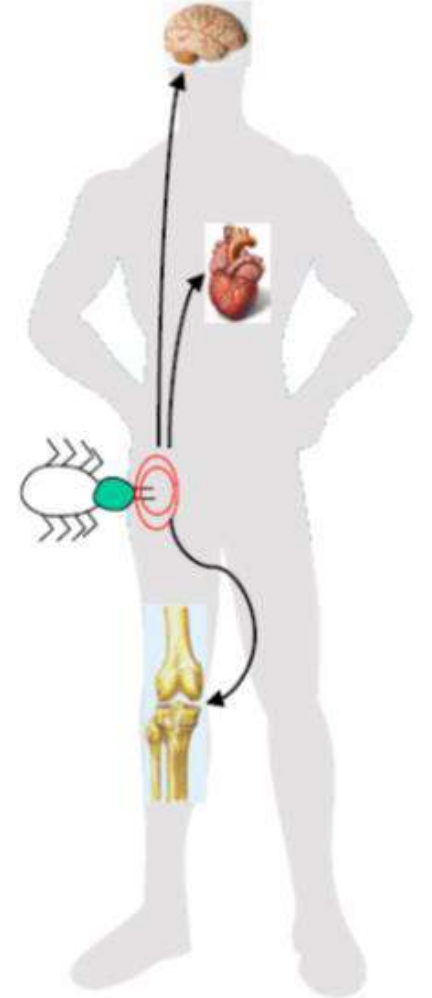


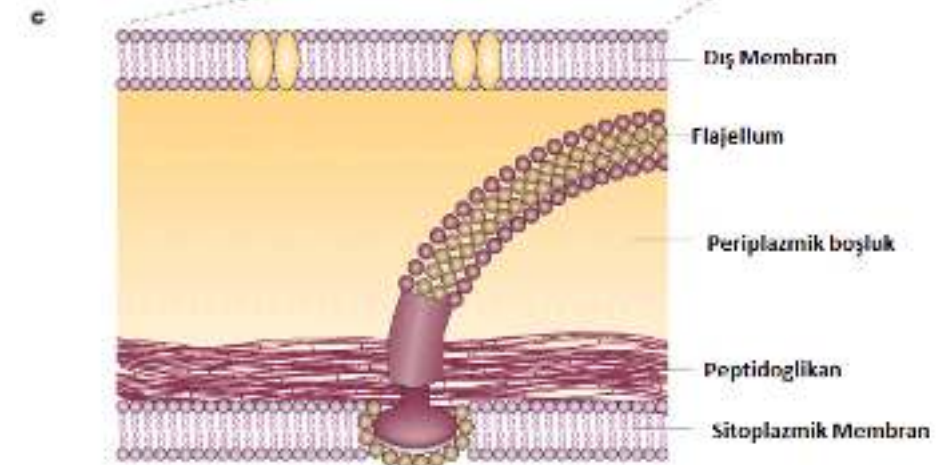
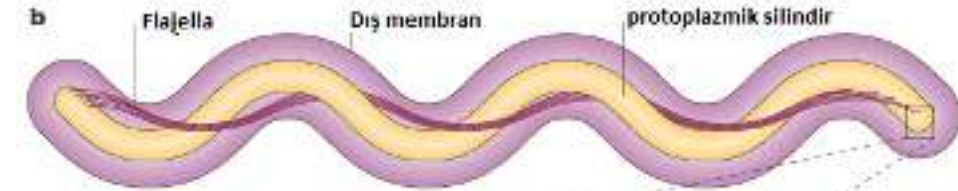
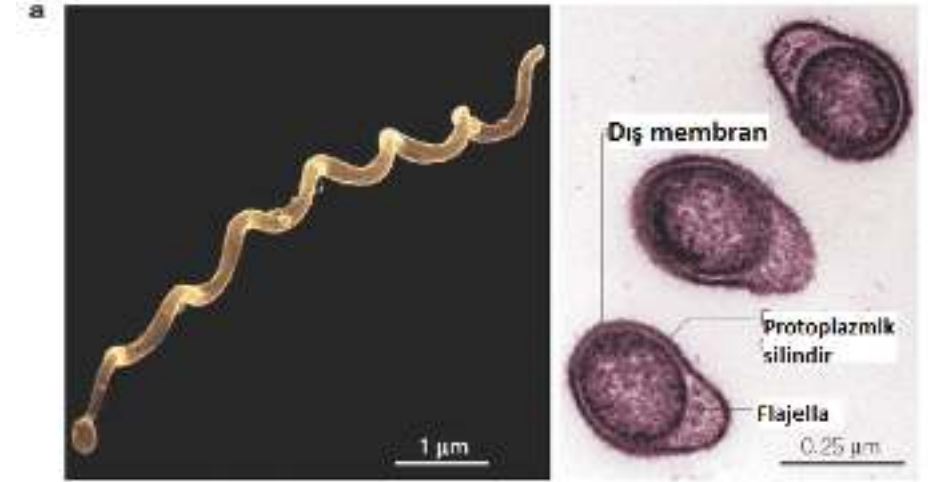
Lyme Hastalığı: Laboratuvar Tanı

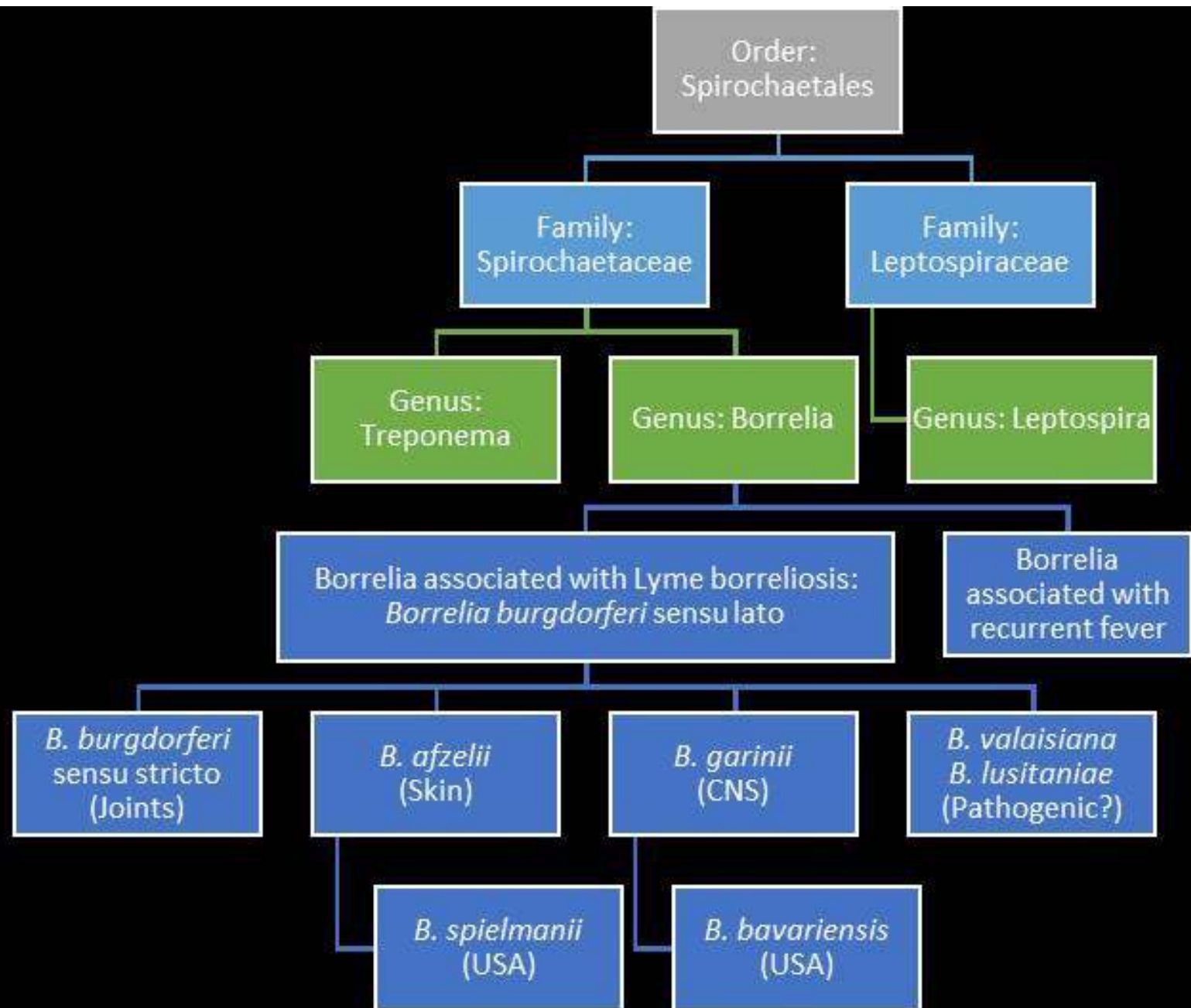
Prof. Dr. Selçuk KILIÇ
Sađlık Bilimleri Üniversitesi
Savunma Sađlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi KBRN ABD
Ankara



