



# LYME HASTALIĐI

PROF. DR. FATMA SIRMATEL

# BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ



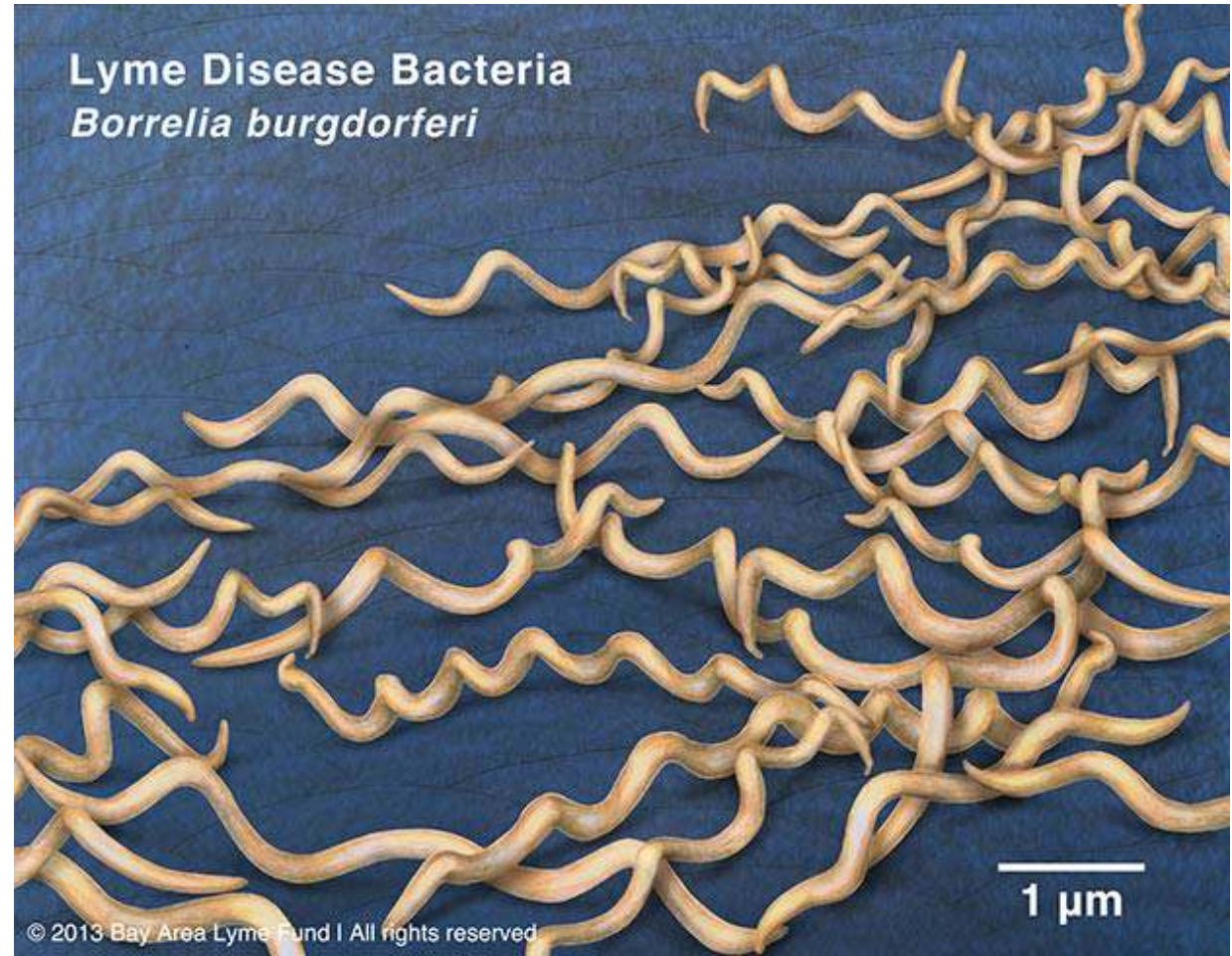
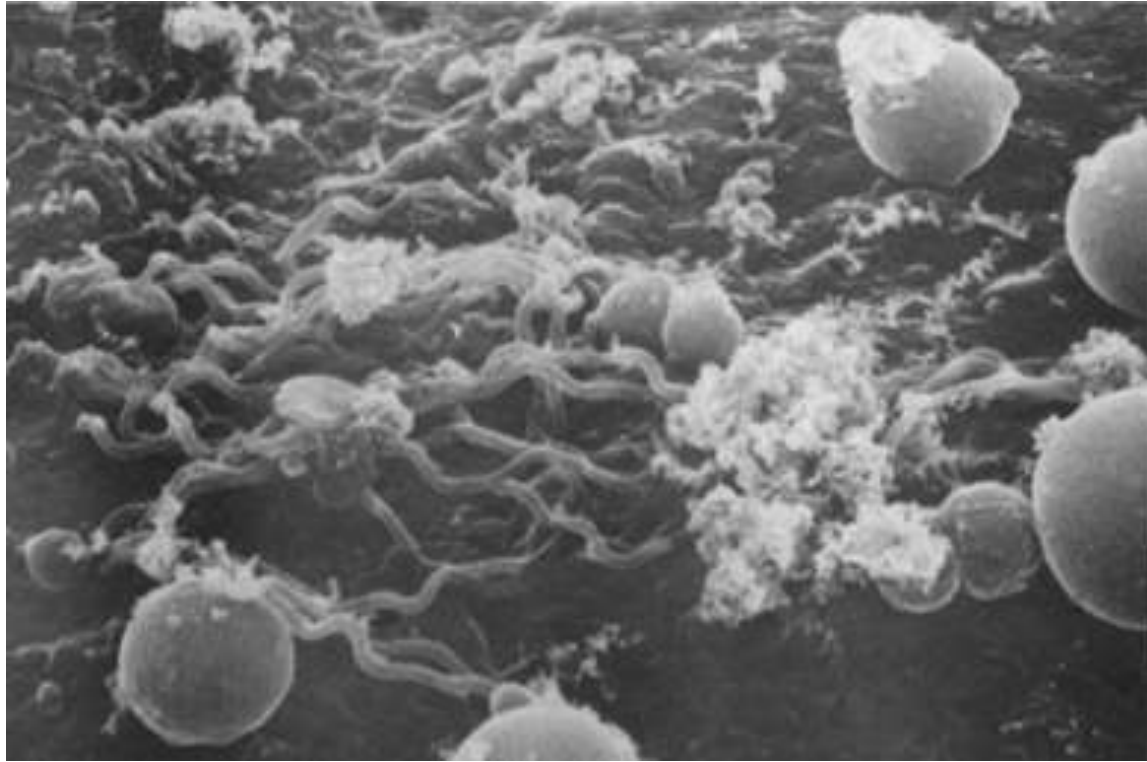
# SUNUM PLANI

- Bulaş
- Etken patojen
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Klinik
- Tanı
- Tedavi
- Korunma

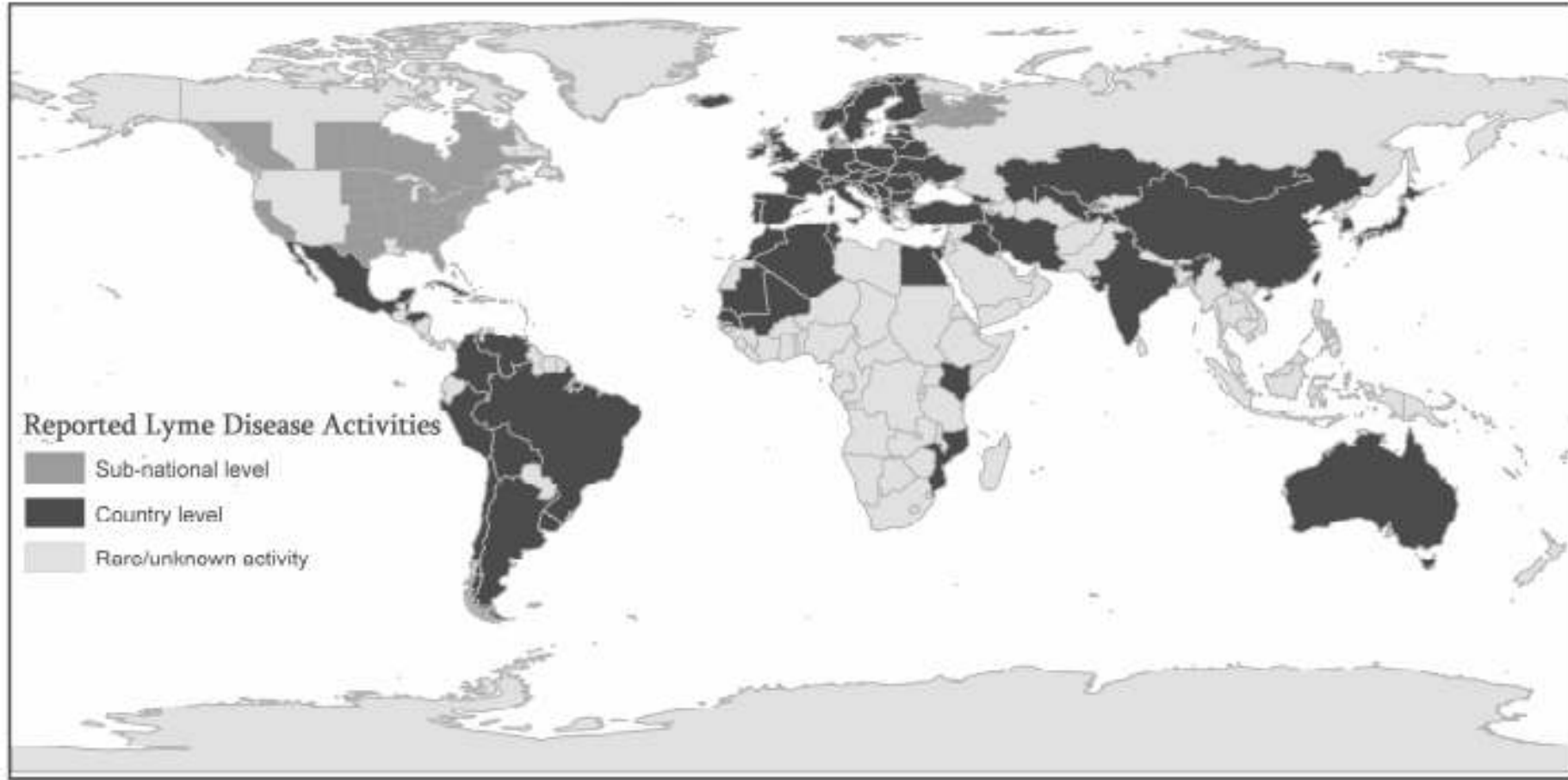
# TARİHÇESİ

- 1883 DE Buchwald atrofik cilt lezyonlarını kene ile teması olanlarda izlemiş
- 1909 da Afzelius eritematöz döküntüleri
- 1930 da Garini ve Bujadoux kene ile temasdan sonra döküntü, ağrı, paralizi ve BOS da pleositoz görmüşlerdir
- 1975 de Lyme kasabasında çocuklarda juvenil romatoid artrit salgını- A.steere
- 1982 de Willy Burgdorfer tarafından tanımlanmıştır

