

Klimik Derneđi Okulu (KİDOK)
Uygulamalı Teorik Eđitim Programı (KUTEP)

Zoonotik enfeksiyonlar: Tularemi, Lyme
7 Aralık 2022, İstanbul

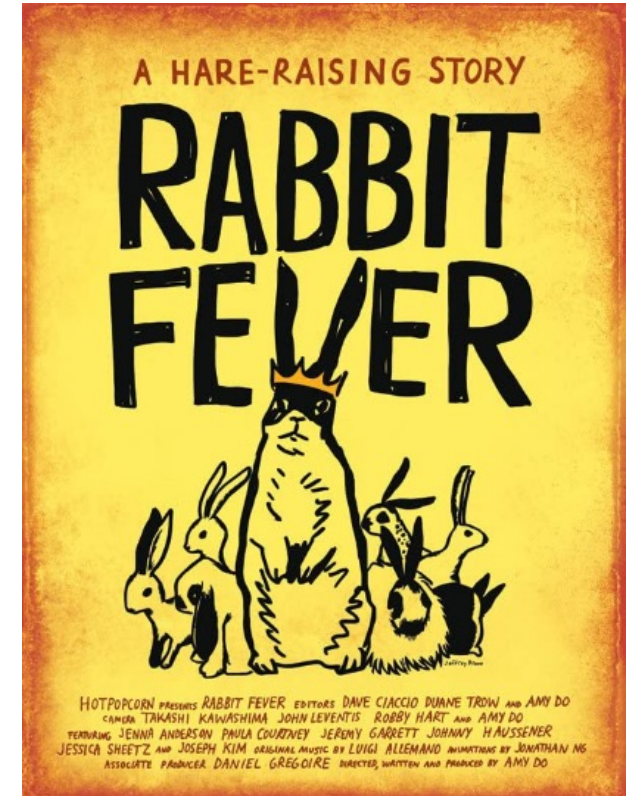
Prof. Dr. Çiđdem Ataman Hatipođlu

SBÜ Ankara Eđitim ve Arařtırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

TULAREMİ

Tularemi

- Zoonoz
- Etken: ***Francisella tularensis***
- Dünyanın değişik bölgelerinde;
 - Geyik sineği ateşi
 - Tavşan ateşi
 - Kene ateşi
 - Avcı hastalığı
 - O'Hara Hastalığı
 - Francis Hastalığı adları ile anılır



Francisella tularensis

- Aerob, Gram negatif kokobasil (Gram boya ile zayıf boyanır)
- Sporsuz hareketsiz
- Bazı kökenlerde lipidden zengin ince lipopolisakkarit bir kapsül vardır
 - Hücre içi yaşama özelliği sağlayarak bakterinin virülansında rol oynar

Zor üreyen bir bakteri

- Rutin kültürlerde genellikle üremez
- Üremek için besiyerinde sisteine ihtiyacı var
 - ✓ Sistein-glukoz kanlı agar (francis besiyeri)
 - ✓ Koyun kanı ilaveli cystein heart agar (CHAB)
 - ✓ Sistein ilaveli zenginleştirilmiş çukulatamsı agar (ÇA)
 - ✓ Buffered charcoal yeast extract (BCYE)

Francisella tularensis

Hücre içi patojen

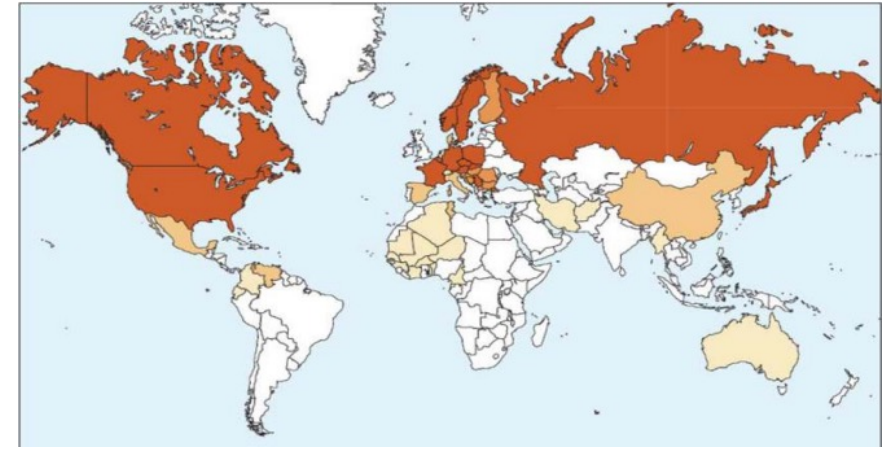
- Protozoonlar dahil bir çok canlıda yaşayabilir

Doğa koşullarına dayanıklı

- ✓ Kenede ömür boyu (1-2 yıl)
- ✓ Sineklerde 14 gün
- ✓ Su, çamur ve leşlerde 3 ay
- ✓ Donmuş karkaslarda 3 yıl canlı kalabilme
- ✓ Aerosollerde daha kısa süre yaşama

Dezenfektan ve ısıya duyarlı ancak soğuğa dirençli

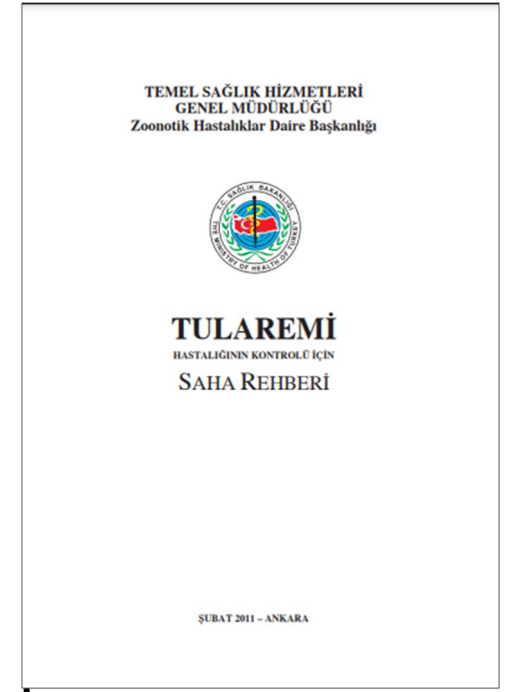
Epidemiyoloji



- 30-71° kuzey enlemleri arasında
- Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Orta Doğu ülkelerinde
- Amerika, Kanada ve Meksika'da
 - Etken: *F. tularensis subspecies tularensis* (*F. tularensis* tip A), en virülan subtip
- Kuzey Amerika dışındaki bölgelerde
 - Etken: *F. tularensis subspecies holarctica* (*F. tularensis* tip B), daha az virülan
- Çoğu Avrupa ülkesinde, Sovyetler Birliği, Türkiye, İran, Çin ve Japonya'da da endemik
- Tüm yıl boyunca görülebilir, yaz aylarında daha sık
 - Yaz aylarında artropodlara daha fazla maruz kalınır