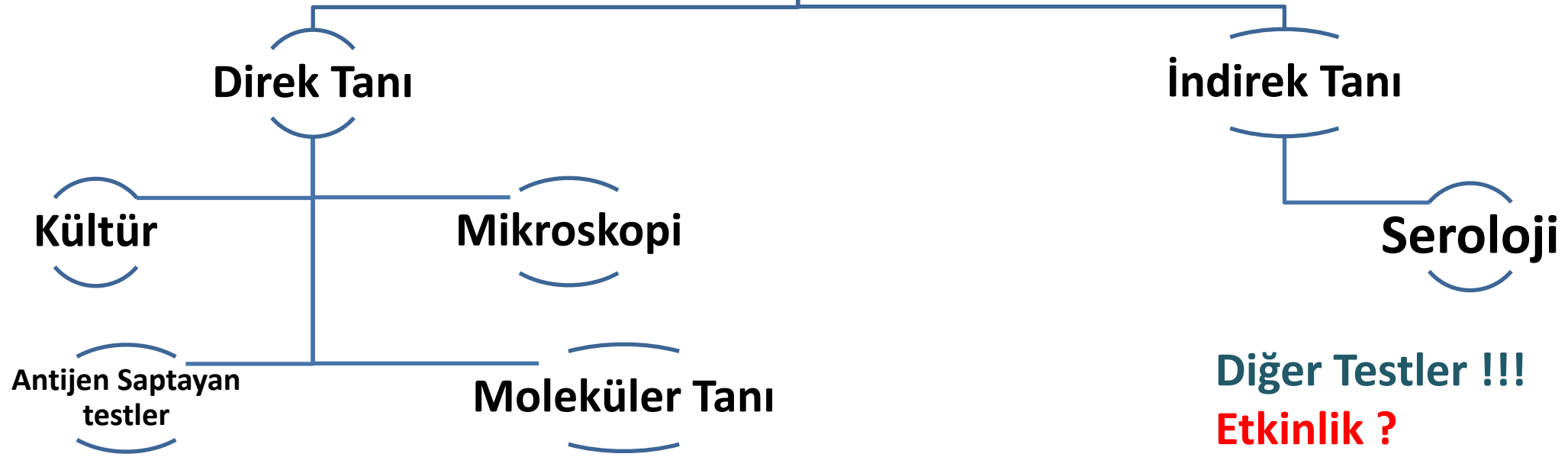
Borrelia burgdorferi

- Gram Negatif benzeri Hücre duvar yapısı,
- 0.2-0.5 μm X 3-30 μm boyutunda, spiral/burgu şeklinde
- Mikroaerofilik
- Hücre;
 - 1) Protoplazmik kor-Sitoplazmik membran
 - 2) Periplazmik boşluk
 - ✓ Peptidoglikan
 - ✓ Protoplazmik silindir ve aksiyel filament (7-20 adet)
 - 3) Gevşek (sabit olmayan) çok katlı bir hücre duvarı yapısı





Mikrobiyolojik Tanı



Diğer Testler !!!

Etkinlik ?

- Antijen Saptama
- İmmünolojik göstergeler
 - CD57- NK cells
 - LTT/Elispot/ SpiroFind

Nonspesifik laboratuvar bulguları: Sedimantasyon, ALT, AST, üre ve kreatinin artışı

LYME HASTALIĞI EVRELERİNE GÖRE KLİNİK BELİRTİLER VE ALINACAK NUMUNE TÜRLERİ

Evre	Klinik Belirti	Örnek	
		Kültür, PCR	Antikor Araştırılması
Evre I: Erken lokalize Lyme-kene temasından günler-haftalar sonra	EM	Deri biyopsisi	Serum
Evre II: Erken yaygın Lyme-Kene temasından haftalar-aylar sonra	Multiple EM	Deri biyopsisi	Serum
	Borreliyal lenfositoma	Deri biyopsisi	Serum
	Lyme karditi	Endomiyokardiyal biyopsi	Serum
	Nöroborreliyo	BOS	Serum ve BOS*
Evre III: Geç, devam eden Lyme-Kene temasından aylar-yıllar sonra	Atrit	Sinoviyal sıvı/biyopsi	Serum
	ACA	Deri biyopsisi	Serum
	Kronik Nöroborreliyo	BOS	Serum ve BOS*

DUYARLILIK VE/VEYA ÖZGÜLLÜK EKSİKLİĞİ NEDENİYLE LB İÇİN ÖNERİLMİYEN TANI YÖNTEMLERİ:

- Kan yaymaları,
- Karanlık alan ve Faz Kontrast Mikroskopisi
- CD57+/CD3-NK hücre düzeyleri,
- Hızlı tanı testleri,
- Kan ve/veya idrarda Borrelia PCR,
- CNS semptomların başlangıcı >6 hafta uzun olan olgularda Borrelia PCR

*Dessau RB et al. . Clin Microbiol Infect 2018;24:118–24.
MMWR, 2014;63:333*

*Johnson BJ, Pilgard MA, Russell TM. J Clin Microbiol 2014;52:721–4.
MMWR, CDC Surveillance Summary, 2005;54:125.*

Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Clin Vaccine Immunol 2009;16:1249–1250

Çalışma eksikliği veya çelişkili çalışma bulguları nedeniyle LB tanısında kullanılması önerilmeyen testler:

- Lenfosit Transformasyon testi (LTT) ve IF- γ /IF- α araştırılması (indirek marker)
 - ✓ EliSpot [Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) assays]
 - ✓ LTT-MELISA[®]
 - ✓ SpiroFind™ test (Aktive monositlerden IL 1 β salınım testi)
- Xsenodiagnosis
- Membran protein düzeyleri
- CCL19, apolipoprotein B-100 ölçümleri

YANLIŞ UYGULANAN TESTLER

- ELISA/IFA olmadan immünblot kullanılması
- İmmünblot tekniğinde in-house değerlendirme kriterleri İdrarda ELISA ile Antijen aranması
- Hücre duvarı eksik veya kistik formdaki bakteriye cell sorting, kültür ve IFA uygulanması
- “Reverse Western blots”
- Sinovyal mayide antikor ölçümü

MMWR, 2014;63:333

Johnson BJ, Pilgard MA, Russell TM. J Clin Microbiol 2014;52:721–4.

MMWR, CDC Surveillance Summary, 2005;54:125.

Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Clin Vaccine Immunol 2009;16:1249–1250.