Eldin C. Med Mal Infect 2019;49;121

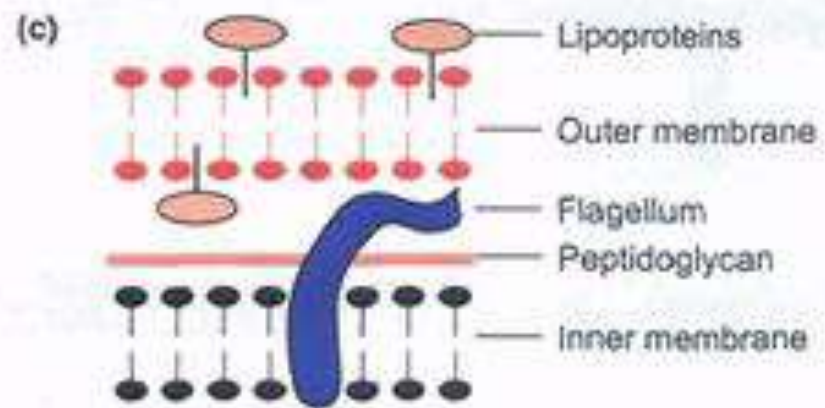
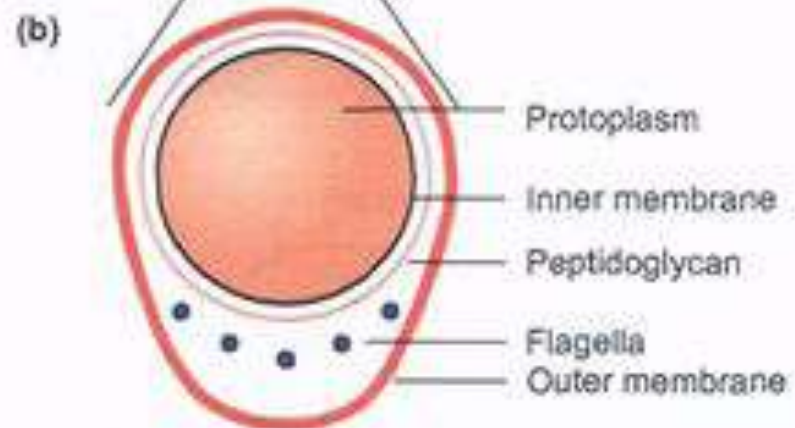


## DÜNYADA HER YERDE GÖRÜLEN BİR HASTALIK



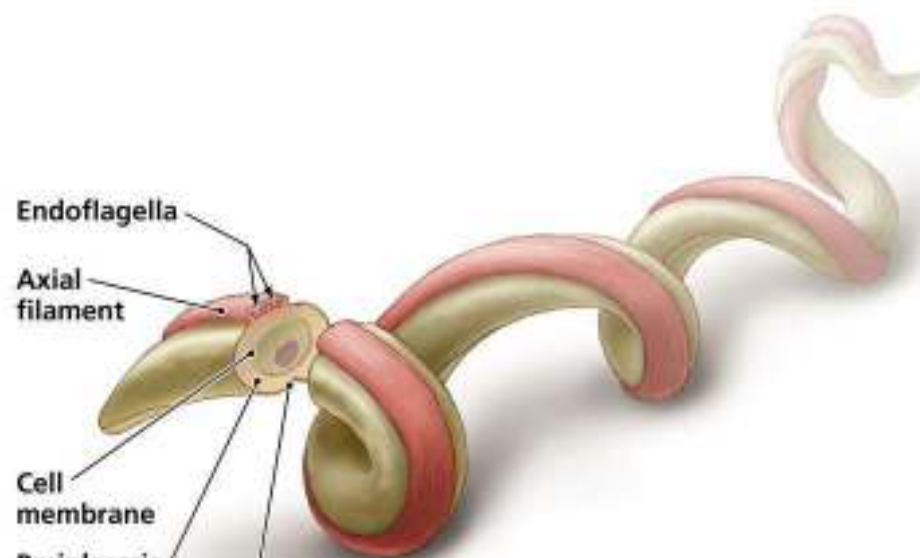
**Figure 1.** Geographic Extension of Lyme Disease (LD) activities. Figure 1 shows that Lyme Disease (LD) has extended to many countries around the world beyond the endemic foci. Reported LD

(a) 20–30  $\mu\text{m}$   
0.2–0.3  $\mu\text{m}$

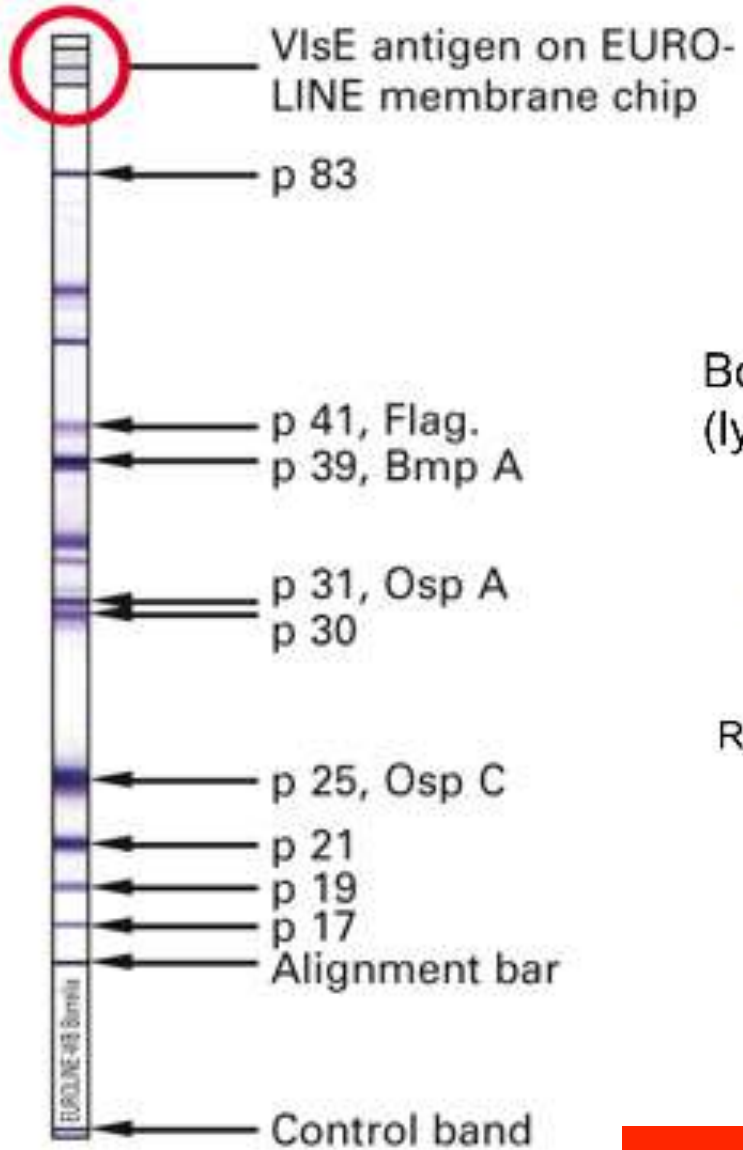


TRENDS in Molecular Medicine

Endoflagella  
Axial filament  
Cell membrane  
Periplasmic space  
Outer membrane



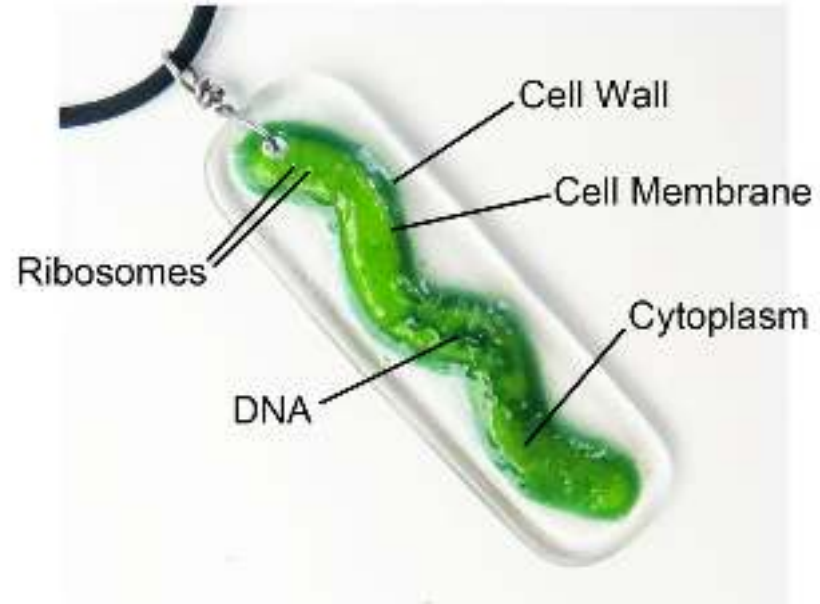
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



Outer membran protein: Osp  
 Değişen linear membran Vis  
 Flagellar protein:F  
 Sirküler PLAZMİDLER:patogenezden sorumlu  
 LİNEAR plazmidler: üremede rol alıyor

Borrelia burgdorferi  
 (lyme disease)

5



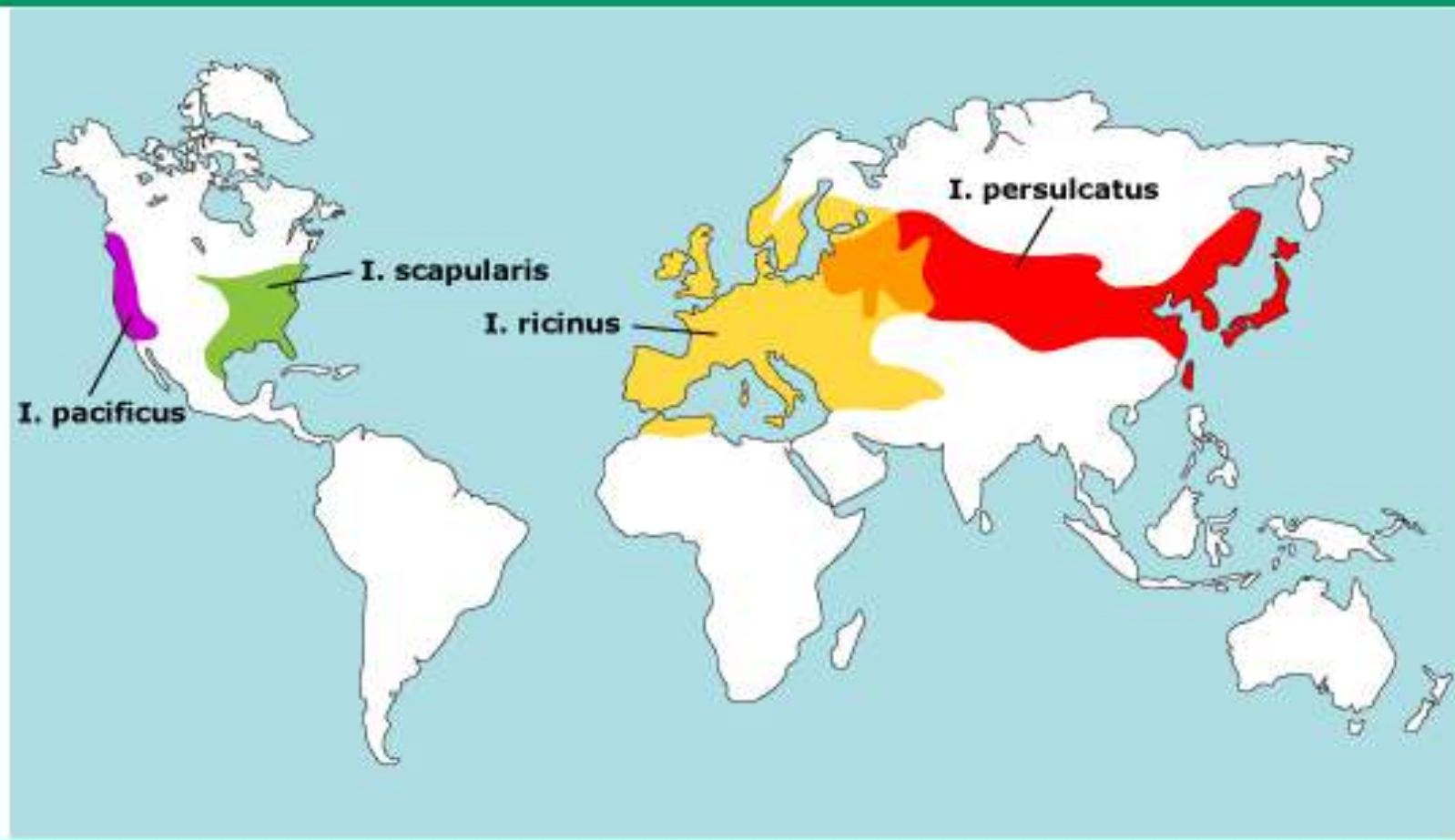
HER SUŞUN PLAZMİD VE LİNEAR YAPISI FARKLI



