

KENEYLE BULAŞAN HASTALIKLAR

Dr.Ayla Arslan Őanlı
DanıŐman 6đretim üyesi:Prof.Dr.İsmail Balık

1)KKKA

2)TULAREMİ

3)LYME HASTALIĞI

4)BABESİOSİS

5)EHRLİCHİOZİS

6)ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŐİ

- *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* grubuna dahil olan bir virüsün neden olduğu bir zoonozdur.

Infect Genet Evol 2009

- KKKA genellikle enfekte bir çiftlik hayvanı veya insanın veya bunların doku veya vücut sıvıları ile temas etmiş **ixodes cinsi** kenelerin temasıyla oluşur.

(Ergonul and Whitehouse, 2007)
[Arch Iran Med 2007;10:204–14.]

EPİDEMİYOLOJİ

- Doğal rezervuar kemiriciler
- Keneler ve sinekler bakterinin insana ve hayvana geçişini sağlayabilir.
- Bulaş çoğunlukla deri ve mukoza yoluyla (10-50 bak)
- Türkiye; → hayvan doku ya da çıkartıları ile kontamine su veya etlerinin yenilmesi ile oluşur
- Sağlık çalışanları direkt yaralı deri veya kan veya vücut sıvılarının müköz membrandan çıkmasıyla veya iğne batmasıyla bu enfeksiyonu alabilirler.

KKHA risk grupları

- Tarım çalışanları
 - Hayvancılık yapanlar
 - Çiftlik çalışanları
 - Mezbaaha çalışanları
 - Çobanlar
 - Kasaplar
 - Veteriner Hekimler
 - Endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli
 - Askerler
 - Kamp yapanlar
 - Deri fabrikası çalışanları
- RİSK ALTINDADIR**

Kenelerde Gelişme

- Yumurta-Larva-Nimf-Erişkin (♀;♂) dönemleri
- Memeli, kanatlı ve sürüngenlerde parazitlenirler
- Kan ile beslenirler
- Yaz aylarında aktif
 - Kışı doymuş nimf veya aç erişkin olarak toprakta geçirirler



Keneler ve KKKA

- Virus 30 tür keneden izole edildi
 - (28 Ixodidae, 2 Argasidae)
- Vektör potansiyeli kanıtlananlar
 - Hyalomma marginatum marginatum*
 - H.m. rufipes
 - H.m. turanicum
 - Hyalomma anatolicum anatolicum*
 - Dermacentor marginatus*
 - Rhipicephalus bursa*
 - Rhipicephalus rossicus
 - Amblyomma variegatum