DİREKT MİKROBİYOLOJİK TANI

Kültür



- Altın Standart ???
- 3-12 Hafta

Mikroskopik İnceleme



Direk Mikroskopi;

- **ÇOK düşük duyarlılık:** Çoğu klinik örnekte çok az sayıdaki spiroket nedeniyle
- **Tanı için Geçerli Kriterlerden değil**

Histopatolojik İnceleme;

- *Sınırlı* kullanım
- Sıklıkla borreliyal lenfositoma ve ACA şüpheli olguların diğer hastalıklardan *ayırıcı tanısında yararlı*
- **Az sayıda bakteri → tanımlama güç ve zaman alıcı**

Moleküler

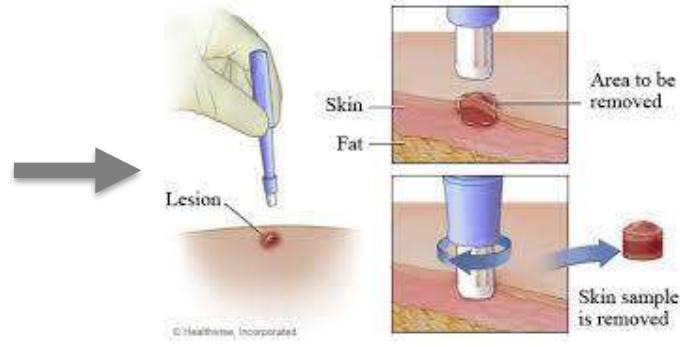


- Hızlı (<120 dk)
- Kültüre *eşit veya yüksek* duyarlılık
- Yüksek spesifite

Mikroskopik İnceleme

- Duyarlılığı LB'nun her üç döneminde de **düşük**.
- Deri ve doku biyopsisi, kan ve BOS örnekleri.
 - Giemsa Boyama** (Kan ve BOS örnekleri)→ çok az sayıda bakteri, Hücre duvar yapısı ve boyanmaması nedeniyle Görülemez
 - Karanlık alan veya Faz Kontrast Mikroskopisi** (Kültürden doğrulama)
 - Warthin-Starry ve modifiye Dieter Gümüşleme yöntemi**: Biyopsi örnekleri
 - DFA**: Doku ve kültür doğrulama için (orta derecede duyarlılık ve özgüllük)
- Histopatolojik incelemede spiroketlerin görülmesi durumunda;
 - ✓ spesifik **antiserumlarla** veya **DFA** yöntemiyle **doğrulanmalı**.
 - ✓ Klinik şüphe varsa **kültür, PCR** veya **serolojik** testler **yapılmalı**.
- Histopatoloji ile serum Ab testi: yardımcı tanısal rol

Kültür : “Altın standart”

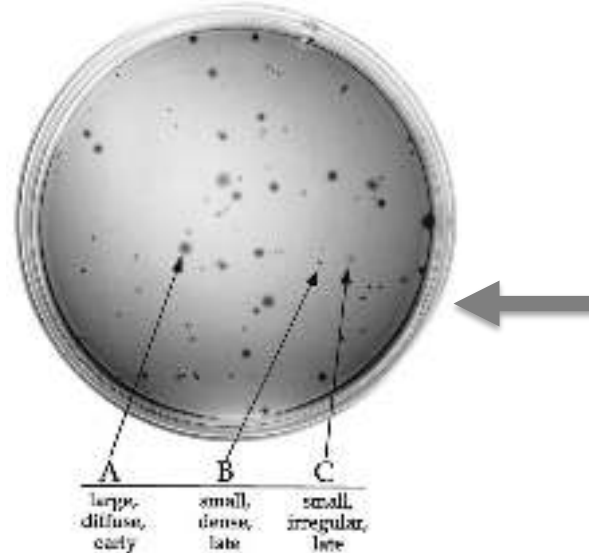


In-vivo veya in vitro kültür

- In vitro zenginleştirilmiş besiyeleri
 - # Kelly besiyelerinin modifikasyonları [Barbour-Stoener-Kelly (BSK-II, BSK-H), Kelly Pettenkofer (MKP) ve Kelly-Preac Mursic (MKPM)]
- Tavşan serumu temelinde >13 bileşen
- Katı (%1.3 agar içeren) veya sıvı (BSK-H)
- **Floralı ortamdan izolasyon için Seçici besiyeri**

Özgüllük %100 ancak duyarlılık oldukça değişken;

- Biyopsilerde az sayıda canlı bakteri varlığı
- Etken, lezyon sayısı, çapı ve alınma zamanı



Jenerasyon süresi:
8-24 saat (≈12 saat)

İnkübasyon

- 32-34°C'de mikroaerofilik ortamda
- t= 7 gün → 8-12 hafta

Kültür klinik tanının desteklenmesinde ilk sırada kullanılan bir tanı yöntemi değildir.

Kültür: İzolasyon Oranını Etkileyen Faktörler

Etken (genospp ve genotipler) → konak immün yanıtı

-*B.afzelii*

-*B burgdorferi sensu stricto*

Hastalık evresi

- Erken lokalize ve erken yaygın hastalık

- Geç dönem (izolasyon oranı çok düşük)

Lezyona ait özellikler

-Erken dönem: EM lezyon çapı, sayısı ve sistemik semptomların varlığı
(Çoklu lezyonda izolasyon oranı yüksek)

-Acrodermatitis chronica atrophicans (daha yüksek izolasyon oranı)

Numuneye ait özellikler

- Numune tipi (Biyopsi, kan, plazma, BOS, sinovyal mayi, membran)

- Numune miktarı (biyopsi 2 veya 4 mm, plazma hacmi vs)

IN VITRO BSK KÜLTÜRÜ

Evre	Bulgu	Örnek Türü	İzolasyon (%)
I	Eritema migrans	Deri biyopsisi	40-83*
		Plazma (9 ml)	40-50 PCR ile kombine >70
II	Borrelial lenfositoma	biyopsi	1.9
	Lenfositik meningoradikülonevrit	BOS, Kan	10
III	Artrit Kronik ensefalomiyelit Akrodermatitis kronikum atrofikans	Sinovyal mai, biyopsi, BOS Deri biyopsisi	3.4-70 <10 %1.5-20

- Tedavi almamış EM'li olgularda lezyonun kenarından alınan deri biyosisinde izolasyon oranı

LB HASTALIĞI TANISINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER

- ***linik örnekler***; doku-deri biyopsi, BOS, sinovyum sıvısı ve membran, kan, serum, idrar ve kene.
- Özgüllük %100'e yakın (Hedef, primer ve yöntemden bağımsız olarak) ancak duyarlılık çok değişken,
- ***Duyarlılık***; hastalığın evresi ve tutulum yerine göre değişkenlik gösterir.
- PCR pozitifliği aktif enfeksiyon göstergesi değildir.

LB HASTALIĞI TANISINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Tanı Zorluğu yaşanılan durumlar;

- **Erken enfeksiyonda** antikor yanıtı gelişmeden önceki dönemde (Seroloji negatif)
- **Eklemler** belirtileri (Sinovyal sıvı veya biyopsi örneği) ve artritte tedavi değişikliği (Puius Algoritması)
- <6 hafta kısa süreli **Nörolojik** semptomların varlığında
- **Re-enfeksiyon:** serolojik testlerin güvenilir olmaması, çoğu olguda antikorların uzun yıllar yüksek düzeylerde kalması
- Endemik bölgelerde yüksek yalancı antikor pozitiflik oranı: subklinik enfeksiyonların oluşturduğu anti-*Borrelia* antikorlarına bağlı yüksek bazal popülasyon seropozitifliği

LB: MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİ

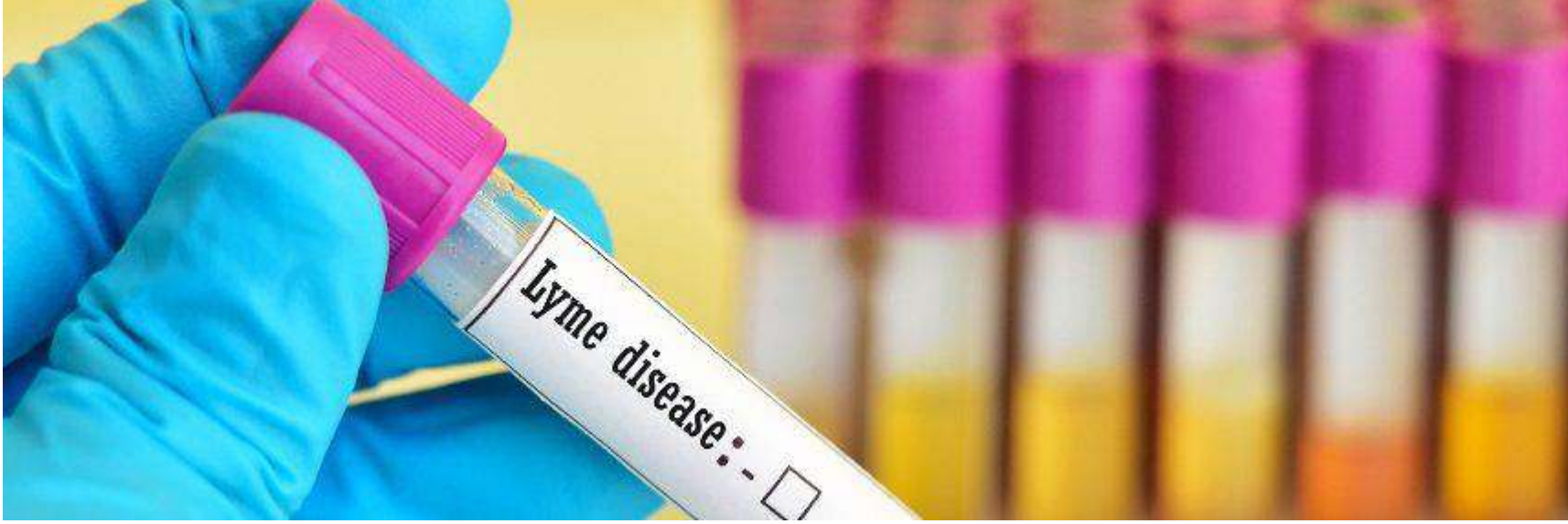
Örnek	Çalışma Grubu	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
EM Deri biyopsisi	11	69 (35-81)	100
ACA Deri biyopsisi ^a	3	16,61,92	100
BOS	17	5-40 *	93-100
Sinovyal mai	3	36, 85, 85**	100
Serum veya plazma	5 (6)	30 (15-100)	95-100
İdrar [#]	14 (9)	42 (0-92)	94-100

Akut nöroboreliyo: Hastaların % 50'si hastalığın başlangıcı ile iki hafta sonrası alınan sonuçlar.

