içinde gezici karakterde eklem ve kas ağrıları başlar. Kronik artrit genellikle geç evre bulgusudur.

Göz Tutulumu ve Tanısal Zorluk

- **Foliküler Konjonktivit:** Erken dönemde en sık görülen bulgu (%10).
- **Üveit:** Dissemine evrede en sık orta üveit tablosu ile başvurulur.
- **Nöro-oftalmik:** Optik nöropati ve disk ödemi gelişebilir.

Özet: Erken dissemine evre, çok sistemli bir tablodur. Kene teması hatırlanmasa bile endemik bölge öyküsü olan "açıklanamayan" nörolojik veya kardiyak tablolarda Lyme mutlaka düşünülmelidir.

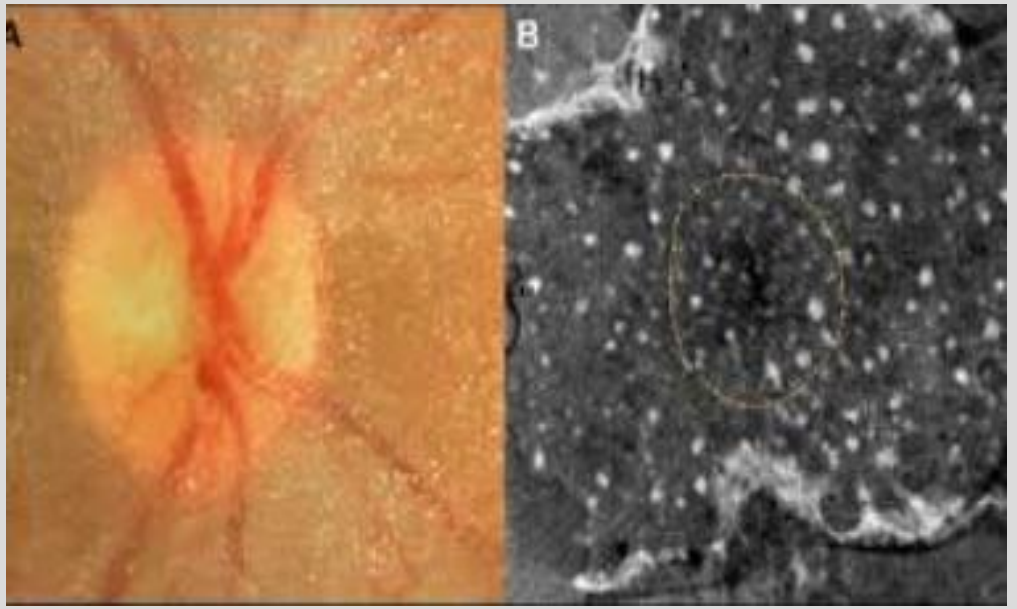


TABLE 241.1 Manifestations of Lyme Disease by Stage

	EARLY INFECTION		LATE INFECTION
System[b]	**Localized Stage 1**	**Disseminated Stage 2**	**Persistent Stage 3**
Skin	Erythema migrans	Secondary annular lesions Malar rash Diffuse erythema or urticaria Evanescent lesions Lymphocytoma	Acrodermatitis chronica atrophicans Localized scleroderma-like lesions
Musculoskeletal		Migratory pain in joints, tendons, bursae, muscle, bone Brief arthritis attacks Myositis[c] Osteomyelitis[c] Panniculitis[c]	Prolonged arthritis attacks Chronic arthritis Peripheral enthesopathy Periostitis or joint subluxations below acrodermatitis
Neurologic		Meningitis Cranial neuritis, facial palsy Motor or sensory radiculoneuritis Subtle encephalitis Mononeuritis multiplex Pseudotumor cerebri Myelitis[c] Cerebellar ataxia[c]	Chronic encephalomyelitis Spastic paraparesis Ataxic gait Subtle mental disorders Chronic axonal polyradiculopathy
Lymphatic	Regional lymphadenopathy	Regional or generalized lymphadenopathy Splenomegaly	
Heart		Atrioventricular nodal block Myopericarditis Pancarditis	
Eyes		Conjunctivitis Iritis[c] Choroiditis[c] Retinal hemorrhage or detachment[c] Panophthalmitis[c]	Keratitis
Liver		Mild or recurrent hepatitis	
Respiratory		Nonexudative sore throat Nonproductive cough	
Kidney		Microscopic hematuria or proteinuria	
Genitourinary		Orchitis[c]	
Constitutional systems	Minor	Severe malaise and fatigue	Fatigue

Ø

Lyme artriti

- Diz- monoartrit
- Simetrik oligoartrit
- Büyük eklemler etkilenir
- Eklemde belirgin eksuda ve şişlik vardır.
- Ağrı, şişliğin boyutuna göre daha hafiftir.
- Sinovyal sıvı lökosit sayısı: 10-25000/mm^3(PMNL ağırlıklı)



Akrodermatitis Kronika Atrofikans (AKA)

- *B. afzelii*
- El ve ayak sırtı
- Ödem ve hafif kırmızı-mavimsi renk değişikliği
- Atrofi
- Fibroz endurasyon







GEÇ EVRE NÖROLOJİK TUTULUM
(GEÇ / KRONİK LYME NÖROBORRELİYOZU)

- >6 aydan uzun süren semptomlar
- Kalıcı ve kronik seyir
- Genel non-spesifik semptomlar: Hafıza kaybı, uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon





Lyme Ensefalopatisi

- Nadir nöropsikiyatrik bozukluk
- Hafıza ve konsantrasyon kaybı
- Baş ağrısı, yorgunluk, depresyon
- BOS'ta genellikle hücre görülmez, spesifik antikorlar saptanabilir.



Miyelitler

- Nörolojik tutulumların %7'si
- Sıklıkla servikal bölge lezyonları
- Paraparezi, his kusuru, derin duyu kaybı, idrar-gayta kontrol bozukluğu



SSS Vasküliti ve Anevrizmalar

- Arter enfeksiyonu ve inflamasyon
- Kognitif bozukluk, denge kaybı, inme, afazi
- Nadiren intrakraniyal anevrizma gelişimi



Periferik Nöropatiler

- Polinöropatiler eşlik edebilir
- Diyaframa felcine (frenik sinir felci) bağlı asemptomatik/hafif perifierik sinir tutulumları

AYIRICI TANI



Lyme Nöroborreliyozu

Nöroborelyoz vs. Multiple Skleroz (MS)

Neden Karışırlar ve Nasıl Ayrılırlar?