Ülkemizde tularemi

- Tularemi ülkemizde endemik
- Salgınlara neden olabiliyor
- İlk tularemi salgını: 1936 Lüleburgaz
- Ülkemizdeki salgınlardan çoğu Marmara ve Karadeniz bölgesinde
- Orta Anadolu, Doğu Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgelerinde de sporadik olgular ve su kaynaklı epidemiler
- Büyük olasılıkla enfekte farelerle kontamine olan ve klorlanmayan içme suyu veya kaynak suyu tüketilmesi ana bulaş yolu



Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ankara, 2011

Grafik 1 - Tularemi Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017

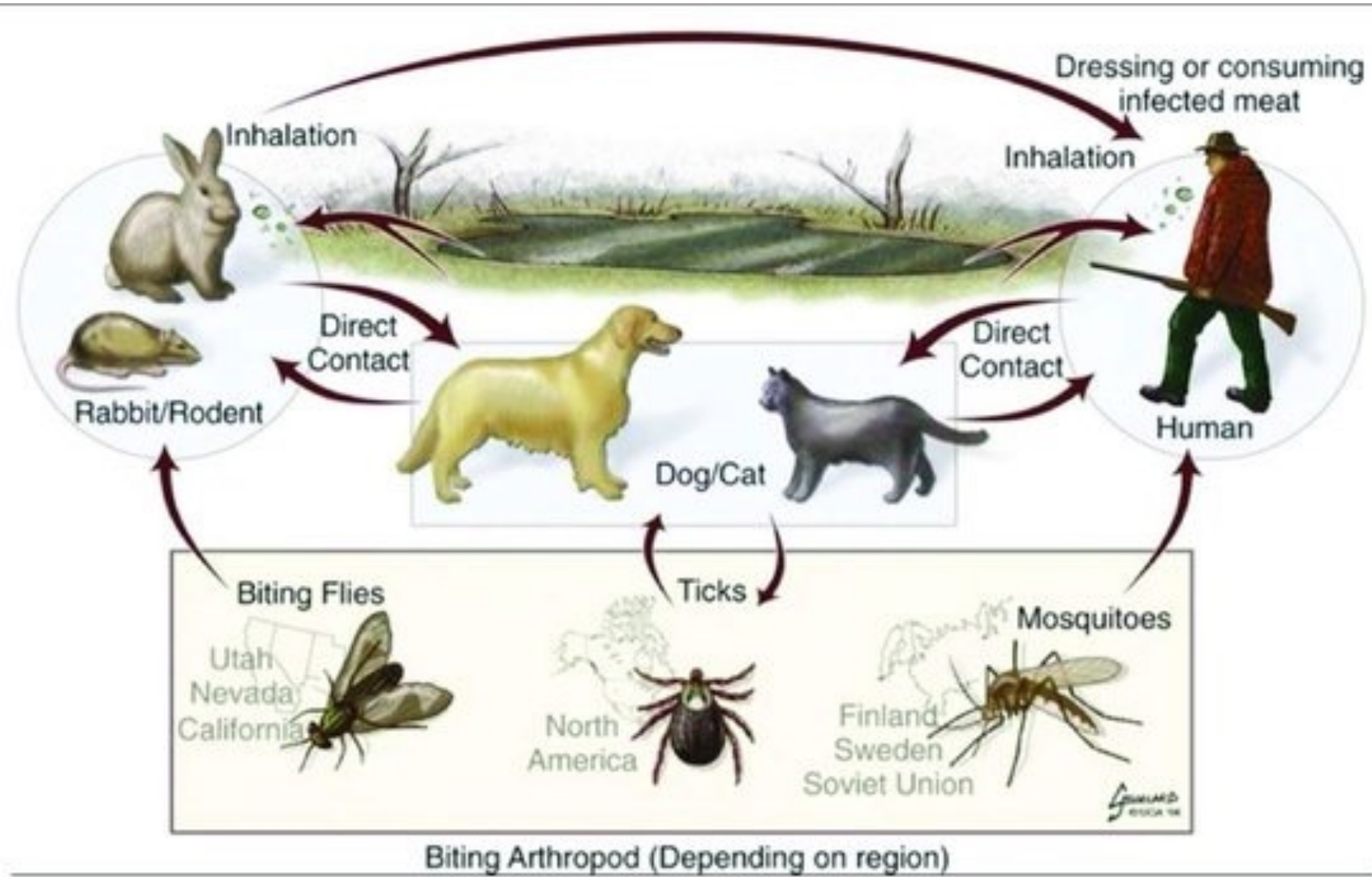


TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı,
Tularemi İstatistik verileri, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-tularemi/istatistik>

Tablo 1: Ülkemizdeki Tularemi epidemilerinin epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Yıl	Yer	Olgu sayısı	Geçiş yolu	Klinik tablo*	Mortalite
1936	Lüleburgaz Kırklareli Tekirdağ	150	İçme suyu	Orofarengeal	1
1938	Van	6	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1945	Lüleburgaz	18	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1953	Antalya	200	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
1988-2002	Bursa	205	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2000	Ayaş-Ankara	16	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2001	Gerede-Bolu	21	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004	Zonguldak Bartın Kastamonu	37	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004-2005	Kocaeli	188	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004	Samsun	43	İçme suyu	Orofarengeal-Glandüler	Ø
2005	Edirne	10	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2004-2005	Kars	56	İçme suyu	Orofarengeal	Ø
2005	Gölcük-Kocaeli	5	İçme suyu	Orofarengeal	Ø

*Olguların tümü veya çoğu, Ø: Mortalite yok



Doğal rezervuarları kemirici hayvanlar (tavşan, sincap, sıçan, geyik, rakun ve kunduz)
Vektörü artropodlar (keneler, sinek, sivrisinek)

Epidemiyoloji

- Tularemi kemirici hayvanlarda çoğunlukla ölümcül hastalık yapar.
- Bazı kemiricilerde belirgin bir hastalık tablosu oluşturmada aylarca varlığını sürdürebilir
- Bakterinin, bu asemptomatik-infekte kemiricilerden diğer kemiricilere, kemiricilerden evcil hayvanlara ve insanlara bulaşı esas olarak keneler ve kan emici sinekler aracılığıyla gerçekleşir
- Bazı kene türleri bakteriyi vücudunda aylarca taşıyarak rezervuar olarak da rol alır
- Bakteri direkt temas veya artropodlar aracılığıyla sığır, keçi, koyun, at, kedi ve köpek gibi evcil hayvanları infekte edebilir
- Bakteri hayvan leşlerinde, çamurda ve suda haftalarca canlı kalabilir.
- Evcil hayvanlar, infekte yabani hayvan leşlerini yemek suretiyle de infekte olabilir