*: Türkiye'de var



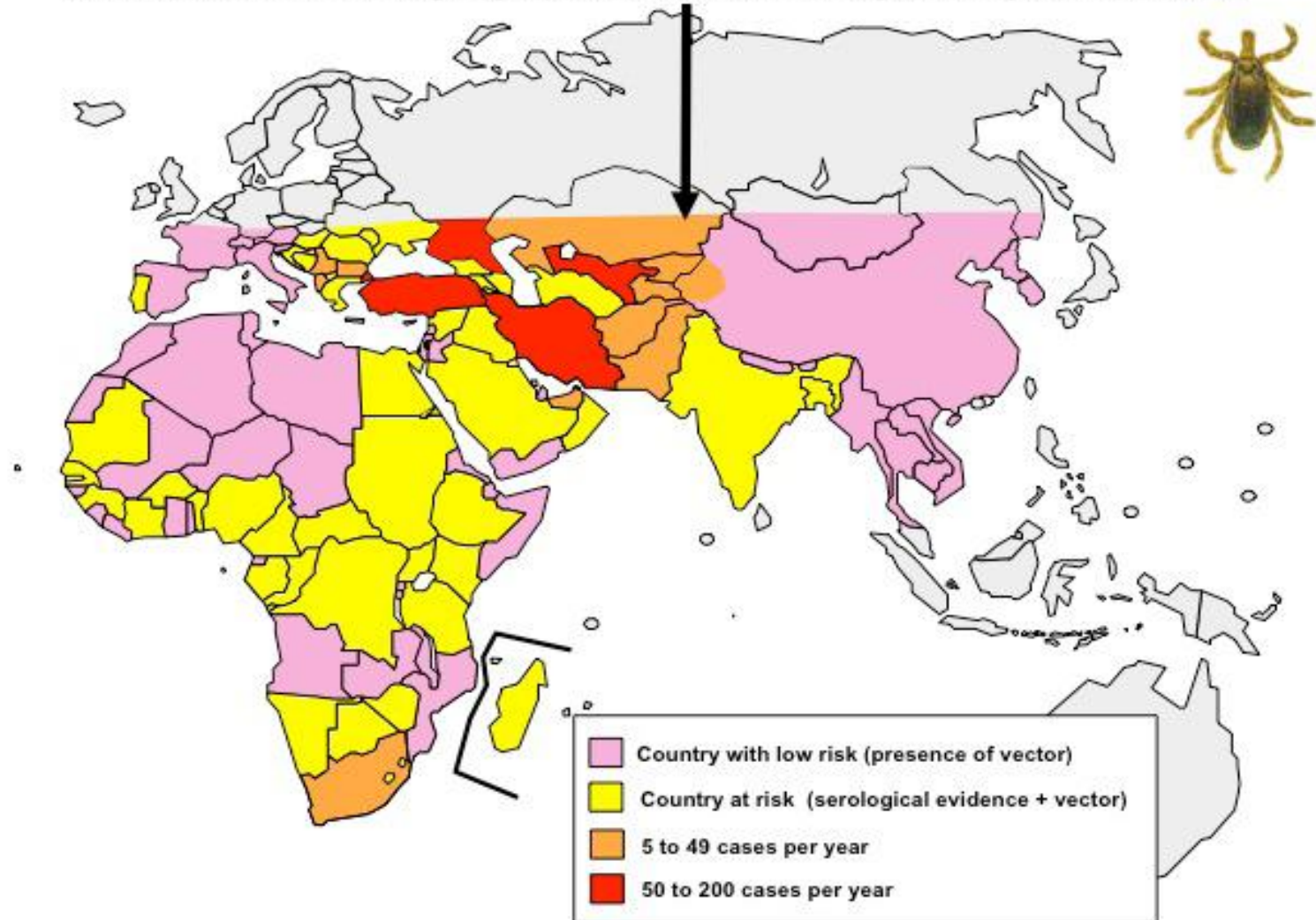
Hyalomma marginatum marginatum

- Erişkinler; Mart - Ağustos
- Larva- nimf; Haziran - Kasım
- Kışı doymuş nimf veya aç erişkin;
 - Ahırların duvar çatlaklarında
 - Merada kemiricilerin yuvalarında
 - Toprak içinde
 - Ağaç kovuklarında

- KKKA vakaları 2002'den beri daha çok **bahar ve yazları** rapor edilmektedir.
- Bu durum
 - ✓ iklim özellikleri (sıcaklık, havadaki nem oranı vs) vektör popülasyonunun değişimi,
 - ✓ jeografik durum,
 - ✓ flora,
 - ✓ vahşi yaşam
 - ✓ çiftçilik sektörüyle ilişkilidir.

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Geographic Distribution

50° North limit for the geographic distribution of genus *Hyalomma* ticks



Vakalar neden arttı?

- Karadeniz ve/veya Kosova üzerinden gelen göçmen kuşlar(?)

Kartı SS et al *Emerg Infect Dis* 2004

- Sıcaklık değişimi(?)