Neden Karışırlar?



Radyolojik Benzerlik
Beyin MRG'de benzer demiyelinizan lezyonlar/plakkar.



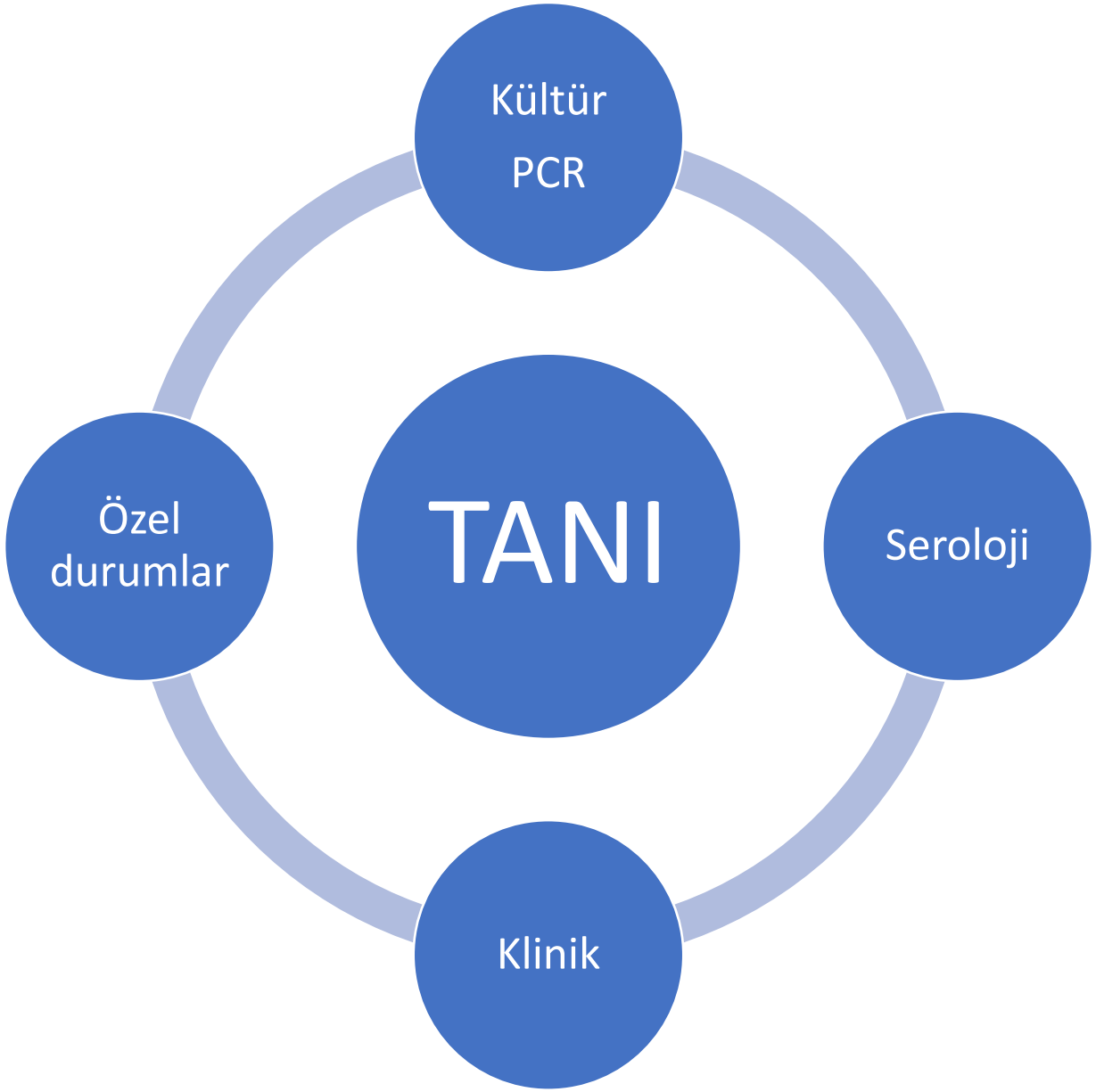
Klinik Örtüşme
Optik nörit, yorgunluk, kognitif bozukluklar, uyuşma/karıncalanma.



BOS Bulguları
Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesinde protein yüksekliği ve pleositoz.

Farklar Nelerdir? (Ayırıcı Tanı)

MULTİPLE SKLEROZ (MS)	NÖROBORELYOZ
Sadece Santral Sinir Sistemi (MSS) tutulumu	Hem MSS hem de Periferik Sinir Sistemi (PSS) tutulumu (nöropati
Genellikle atak ve iyileşmelerle giden (relapsing-remitting) seyir	Çoğunlukla ilerleyici (progresif) veya kronik seyir
Eklem tutulumu görülmez	Yaygın eklem ağrıları (artralji) veya artrit eşlik edebilir


Kültür
PCR
Özel
durumlar
TANI
Seroloji
Klinik

Doğrudan Tanı: Kültür ve Moleküler İnceleme

Düşük spiroket yoğunluğu nedeniyle rutin ilk seçenek değildir; hedefe yönelik uygulanır.

Kültür İzolasyonu

Besiyeri: BSK-II (Barbour-Stoenner-Kelly) ve MKP (Modified Kelly-Pettenkofer) ile 2–12 hafta inkübasyon.

En Yüksek Verim: Erken EM deri biyopsisinde %50–88 duyarlılık.