Epidemiyoloji

İnsanlara bulaş

- *F. tularensis*'i taşıyan kene veya sineğin insanı ısırması
- İnfekte hayvanın idrar, feçes, kan ve organlarının; deriye, mukozaya veya konjonktivaya direkt teması ya da bu hayvanlar tarafından ısırılma
- *F. tularensis* ile kontamine olmuş besinlerin ve suyun tüketimi
- Kontamine aerosollerin inhalasyonu
- İnsandan insana bulaşma yok
- Ancak otopsi sırasında bulaş ve solid organ transplantasyonu sonrası bulaş olguları bildirilmiş

Epidemiyoloji

- Tularemi için en önemli risk faktörü mikroorganizmaya maruz kalmak
- Bulaş yolları göz önüne alındığında risk grupları
 - ✓ Çiftçiler,
 - ✓ Veterinerler,
 - ✓ Avcılar,
 - ✓ Orman işçileri,
 - ✓ Doğa tutkunları
 - ✓ Laboratuvar çalışanları
- Herhangi bir yaşta görülebilir
- Erkeklerde hastalık daha sık
 - Riskli mesleklerin daha sık olmasına bağlı

Patogenez

- *F. tularensis* çok virülan bir mikroorganizma
- İnfeksiyon gelişebilmesi için deriden veya inhalasyon ile alınan 10-50 bakteri yeterli
 - ✓ Giriş yerinde çoğalma
 - ✓ Bölgesel lenf nodlarına ulaşım
 - ✓ Lenfohematojen yolla sistemik yayılım
- İnokülasyon yerlerinde akut inflamasyon
- İnflamasyon sonucu doku nekrozu ve granülasyon
- *F. tularensis subspecies tularensis* türleri: daha ciddi seyreden infeksiyonlar

Klinik Bulgular

- ✓İnfekte eden suşun virölansına
- ✓Giriş yoluna
- ✓İnokulum miktarına ve
- ✓Konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak

Asemptomatik hastalıktan
septik şok ve ölüme kadar
değişebilen klinik tablo

- Kuluçka süresi 1-21 gün
- Genellikle maruziyetten 3-5 gün sonra nonspesifik sistemik belirtiler
 - Ateş, titreme, iştahsızlık ve halsizlik
 - Baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrıları, karın ağrısı, bulantı ve ishal
- Daha sonra tulareminin ana formlarından biriyle ilişkili spesifik klinik belirtiler
 - Ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik ve tifoidal tularemi

Ülseroglandüler tularemi

- Tulareminin en yaygın ve en kolay tanı konulabilen formu
- Cilt lezyonu ve bununla ilişkili LAP
 - Cilt lezyonundan önce
 - Lezyon ile aynı zamanda veya
 - Lezyondan hemen sonra bölgesel hassas LAP
- Birden fazla cilt lezyonu görülebilir
- Çocuklarda servikal veya oksipital LAP sık
- Sıklıkla yakın zamanda bir hayvan teması veya böcek ısırığı (özellikle kene)
- Tipik olarak ateş ve inokülasyon bölgesinde ortasında eskar bulunan tek, eritemli, papüloülseratif lezyon
 - ✓ Hayvan teması sonrası ellerde ve kollarda ülserler
 - ✓ Kene teması sonrasında baş, boyun, gövde, perine ve bacaklarda ülserler
- Lenf nodlarının süpürasyonu sık bir komplikasyon



Glandüler tularemi

- Cilt lezyonu olmadan, tek veya birden fazla lenf nodunu tutan hassas bölgesel LAP
- Sık görülen bir form
- Hayvan teması veya artropod ısırması
- Cilt lezyonu dışında ülseroglandüler hastalık ile benzer klinik özellikler
- Tutulan lenf nodlarında süpürasyon



Oküloglandüler tularemi

- Tularemi vakalarının küçük bir kısmı
- Konjonktivaya etkenin bulaşı
 - ✓ infekte materyalin göze sıçraması
 - ✓ kontamine parmaklarla gözün ovuşturulması
 - ✓ infekte aerosoller
- Semptomlar genellikle tek taraflı
- Gözde ağrı, fotofobi, gözyaşında artma
- Göz muayenesinde
 - konjonktival eritem ve ödem
 - konjonktivada küçük ülserler ve nodüller
 - periorbital eritem ve ödem
- Preauriküler, postauriküler, servikal veya submandibüler hassas LAP
- Tek taraflı üveit, korneal ülser ve dakriosistit gibi komplikasyonlar



Orofaringeal tularemi

- Kontamine su ve besin tüketimi sonucu
- Kene kırma veya kontamine hayvanla temas sonucu kontamine olmuş ellerin ağıza teması sonrasında bulaş
- En sık belirtiler ateş, ciddi boğaz ağrısı ve boyunda şişlik
- Fizik muayenede eksüdatif tonsillit, servikal LAP, faringeal ve tonsiller ülserler
- Savaşlar ve doğal afetler sırasında epidemiler şeklinde görülebilir



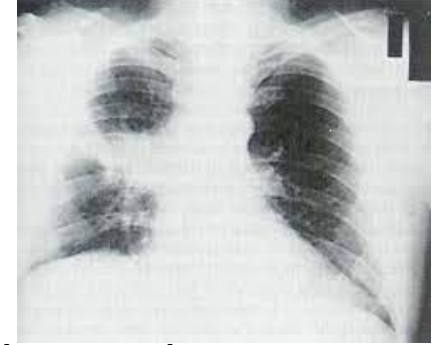
Pnömonik tularemi



- Pulmoner tutulumun ön planda olduğu klinik form
- Erişkinlerde daha sık
- *F. tularensis subspecies tularensis*'in etken olduğu vakalar daha ciddi seyreder
- Bulaş yoluna bağlı olarak primer veya sekonder hastalık

Primer pnömonik hastalık

- Mikroorganizmanın akciğerlere direkt inhalasyonu sonucu
- Tarım ve orman işçileri, hayvancılık yapanlar, laboratuvar çalışanları riskli gruplar
- Ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, bulantı, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar
- Sonra substernal veya plöritik göğüs ağrısı, az miktarda balgam, öksürük
- Fizik muayenede raller, konsolidasyon ve plevral efüzyon bulguları
- Görüntüleme tetkiklerinde sıklıkla peribronşial infiltrasyon, lobar konsolidasyon, plevral efüzyon ve hiler adenopati