# BORRELIA

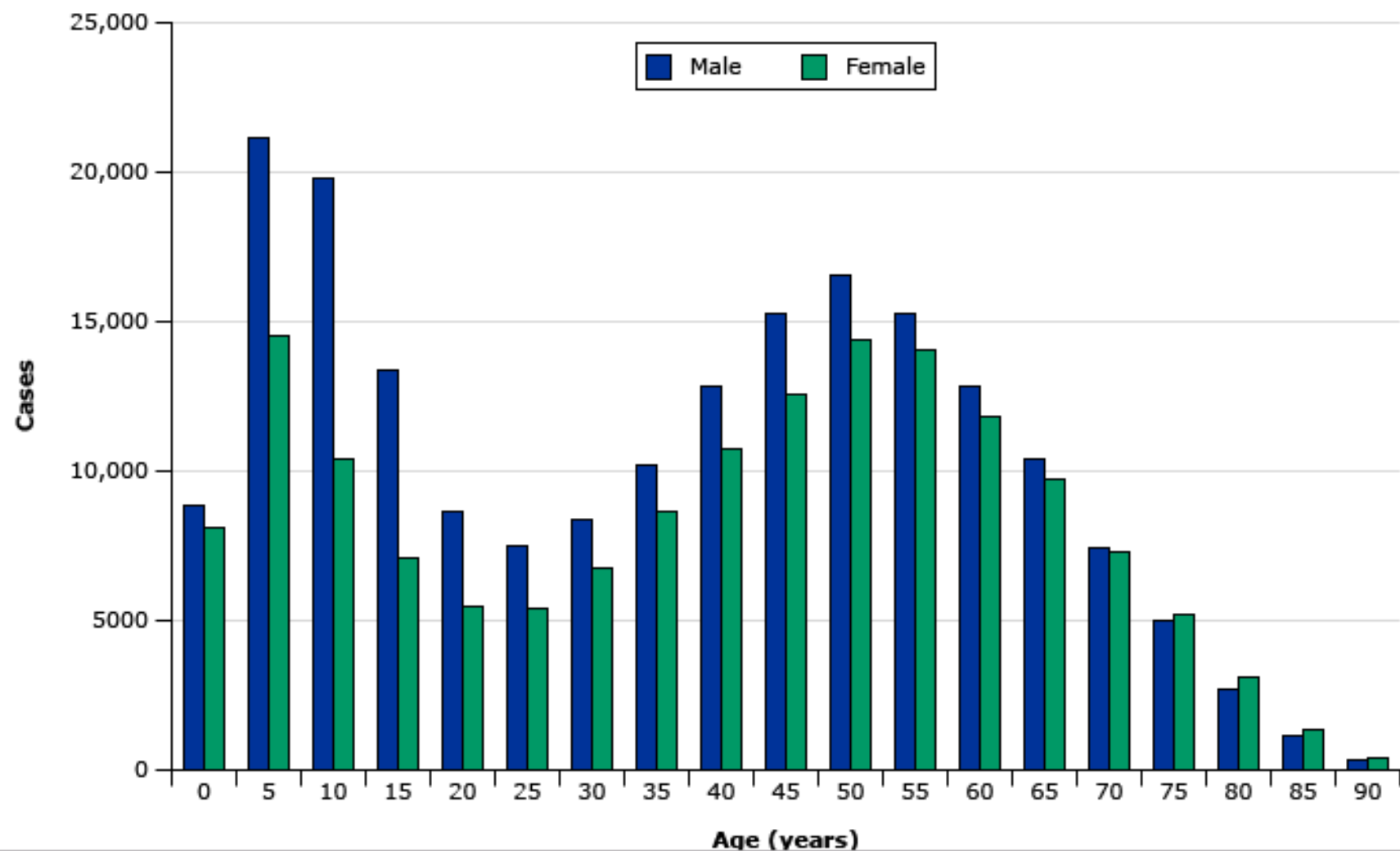
- Gram negatif
- 20-30 mikron boyunda , 0.2-0.3 mikron eninde
- 18 türü vardır
- 6 tanesi insanda patojendir.
- Keneler hayvanlardan bakteriyi alarak rezervuar ve insanlara nakletmede rol alan vektörlerdir.
- Özel besiyerinde uzun sürede ürer-BARBOUR SYOENNER KELLY besiyeri

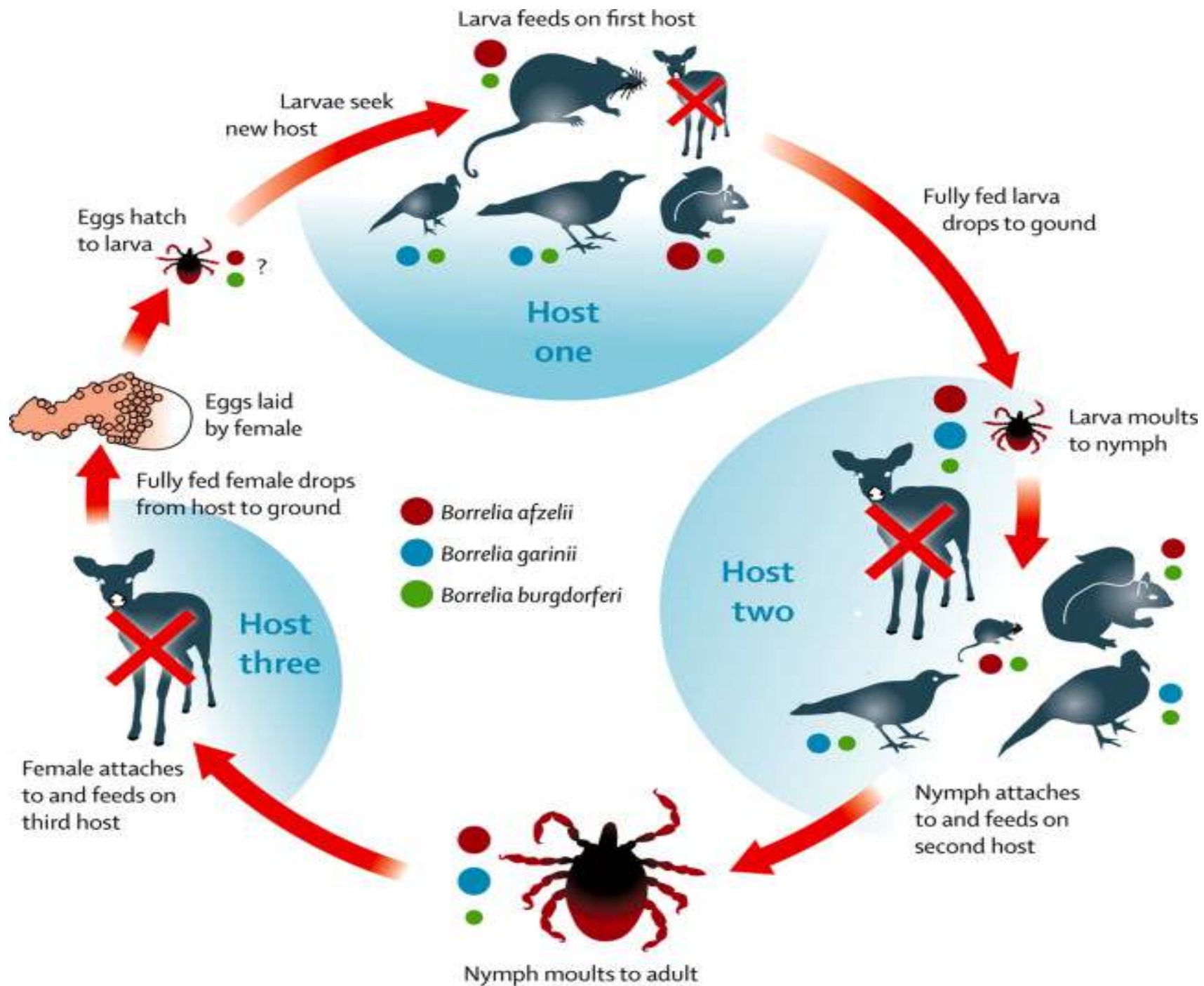
## Lyme disease vector map

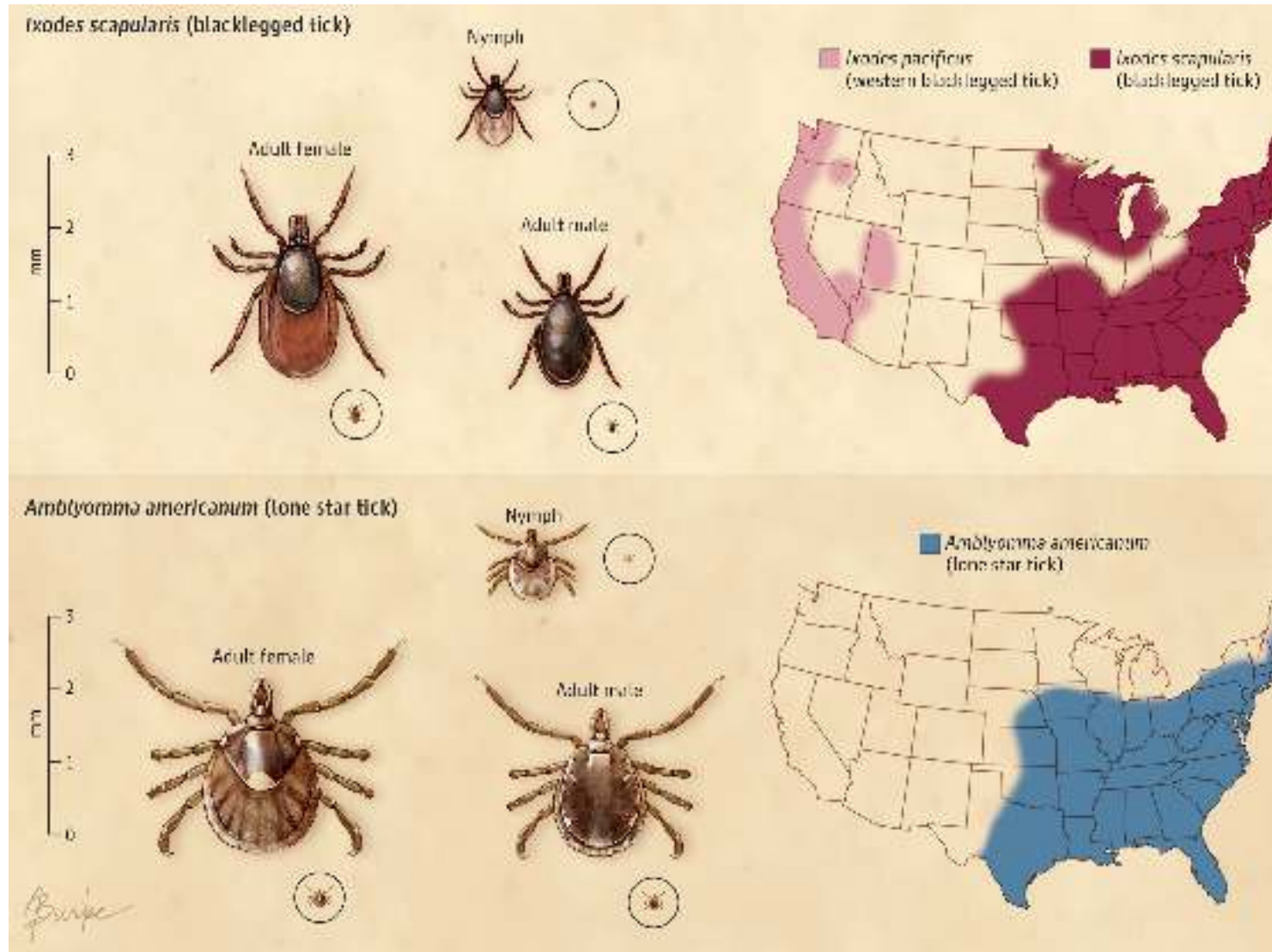


The geographical distribution of the Ixodes tick vectors of the spirochetes that cause Lyme disease.