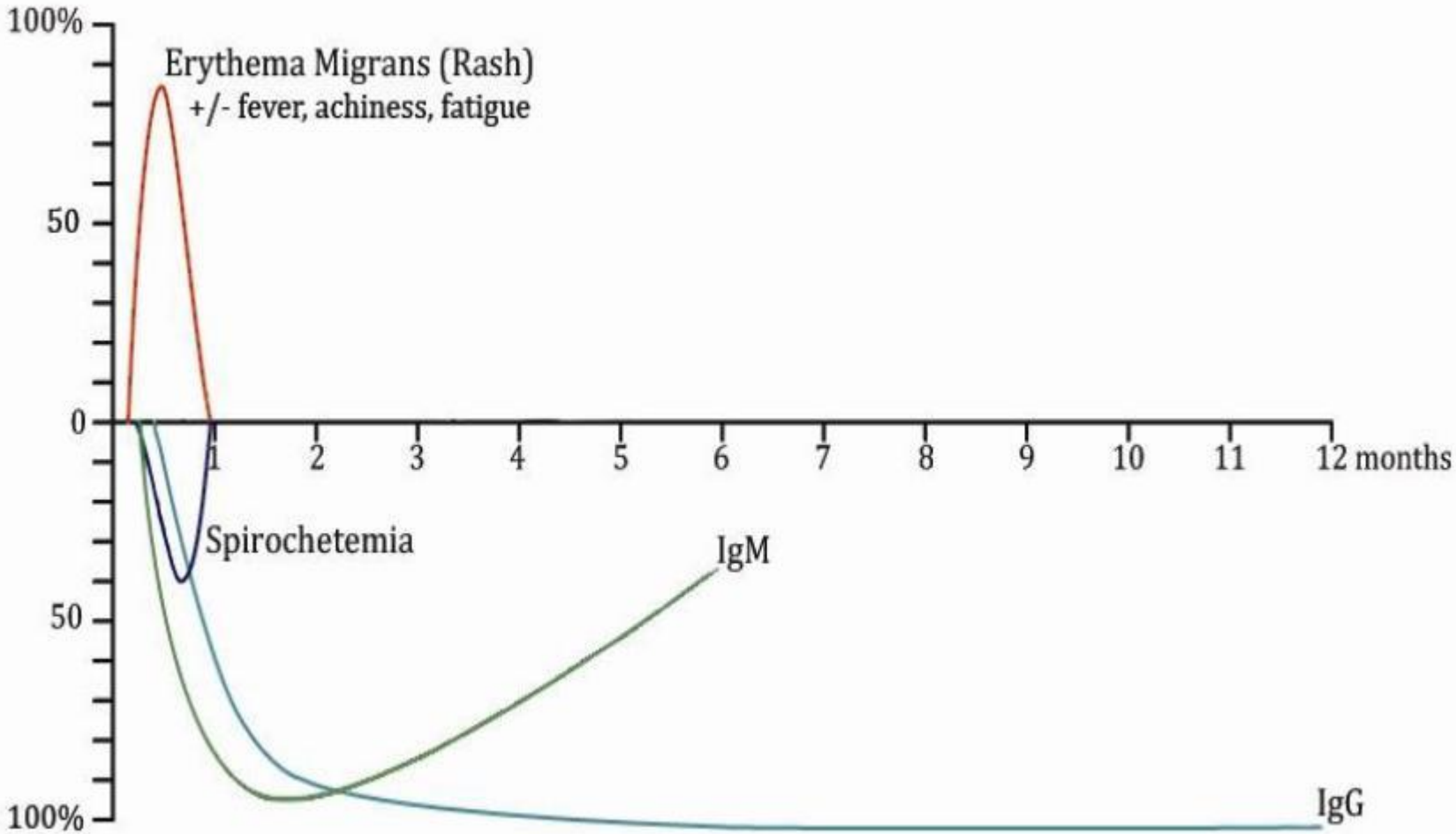
Kısıtlılık: Sistemik organ tutulumlarında duyarlılık <%10. Teknik deneyim ve referans laboratuvar gerekliliği

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

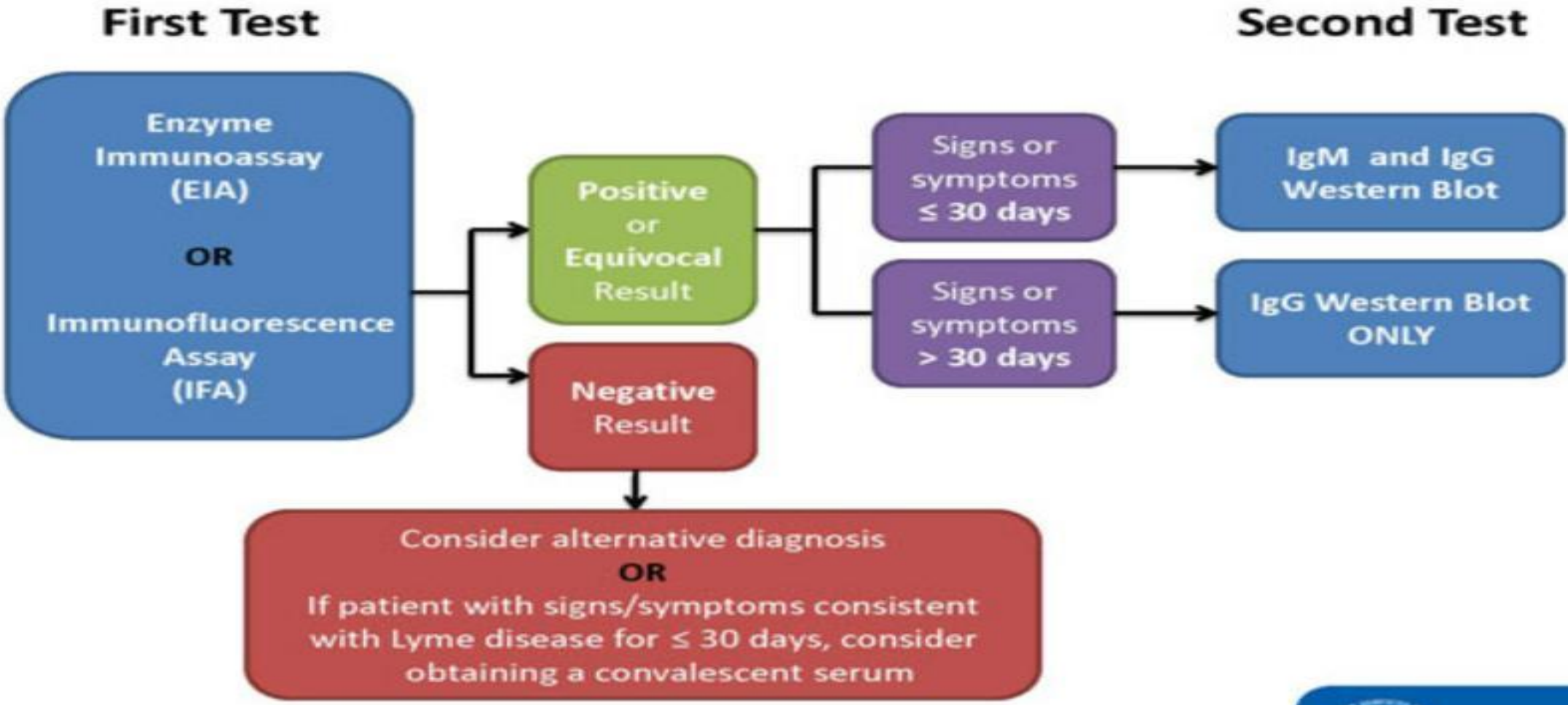
Lyme Artriti: Sinovyal sıvıda %75–90 duyarlılık (OspA hedefli).