Pnömonik tularemi

Sekonder pnömonik hastalık

- Akciğere hematojenik yayılım ile gelişir
- Majör tularemi formlarından birinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir
 - En sık tifoidal ve ülseroglandüler tularemi sonucu
- Bilateral tutulum, alt lobların tutulumu veya miliyer tutulum
- Pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon veya her ikisi birlikte
- Efüzyon genelde eksuda şeklinde, lenfosit hakimiyeti, adenoazin deaminaz seviyesi yüksek
- Plevra ve akciğer biyopsisi, granülom formasyonu saptanabilir
 - Akciğer tüberkülozu ile karışabilir



Tifoidal tularemi

- Bölgesel adenopatinin veya diğer tularemi formlarında görülen lokalize belirtilerin bulunmadığı ateşli sistemik hastalık
- Hastalarda genellikle altta yatan hastalıklar var
- Akut sepsisten kronik ateşli hastalığa kadar değişen klinik görünüm
- En önemli semptomlar ateş, titreme, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük, karın ağrısı ve ishal
- Fizik muayenede intravasküler volüm kaybı, hafif farenjit, karında hassasiyet
- Ciddi seyirli olgularda
 - kreatin fosfokinaz yüksekliği,
 - myoglobinüri,
 - hiponatremi
 - renal yetmezlik

Laboratuvar bulguları

- Rutin laboratuvar testleri nonspesifik
- Beyaz küre sayısı düşük, normal veya yükselmiş
- Platelet sayısı düşük olabilir
- Karaciğer enzim anormallikleri
- Rabdomyoliz ve myoglobinüri bulguları görülebilir

Komplikasyonlar

- Tularemi tedavi edilmezse: uzamış ateş, kilo kaybı, adenopati ve haftalar ya da aylar süren halsizlik
- Baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu ve uyku bozukluğu gibi nöropsikiyatrik şikayetler
- Lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodlarında süpürasyon
- Hastalığın kötü seyri açısından risk faktörleri:
 - İleri yaş
 - Altta yatan ciddi hastalıklar olması
 - Tanıda gecikme olması
 - Tedaviden önce uzun süreli semptomların varlığı
 - Böbrek yetmezliği olması
 - Uygunsuz antibiyotik kullanımı
 - Tifoidal veya pnömonik tularemi formları olması

Biyoterörizm

- *F. tularensis*, A kategorisi bir biyoterörizm ajanı
 - ✓ Az sayıda bakteri ile infeksiyon gelişebilmesi
 - ✓ Yüksek mortalitesi
 - ✓ Hava yoluyla yayılma potansiyeli
- 3-5 gün içinde epidemi şeklinde çoğunlukla pnömonik ve tifoidal tularemi vakaları
- Mikroorganizmanın akciğer dışındaki bölgelere de yayılımı, su ve besinlerin kontaminasyonu sonucu diğer tularemi formları

Hayvanlara, artropodlara veya çevresel faaliyetlere epidemiyolojik olarak maruziyet olmaksızın meydana gelen, kümelenmiş tularemi vakaları



**Biyoterörizm
olasılığı**

Tanı

- Öncelikle hastalık akla gelmeli
- Hastalıkla uyumlu klinik belirtileri ve epidemiyolojik risk faktörleri olan hastalarda tularemiden şüphelenilmeli

- ✓ İnokülasyon bölgesi ile ilişkili bölgesel LAP
- ✓ Lokal LAP ile beraber konjonktivit
- ✓ Penisiline cevap vermeyen ve rutin testlerle tanı konulamayan ciddi seyirli farenjit
- ✓ Rutin testlerle tanı konulamayan persistan sistemik ateşli hastalık
- ✓ Standart antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ve rutin testlerle tanı konulamayan toplum kaynaklı pnömoni
- ✓ Akciğer görüntülemelerde nodüler infiltrasyonla beraber plevral efüzyon

**Tularemi
akla gelmeli**

- Bu klinik bulgularla beraber hayvan teması veya böcek ısırığı öyküsü de varsa tularemi olasılığı yüksek

Tanı - Serolojik testler

- Başvuru sırasında ve 2-4 hafta sonra serolojik testler yapılmalı
 - ✓ 1:160 ve üzerinde titrede tek tüp aglütinasyon testi veya
 - ✓ 1:128 ve üzerinde titrede tek mikroaglütinasyon testi tanıyı destekler
 - ✓ Akut ve konvalesan dönemde alınmış serum örneklerinde titrede 4 kat ve üzerinde artış olması tanıyı doğrular
- Serolojik testlerle, *F. tularensis* 'in subtipi tanımlanamıyor
- Heterofil antikorlarla veya Brusella ve Legionella gibi gram negatif bakterilere karşı gelişen antikorlarla çapraz reaksiyon görülebilir
 - Bu antikorlar tanı koydurmayan, düşük titrede antikorlar

Tanı - Kültür

- Ülserden alınan eksuda, kan, lenf nodundan alınan örnek, plevral sıvı, faringeal veya oküler swap ile alınan örnek, balgam veya doku biyopsisi örneği
- Kültür pozitif ise tanı koydurucu, negatif ise tanıyı dışlamaz
- Pozitif kültür sonucu
 - Alt tür tanımlanabilir
 - Duyarlılık testi yapılabilir



Tanı - PCR

- Ülserden alınan eksuda, lenf nodu aspiratı, kan, solunum sekresyonları, plevral sıvı ve doku biyopsisi örneklerinde PCR yapılabilir
- Çoğu merkezde rutin kullanımda değil
- PCR testinin avantajları
 - ✓ Serolojik testlere ve kültüre göre daha hızlı tanı koydurur
 - ✓ Duyarlılığı daha yüksek
 - ✓ Subtipleri ayırt edebilir
 - ✓ Laboratuvar personelinin temas riski daha düşük

Tedavi

- Tularemiden şüphelenilen veya tanısı doğrulanan her hastaya **hızla antimikrobiyal tedavi başlanmalı**
 - Erken (üç hafta) tedaviyle % başarı şansı yüksek
 - Geç kalınan olgularda süpürasyon ve cerrahi müdahale gereksinimi artar
- Tularemi tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan antibiyotikler
 - **Streptomisin, gentamisin, tetrasiklin, doksisisiklin, florokinolonlar ve kloramfenikol**
 - Streptomisin ile klinik deneyim daha fazla, kür oranı yüksek, relaps riski düşük
 - Gentamisininde de kür oranı yüksek, Vestibüler toksisite oranı streptomisine göre daha düşük
- Uygun tedavi verilen hastalarda bile lenf nodları fluktuasyon verebilir, süpüre olabilir
 - Lenf nodlarının insizyonu ve drenajı gerekli