>6 haftadan uzun süreli belirtiler varsa PCR **önerilmez**.

** **Lyme artriti:** Sinovyum sıvısında PCR yüksek duyarlılıktadır, kültür ise nadiren pozitifdir. Sinovyal membranda PCR pozitifliği daha yüksek

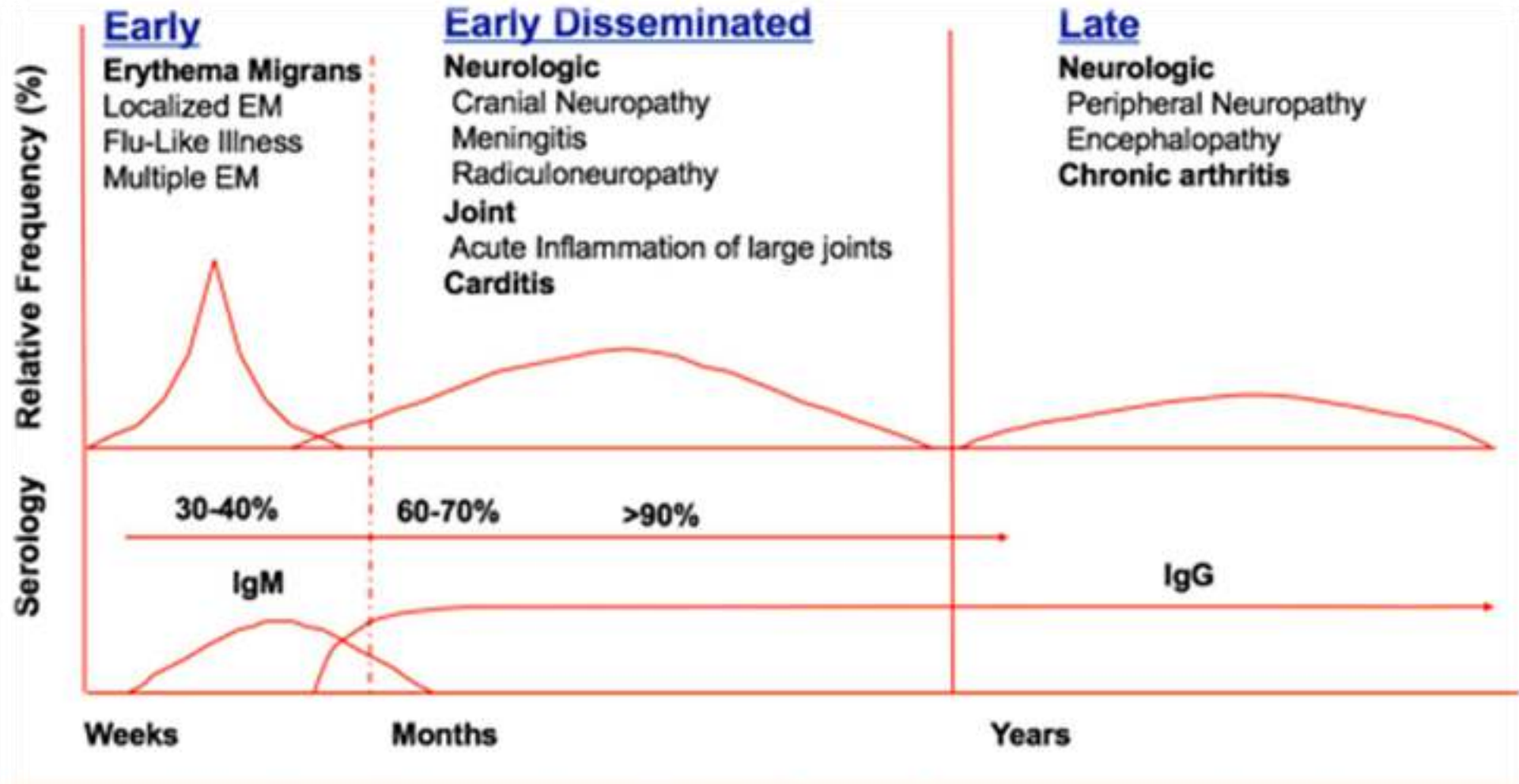
Kan ve idrar: Çalışma sonuçları oldukça değişkenlik göstermesi nedeniyle **RUTİN TANIDA ÖNERİLMEZ**.



Serolojik Tanı: Avantajlar

- Tanıyı desteklemek amacıyla genellikle **ilk** ve **en sık** kullanılan yöntem.
- **Standart Tanı yöntemi**
- Örnek alması daha kolay,
- Laboratuvar test kapasitesi daha yaygın,
- Uyumsuz sonuçlara rağmen, kabul edilebilir “**duyarlılık ve özgüllük**”

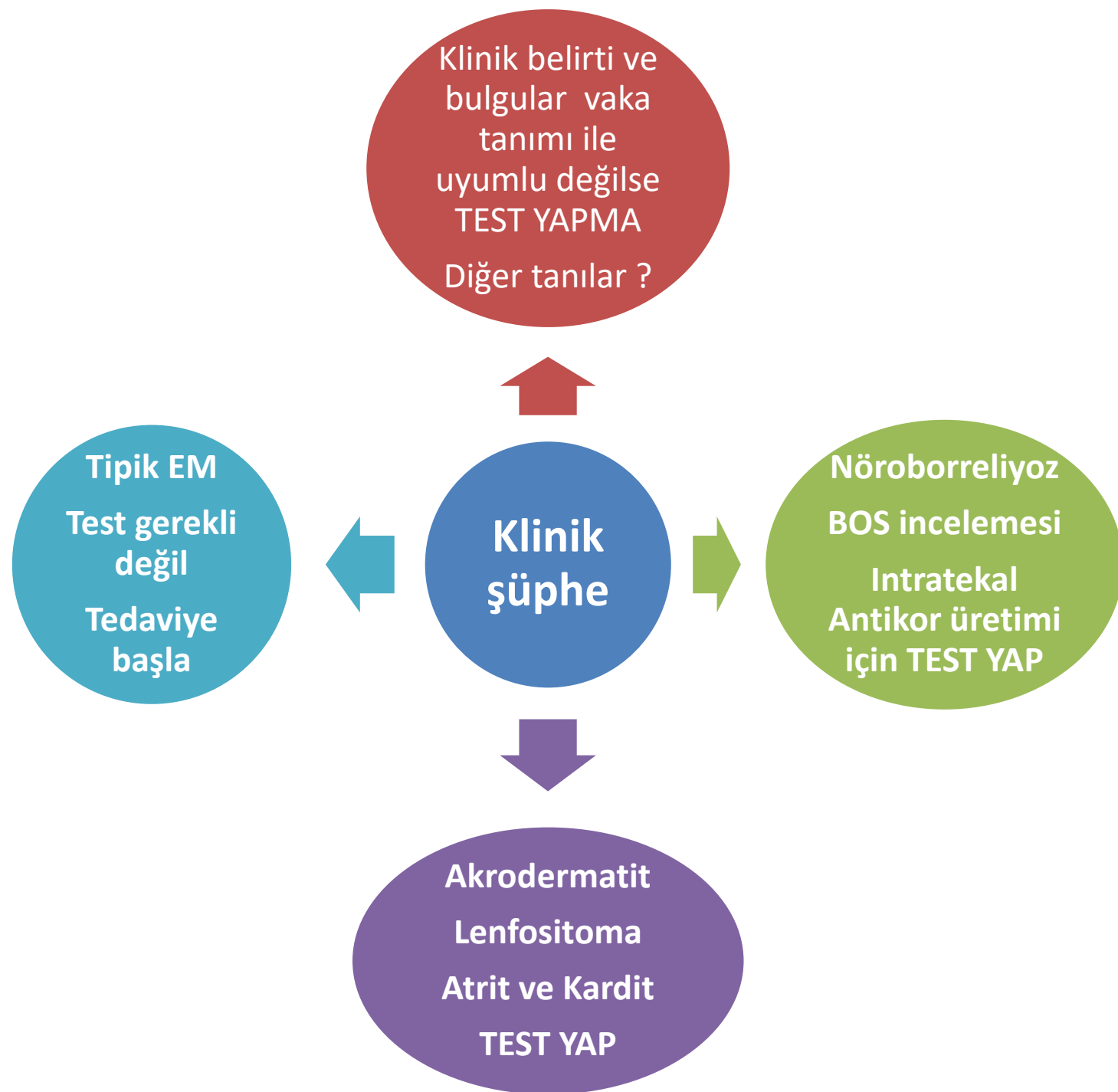
Güçlükler: coğrafik bölgelere göre farklı türler ve antijenik farklılık