Deri ve BOS: EM lezyonunda %60–80, akut BOS'ta %10–40 pozitiflik.

Kısıtlılık: Tedavi sonrası pozitiflik devam edebilir


100%
Erythema Migrans (Rash)
+/- fever, achiness, fatigue
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12 months
Spirochetemia
IgM
50
IgG
100%

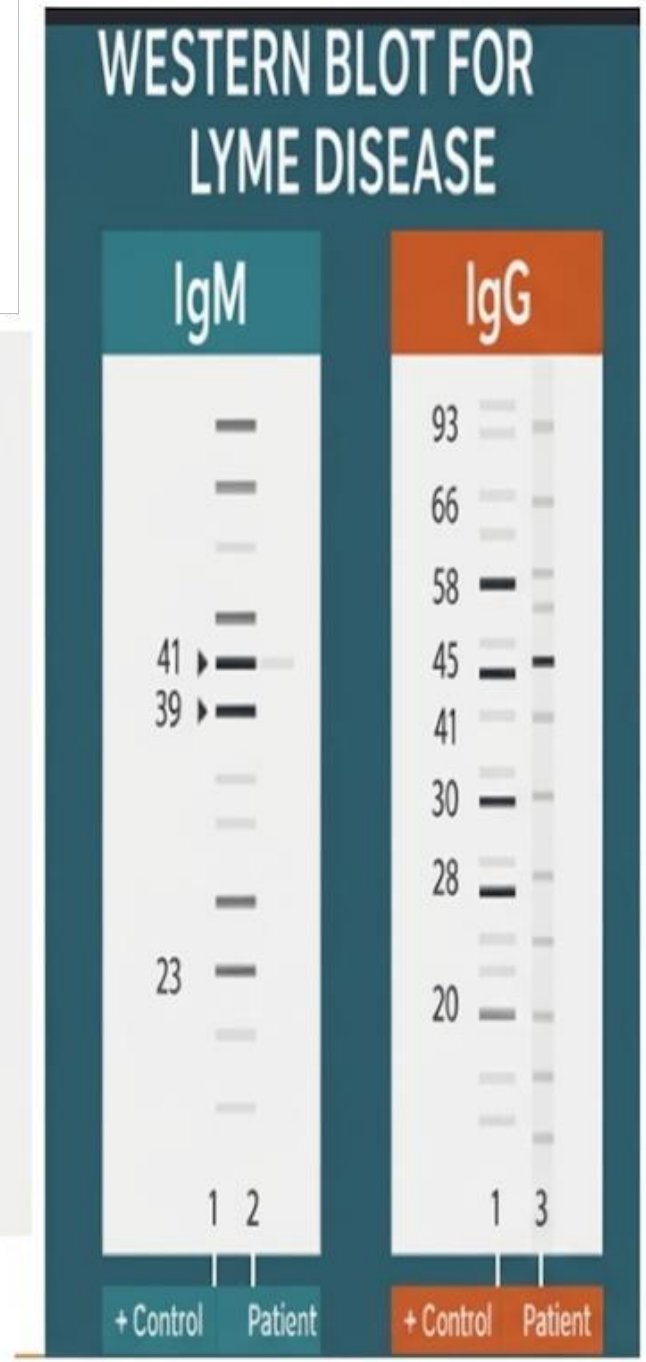
Two-Tiered Testing for Lyme Disease



National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases
Division of Vector Borne Diseases | Bacterial Diseases Branch

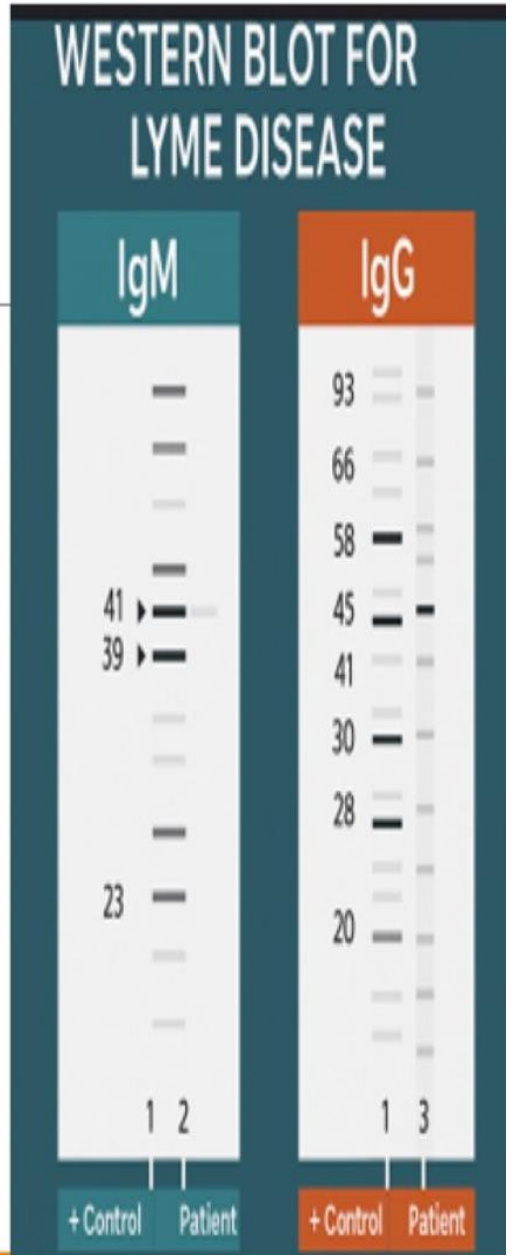
CDC

- 8 kDa
- 23-25 kDa (OspC)– erken yanıt
- 28 kDa
- 30 kDa
- 31 kDa (OspA)
- 39 kDa (BmpA) – spesifite ↑↑
- 41 kDa (Flagellin)
- 45 kDa
- 58 kDa
- 66 kDa
- 93 kDa – geç dönem enfeksiyon