Tedavi, hastalığın ağırlığına göre düzenlenir

		Antibiyotik	Doz	Süre
Hafif veya orta şiddetteki infeksiyonlar	Erişkin	Siprofloksasin Alternatif doksisiklin	500-750 mg tablet, 12 saatte bir 100 mg tablet, 12 saatte bir	10-14 gün 14-21 gün
	Çocuk	Gentamisin Alternatif siprofloksasin	5 mg/kg/gün, im veya iv, 8-12 saatte bir dozlara bölerek 20-40 mg/kg/gün oral, 12 saatlik dozlara bölerek	7-10 gün 10-14 gün
Ağır infeksiyonlar	Erişkin	Streptomisin veya gentamisin	10 mg/kg im, 12 saate bir 5 mg/kg/gün, im veya iv, 8 saatte bir dozlara bölerek	7-10 gün 7-10 gün
	Çocuk	Streptomisin veya gentamisin	30-40 mg/kg/gün im, 12 saatte bir dozlara bölerek 5 mg/kg/gün, im veya iv, 8-12 saatte bir dozlara bölerek	7-10 gün 7-10 gün

Relaps

- Herhangi bir tedavi rejimini takiben relaps gelişebilir
- 14 günden daha kısa süre tetrasiklin tedavisi verilen hastalarda relaps oranı daha yüksek
- Klinik izolatta direnç gösterilmediği sürece aynı rejimle tekrar tedavi
- İlk tedavide doksisisiklin kullanıldıysa
 - Tekrar tedavide süre daha uzun tutulabilir (ör. 21 gün) veya
 - Alternatif olarak aminoglikozid veya florokinolon kullanılabilir

Korunma

- Mikroorganizmaya teması azaltmak için
 - Hasta veya ölü hayvanlarla temastan kaçınmak
 - Ölü hayvanların imhası gerekirse maske, eldiven ve göz koruyucu kullanmak
 - Kenelere karşı da etkin olan sinek kovucu ilaçlar kullanmak
 - Teması önlemek için bileklerde biten giysiler giymek
 - Kene tutunması olursa keneyi hızla ve dikkatlice çıkarmak
 - İçmeye uygun suları ve uygun şekilde pişirilmiş gıdaları tüketmek gibi önlemler alınmalı
- Atenüe canlı bir aşısı mevcuttur ancak sadece yüksek risk grubunda kullanılır
- İnsandan insana bulaş yok, standart önlemler yeterli
- Laboratuvara örnek gönderilmeden önce haber verilmeli
 - Tularemi şüphesi olan hasta örnekleri Biyogüvenlik düzeyi 2 önlemler
 - *F. tularensis* olduğundan şüphelenilen izolatlar ise Biyogüvenlik düzeyi 3 önlemler

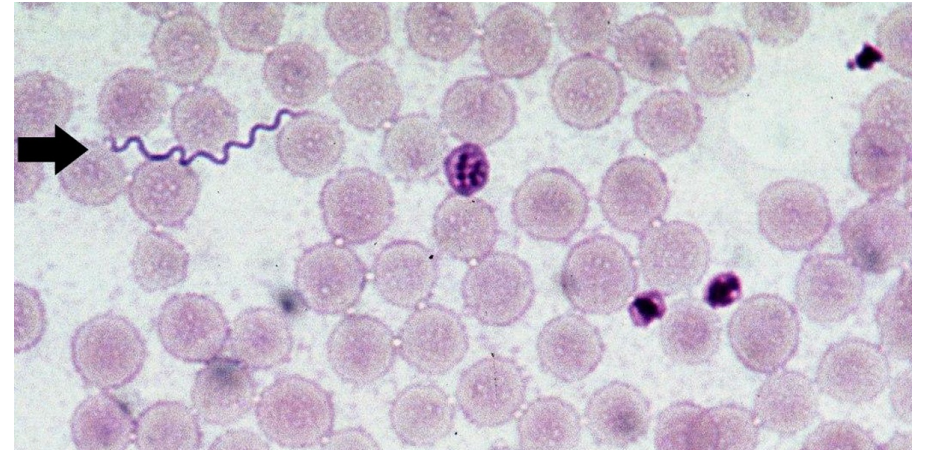
Temas sonrası profilaksi

- Tularemi açısından yüksek riskli maruziyeti olan ve inkübasyon periodu içinde erken dönemde olan kişilere
 - Bütünlüğü bozulmuş deri, mukozal yüzeyler veya inhalasyon yoluyla *F. tularensis* ile kontamine materyallere temas eden laboratuvar çalışanları ve otopsi personeli
 - Biyoterörizm olayı sonucu *F. tularensis*'e maruz kalan kişiler
- Siprofloksasin 500 mg veya doksisisiklin 100 mg, günde 2 defa, 14 gün
- Düşük riskli maruziyet varsa veya
- İnkübasyon periodu içinde geç dönemde (maruziyetten 1 hafta veya daha uzun süre sonra) başvuran kişiler antibiyotik profilaksisi verilmeden izlenebilir

LYME HASTALIĞI

Lyme Hastalığı

- Lyme hastalığı, Ixodes türü kenelerin ısırması sonucu insana bulaşan ***Borrelia*** türü spiroketlerin neden olduğu zoonotik bir hastalık
- Erken dönemde teşhis edilebilirse tamamiyle tedavi edilebilen bir hastalık
- Ancak tedavi edilmezse kronik artrit ve ciddi nörolojik bulgular ortaya çıkabilir



Epidemiyoloji

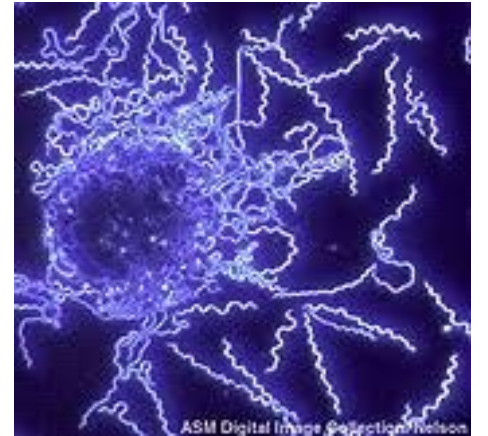
- Lyme hastalığı Amerika ve Avrupa'da en sık görülen kene kaynaklı infeksiyon
- Daha çok kırsal ve ormanlık alanlarda yaşayanlarda, yaz aylarında
- En sık 5-14 yaş grubu çocuklarda ve 45-55 yaş grubu erişkinlerde
- Etken olan *Borrelia* türleri
 - Amerika'da en sık ***B. burgdorferi*** ve *B. mayonii*
 - Avrupa'da *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, ve *B. garinii*
- Japonya, Çin ve Rusya'da da görülür
- Ülkemizde da az sayıda olgu bildirimi