Ergonul O.et al *ECCMID* 2005, P1147

- Biyotik çevrede değişiklik

Ergonul O.et al *ECCMID* 2005, P1147

Ergonul O.et al *Lancet Infect Dis* 2006

Bakır et al *J.Med Microbial* 2005

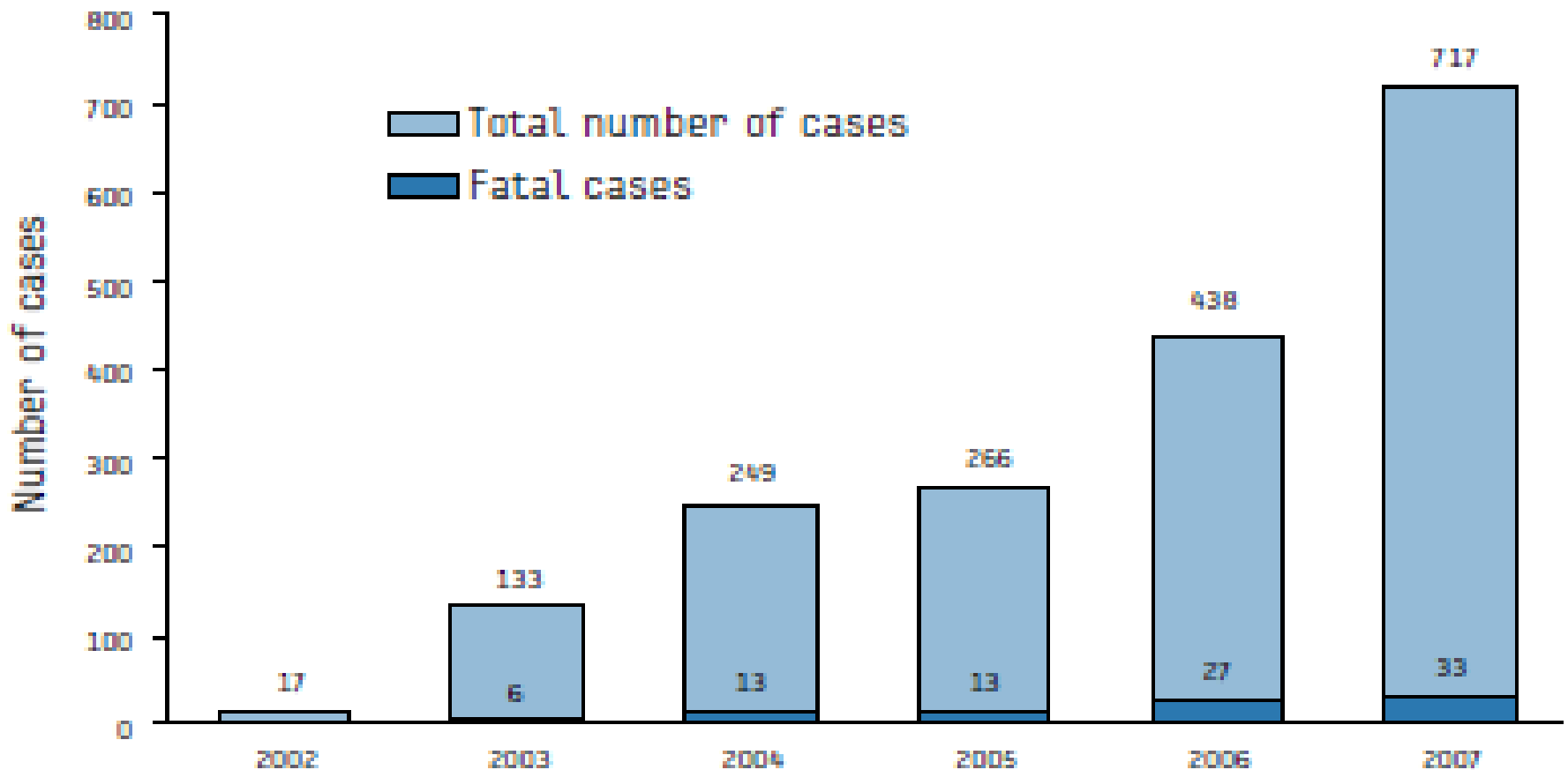
TÜRKİYEDE DURUM

- KKKA ile bağdaşan semptom ve bulgular Mayıs 2002'de **Tokat** ilinde rapor edilmiş.
- Sonrası da **Yozgat, Sivas, Gümüşhane, Amasya ve Çorum**'da bu hastalık yayılmış.
- Her yıl rapor edilen KKKA vakaları 2002'de **17**'den 2007'de **717**'ye yükseldi.