Borrelia burgdorferi IgG WB Yanlış Pozitiflik Nedenleri

- Geçirilmiş enfeksiyon
  - 8 kDa
  - 23-25 kDa (OspC) erken yanıt
- Çapraz reaksiyon
  - 28 kDa
  - 30 kDa
  - 31 kDa (OspA)
- Spesifitesi düşük bantlar
  - 39 kDa (BmpA) spesifite ↑↑
  - 41 kDa (Flagellin)
- Otoimmün hastalıklar
  - 45 kDa
  - 58 kDa
  - 66 kDa
- Laboratuvar hatası
  - 93 kDa geç dönem enfeksiyon



Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18(3): 484-509.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease Western Blot Interpretation Guidelines. Updated 2021. Accessed 2024.
Clin. Infect. Dis. 2021; 72(1): e1-e48.

Modified Two-Tier Testing (MTTT)

1. AŞAMA (DUYARLILIK↑)

- **Test Türü:** EIA
- Toplam IgG/IgM

VlsE1: Borrelia'nın yüzey lipoproteini olan VlsE'nin bir bölgesi.

pepC10: OspC proteininin bir peptid bölgesi.

C6 Peptidi: VlsE'nin değişmeyen bölgesi.

2. AŞAMA (ÖZGÜLLÜK↑)

Zeus Scientific:

- **Test Türü:** ELISA
- **Hedef Antijenler:** Borrelia burgdorferi'nin tam hücre antijenleri
- **Antikor Sınıfları:** IgM ve IgG

DiaSorin LIAISON:

- **Test Türü:** Kemilüminesans İmmünoassay (CLIA)
- **Hedef Antijenler:**
  - **VlsE:** Borrelia burgdorferi ve Borrelia garinii
  - **OspC:** Borrelia afzelii
  - **C6 Peptidi:** VlsE'nin değişmeyen bölgesi

CDC. Modified Two-Tier Testing (MTTT) for Lyme Disease. Accessed 2024.
Zeus Scientific and DiaSorin. Product Information Sheets. Accessed 2024.
Clin. Infect. Dis. 2018; 66(8): 1383-1385.
Clin. Infect. Dis. 2019; 68(12): 2135-2140.

C6-Peptit IgG1-Alt Sınıf Testi

- Endemik bölgelerde kullanımı avantajlı
- IgM yalancı pozitifliklerini dışlar
- Geçirilmiş – aktif enfeksiyon ayrımında iyi



Nöroborrelyoz (LBN) Tanı

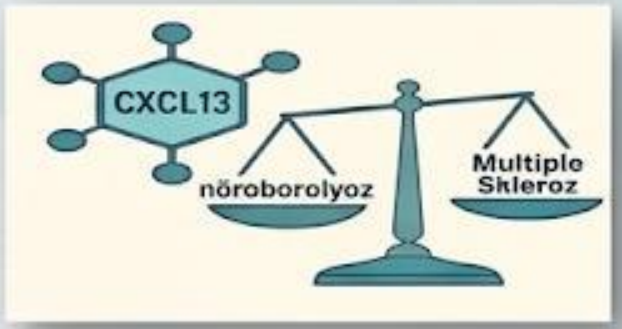
İntratekal antikor üretimi

$$\mathbf{AI} = \frac{(\text{BOS Borrelia IgG}/\text{Serum Borrelia IgG})}{(\text{BOS Albümin}/\text{Serum Albümin})}$$

Eur. J. Neurol. 2010; 17(1): 8–16.
Mol. Med. 2008; 14(3–4): 205–212.
FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2007; 49(1): 13–21.

CXCL-13 (C-X-C motif chemokine ligand-13)

- Humoral yanıtı
- Sensitivite %89–%97 ve spesifite %92–%98
- LNB – aktif enfeksiyon-tedavi yanıtı



- Yalancı pozitiflik: Nörosifiliz, kriptokokoz, traponomiyazis, viral menenjit, meningoensefalit, SSS lenfoması.
- Uluslararası düzeyde tam standardize edilmiş bir eşik (cut-off) değeri bulunmamaktadır

BOS Parametresi	Erken Dönem (<2 Hafta)	Akut Evre (>2–6 Hafta)	Tedavi Sonrası Seyir	Tedavi Takibinde Kullanımı
CXCL13 Kemokini	Çok Yüksek (İlk yükselen)	Yüksek	Hızla Düşer (1–3 hafta)	Uygun (Aktif enfeksiyon takibi)
Lenfositik Pleositoz	Yüksek	Yüksek	Kademeli Normale Döner	Uygun (Objektif gerileme takibi)
Antikor İndeksi (LSI / AI)	Düşük / Negatif kalabilir	Yüksek (>2.0)	Yıllarca Pozitif Kalır	UYGUN DEĞİL (Kalıcı hafıza)