Epidemiyoloji

- Asıl konak kemiriciler ve geyikler
- İnsanlar rastlantısal konak
- İnsanlara bulaş nimf evresindeki Ixodes cinsi kenelerin ısırması ile
- Kene tutunmasından en erken 36-48 saat sonra bulaş

Mikrobiyoloji

- Borrelia'lar gram negatif, hareketli, spiral bakteriler olan spiroketler
- Mikroorganizmanın direkt saptanması zor
- Üreme için kompleks besi yerleri ve mikroaerofilik koşullar gerekli
- Modifiye Kelly besiyerinde (%5 tavşan kanlı Barbour Stoenner-Kelly (BSK-H) besiyeri) 30-34°C'de 10 gün-5 hafta süreyle inkübasyon
 - Üremeleri yavaş
 - Besi yerinin rengi kırmızıdan sarıya dönerse: Üreme var
- Besiyerinden yapılan lam-lamel arası preparatların karanlık alan mikroskopunda incelenmesi ile hareketli Borrelialar
- Cilt biyopsisinin değerlendirilmesi
 - Gümüş veya immünfloresan boyama ile görülebilirler, bakteri sayısı çok az

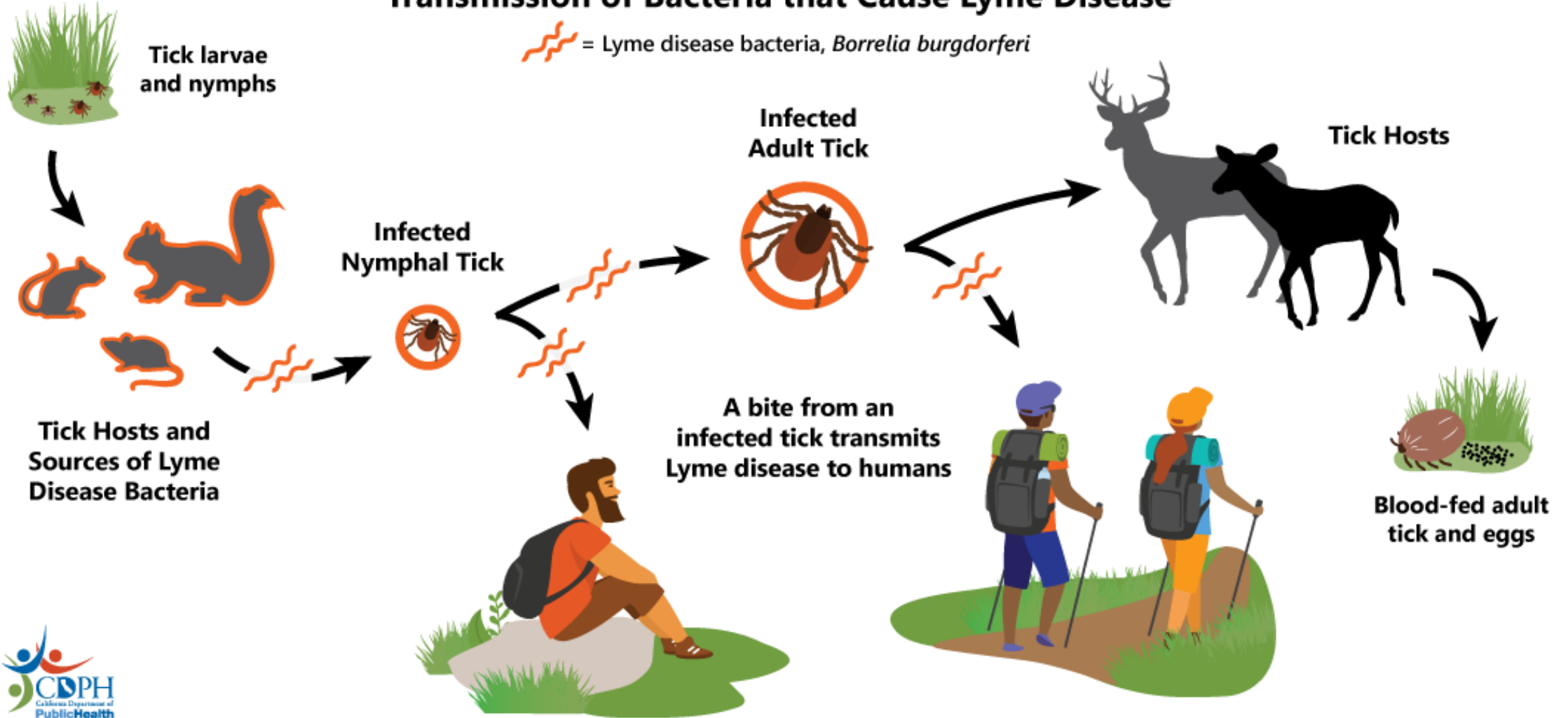


Patogenezi

- Toksinleri, proteazları ve destruksiyona neden olan diğeri molekülleri yok
- Dokulardan geçerek, konakçı hücrelere yapışarak ve immün klirensten kaçarak enfeksiyona neden olur
- Semptomların çoğu, konakçının bağışıklık yanıtından kaynaklanır

Transmission of Bacteria that Cause Lyme Disease

 = Lyme disease bacteria, *Borrelia burgdorferi*



Klinik

- Lyme hastalığının kliniği 3 evreye ayrılabilir
 - Erken lokalize
 - Erken dissemine
 - Geç faz
- Her evredeki klinik özellikler birbiri ile örtüşebilir
- Bazı hastalar erken evrelerdeki belirti ve bulgular görülmeden geç evre belirtileri ile de başvurabilirler

Erken lokalize evre



- Karakteristik deri lezyonu: Eritema migrans (EM)
- Hastaların %80'inde
- Kenenin ısırıldığı yerde, 1 ay içinde, genellikle 1-2 hafta sonra
 - Düz, yuvarlak veya oval, parlak kırmızı ve keskin kenarlı lezyonlar
- Sıklıkla aksilla, inguinal bölge veya popliteal bölge yakınında
- Genellikle ağrılı değildir, yanma ve kaşıntı görülebilir
- Lezyon günler-haftalar içinde yavaş yavaş büyüyerek 20 cm'e kadar ulaşabilir
- İlk günlerde kırmızı renk iken giderek ortası solar: **hedef veya boğa gözü**
- Klasik boğa gözü görüntüsü vakaların %30'unda

Erken lokalize evre

- Hastaların %20'sinde çok sayıda lezyonlar
 - ✓ Bu lezyonlar birden çok kene ısırığına ait değildir
 - ✓ İlk lezyonu takiben spiroketin kan ve lenf yolu ile yayılımına bağlı
- Tedavi edilmezse, EM lezyonları 3-4 hafta sürebilir, tedavi ile 2-3 gün içinde geriler
- Halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, myalji, artralji, bölgesel LAP ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlar

Erken dissemine evre

- Kene ısırığından haftalar-aylar sonra
- Spiroketemi sonucu gelişen çok sayıda EM lezyonu
- Nörolojik bulgular
 - Lenfositik menenjit, kraniyal sinir tutulumları (öz.fasiyal paralizi), radikülopati (Bannwarth sendromu), periferik nöropati, serebellar ataksi ve ensefalomyelit
- Kardiyak tutulumlar
 - Atriyoventriküler blok ve myoperikardit, nadiren ani kardiyak ölüm olguları
- Göz bulguları
 - Konjonktivit, keratit, iridosiklit, retinal vaskülit, koroidit, optik nöropati ve üveit
- Eklemlerde ağrı, kısa süreli artrit atakları
- Erken lokalize dönem bulguları görülmeksizin dissemine evreye geçiş görülebilir

Geç evre



- İnfeksiyonun başlangıcından aylar veya yıllar sonra
- Öncesinde erken lokalize veya dissemine Lyme hastalığı öyküsü olmayabilir
- Eklem tutulumu
 - Artrit infeksiyonun tek belirtisi olabilir
 - Diz gibi, bir ya da daha fazla büyük eklemi tutan, intermittan veya persistan artrit
 - Rekürren artrit atakları yıllar içinde giderek azalır
 - Özellikle dizlerde artrit atakları kronikleşebilir
- Nörolojik tutulumlar
 - Konfluent mononöropati, periferik nöropati, ensefalomyelit
- Cilt tutulumları
 - Kronik atrofik dermatit , fibröz kalınlaşma, nodüller ve Morfea benzeri lezyonlar
- Günümüzde bu tutulumlar daha az görülmekte (erken Lyme evresinde tanı ve uygun tedavi)

Reinfeksiyon

- Erken evre Lyme hastalığı tedavi edildikten sonra reinfeksiyon gelişebilir
- Tipik olarak farklı bir lokalizasyonda EM
- Reinfeksiyon özellikle erken evrede EM olan hastalarda görülmekte
- Bu evrede oluşan antikorların reinfeksiyona karşı korumasının zayıf olduğu düşünülmekte
- Erken disemine hastalık evresinde nörolojik veya kardiyak tutulumu olan hastalarda da reinfeksiyon görülebilir, ancak daha düşük oranda
- Geç evredeki artritli hastalarda, gelişen antikorların daha yüksek orandaki koruyuculuğu nedeniyle reinfeksiyon görülmemekte

Tedavi sonrası Lyme Hastalığı Sendromu

- ✓ Lyme hastalığı tanısıyla, uygun ilaçlarla tedavi edilen ve semptomları düzelen hastada
 - ✓ İlk 6 ay içinde halsizlik, baş ağrısı, yaygın kas ve kemik ağrıları ve bilişsel şikayetler gibi nonspesifik semptomların ortaya çıkması ve
 - ✓ Tedavi sonrası en az 6 ay boyunca bu semptomların sürmesi
- Lyme hastalarının %5-15'inde
 - Lyme hastalığının herhangi bir evresini takiben gelişebilir
 - Persiste eden semptomların nedeni belirsiz

Postinfeksiyöz Lyme artriti

- ✓ Lyme artriti olan bir hastada,
 - ✓ İnfeksiyon sırasında gelişen ve infeksiyon sonrası dönemde de devam eden
 - ✓ Aşırı ve düzensiz proinflamatuvar immün yanıtta kaynaklanan **proliferatif inflamatuvar sinovit** tablosu
-
- Lyme artritinde
 - Diz ekleminde şişlik daha fazla, PMNL oranı çok yüksek (yaklaşık %90)
 - Postinfeksiyöz Lyme artritli hastalarda,
 - Sinoviyal dokuda daha fazla proliferasyon vardır, ekleminde şişlik yoktur ve PMNL oranı daha düşüktür

Kronik Lyme hastalığı

- Bu terim açıkça tanımlanmamıştır
- Tedavi sonrası Lyme hastalığı sendromunun yanı sıra *B. burgdorferi* infeksiyonu ile herhangi bir ilişkisi olduğuna dair bilimsel kanıt bulunmayan hastalıkları ve semptom komplekslerini de içerebilir
- Bu hastaların birçoğunun başka sendromları veya tanıları vardır
- Yorgunluk ve miyalji semptomları olan hastalarda, bazen fibromiyalji de eşlik etmektedir
- Fibromiyalji genel popülasyonda yaygın olduğundan, Lyme hastalığı ve fibromiyalji birlikteliği bazen şans eseri olabilir

Tanı

- ✓ *Borrelia* türlerini taşıyan kenelere maruz kalma riski taşıyan
- ✓ Lyme hastalığı ile uyumlu klinik belirtileri olan hastalarda Lyme hastalığından şüphelenilmeli
- Riskli gruplar
 - ✓ Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat eden kişiler
 - ✓ Doğada yürüyüş yapan, bahçe ile uğraşan kişilerde de maruziyet olasılığı yüksek
- Endemik bölgelerde yaşayan asemptomatik hastalar ve sadece nonspesifik semptomu olan hastalar Lyme hastalığını araştırmak için test edilmemeli
- Yanlış pozitif test sonuçları nedeniyle yanlışlıkla kronik Lyme hastalığı tanısı, gereksiz antibiyotik tedavisi

Tanı

Tanıya yaklaşım infeksiyonun evresine bağlı

Erken lokalize evre

- Endemik bir bölgede yaşayan veya yakın zamanda endemik bölgeye seyahat etmiş bir hastada en az bir EM lezyonu mevcut ise, klinik tanı
- Bu dönemde serolojik test istenmesine gerek yok
- EM lezyonları hastada antikorlar gelişmeden önce ortaya çıkar, hastalar sıklıkla seronegatif
- Erken evrede tedavi verilen hastalarda antikor yanıtı gelişmediği için serolojik test istenmesine gerek yok
- Negatif test sonuçları hastalığı dışlamamakta

Tanı

Erken lokalize evre

- Cilt lezyonu şüpheli olan ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmamış olan hastalarda başvuru anında serolojik test istenebilir
- Negatif ise 2-3 hafta sonra tekrarlanır

Erken evre Lyme hastalığı tanısını koymak için diğer bir yol:

- Cilt lezyonunun kenarından en az 2 mm çapında alınan punch biyopsisi örneğinde *B. burgdorferi*'ye yönelik PCR testi