## Confirmed Lyme disease cases by age and sex - United States, 2001 to 2016







IXODES TÜRÜ KENELER: I. pasificus, I. ricinus, I. persulcatus

# LYME BORRELIYOZU ETKENLERİ

- LH etkeni en fazla *Borrelia burgdorferi* sensu lato tür kompleksi:
    - *B. burgdorferi*
    - *Borrelia afzelii*
    - *Borrelia garinii*
    - *Borrelia spielmanii*
    - *Borrelia bavariensis*
  - TÜRLER BÖLGELERE GÖRE DEĞİŞİYOR
    - *B. Burgdorferi sensu lato* ESAS North America
    - DİĞERLERİ Europe, *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. afzelii* ve *B. garinii* daha sık)
    - *B. garinii* Asia
    - Yeni izole edilen *Borrelia mayonii*
    - -*B.turki*
    - -*B.bavariensis*
- ([Lancet Infect Dis 2016 May;16\(5\):556](#),  
[Lancet Infect Dis 2016 May;16\(5\):511](#))

# ABD de HER YIL ORAN ARTIYOR

- 2005-2015 ARASI 19.931 İKEN, 2009 DA 30.000 OLGU
- Olgular haziran temmuz ağustosta görülüyor
- 100.000 de 7-9.8 kişi
- [CDC Lyme Disease Data 2017 Nov 13](#)

Seroprevalans:

Meksika %1.1

ABD %6.4

Almanya %9

Dessau RB. Clin Mic Infect 2018

Ozdenerol E. Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 15182-15203

# AVRUPADA:

- BÖLGEDEN BÖLGEYE DEĞİŞİYOR
  - Nisan eylül aylarında görülüyor
  - 1992-2000 yıllarında 100.000 de 0.6-300 arası
    - En fazla: avusturya, çek, almanya, slovenya, kuzey baltık ülkeleri
  - Danimarkada EM olguların %43 de seropozitiflik var.
- [WHO Regional Office for Europe Lyme Borreliosis Review 2006 PDF](#)



# ÜLKEMİZDE LH

- Ormanlık ve kene ile temas bölgelerinde
  - OLGULAR
  - SEROPREVALANS %0-26 ARASI DEĞİŞEBİLİYOR
  - Kradeniz, Trakya,
- 
- Sirmatel F, MJIMA
  - Bulut V MJIMA
  - Mutlu G. Mik Cem 1995
  - Köksal İ. ANKEM 1990
  - Serindag H. Turk J Neurol 2018
  - Öncel S. KOU Sag Bil Derg 2018,

# PATOGENEZ:

- *Borrelia* TÜRLERİ KENENİN barsağında bulunur.
- Kan emme sırasında kenenin tükrüğüne karşı bakteri outer surface protein C salgılar
- (OspC), bakterinin fagosite olmasını önler.
- Keneden bakterinin insana geçmesi 36-72 saat
- Bakteri hematojen yayılım ile yayılır.
- *Borrelia burgdorferi* OspC genotipleri ve alınan bakteri miktarı patogeneze yön verir (tiplere göre patogeneze mekanizması I, A, H, ve B vardır.)
- Dessau RB. Clin Mic Infect 2018
- Lohr B. Crit Rev Clin Labor Scien 2018
- [Marques A. J Infect Dis 2008](#)

# OLGU TANIMLAMASI

- CDC TANIMLAMASI
- ZAMANA GÖRE
- KLİNİK DURUMA GÖRE
- TESTLERE GÖRE

- Dessau RB. Clinical Microbiology and Infection 2018:118
- Ozdenerol E. Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 15182-15203

	ERKEN LOKALİZE	YAYGIN DÖNEM	PERSİSTAN DÖNEM
<b>CİLT</b>	<b>ERİTEMA MİGRANS</b>	Sekonder anuler lezyon Diffüz eritem, lenfositoma ürtiker	ACA, atrofi,skleroderma benzeri
KAS İSKELET		<b>Gezici ağrı, kas-tendon-bursa- kemik-myosit-osteomyelit- pannikulit</b>	<b>Uzamış artrit epizotları, eklemlerde subluksasyon</b>
NÖROLOJİK		<b>Menenjit, fasiyal paralizi, radikulonörit, myelit,serebral ataksi</b>	<b>Kronik ensefalomyelit,spastik paraparezi,kronik aksonik poliradikulopati</b>
KARDİYO VASKÜLER		<b>AV nodal blok, myoperikardit, perikardit</b>	
OKULER		<b>Konjunktivit, panoftalmit, retinal hemoraji</b>	<b>keratit</b>
SOLUNUM SİSTEMİ		Kuru tekrarlayan öksürük, lenfadenopati	

# KLİNİK TİPLERİ

- **1. ERKEN LYME BORRELIYOZ-lokalize:**

**Eritema migrans:tek veya multiple olabilir**

**Erken nörolojik tutulum;kraniyal sinirlerde paralizi-BELLS PARALİZİSİ-, menenjit, akut radikulopati, mononöropati**

**LYME karditi: atrioventrikuler blok ve myoperikardit**

**Borrelia lenfositoma;nadir,soliter kırmızı cilt lezyonu**

- **2. GEÇ LYME BORRELIYOZ: erken yaygın, geç yaygın**

**Lyme artriti; mono veya poli artrit. Çoğunluk diz, büyük eklem ve temporomandibuler tutulum**

**NÖROLOJİK bulgular; ensefalomyelit, ensefalopati, periferal nöropati.**

**AKRODERMATİTİS KRONİKA ATROFİKANS(B.afzelii de sık görülür).**

## POST LYME SENDROMU

**Kesin tanımlanamıyor**

**LH tedavi edilse bile bir çok klinik tablolar gösterebiliyor**





# HASTALARIN SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

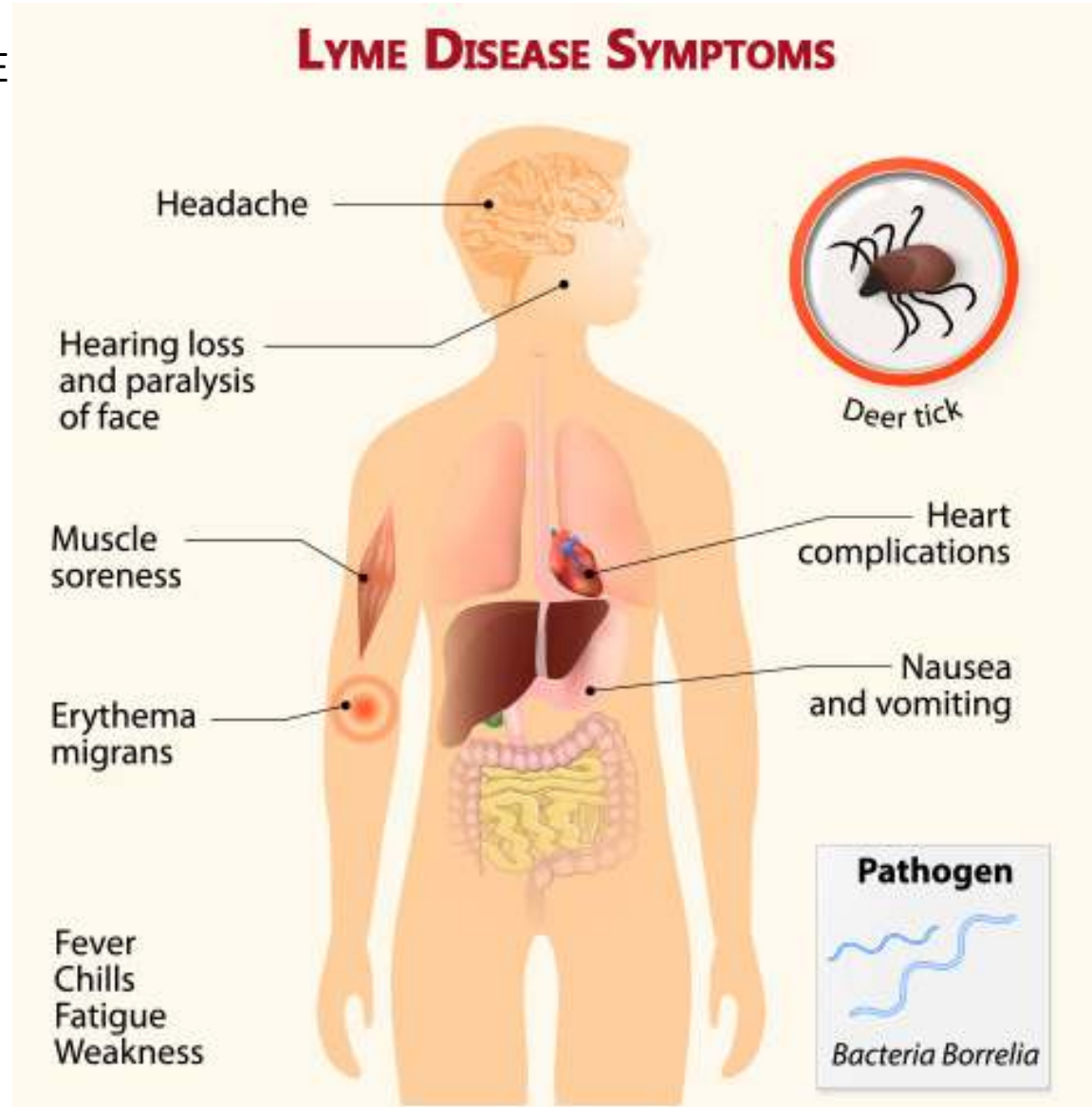
- Erken LH: eritema migrans(kene temasından 2-39 gün)
- Geç LH görülebilen (kene temasından > 6 ay):EKLEM-SİNİR-CİLT
  - arthritis
    - Kene ile maruz kaldıktan sonra
    - Tedavi edilmeyen hastaların %60
    - Mono veya poli artikuler
    - Ağrı şişlik aralıklı bazen persistan
    - Diz, temporomandibuler

## **KRONİK NÖROBORRELIYOZ**

- **Ensefalomyelit, periferal nöropati veya ensefalopati**
- acrodermatitis chronica atrophicans
  - Ekstremiteleri tutan fibrosis
  - Avrupada primer görülebilir (*B. Afzelii*)
  - [Cutis 2010 May;85\(5\):247](#)



ERKEN LYME



# GEÇ LYME HASTALIĐI

- Kene ile temasdan 6 AYDAN DAHA FAZLA SÜRE
- EKLEM
- NÖRONAL VE SENSÖRİYAL TUTULUM
- CİLT



## Lyme Arthritis of the Pediatric Ankle

Amiethab Aiyer, MD; Jessica Walrath, MD; William Hennrikus, MD

•Orthopedics. 2014;37(10):e952-e955

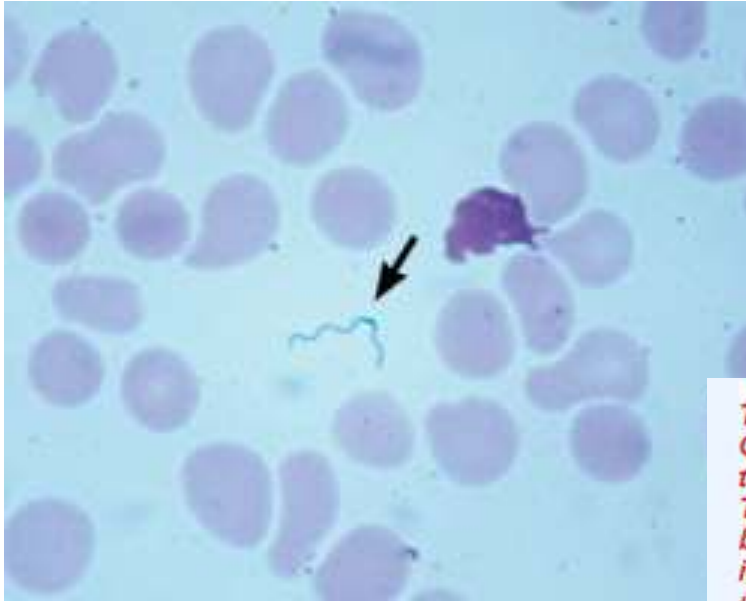
•<https://doi.org/10.3928/01477447-20140924-94>