BOSta D-Glutamin Belirgin Derecede Düşer

LNB Hastalarındaki Patofizyolojik Süreç

LNB Hastalarında

- Akut Nöroinflamasyon
- B Lenfosit Aktivasyonu
- Nöronal / Glial Stres

→

Glutamat-Glutamin Döngüsü ve Amino Asit Metabolizması Bozulur

→

D-Glutamin Seviylerinde Belirgin Azalma

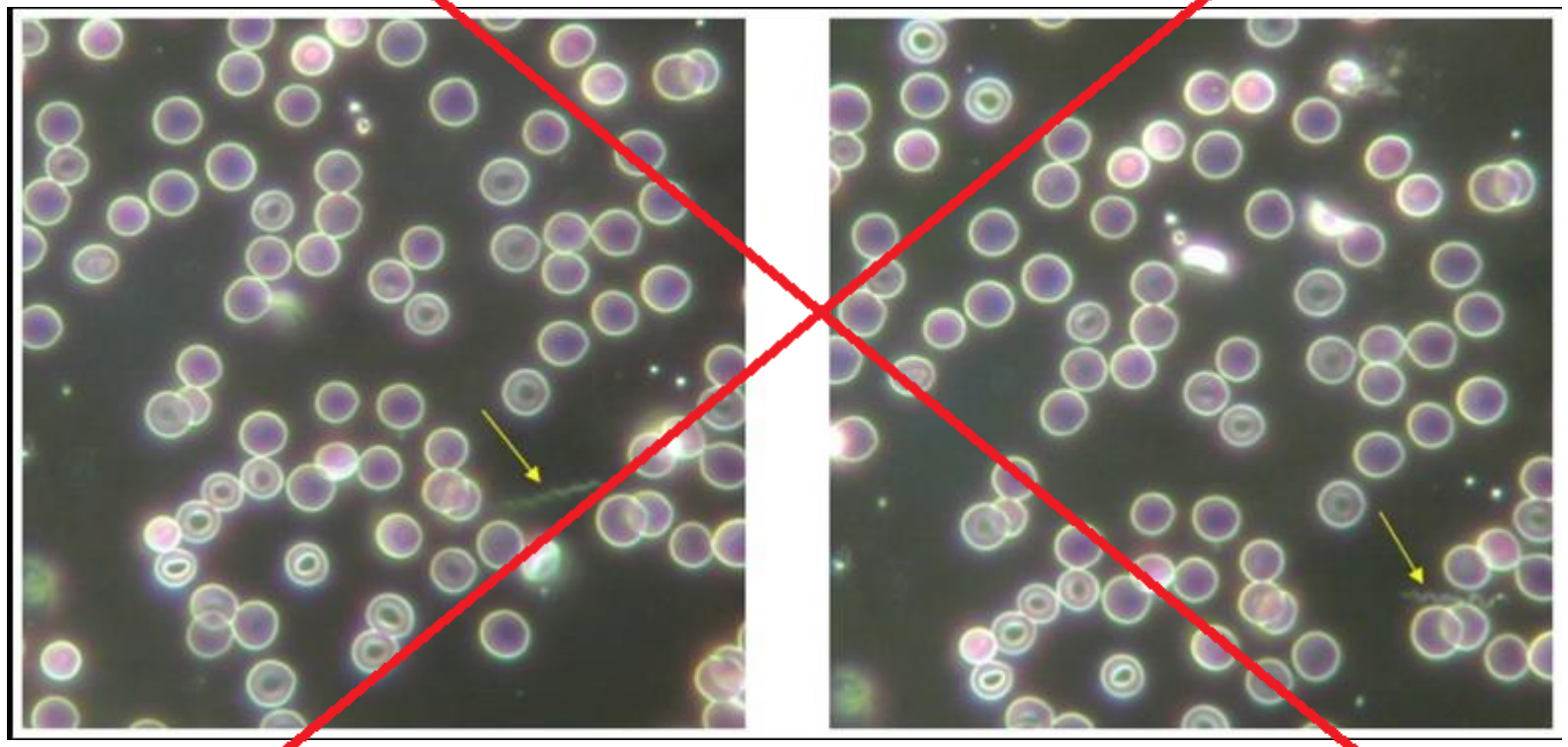
Kontrollere kıyasla belirgin derecede düşük

Kontrol Grubu > LNB Hastaları
(Glutamin Seviyesi)

- # Karanlık alan mikroskopisi

  %85 yalancı pozitif

  Lyme hastalığı tanısında kullanılması önerilmiyor.



See this image and copyright information in PMC

Figure 1 Presence of extraerythrocytic *Borrelia crocidurae* (arrow) in a blood smear from guinea pigs using dark-field microscopy. Magnification ×400.

Fotso AF, Drancourt M. Laboratory Diagnosis of Tick-Borne African Relapsing Fevers: Latest Developments. Front Public Health. 2015 Nov 11;3:254. doi: 10.3389/fpubh.2015.00254.

TEST ADI	Kullanım alanı	Dezavantajı
Lökosit Transformasyon Testi (LTT)	*B. burgdorferi* antijenlerine karşı lenfoproliferatif yanıtı ölçer	Spesifite ve sensitivite düşük; standardizasyon yok Yalancı pozitiflik yüksek
CD57	NK hücre aktivitesini gösterir; kronik Lyme'da azaldığı öne sürülür	Spesifik değil; diğer hastalıklarda da azalabilir
İnterferon-gamma ELISPOT	T hücre aktivasyonunu gösterir; C6-peptid ELISA ile kombine edilebilir	Tanı aracı değildir; sadece immün yanıtı
Outer Surface Protein (OSP)-A	Antibiyotik öncesi tanıda; keneye tutunma için bakteriyel yüzey proteini	Rutin kullanımda değil; antibiyotik sonrası duyarlılığı düşer
CCL-19	PTLDS ve aktif inflamasyon durumlarını ayırt etmede biyobelirteç	Spesifik değil; diğer inflamatuvar durumlarda da artabilir

Raffetin et al., Clin Microbiol Infect. 2020; 26:51.e59

TEDAVİ

Antibiyotik	Yetişkin Dozu	Pediatrik Doz
Doksisiklin	100 mg (Günde 2 kez)	4.4 mg/kg (Günde 2 kez)
Amoksisilin	500 mg (Günde 3 kez)	50 mg/kg/gün (3 doza bölünmüş)
Sefuroksim Aksetil	500 mg (Günde 2 kez)	30 mg/kg/gün (2 doza bölünmüş)
Seftriakson	2 gram/gün (tek doz İV)	50–75 mg/kg/gün (maksimum 2 g/gün)

Klinik Form	Tedavi Süresi
Erken Lokalize Lyme (Eritema Migrans)	10 – 14 Gün
Erken Nöroborelyoz (Fasiyal Paralizi, Menenjit, Radikülopati)	14 – 21 Gün
Lyme Karditi (Hafif / Tıkalı Olmayan)	14 – 21 Gün
Geç / Dissemine Nöroborelyoz	14 – 28 Gün

LYME ARTRİTİ TEDAVİSİ

Basamaklı ve multidisipliner tedavi yaklaşımı



1. İlk Basamak Tedavi (28 Günlük Oral)

- **Birincil yaklaşım:** 28 günlük oral antibiyotik.
- **Yetişkinler:** Doksisiklin (2x100 mg), Amoksisilin (3x500 mg) veya Sefuroksim Aksetil (2x500 mg).
- **Çocuklar:** Yaşa ve kiloya göre ayarlanmış dozlar.
- Vakaların ~%90'ında 1-3 ay içinde tam iyileşme sağlanır.