Tanı

Erken dissemine veya geç evre

- Lyme hastalığı şüphesi olan hastalarda serolojik testler istenmeli
- Serolojik testler klinik tanıya ek olarak değerlendirilmeli, tek başına tanı koydurmaz veya tanıyı dışlamaz
- Önceden geçirilmiş Lyme hastalığı öyküsü olan hastalarda antikorlar, IgM de dahil olmak üzere yıllarca saptanabilir

Tanı - Serolojik testler

2 aşamalı test önerilir

- Önce ELISA veya IFA yapılır. Test negatif ise erken dissemine veya geç evre tularemi dışlanmış olur
- Pozitif ise ardından, doğrulama için daha spesifik bir test olan Western blot IgM ve IgG testi yapılır
 - ✓ IgM Western blot testinde 3 ana banttı 2'si
 - ✓ IgG testinde ise 10 ana banttı 5'i saptandıysa pozitif
- Bu testleri yorumlamak zor, yanlış pozitiflikler de görülebilir
- Test sonuçlarını hastalığın evresine göre yorumlamak gerekli

Tanı - Serolojik testler

Erken dissemine evre

- IgM ve IgG Western blot testleri pozitif olarak saptanır.
- Semptomların süresi 6-8 haftadan daha az olan bazı hastalarda başvuru sırasında Western blot IgM pozitif, IgG negatif saptanabilir
- Bu süreden daha uzun semptomları olan hastalarda sadece IgM pozitifliği olması yanlış pozitif

Tanı - Serolojik testler

Geç evre

- IgG Western blot testi pozitif
- IgM pozitif veya negatif olabilir
- ELISA testlerinde bazen **yanlış pozitif sonuçlara** rastlanabilir
 - ✓ Dönek ateş gibi diğer borrelia infeksiyonları
 - ✓ Sifiliz, leptospiroz, pinta ve yaws gibi spiroketlere bağlı diğer hastalıklar
 - ✓ İnfektif endokardit gibi bakteriyel infeksiyonlar,
 - ✓ Viral hastalıklar
 - ✓ SLE ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar
- Epstein Barr virüs ve malarya varlığı çapraz pozitifliğe neden olabilir
- Şüpheli olgularda, tanıyı kesinleştirmek için,
 - ✓ Artritli hastalarda sinoviyal sıvıda PCR testi,
 - ✓ Nörolojik semptomları olan hastalarda ise BOS/serum antikor indeksi yapılabilir

Tanı

Reinfeksiyonu olan hastalarda tanı

- Serolojik testler, IgM ve IgG antikorların yıllar boyunca pozitif olarak saptanabilmeleri nedeniyle yararsız
- Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulur.

Tedavi sonrası Lyme hastalığı sendromu tanısı

- ✓ Uygun ilaçlarla tedavi edilmiş tularemi öyküsü olması,
- ✓ Tedavi ile ilk semptomların düzelmesi,
- ✓ Yeni semptomların tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde başlaması ve en az 6 ay sürmesi şeklinde klinik tanı kriterleri bulunmalı
- Antikorların uzun süre pozitif saptanması nedeniyle, serolojik testleri tekrarlamamanın yararı yoktur

Tanı

Postinfeksiyöz Lyme artriti tanısı

- Klinik olarak konulur
 - Daha önce Lyme artriti olan ve en az 2 defa uygun antibiyotik tedavisi verilen hastada gelişen inflamatuvar proliferatif sinovit bulguları
- Serolojik testler ve PCR tanıda yardımcı değil, antikorların pozitif olması beklenir
- Sinoviyal sıvıda *B. burgdorferi* DNA'sı tedaviden sonra haftalar-aylar boyunca saptanabilir, DNA'nın pozitif saptanması postinfeksiyöz olayı dışlamaz
- Sinoviti ve inflamasyonu gösteren ultrasonografi ve MR görüntüleme tetkikleri tanıyı destekleyebilir

Tedavi

Tedavi hastalığın evresine ve tutulan bölgeye göre yapılır

Erken lokalize hastalık

- Semptomların süresini kısaltmak ve hastalığın ileri evrelere progresyonunu önlemek için EM olan tüm hastalara tedavi verilmeli
- Bu evrede oral tedavi yeterli
- 10 gün **doksisiklin** (2x100 mg)
- Diğer oral antibiyotikler
 - 14 gün amoksisilin (3x500 mg) veya sefuroksim (2x500 mg).
 - Doksisiklin, amoksisilin veya sefuroksim kullanamayan hastalarda makrolidler alternatif

Tedavi

Erken dissemine hastalık

- Multipl EM olan hastalarda tedavi, erken lokalize formda olduğu gibi
 - İlk seçenek 10 gün **doksisiklin** tedavisi
- Menenjit, fasiyal paralizi, radikülonöropati gibi nörolojik tutulumlar
 - 14-21 gün oral doksisiklin
- Semptomatik Lyme karditi, ≥ 300 ms PR uzaması, 2. ve 3. derece AV blok ve diğer aritmileri olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve monitörize edilmeli
 - Seftriakson gibi iv yolla verilen tedaviler tercih edilir
 - Hasta düzelince orale geçilerek tedavi süresi 14-21 güne tamamlanır
- Hafif karditi olan asemptomatik, PR < 300 ms olan, 1 derece AV bloğu olan hastalara oral doksisiklin

Tedavi

Geç evre Lyme artriti

- Tüm hastalar rekürrens ve diğer hasarları önlemek için tedavi edilmeli
- İlk tercih 28 gün oral **doksisiklin**, klinik yanıt 1-3 ayda ortaya çıkar
- İlk tedaviye yanıt alınamayan hastalarda iv yolla ikinci defa tedavi verilmeli, 14-28 gün
- Oral ve iv antibiyotik tedavisine rağmen persistan, inflamatuvar, proliferatif sinovit gelişen hastalarda metotreksat gibi ilaçlar (DMARD) veya artroskopik sinovektomi
- Kronik atrofik dermatit gibi kutanöz tutulumlar: doksisiklin, amoksisilin veya sefuroksim
- Lyme hastalığı tanısı konulan
 - <8 yaş çocukların tedavisinde doksisiklin yerine betalaktamlar
 - Gebe ve emziren annelerin tedavisinde doksisiklinden kaçınılarak betalaktamlar

Kene ısırığı olan hasta

- ✓ Erişkin veya nimf döneminde Ixodes cinsi kenenin tutunmuş olması
 - ✓ 36 saatten uzun süredir tutunuyor olması
 - ✓ Kenenin çıkarılmasından itibaren 72 saatten az süre geçmesi
 - ✓ Yüksek endemik bölgede kene ısırması olması
- Lyme hastalığı gelişmesini önlemek için tek doz 200 mg doksisiklin profilaksisi



Teşekkürler...