(Adapted from: [Bahr, D.W. 1998. Natural History of Lyme Disease. In: Bahr, D.W., and J. Evans \(Eds\), Lyme Disease, pp 35- 48.](#))

“Serolojik sonuçlar mutlaka epidemiyolojik ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir”.

- Genel olarak her üç evrede tanı için serum örneğinden etkene karşı gelişen antikorların araştırılması en çok tercih edilen tanı yaklaşımı.
- Antikor tabanlı testlerin duyarlılığı enfeksiyonun süresiyle artmakta
 - ✓ Erken dönemde *Negatiflik Yüksek*
 - ✓ EM'li olguların <%50 antikor *pozitifliği*
- Serolojik testler ileri dönemde yararlıdır..



Kimler test edilmemelidir?

- Lyme hastalığının objektif belirtileri olmaksızın spesifik olmayan semptomları olanlar (örn. baş ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, artralji).
- Epidemiyolojik maruziyet ve klinik belirtilere dayanarak “düşük test öncesi enfeksiyon olasılığının varlığı”. (örneğin erken lokalize Lyme- EM)
- Kene maruziyeti öyküsü olmadan Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde yaşamak.
- Kene maruziyetinin ardından **1 haftadan daha kısa bir süre** içerisinde belirtilerin ortaya çıkması.
- Tedavi takibi (serolojik izlem)

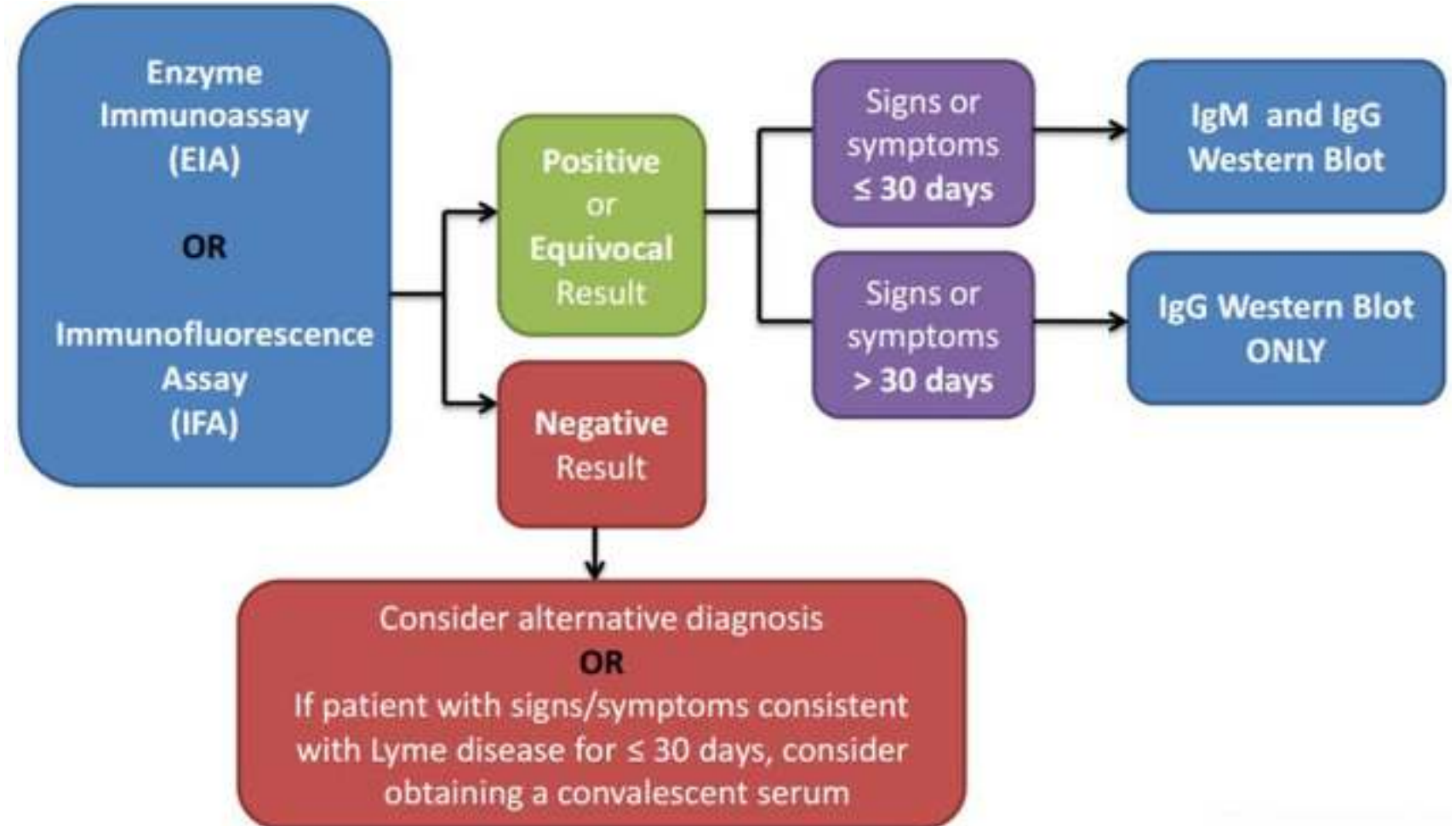
SEROLOJİK TANI: İKİ BASAMAKLI TEST (Standart Two-tier Testing-STTT)

İKİNCİ TEST WB Doğrulama

(Yüksek özgüllük: düşük Yalancı pozitiflik)

İLK TEST

- ELISA ile tarama
- Yüksek duyarlılık gösteren test
(Düşük Yalancı negatiflik)



SEROLOJİK TANI: İKİ BASAMAKLI TEST (STTT)

ELISA veya IFA kullanılmadan
WB testi önerilmemektedir...

Yanlış (+) sonuç verebilir



gereksiz tedavi

Önerildiği şekilde kullanıldığında iyi çalışan sistem

Ancak;

- Erken enfeksiyonda *düşük duyarlılık*
- WB bantların değerlendirilmesinde *sübjektivite*
- Hekim ve hasta açısından *yorumlama güçlüğü*

Lyme ELISA

EIA Kullanılan Antijenler

flagellin (Fla), OspC (sentetik) ve VisE, özellikle IR6 bölgesini içeren rekombinant peptid .

Tüm Hücre Ag



- Sonike *B.b* hücre antijenleri (WCS-based assays)
 - Yüksek **yalancı** pozitiflik
 - Sadece iki ticari üründe WCS Ag kullanılmaktadır.
- Vidas Lyme screen
--Wampole Bb IgG/M Assay

Borrelia VlsE1



***Borrelia* VlsE1/pepC10**

Eksprese edilen proteinler

(in vivo <in vitro)

[Vmp-like sequence, expressed (VlsE) lipoprotein]:

- Hızlı ve güçlü humoral yanıt oluşumu
- Hem ABD hem de Avrupa'da Bb enfeksiyonlarında kullanılabilir
- Her iki basamak teste eklenmesi etkinliği artırır.