# SİNİR DOKUSUNDA

- SSS
- NÖROLOJİK
- PSİKOLOJİK
- KALBİN İLETİM SİSTEMİ
- Açıklanamayan nöro senso nöronal tutulumlar

# Borrelia kanda ve beyinde



*The likes of  
OspA is on  
these blebs.  
They go to the  
brain, inflame  
it, get eaten  
up by immune  
cells - which  
renders them  
incompetent,  
they go to the  
kidneys  
(LUAT), etc.  
You will find  
this to be so,  
in an NIH-  
owned patent.*

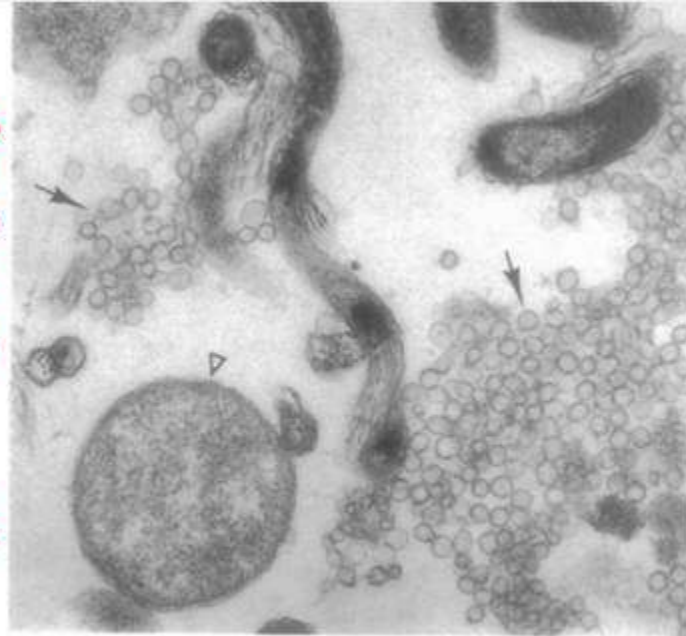
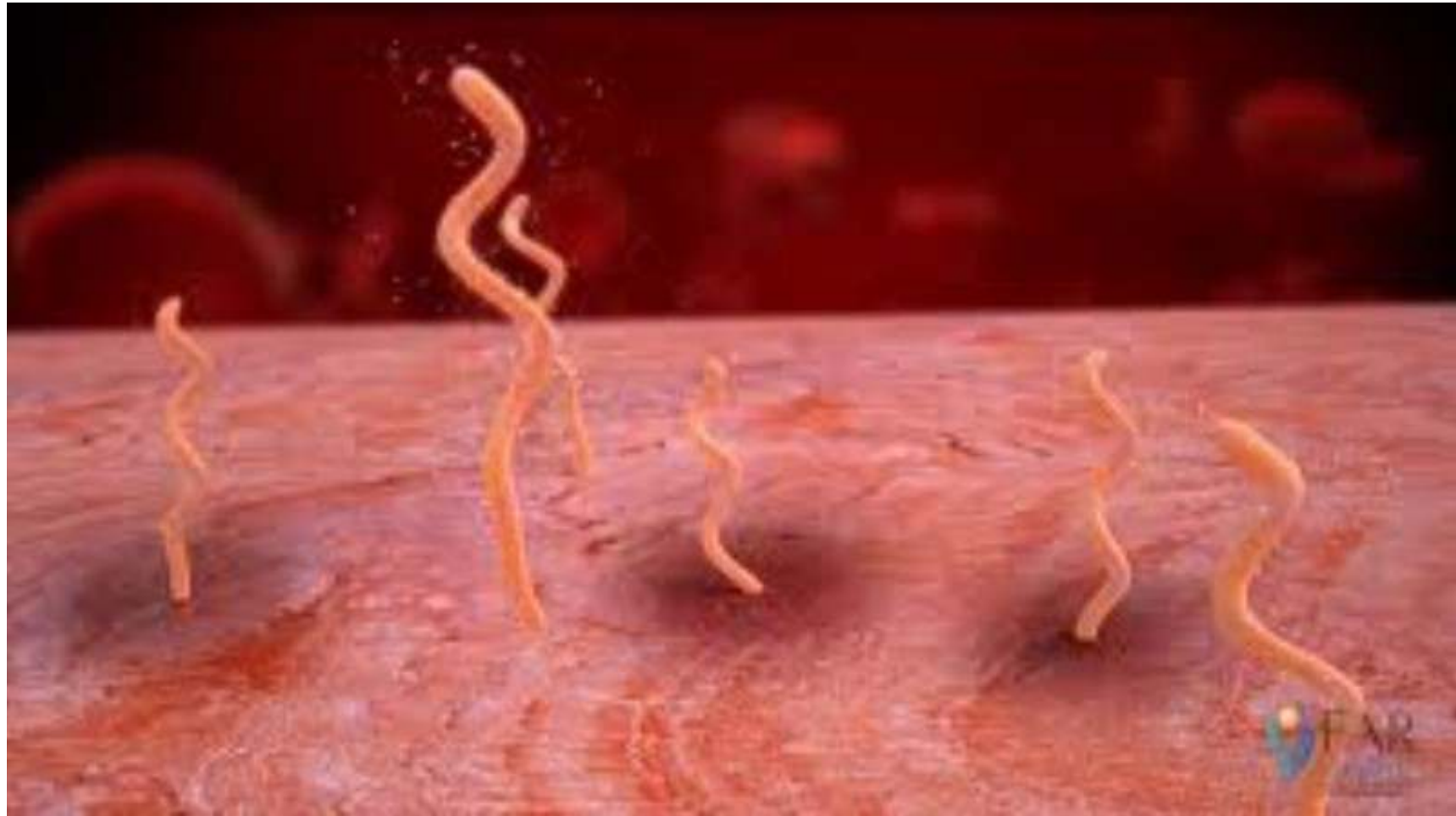


FIG. 2. Electron photomicrograph of a thin section of *B. burgdorferi* cells exposed to 3.1 nmol of benzylpenicillin per ml for 10 h. Large ovoid and spherical structures are illustrated; an open triangle points to one example. Arrows indicate small membranous blebs. Bar = 1  $\mu$ m.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=7103461>




# Lyme neuroborreliozunda görüntüleme.

<https://doi.org/10.1007/s13244-018-0646-x>

PICTORIAL REVIEW



## Imaging in Lyme neuroborreliosis

Elisabeth S. Lindland<sup>1,2,3</sup>  · Anne Marit Solheim<sup>4,5</sup> · Silje Andreassen<sup>3,6</sup> · Else Quist-Paulsen<sup>3,7</sup> · Randi Eikeland<sup>4,8</sup> · Unn Ljøstad<sup>4,5</sup> · Åse Mygland<sup>4,5</sup> · Ahmed Elsaï<sup>9</sup> · Gro O. Nygaard<sup>9</sup> · Åslaug R. Lorentzen<sup>4,8</sup> · Hanne F. Harbo<sup>3,9</sup> · Mona K. Beyer<sup>1,10</sup>

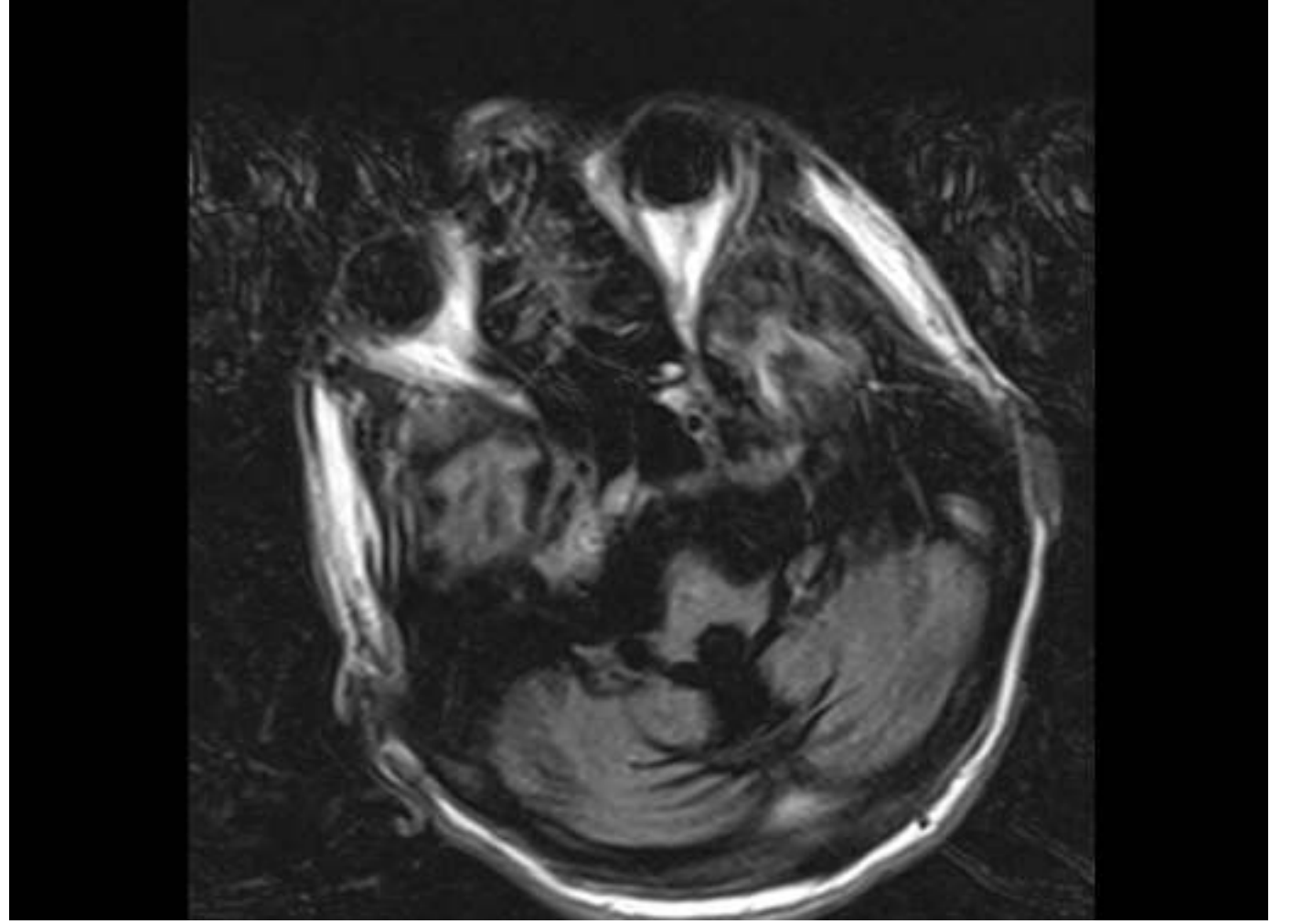
Received: 2 May 2018 / Revised: 25 June 2018 / Accepted: 4 July 2018 / Published online: 4 September 2018