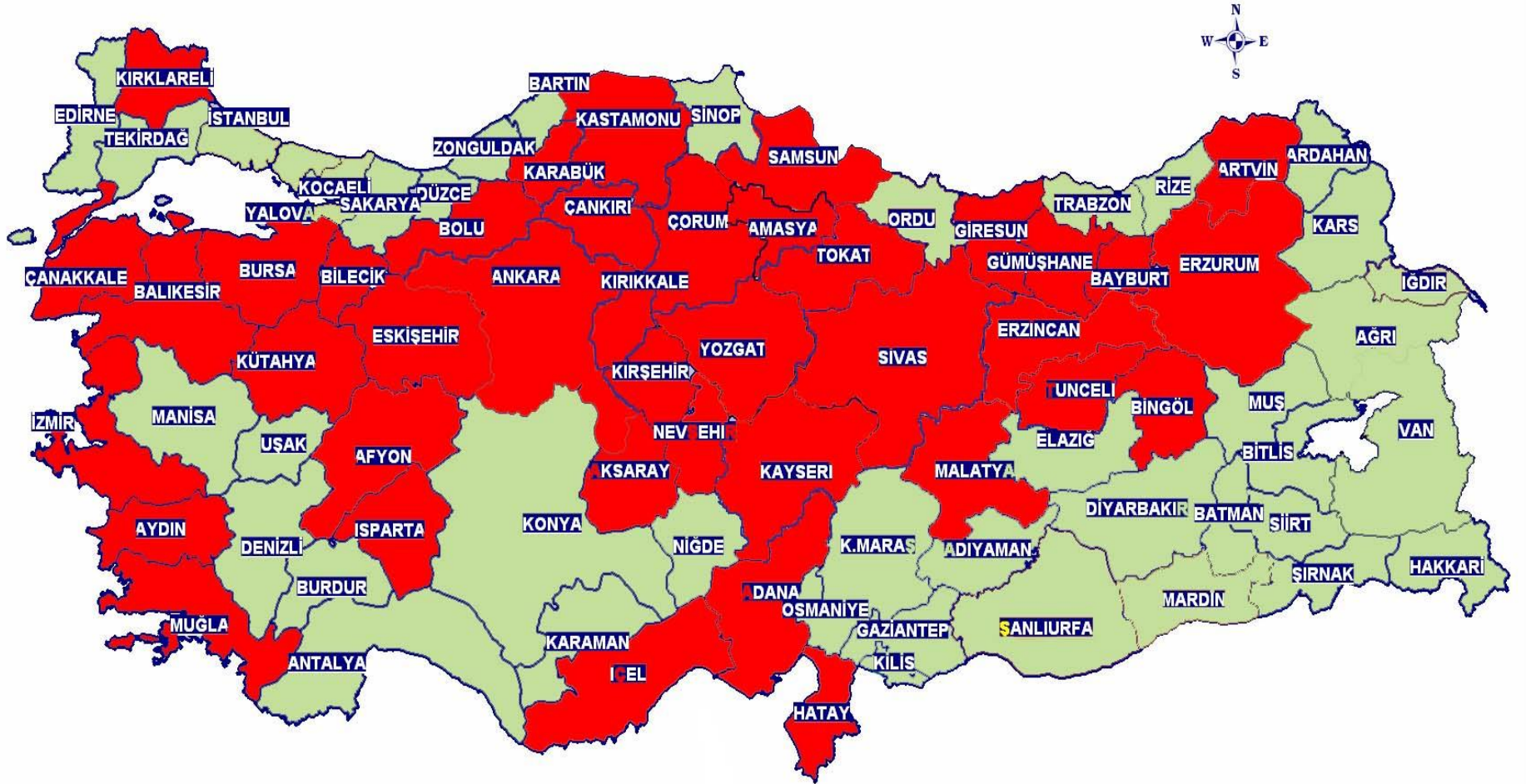
TÜRKİYE

FIGURE 2

Number of cases of Crimean-Congo haemorrhagic fever reported in Turkey in 2002-2007 (n=1,820)



KKKA Vakalarının Görüldüğü İller (Türkiye, 2006)



KKKA Vakalarının Görüldüğü İller; Türkiye 2006

TÜRKİYE'DE DURUM

- Hastaların büyük çoğunluğu **Nisan-Eylül** (**Haziran** ve **Temmuz** aylarında pik)
- Orta Anadolu bölgesinde; *Hyalomma* kene popülasyonunun yaşadığı en iyi ortam olan **sıcak kuru yazların** ve **ılıman yağmurların olduğu kış mevsiminde** olmaktadır.

Am J Epidemiol 2003;157:531–8

- 1995-2001; Türkiye'de avlanma ve otlanma yasağının olduğu yerlerde domuzları da içeren vahşi hayvanların sayısında artış görülmüş.
- 2001'den sonra bu yasağın kalktıktan sonra virus taşıyan kenelerin sayısında patlama gözlenmiş.

Lancet Infect Dis 2006;6:203–14.

- Türkiye'deki KKKA salgınında göçmen kuşların yeri dışlanmamalıdır.
- Türkiye'deki suşların filogenetik analizinde güneybatı rusya suşlarının benzer olması göçmen kuş hipotezini desteklemektedir.

Arch Virol 2008;153:37–44

Patogenez

- Kapiller frajilite
 - ” Kapiller toksikoz”,Sovyetler
 - Endotelin doğrudan enfeksiyonu
- Koagülopati
- Konakta başlayan multipl mekanizmalar
- Lenfositlerin masif apoptozu
- Proinflamatuvar sitokin salınımı
- Koagülasyon kaskadının disregulasyonu
- DİK

Patogeneze

- KKKA'nın mekanizması tam olarak bilinmese de bunun virus ile enfekte dokuların sitokinleri içeren konak immun cevabının indirekt etkilerinin kombinasyonunun sonucuna bağlı olarak oluştuğu bir hipotezdir.
- Bu çalışmada viral yükün şiddetli enfeksiyon ile ilişkili olduğu görülmüş.