VlsE C6 peptid



C6 peptid (VlsE'nin IR bölgesindeki 25-amino asitlik peptid derivesi)

- WCS tabanlı testler ile karşılaştırılabilir duyarlılık ancak **özgüllük daha yüksek (%99)**
- ABD'de tek başına kullanılabilir potansiyeli
- Diğer *B burgdorferi sensu lato* sp. neden olduğu enfeksiyonlarda **Avrupa'da** kullanılabilir.

SEROLOJİK TESTLER (EIA): Yalancı Pozitiflik

■ Enfeksiyon

- ✓ Spiroket Enfeksiyonları (Sifiliz, Kene kaynaklı dönek ateş, *B. myotomi*, Leptospiroz)
- ✓ Kene kaynaklı enfeksiyon: Anaplasmoz, human granulocytic ehrlichiosis--IgM ve RMSF
- ✓ Viral enfeksiyon (Epstein Barr virüs enfeksiyonu, CMV, Varicella, Parvovirüs B19-IgM pozitifliği %40)
- ✓ Bakteriyel endokardit
- ✓ *Treponema denticola*

■ Bazı oto-immün hastalıklar (örneğin SLE, RA, MS, periodontit veya ülseratif gingivitis)

■ Ağrı sendromları (Fibromyalji)

Serolojik Tanı: Dezavantajlar (1)

- Erken dönemde antikor yanıtının gelişmemesi veya yokluğu (özellikle EM ve erken LNB → 4-6 hafta sonra 2. örnek)
- Bazı vakalarda serokonversiyonun gelişmemesi
- Erken tedavi ile Ab yanıtının önlenmesi
- Pozitif bir serolojinin, aktif bir enfeksiyonu serolojik skardan ayırt edememesi.
- Tedavi edilen hastalarda iyileşmeden birkaç yıl sonra yüksek Ab seviyeleri gözlemlenebilmesi.
 - ✓ Bu durumda tedaviye ***devam edilmemeli***,
 - ✓ Serolojik takip ***yapılmamalı***

Serolojik Tanı: Dezavantajlar (2)

- **IgM**'nin tek başına **6** haftadan uzun süren kalıcılığı, non-spesifik çapraz reaksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle **yalancı pozitif** sonuç olarak kabul edilmelidir.
- IgM olmaksızın **sadece IgG varlığı**, kültür pozitif olsa bile (örn. ACA vakalarının %15-20'si) LB'in geç belirtilerinde karşılaşılan yaygın bir bulgudur.
- **Re-enfeksiyon** şüphesinde 4-6 hafta arayla serolojik test yapılması artan IgG düzeylerinin saptanmasına yardımcı olabilir.
- Geç dönem Lyme hastalarında seronegatif durumların olabilmesi (Çok çok nadiren)

En İyi Durum Senaryosu

■ Tek test, tercihan ELISA

- En çok korunmuş bölgeye ait rekombinant peptid antijen içeren ELISA
- **VisE-C6 Peptid EIA** (2001); VlsE molekülünün değişken olmayan bölge 6 (IR 6) olarak adlandırılan küçük bir bölümündeki 25 AA peptid (rekombinant Ag)
- İki aşamalı yaklaşıma benzer duyarlık (erken evrede *daha yüksek*) ve özgüllük (%99).

Evre	VisE-C6 EIA	STTT
Erken lokalize	%29-74	% 17-40
Erken yaygın	%56-90	%27-78

Avrupa'da Sınırlı Kullanım;

Birkaç patojenik genotipin varlığı;

- ✓ immunodominant antijenlerde değişkenlik,
- ✓ Daha düşük özgüllük.

En İyi Durum Senaryosu-İki Aşamalı EIA

- WB olmadan; tüm hücre sonike antijen içeren (WCS) EIA ile tarama ve VisE C6 peptid EIA ile doğrulama?
- STTT Algoritması ile karşılaştırıldığında; daha yüksek duyarlılık (Evre I ve II)
- Her iki yöntemde özgüllük %99.5...

Evre	İki Aşamalı EIA	STTT
Erken lokalize	%61-74	% 29-48
Erken yaygın	%100	%40
Geç Yaygın	%100	%96-100

Modifiye 2-Basamaklı Test Algoritması (MTTT algorithm) 2019

Tarama testi (IgM ve/veya IgG):

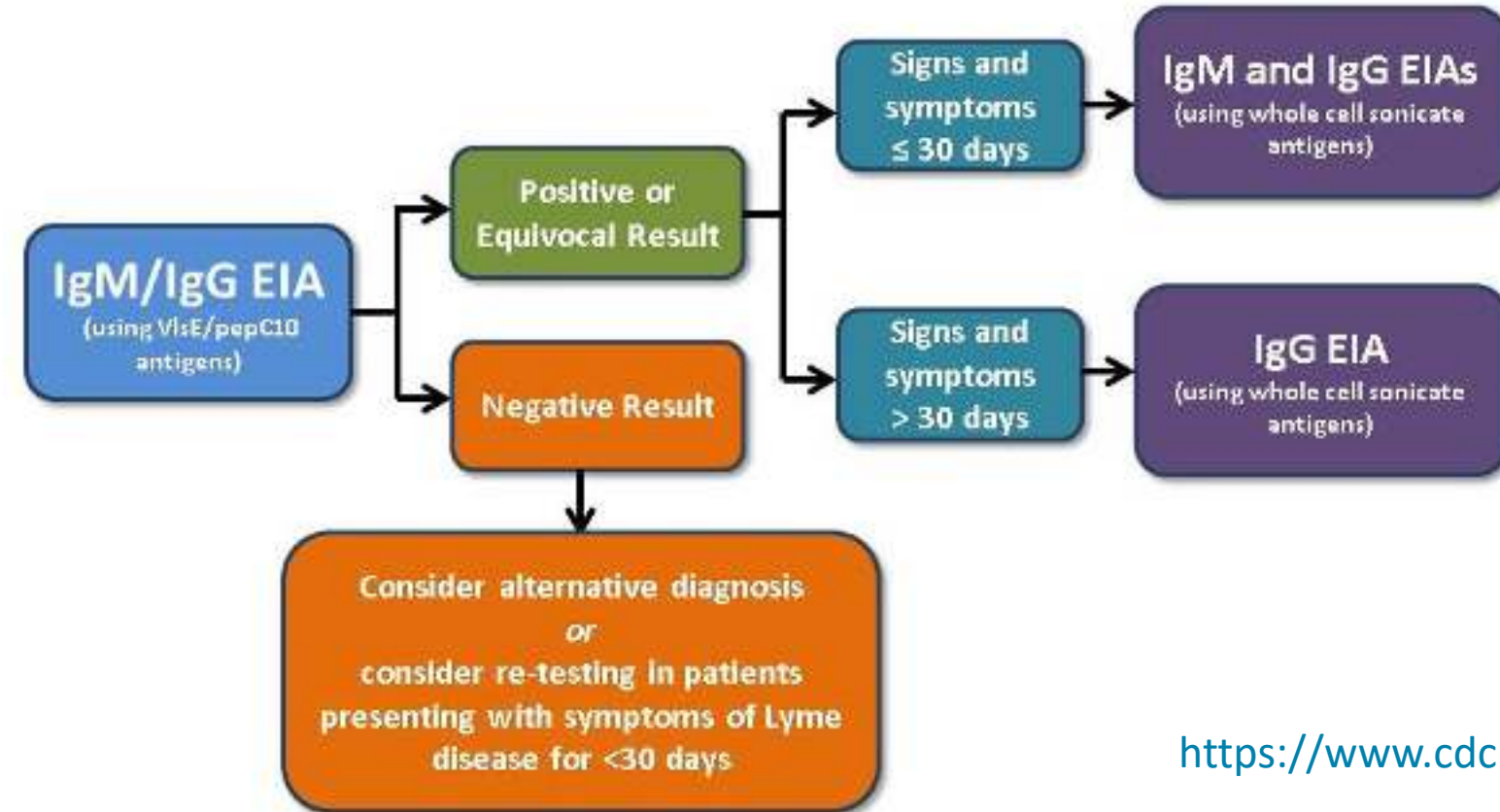
VlsE1 recombinant] ve sentetik pepC10 antijenine karşı gelişen Ab araştırılması