© The Author(s) 2018



Lakuner  
infarktı olan  
LNB bir olgu

---

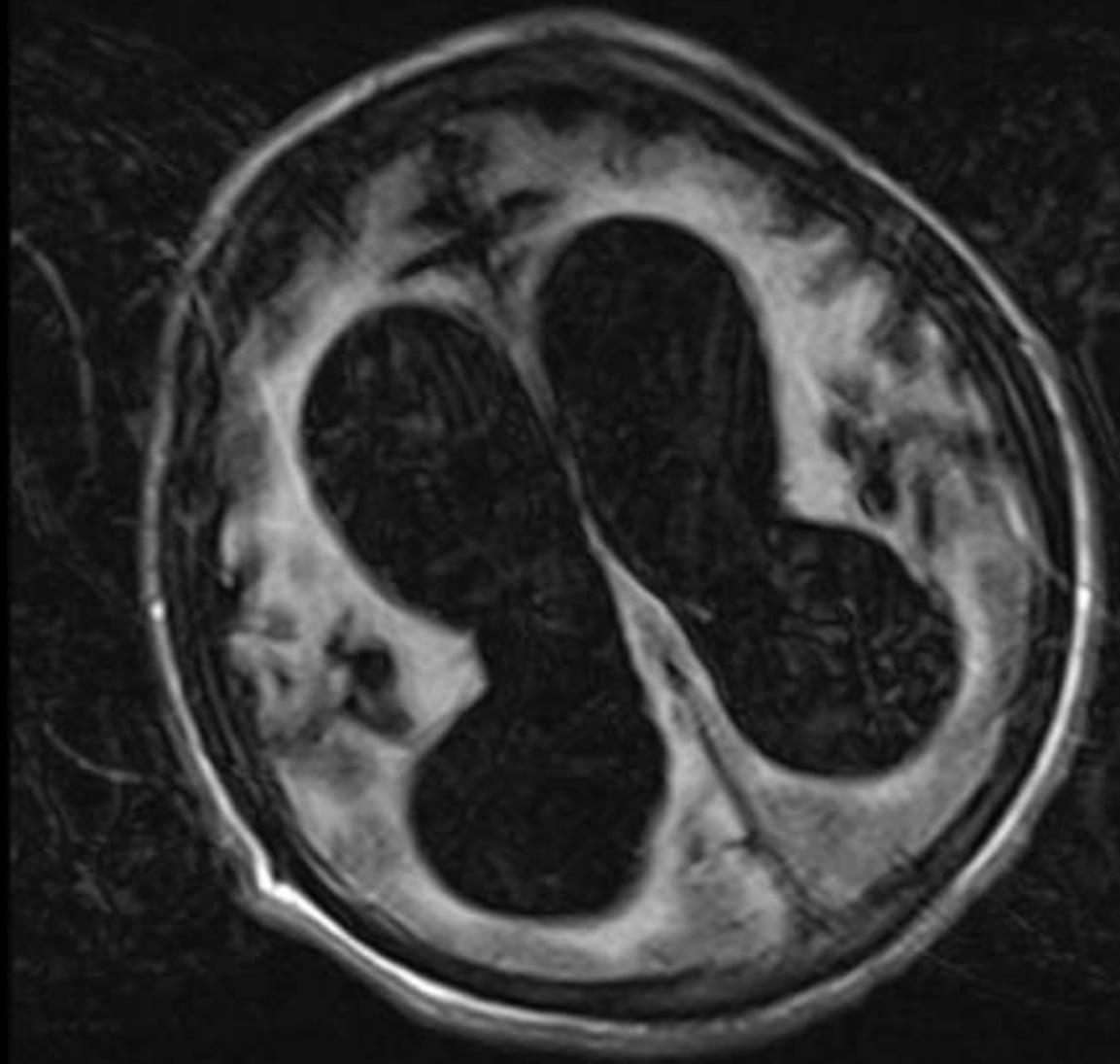


0.08.1981  
27.04.2015  
14:41:30  
IMAGE 14  
SPI 7  
t2\_FLAIR-tra

Symphony  
syngo MR A30 4VA30A

R

L



\*tir2d1\_19  
\*  
IR\SE  
TR 9000  
TE 114/1  
FA: 150.00 TI: 2,500.00  
PE:1010

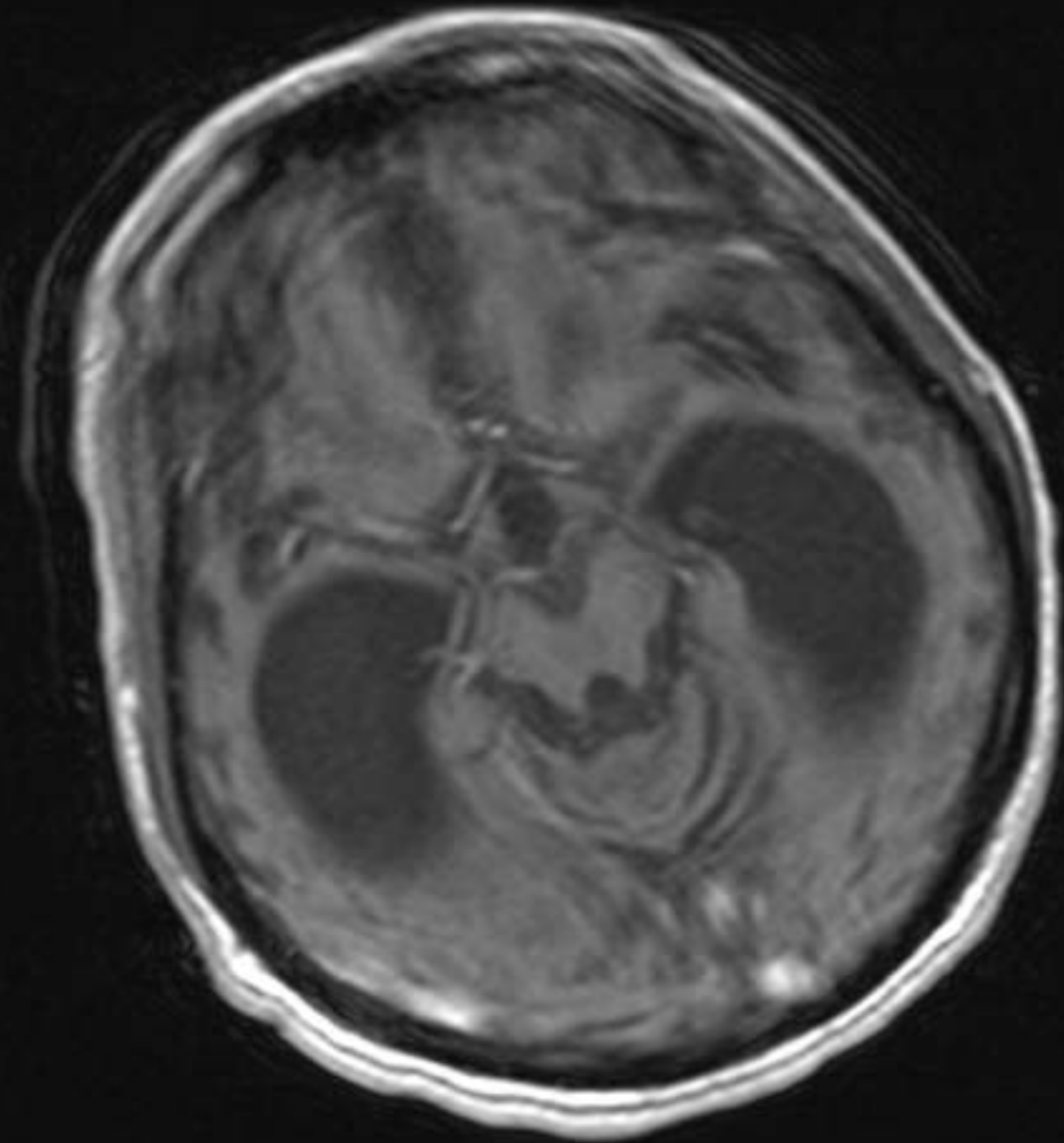
SP 25.79  
SI 5.00  
FoV 191\* 250  
Tra>Cor -10  
Z: 100%  
W:738 I:336



P I

8.08.1981  
27.04.2015  
14:52:31  
IMAGE 9  
SPI 10  
t1\_se\_TRA\_r\_

Symphony  
syngo MR A30 4VA30A



R

L

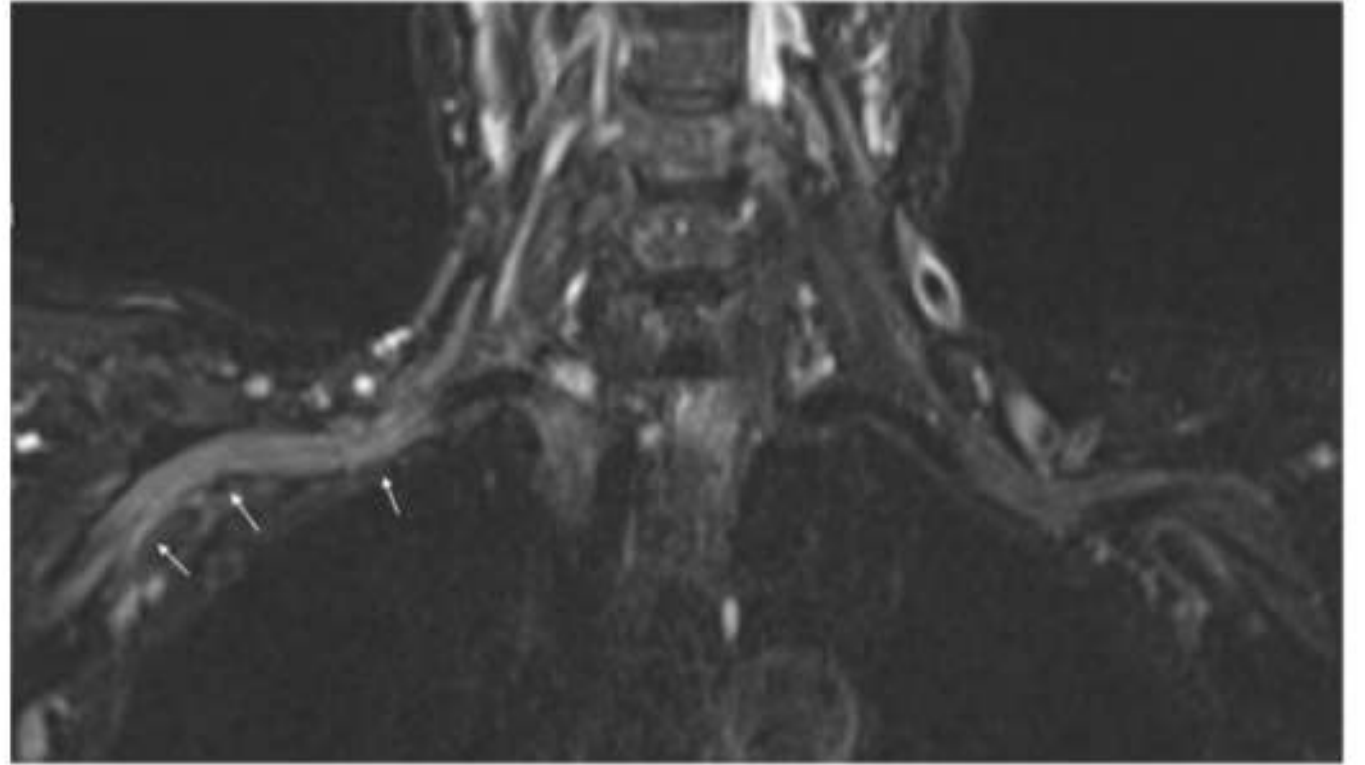
\*se2d1r  
\*  
SE  
TR 552  
TE 17/1  
FA: 90.00 TI:  
PE: 100%

SP -6.71  
SL 5.00  
FoV 218\* 250  
Tra>Cor -10  
Z: 100%



# Brakiyal pleksusu tutan bir olgu

---



# Menengoradikulit olan bir olgu



# CİLT TUTULUMU

- ERKEN DÖNEMDE EM:%60-80 kesin tanı
- Geç dönemde:
- Lenfositoma
- Atrofik kronik dermatitis