- **IL-10,IFN gama ve TNF alfa;** fatal vakalarda yüksek, tedavi almış vakalarda daha düşük
- **IL 12** düzeylerinin bütün KKKA vakalarında düşük.
- Bu çalışma;
 - **IL 10** 'nun gecikmiş immun yanıtı neden olarak artmış replikasyon ve KKKA'nin vücuda yayılmasına neden olduğunu,
 - **IFN, TNF alfa ve sitokinlerin** vasküler disfonksiyon, DiC,organ yetmezliği ve şoka neden olduğunu göstermiştir.

Klinik Özellikler

- Ani başlayan bulantı kusma, baş ağrısı, boğaz ağrısı gibi nonspesifik bulgular
- Yaygın kanamalar
- HM,LAM
- Eritema nodozum

TROPICAL DOCTOR 2010; 40: 123–124

- Epididimoorşit

Journal of Clinical Virology 48 (2010) 282–284

- Şuur bozuklukları
- Lökopeni, trombositopeni, proteinüri
- Akut kolesistit ve intraabdominal abse (endotelyal hasar)

Journal of Clinical Virology 50 (2011) 162–163

- **İnkübasyon,prehemorajik, ve hemorajik ,nekahat** dönemi olmak üzere 4 fazda oluşmaktadır.

(Ergonul,2007)

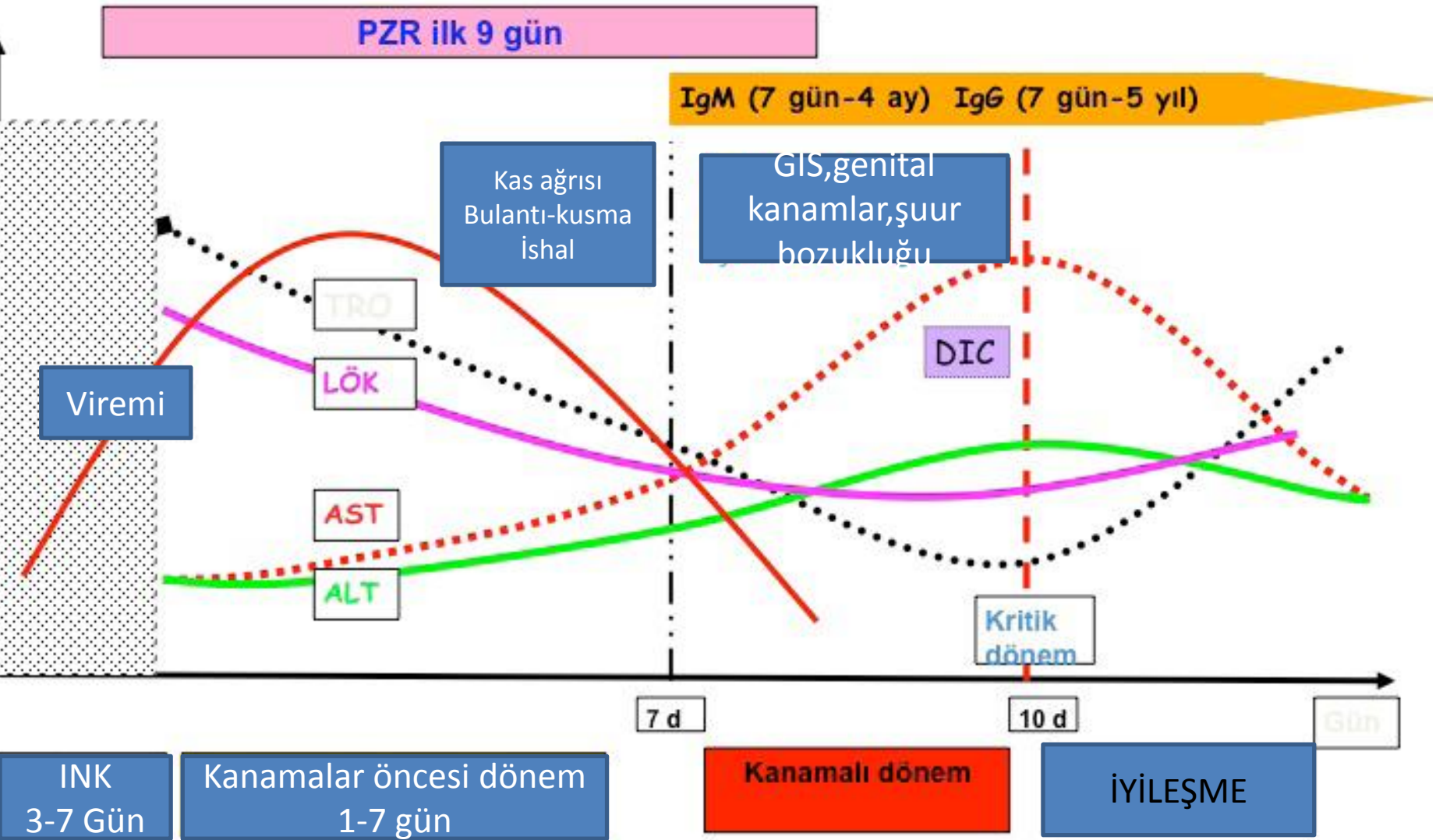
- . 1-9 günlük inkübasyon periyodundan sonra 1 haftadan daha kısa süren non-spesifik influenza benzeri semptom ile kendini göstermektedir.