VlsE1 → Güçlü IgG yanıtı (özellikle **akut** enfeksiyon)

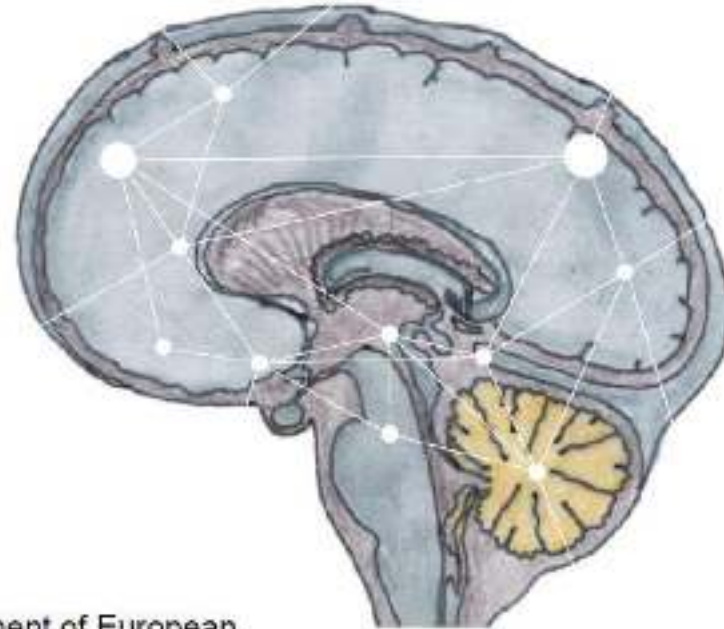
OSP C → IgM antikor yanıtı özellikle **erken** dönemde

Hastalığın erken döneminde
STTT'e göre

- Daha yüksek duyarlılık ve benzer özgüllük
- MTTT daha yüksek Pozitif prediktif değer



Lyme NöroBorreliyoZ (LNB)



EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis
Mygland A et al. | European Journal of Neurology 2010, 17: 8–16

Three criteria should be fulfilled for definite Lyme Neuroborreliosis (LNB)

- Typical neurological symptoms
(meningitis, meningoradiculitis, Bannwarth syndrome, fascial palsy)
- (mainly lymphocytic) pleocytosis in CSF and
- intrathecally produced specific *Borrelia burgdorferi* (Bb) antibody
(▶ calculation of antibody index = AI)

Lyme NöroBorreliyoZ (LNB)

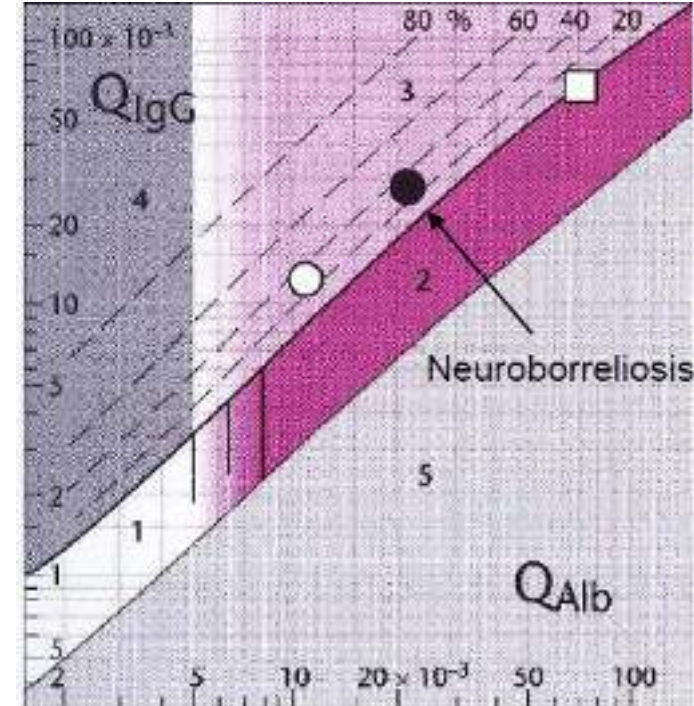
- Hücre sayısında **hafif artma (lenfositik pleositoz)**
- Total proteinde **artış**
- **Albumin oranında artış:** Hafif-orta derecede KBB'nin bozulması
- *B.burgdorferi* Antikor spesifik indeksi: Intratekal antikor saptanması
- Kantitatif IgG, IgM ve IgA (**IgM predominansı**)
- Oligoklonal Band varlığı (WB ile)

BOS Protein analizi:

- Albumin titresini (Serum ve BOS'da)
- IgG/IgM titresini (Serum ve BOS'da)

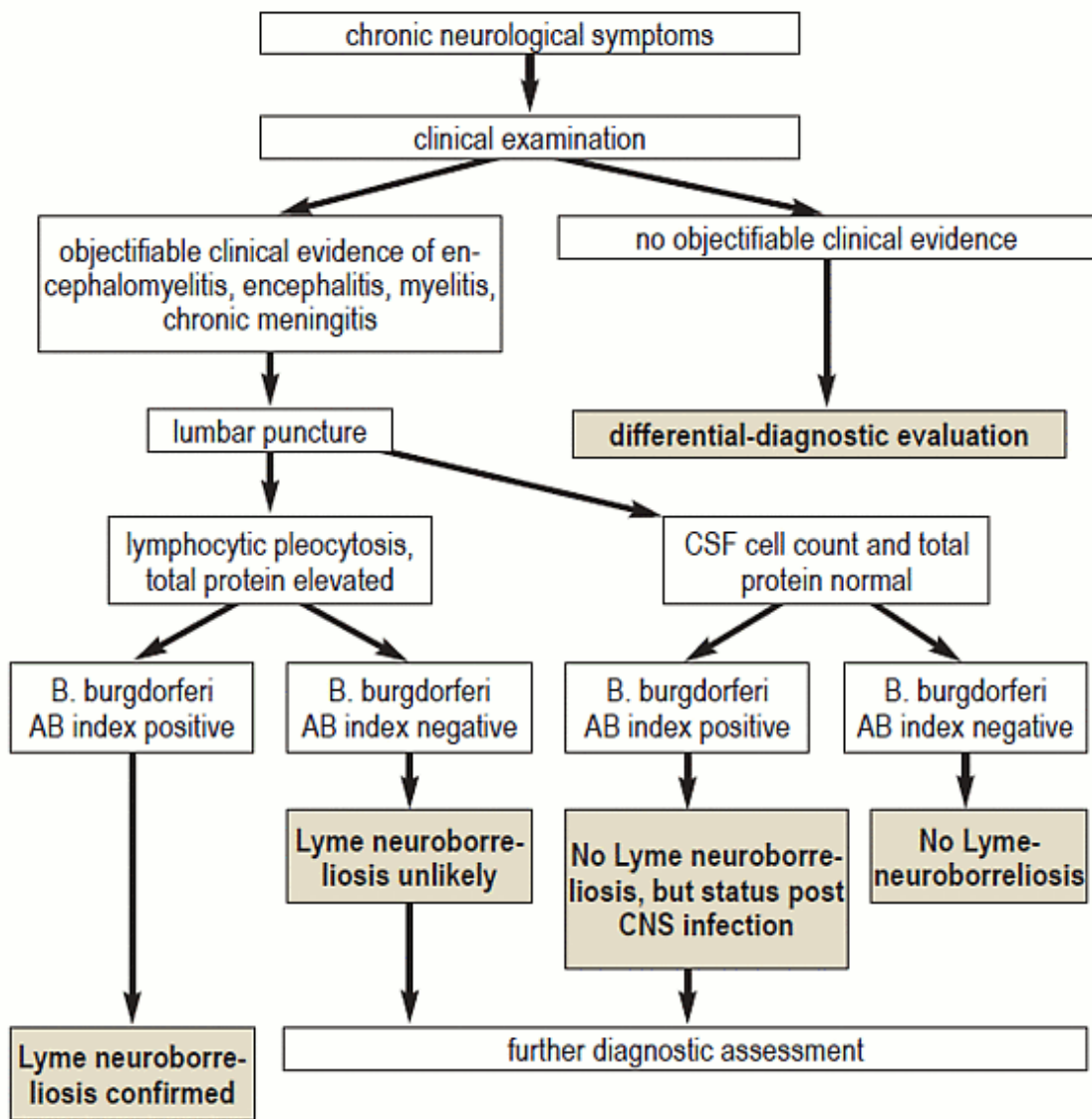
Reiber Kriterlerine göre değerlendirme:

- ARTMIŞ Qalb (Alb BOS/Alb serum)
- Kan Beyin Bariyer bozulması



- 1 = reference range
- 2 = solely disturbance of Blood-CSF barrier
- 3 = disturbance of Blood-CSF barrier plus intrathecally IgG synthesis
- 4 = solely intrathecally IgG synthesis
- 5 = pre-analytical or analytical error

Lyme NöroBorreliyoZ (LNB)



Spesifik Borrelia Antikor indeksi (AI) =

$$\frac{\text{Borrelia IgG BOS}}{\text{Borrelia IgG Serum}} \div \frac{\text{IgG BOS}}{\text{IgG Serum}}$$

0,6 ≤ AI ≤ 1,3 normal
 1,3 < AI < 1,5 borderline
 ≥ 1,5 pathologic

Lyme NöroBorreliyoZ (LNB)

Standard Serolojik ile Tanısal Güçlükler

- Nöroinvazif Lyme hastalığı şüphesinde sadece serum örneğinde antikor araştırılması;
- LNB olguların **%15**'inde serumda antikor saptanamaması (**Yalancı negatiflik**)
- Lyme-endemik bölgedeki bireylerin serum örneklerinde %5 oranında seropozitiflik (**Yalancı pozitiflik**)

LNB şüphesinde **sadece serumdan** yapılacak **iki basamaklı test algoritmasının kullanılması önerilmemektedir;**

- Serum ve intratekal antikor üretiminin ayırt edilmesi gerekliliği (travma veya inflamasyona bağlı pasif transfer mi yoksa aktif sentez mi?)

Lyme NöroBorreliyoZ (LNB)

- İntratekal antikor üretiminin gösterilmesi **Avrupa**'da 'Altın Standart' (*B. garinii*)
 - Altın standart olmaması: çalışma sonuçlarının yorumlanmasındaki zorluklar
 - Farklı vaka tanımlarının varlığı
 - Farklı tanı yöntemleri (farklı antijenlerin kullanılması; özellikle WB)
 - Farklı yorumlama kriterleri
 - Retrospektif değerlendirmeye dayanan yayınlar
 - Kullanılan tanı yöntemleri ve laboratuvarların karşılaştıran veri azlığı

- Akut LNB olgularında İntratekal antikor üretiminin duyarlılığı yaklaşık % 50.
- Tedaviden sonra İntratekal antikor üretimi devam edebilir (IgM persistansı).
- Enflamasyon belirtileri birkaç ay içerisinde (bir yıla kadar) düzelmektedir.

İndirek Tanımlama Yöntemleri

- **Hızlı hasta başı serolojik testler (LFA)**
 - İki basamaklı test algoritmasında ilk aşama test olarak kullanım (kullanımı sınırlandıran faktör)
 - Erken LNB, Lyme Karditi veya artritli olgularda (Ab yanıtı gelişmiş ve klinik tanı zorluğu olan durumlar)
- **Multipleks serolojik testler (lab on a chip)**
- **Antikor Avidite testleri**
- **Gamma interferon salınım testleri**
- **B Lenfosit Kemoattraktan Test (CXCL13)**
- **Metabolomiks ve proteomiks çalışmaları (çok az sayıda çalışma varlığı)**

B LENFOSİT ATTRACTANT KEMOKİN TESTİ (CXCL13)

Amaç

Erken LNB tanısal belirteç (BOS ve Kanda ölçüm)

Pozitiflik

- Diğer menenjitler, Nörosifiliz ve serebral kriptokokoz
- HIV, MS ve CNS lenfoma

Kullanım

- Çoğu olguda LNB tanısı: intratekal sentez (AI) ve BOS sitolojisi (lenfositöz) ile desteklenirken;
- CXCL13 erken olgularda (<2 hafta) → pleositoz ve/veya AI negatif iken ve
 - Tipik LNB semptomlarının varlığında ve Borrelia spesifik AI pozitifliğinde yüksek CXCL-13 düzeyi
 - Tedavi izlemi (tedaviden sonra hızlı düşme)
 - Akut LNB tanısından uzaklaşma (Yüksek negatif prediktif değer)

Öneri

- Pediatrik LNB şüpheli olgularda yararlı olabilir.
- Total IgM indeksi negatif LNB'li olgularda spesifik olmayan enflamatuvar belirteç olarak yararlı olabilir.
- Yöntem ve kesin sınır değere standardizasyonuna ihtiyaç var .

LENFOSİT TRANSFORMASYON TESTİ (LTT)

Amaç

Borrelia proteinlerine karşı lenfositler (T_H) tarafından oluşturulan hücresel immün yanıtın saptanması

Pozitiflik

- *Borrelia burgdorferi*
- Bakteriyel enfeksiyonlar: *C.pneumoniae* ve *C.trachomatis*; Ehrlichia, Anaplasma ve Yersinia spp.
- Viral enfeksiyonlar: EBV ve CMV
- Kandidiyaz

Kullanım

- Sadece antibiyotik tedavisi alan olgularda *iyileşme göstergesi* olarak kullanılması
- Klinik olarak aktif olan hastalarda duyarlılık %89.4 ve özgüllük %98.7

Öneri

- Tedavi takibi-- iyileşme göstergesi
- Antibiyotik tedavisi sonrası enfeksiyonunun sebat etmesi veya reaktivasyon şüphesinde

EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) Serolojik Tanı Kılavuzu

EM	IgG ve IgM tedavi edilmemiş hastaların sadece % 40-60'ında saptanır. Seroloji EKM tanısı için şart değildir
Erken nöroborreliyo	intratekal antikor oluşumunu gösterilmeli. Çift serum örneğinde IgG ve/veya IgM titre artışı tanıyı destekler, fakat erken dönemde antikor oluşmayabilir.
Benign deri lenfadenozu	Yüksek titrede bir IgM sonucu yada çift serum örneğinde IgG ve/veya IgM titre artışı.
Kronik nöroborreliyo	Eşzamanlı alınan kan ve BOS örneğinde spesifik antikor titresi belirlenerek intratekal antikor üretimi gösterilmelidir . IgG antikorunu negatif iken IgM'nin pozitif olması kronik nöroborreliyo tanısından uzaklaştırır.
Lyme artriti	IgG antikorları (genellikle yüksek seviyede). IgG antikorunu negatif iken IgM'nin pozitif olması Lyme artriti tanısından uzaklaştırır
Lyme karditi	Yüksek titrede IgM ve IgG antikorunu veya çift serum örneğinde IgG antikoruna ait titre artışı
Kronik atrofik akrodermatit	IgG antikorları (genellikle yüksek seviyede). IgG antikorunu negatif iken IgM'nin pozitif olması KAA tanısından uzaklaştırır.

Sonuç ve Yorumlar

Tanı

- LB tanısı için standart vaka tanımına uyulmalı
- İnsan LB'unun tanısının temeli özgün laboratuvar testleri
- Klinik numunelerde direk tanı yöntemlerinin duyarlılığı düşük
- ***Seroloji en uygun destekleyici testtir (FDA onaylı iki basamaklı sistem)***
- Erken dönemde (EM) test gerekli değil
- Moleküler tanı ek tanısal yöntem (*Atipik klinik tablo ve atrit*) olarak önerilmekte
- LNB için belirlenerek intratekal antikor üretimi gösterilmeli

Eksiklikler

- ***Tanıda halen sorunlar var***
- Günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ***aktif ve inaktif*** enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır.
- Tedaviden sonra, IgM de olmak üzere hastaların yıllarca seropozitif kalması nedeniyle ayırım kolay değildir.

Neler Yapılmalı ?

- Yeni teknikler ve antijen kombinasyonlarının kullanılması
- ELISA kombinasyonların kullanıldığı araştırma sayılarının artması (MTTT)

TEŞEKKÜRLER

selcuk.kilic@sbu.edu.tr, mdskilic@gmail.com

Tel: 0312-3043331

National Institute for Health and Care
Excellence

Final

Lyme disease: diagnosis and management

[C] Evidence reviews for diagnostic tests

NICE guideline 95

Diagnostic evidence review

April 2018

Final

*This evidence review was developed by
the National Guideline Centre*