2. İkinci Basamak Yaklaşım

- **Kısmi Yanıt:** Hafif sebat eden şişliklerde gözlem/takip veya isteğe bağlı 2. kür oral tedavi.
- **Yetersiz/Yanıtsız Durum:** Belirgin eklem efüzyonunda İntavenöz (İV) Seftriakson (14-28 gün).

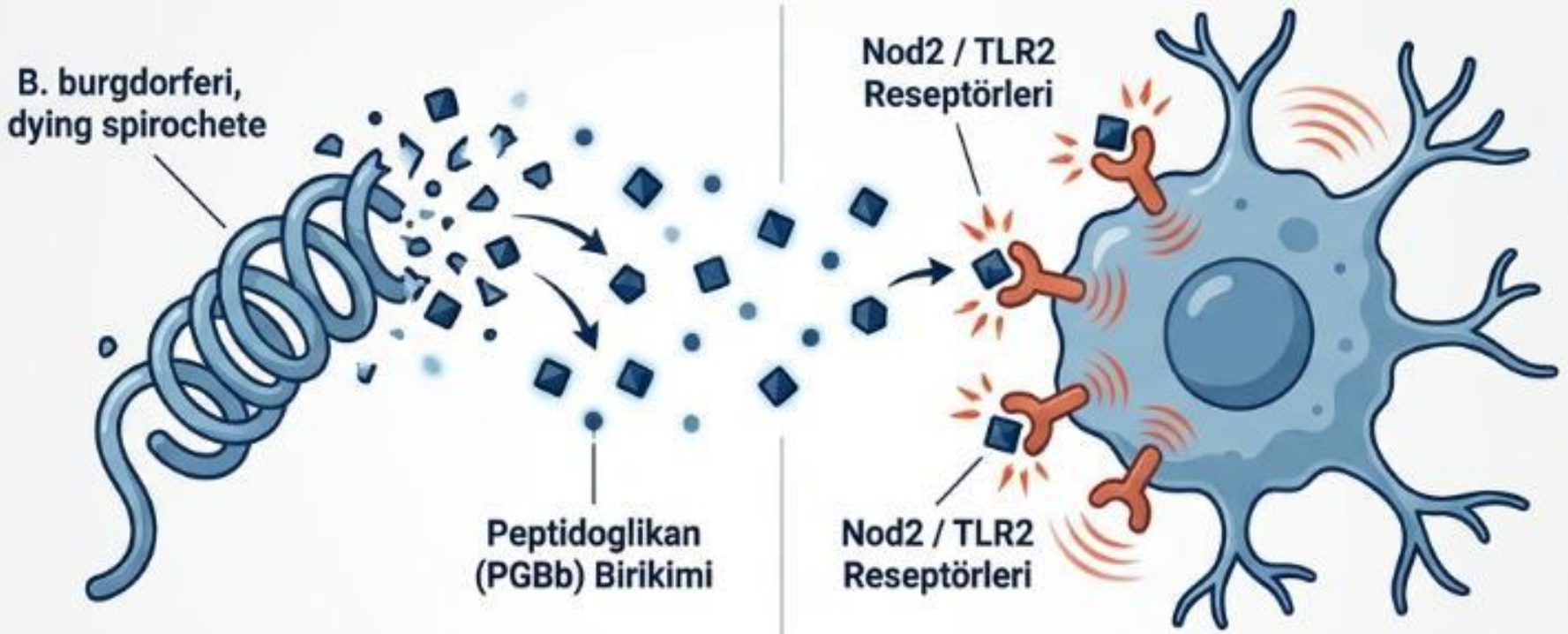
3. Antibiyotik Sonrası Dirençli Artrit (Refrakter)

- Ardışık oral ve İV tedavilere rağmen devam eden inflamasyon (canlı bakteri yoktur, immün yanıt kaynaklıdır).
- **Romatolojik yönetim önerilir:** NSAİİ'ler, intraartiküler kortikosteroidler.
- **Yanıt alınamazsa:** DMARD'lar (Metotreksat, vb.) veya Biyolojik Ajanlar.
- **Dirençli vakalarda:** Artroskopik Sinovektomi.

4. Destekleyici Tedaviler

- Ağrı ve efüzyona bağlı gelişebilen kas atrofisini (özellikle kuadriseps) önlemek için fizik tedavi ve rehabilitasyon.

İmmün Kaçış ve Kronikleşme (PTLDS Patofizyolojisi)



B. burgdorferi, peptidoglikan geri dönüşüm enzimlerinden (AmpG ve NagZ) yoksundur. Ölen bakterilerden salınan immunojenik PGBb parçacıkları dokularda aylarca kalır.

Sürekli Nöroinflamasyon: Bu PGBb kalıntıları, Nod2 ve TLR2 reseptörlerini sürekli uyararak, canlı bakteri olmaksızın kronik sitokin salınımı ve nöroinflamasyonu tetikler.

Sonuç: Tedavi Sonrası Lyme Hastalığı Sendromu (PTLDS), canlı bir enfeksiyondan ziyade, temizlenemeyen bakteri enkazının yarattığı otoreaktif bağışıklık yanıtı ve santral sensitizasyon sonucudur.

Gemini Notebook

KENE TUTUNMASI SONRASI PROFİLAKSİ

PROFİLAKSİ NE ZAMAN VERİLMELİ?

Doğrulanmış Vektör Türü: Ixodes cinsi (örneğin I. ricinus) nimf veya yetişkin kene.

Endemik Bölge: Borrelia enfeksiyon oranının en az %20 olduğu coğrafya.

Tutunma Süresi: Kenenin en az 36 saat boyunca yapışık kalmış olması.

Zamanlama: Kene çıkarıldıktan sonra **ilk 72 saat** içinde başvuru.

Kontrendikasyon Olmaması: Doksisiklin kullanımına engel bir durum olmaması.