(Mardani and Keshtkar-Jahromi, 2007)

- Bazı vakalarda hemorajik faz 3. ve 5. günlerde hızlı bir şekilde kendisini göstermektedir.
- Bazı vakalarda **şok** ve **DIC** tablosu görülebilir.

(Ergonul, 2007; Mardani et al.,2003; Swanepoel et al., 1989).





2007 Ankara numune Eğitim ve Araştırma Hst;

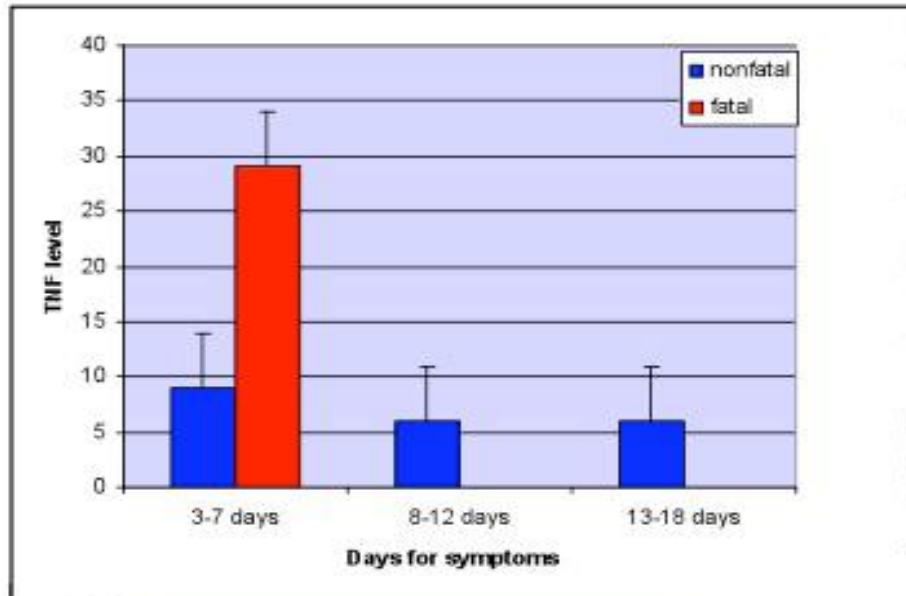
- Bahar ve yaz
- 83 KKKA vakası
- Fatal/fatal olmayan KKKA vakalarında koagulopati markerları
- **Plt,PT,APTT,INR ve fibrinojen düzeyleri** KKKA vakalarında mortalite ile ilişkili prognostik faktörler ve KKKA izlemi için yeterli olarak görülmüş.
- **Protein C,protein S , Antitombin 3 ve D-dimer** seviyeleri mortalite ile ilişkili bulunmamış.

Klinik Bulguları	Laboratuvar Bulguları
Ateş, üşüme, titreme	Lökopeni
Yaygın kas ağrıları	Trombositopeni
Baş ağrısı	Anemi
Yüzde ve konjonktivalarda kızarıklık	ALT ve AST yüksekliği
Makülopapüler döküntü	CK yüksekliği
Bulantı-kusma, ishal	LDH yüksekliği
Peteşi, purpura, ekimoz	PTZ, APTT ve INR uzaması
Diş eti kanaması	ALP yüksekliği
Burun kanaması	GGT yüksekliği
Hematom	Bilirubin yüksekliği
Hematemez, melenâ, hematokezva	
Hemoptizi	
Hematüri	
Vajinal kanama	
İntra-abdominal kanama	
İntrakraniyal kanama	
Şuur değişikliği, ajitasyon, konvülsyon	
ARDS	
Hepatorenal yetmezlik	
DİK	
Koma	

Laboratuvar

- **EKG**; mortaliteyi göstermedeki etkinliği
- Yaşayan 31 ve ölen 18 hastanın EKGsi incelenmiş.
- T-dalga değışiklikleri ve dal bloklarının ölümlü önceden göstermede;
sens %72.7, spes %92.6, PPD %88.9, NPD %80.6
- Sonuç olarak bu bulgularla kabulde bakılacak basit bir ekg nin kkka vakalarında risk durumunu belirlemeye yardımcı olduğu gösterilmiş.