Sé el primero en recortar esta diapositiva



Aseem Sharma, MD



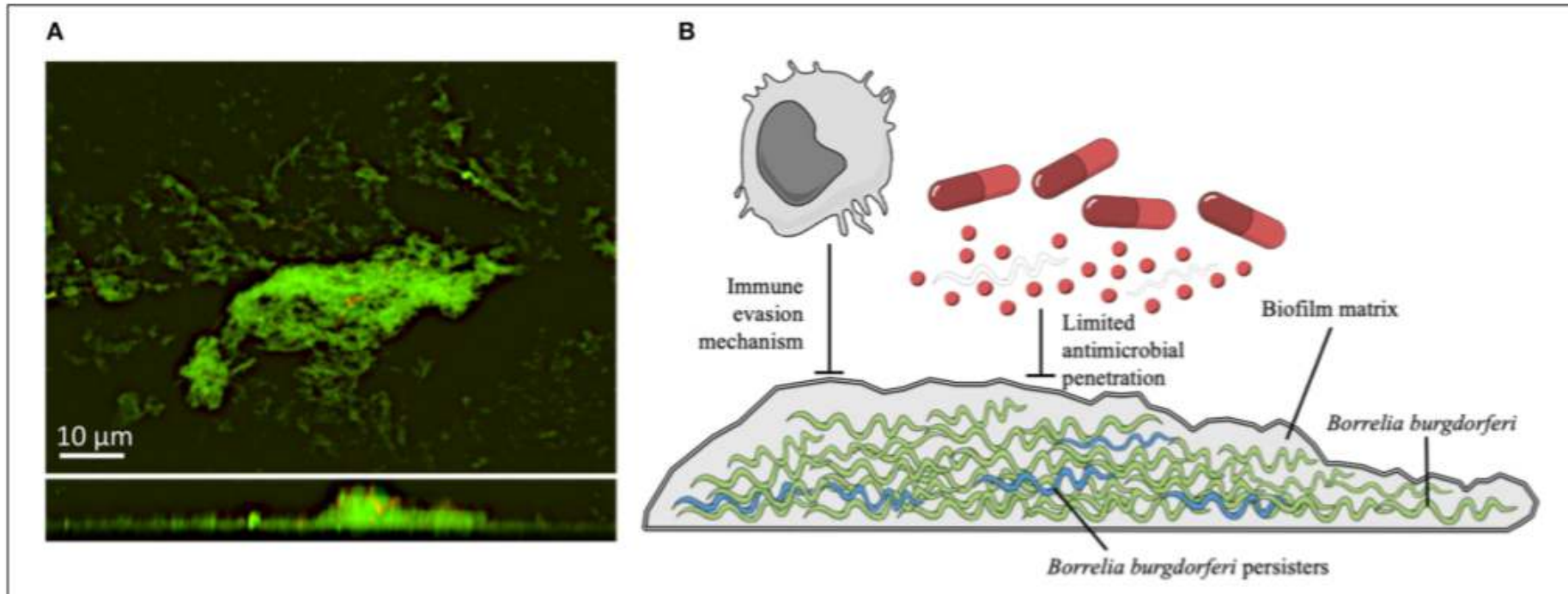
Source: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: *Fitzpatrick's In General Medicine, 8th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)



# Kronik LNB olgularında Bb nin biyofilm yapması

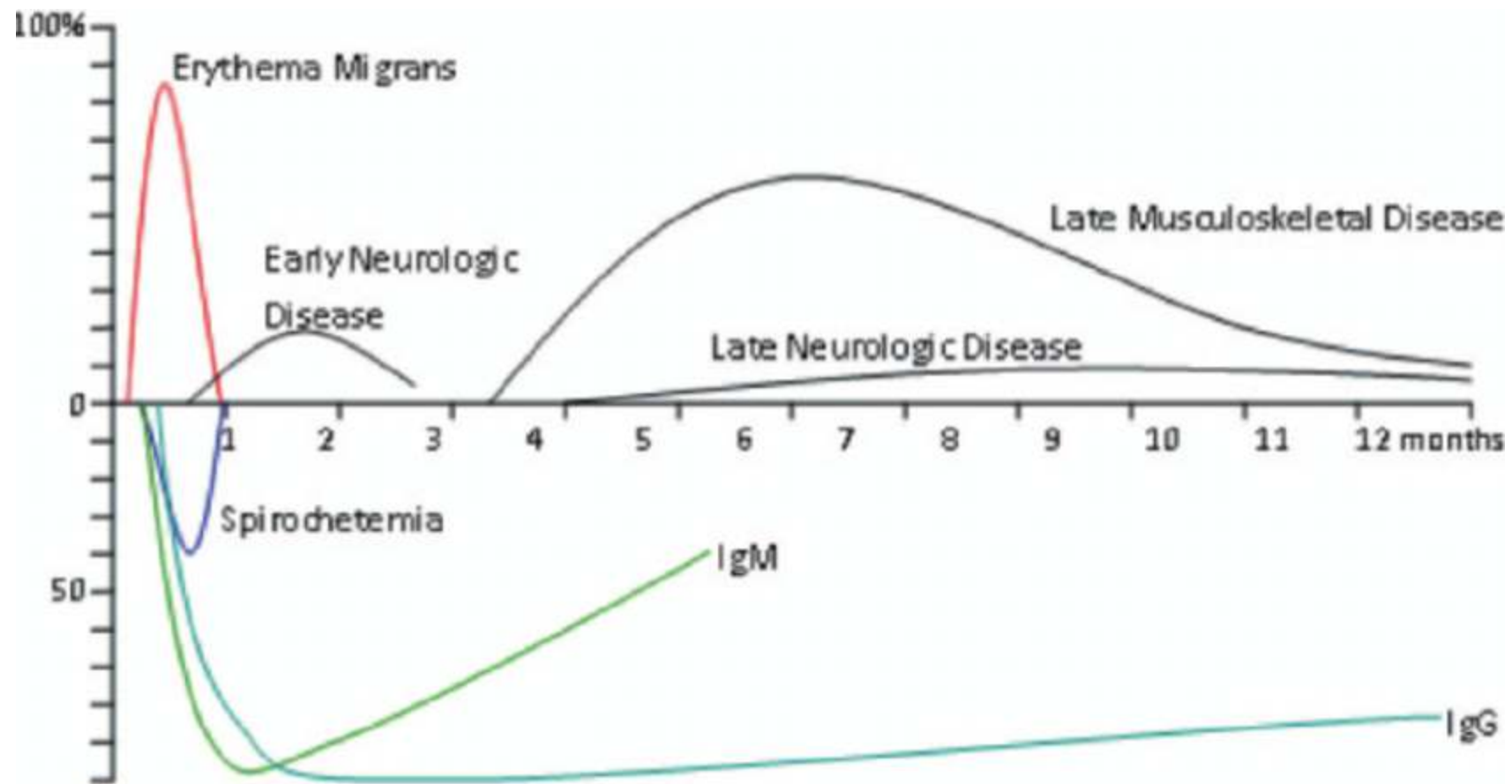
Di Domenico et al.

Biofilm in Lyme Neuroborreliosis



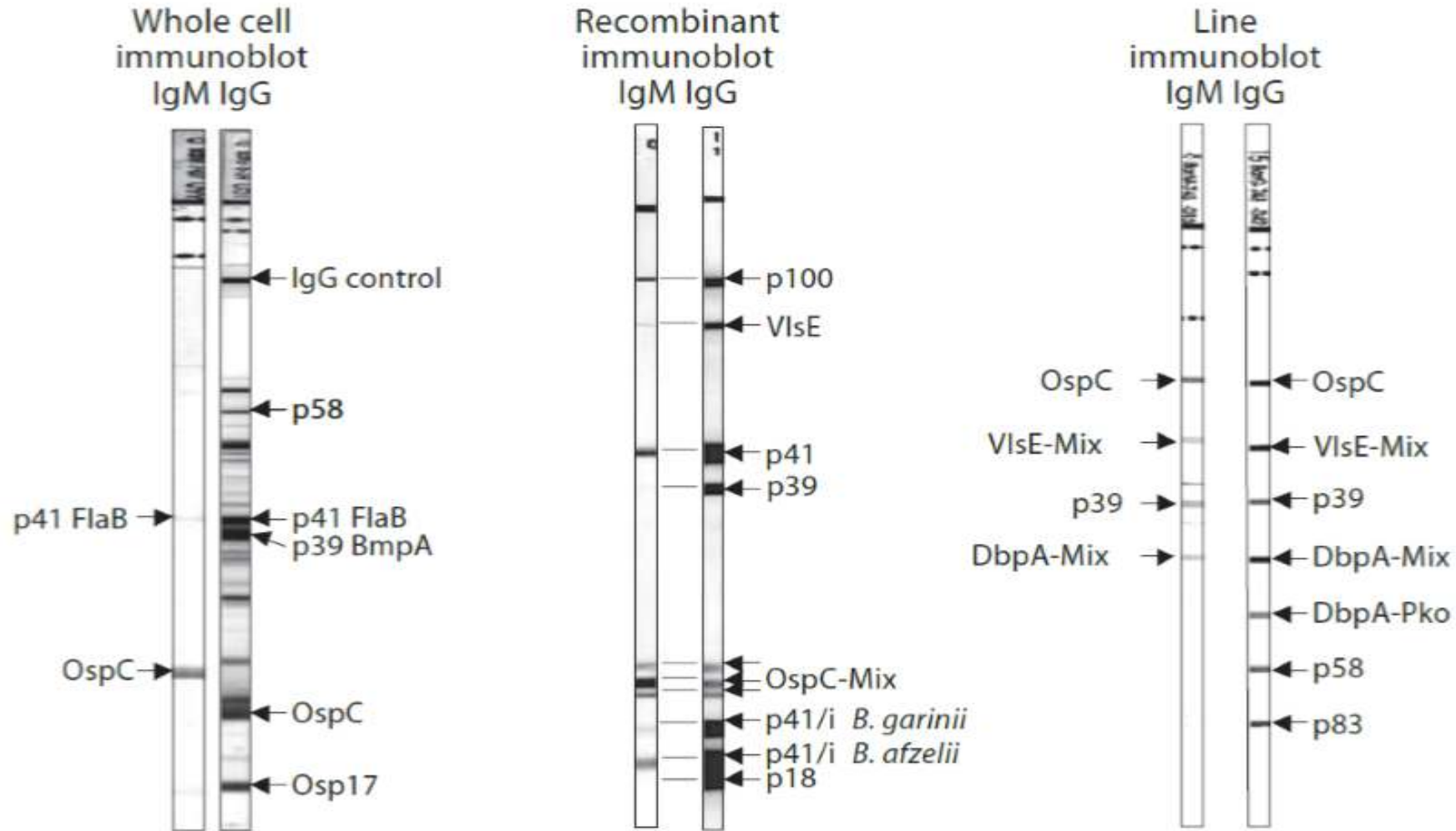
# TANI

- KLİNİK TANI TEMELDİR
- Belirti ve bulguların olması
- Kene ile temas
- LB kronik formlarında Babesia spp. Anaplasma phagocytophilum, Bartonella henselae, ve diğer minor pathogens bir arada olabilir. Bunların tanımlanması gerekir.
- Özellikle biofilm yapan LB olguları nörolojik bulgularla seyreder (Di Domenico Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org 2018)
- ERİTEMA MİGRANS
- İKİ AŞAMALI SEROLOJİ POZİTİFLİĞİ; **EIA-WB**
- BOS analizi-PLEOSİTOZ--WB
- Eklem sıvısı incelenmesi-PCR
- Cilt biyopsisi-ACA-EM



Steere AC, Coburn J, Glickstein L. Review series The emergence of Lyme disease. 2004;113(8):1093–101.