***Kriterleri karşılamayanlarda profilaksi önerilmez, 30 gün boyunca klinik izlem (Eritema Migrans ve sistemik bulgular) yapılır. (Gözlem ve İzlem)**

HANGİ ANTİBİYOTİK, NASIL VERİLMELİ?

Tek Doz Doksisiklin (Birincil Rejim)

Yetişkin Dozu: Oral 200 mg tek doz.

Çocuk Dozu: Oral 4,4 mg/kg tek doz (maks. 200 mg).

Doksisiklin kullanılamayan durumlarda (örn. hamilelik, ağır alerji) alternatif **rutin antibiyotik önerilmez,** yakın klinik izlem esastır.

Tek doz doksisiklin %87 civarında **koruyuculuk** sağlar. Diğer uzun süreli rejimlerin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

KORUYUCULUK VE ETKİNLİK

Lyme Borreliozu (*Borrelia burgdorferi*)
-> Tek doz doksisiklinin etkinliği bu etkene karşı doğrudan kanıtlanmıştır.

Diğer Bakteriler (Anaplazmoz, Ehrlichioz): Tedavide etkili olsa da, tek doz profilaksinin bu enfeksiyonları önlediğine dair yeterli klinik kanıt yoktur.

Etkisiz Olduğu Etkenler: Babesiyoz ve viral enfeksiyonlar (KKKA, TBEV, Powassan).

TÜRKİYE'DE KENE TUTUNMASINA YAKLAŞIM VE YÖNETİMİ

1. DOĞRU MEKANİK ÇIKARMA



❌ **Asla Yapmayın:**
Alkol, kolonya, aseton, gaz yağı dökmeyin, kene üzerine ateş/sigara tutmayın. (Bu maddeler kenenin kusmasına ve patojen bulaş riskinin artmasına yol açar.)



✅ **Nasıl Çıkarılır?**
İnce uçlu bir penset veya kene kartıyla deriye en yakın noktadan (ağız parçalarından) kavrayın. Sağa sola bükmeden, döndürmeden, dik ve sabit bir kuvvetle çekerek çıkarın.

Parça kalırsa steril olarak temizleyin; zorlamayın. Çıkanlan alanı su, sabun ve antiseptikle (alkol/povidon iyot) dezenfekte edin.

2. PROFİLAKSİ VE İLAÇ KULLANIMI

KKKA için:
Rutin antiviral profilaksi (örn. ribavirin) asemptomatik temaslılarda önerilmez.

Lyme için:
Endemik bölgelerde kene >36 saat tutunmuş ve *Ixodes* türü olduğu doğrulanmışsa, ilk 72 saat içinde tek doz Doksisiklin (200 mg) profilaksisi değerlendirilebilir. Asemptomatik kısa süreli temaslarda rutin profilaksi verilmez.

Tetanoz:
Hastanın aşılanma durumu sorgulanır; gerekiyorsa tetanoz profilaksisi uygulanır.

3. KLİNİK TAKİP VE HASTA EĞİTİMİ

14 Günlük Takip:
Hastaya kene çıkarıldıktan sonra 14 gün boyunca her gün ateşini ölçmesi tembihlenir.

Vücut Kontrolü:
Saç dipleri, kulak arkası, koltuk altı, kasık ve diz arkası gibi bölgelerde lezyon (siyah kabuk veya genişleyen kızarıklık) gelişimi kontrol edilir.

Belirti ve Başvuru:
Ateş, halsizlik, döküntü, bulantı-kusma, ishal, diş eti kanaması veya ciltte morarma halinde vakit en yakın sağlık kuruluşuna başvurması yönünde sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılır.

TAKİP SÜRECİNDE SEMPTOM GELİŞEN HASTAYA YAKLAŞIM

(Takip süresi içinde ateş, halsizlik, döküntü veya kanama bulgusu gelişen hastalar)

1. LABORATUVAR PANELİ (Derhal Tarama)

- **Tam Kan Sayımı** (Trombosit ve lökosit düzeyi)
- **Periferik Yayma**
- **Karaciğer & Kas Enzimleri:** AST, ALT, LDH, CK
- **Koagülasyon Parametreleri:** PT, aPTT, fibrinojen

2. AYIRICI TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

⚠ KKKA ŞÜPHESİ ⚠

Sitopeni + Yüksek Transaminaz / LDH / CK

- **Aksiyon:** Hastayı derhal izole et.
- **Tetkik:** Kanda KKKA PCR ve IgM için Halk Sağlığı referans laboratuvarına numune gönder.
- **Tedavi:** Trombosit ve kanama takibi ile destek tedavisi başlat.

RİKETSİYAL ENFEKSİYON

Ateş + Tache Noire veya Avuç İçi Dahil Döküntü

- **Aksiyon:** Seroloji (IFA) erken evrede negatif olabileceğinden sonuç beklenmez!
- **Tedavi:** Derhal ampirik Doksisiklin başla (Erişkinde 2x100 mg oral/IV).

LYME HASTALIĞI

Genişleyen Halka Döküntü (Eritema Migrans)

- **Aksiyon:** Serolojik test sonuçlarını bekleme!
- **Tedavi:** Doğrudan Lyme tedavisi başla (Doksisiklin 2x100 mg, amoksisilin veya sefuroksim aksetil - 14–21 gün).

KLİNİK ÖZET VE KAPANIŞ

Eve Götürülecek Mesajlar

EKMUD Sempozyumu

Eritema Migrans Klinik Tanıdır

Karakteristik döküntüde seroloji beklenmez; tanı klinik olarak konur ve doğrudan tedavi başlanır.

Tanıda Standart: Modifiye 2 Aşamalı Test (MTTT)

Serolojik tanıda MTTT uygulanmalı; karanlık alan, LTT ve CD57 gibi kanıtsız yöntemler reddedilmelidir.

Hiçbir Antikor Tedavi Takibinde Kullanılmaz

Serum veya BOS antikorları yıllarca pozitif kalır; serolojik persistanlık aktif enfeksiyon göstergesi değildir.

Tek Kene, Çoklu Patojen (Ko-enfeksiyon Riski)

Bir etken (Lyme, KKKA, Riketsiya vb.) kanıtlansa bile, eşlik edebilecek diğer patojenler akılda tutulmalıdır.