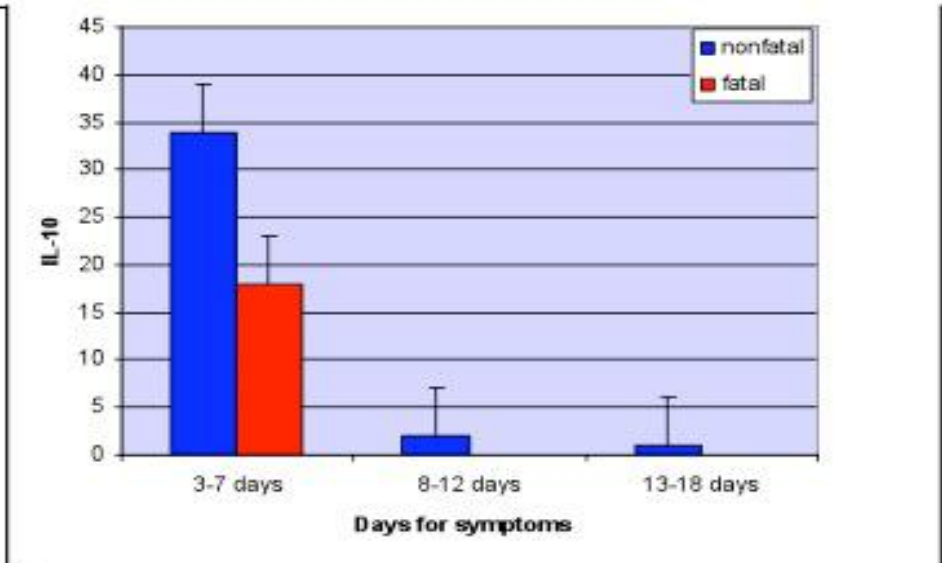
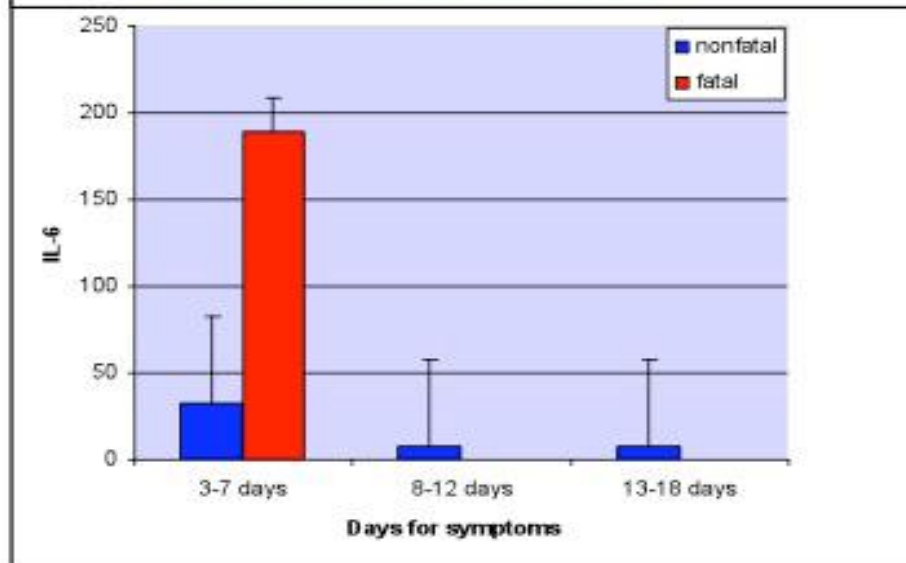
Sitokin Düzeyi



Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)-6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Onder Ergonul,¹ Semra Tuncbilek,² Nurcan Baykam,¹ Aysel Celikbas,³ and Basak Dokuzoguz⁴

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²GENOM Laboratories, Ankara, Turkey