# WESTERN BLOT İLE ANTİJENLERE KARŞI GELİŞEN ANTİKORLAR



# WESTERN BLOT

- Erken dönemde: VlsE, OspC, p41
- Geç dönemde : p100,p17,p18
- NÖROBORELİYOZDA BOS-KAN da bulunan antikor indeksi

# İKİ AŞAMALI TEST VE SONRA WB DOĞRULAMA TESTLERİ

	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesifite</b>
• <b>Seroloji (Erken dönem hastalık)</b>	<b>% 59</b>	<b>%93</b>
• <b>Seroloji (Geç dönem hastalık)</b>	<b>% 95</b>	<b>% 81</b>
• <b>Seroloji+Western blot (Erken ve geç hastalık)</b>	<b>% 50-75</b>	<b>% 99-100</b>

# MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995 Aug 11;44(31): 590 full-t

HASTALIĞIN DEVRELERİNE GÖRE TESTLERİN DUYARLILIĞI:				
DÖNEM:	Whole-cell Sonicate EIA)	IgM IB	IgG IB	2-tier Testing
AKUT ERİTEMA MİGRANS	33%-49%	28%-44%	0%-15%	29%-40%
YAYILAN EM	76%-89%	54%-84%	10%-21%	29%-78%
ERKEN YAYGIN (kardit veya nörit)	79%-100%	80%-92%	33%-72%	42%-87%
GEÇ yaygın(NÖROLOJİKÜ, CİLT, EKLEM)	100%	9%-16%	96%-100%	97%-100%

Abbreviations: EIA, enzyme immunoassay; IgG IB, immunoglobulin G immunoblot; IgM IB, immunoglobulin M immunoblot.

# EIA pozitif ise WB ile doğrula:

The Past, Present, and (Possible) Future of Serologic Testing for Lyme Disease Elitza S. Theel. May 2016 Volume 54 Number 5 Journal of Clinical Microbiology [jcm.asm.org](http://jcm.asm.org) 119

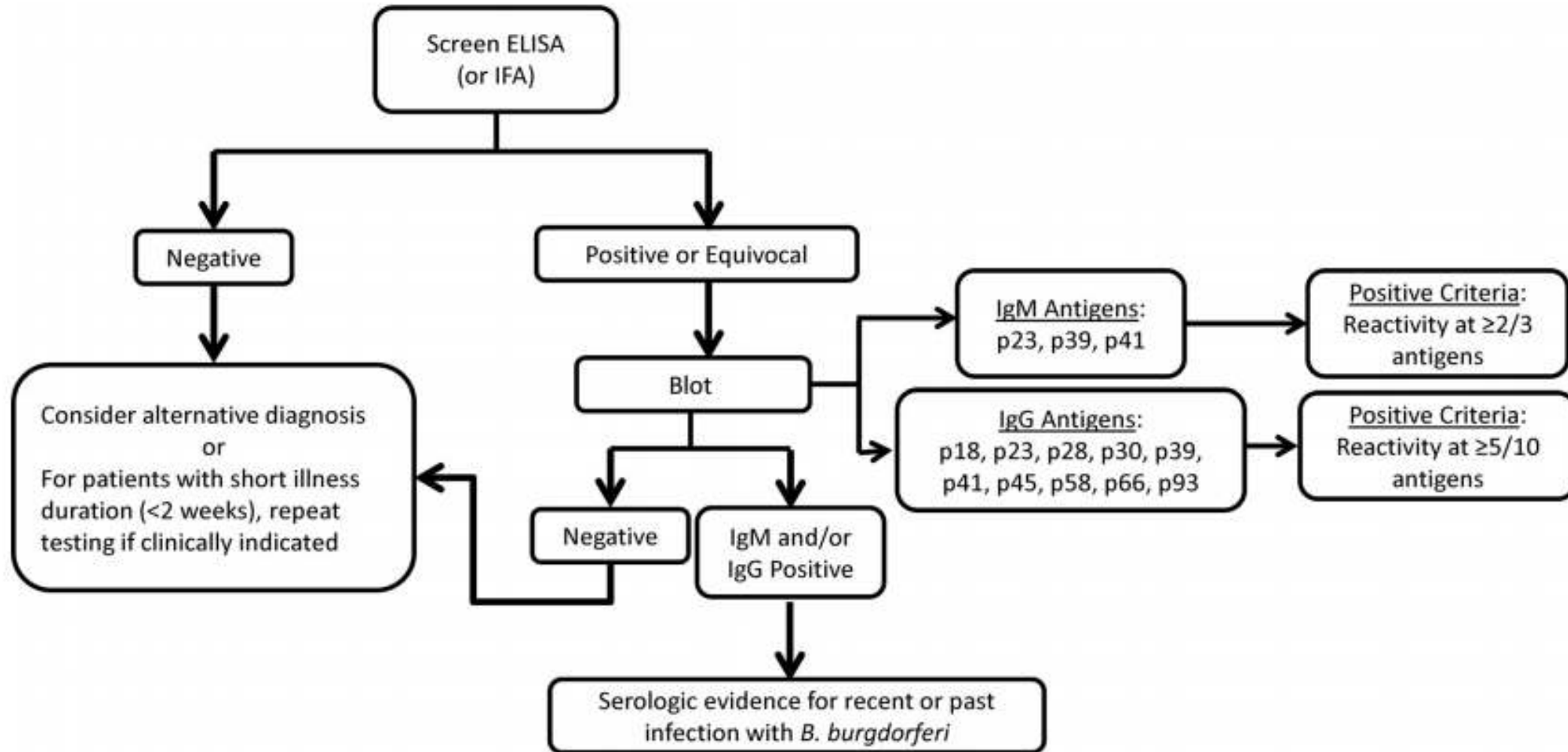


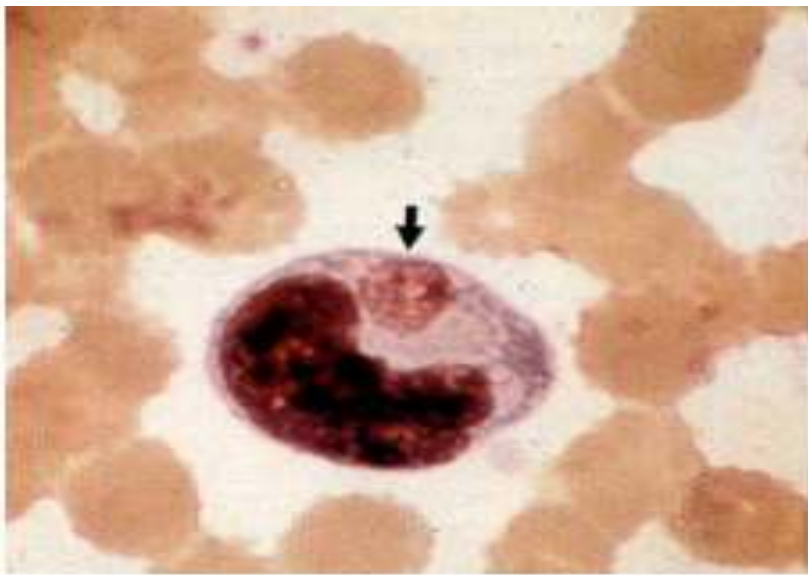
FIG 1 Diagram of the two-tiered testing algorithm including interpretation and IgM/IgG blot positivity criteria for the United States. For individuals with more than 30 days of symptoms, IgM Western blot analysis should not be performed, or, if performed, the results should not be used to guide clinical decisions.



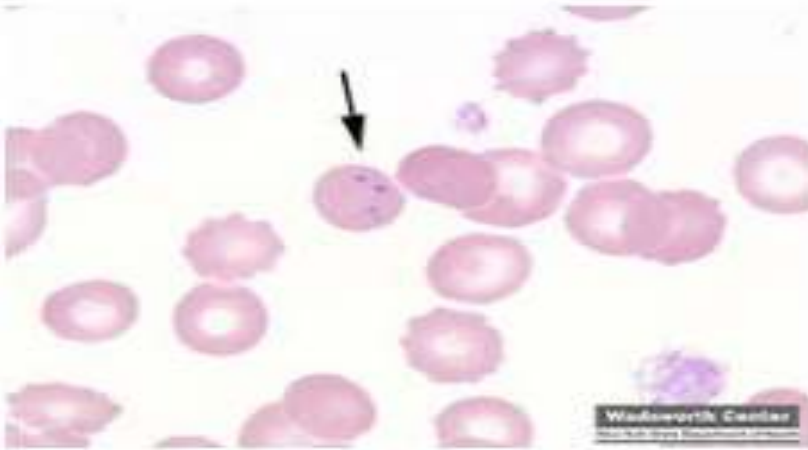
# TANI

- İki kademeli serolojik test
- Western Blot testi ile doğrulama
- BOS da antikor ve serumda antikor, CXCL13
- SEROLOJİK BOS DA Aktivite indeksi
- IgM için p23,p39, p41 **(en az 3 bant)**
- IgG için: p18,p23,p28,p30,p39,p41,p45,p58,p66,p98**(en az beş bant)**

Elitza S Theel J Clin Mic 2016



Anaplasmosis bacteria in a white blood cell

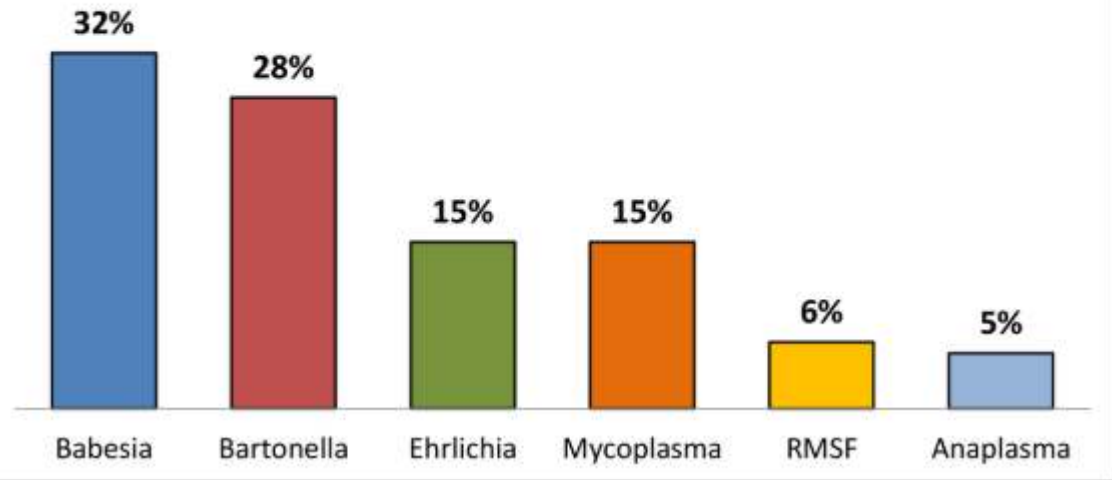


Babesia parasites within a red blood cell

## KOMORBİD HASTALIKLAR: ANAPLASMOSİS BABEYOZİS

### Coinfections

The majority of patients with chronic Lyme disease report at least one coinfection. 30% report two or more coinfections.



# TEDAVİ

- ERKEN DÖNEM: doksisisiklin, amoklavin, sefuroksim aksetil
- GEÇ DÖNEM: SEFTRİAKSON, doksisisiklin, sefuroksim aksetil
- NÖROBERRELİYUZDA: SEFTRİAKSON+ DOKSİSİKLİN

1. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1089–134. Available from: [cid.oxfordjournals.org](http://cid.oxfordjournals.org)
2. Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):259–64.

# Korunma:

- Proflaksi:
- Endemik bölgelerde 2-3 hafta antibiyotik tedavisi kronikleşmeyi önler.
- Kenelerle temasdan korunma

## William Osler

Canadian physician



Sir William Osler, 1st Baronet, FRS FRCP was a Canadian physician and one of the four founding professors of Johns Hopkins Hospital. Osler created the first residency program for specialty training of physicians, and he was the first to bring medical students out of the lecture hall for bedside clinical training. [Wikipedia](#)

**Born:** July 12, 1849, Bradford West Gwillimbury, Canada

**Died:** December 29, 1919, Oxford, United Kingdom

**Education:** McGill University Faculty of Medicine, Trinity College, Toronto, Trinity College School

**Children:** Paul Revere Osler, Edward Revere Osler

**Amerikan Tıbbının babası  
Sör William Osler,:**

**«Frengi bilenlerin tıbbı  
bildiği bilinir.**

**Artık Lyme borreliosis'i  
bilenlerin tıp, nöroloji,  
psikiyatri, immünoloji,  
psikimmünoloji, nörokimya,  
ekoloji, epidemiyoloji,  
entomoloji, hukuk, politika  
ve etik konusunu bildiğine  
inanılır.**