Sitokin Düzeyi

- TNF alfa ciddi olgularda yüksek
- IL 6 hafif olgularda da yüksek

Papa A.JCV 2006;36:272-276

- NO farklı biyolojik olayların önemli bir düzenleyicisi olmakla beraber antimikrobiyal savunmaya iştirak edebilir.
- NO seviyeleri hem KKKA vakalarında kontrol grubundan hem de fatal olmayan KKKA vakalarında fatal vakalardan anlamlı olarak yüksek olarak görülmüş.
- **Sonuçta yüksek NO seviyelerinin KKKA vakalarında koruyucu rolü olduğu görülmüş.**

TANI

- Hücre kültürleri daha az duyarlı

Epidemiol Infect 1994 ;113(3):551-62

- Hastalığın başlamasından 7 gün sonra...ELISA ve IFA testleriyle IgM ve Ig G antikorları saptanabilir.

Rev Infect Dis 1989;11 Supl 4:s801-6

- Araştırmalar en azından basit , hızlı, spesifik ve sensitif bir test metodu olan **ELISA** ve tamamlayıcı test olarak da **RT PCR** 'ı gerekli kılar.

- RT-PCR yüksek spesifik, sensitif, ve hızlı olduğu düşünülerek tavsiye edilmektedir.

Tedavi

- Ribavirin yoğun bakımla beraber tavsiye edilmekte
- Verilerde mortalite, hastanede kalış süresi ve yan etkiler değerlendirilmiştir.
- Ribavirin'in mortalitede %44'lük azalma sağladığı görülmekle beraber hastanede kalış süresini etkilememiş.
- Ribavirin alan hastalarda yan etki daha çok görülmekle beraber şiddetli yan etki tespit edilmemiş

Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever:systematic review and meta-analysis

Soares-Weiser *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2010, **10:207**

Table 1

Summary of literature published since 1985 on the efficacy of ribavirin therapy of CCHF.

Country	Treated/total cases	Study type	Prophylaxis or treatment	Reference
South Africa	6/9	Observational	Prophylaxis	van de Wal et al. (1985)
Pakistan	3/3		Treatment	Fisher-Hoch et al. (1995)
Pakistan	2/2		Treatment	Athar et al. (2003)
Pakistan	12/12		Prophylaxis	Bangash and Khan (2003)
Pakistan	9/9		Treatment	Smego et al. (2004)
Iran	6/6		Treatment	Jabbari et al. (2006)
Turkey	10/10		Treatment	Midilli et al. (2007)
Iran	61/69	Historical comparison	Treatment	Mardani et al. (2003)
Iran	236/255		Treatment	Alavi-Naini et al. (2006)
Turkey	22/60		Treatment	Ozkurt et al. (2006)
Turkey	126/218		Treatment	Elaldi et al. (2009)
Turkey	10/50		Treatment	Bodur et al. (2011)
Turkey	8/30	Non-randomized clinical trial	Treatment	Ergonul et al. (2004)
Turkey	9/25		Treatment	Cevik et al. (2008)
Turkey	41/52		Treatment	Tasdelen Fisgin et al. (2009)
Iran	184/184	Comparison to evaluate timing	Treatment	Metanat et al. (2006)
Iran	63/63		Treatment	Izadi and Salehi (2009)
Iran	155/155		Treatment	Sharifi-Mood et al. (2009)
Turkey	64/136	Randomized clinical trial	Treatment	Koksal et al. (2010)

Tedavi

- Başka bir çalışmada; ribavirin viral yük ve hastalık progresyonundaki etkinliği araştırılmış.
- Ribavirin tedavisi 4 gr/gün 4 gün boyunca ve 2.4 gr/gün 6 gün devam edilmiş.
- viral yükte ,AST VE ALT düzeylerinin azalmasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiş.
- Vaka ölüm oranı; ribavirin alan grupta (%20),almayan grupta (%15)
- Sonuç olarak oral ribavirin tedavisinin KKA hastalarında viral yükü ve hastalık progresyonunu etkilemediği görülmüş.

AŞI?

- FDA tarafından onaylanmıŐ aşı veya spesifik antiviral terapi bulunmamaktadır.
- KKKA immunglobulin aÇık kanıtlar olmadan hala kullanımdadır.

Mortalite

- Hastaneye yatırılan hastalarda; fatalite oranı %7.5-50 arasında
- Ülkemizde; 2008'de 1315 ve 2009'da 1318 vaka %5.1'lik mortalite ora
- Bu geniş aralık; virusun filogenetik çeşitliliğine, farklı tedaviye ve iletim yoluna bağlı olabilir.

[Antivir Res 2004;64:145–60],
Emerg Infect Dis 2009;15:461–4.

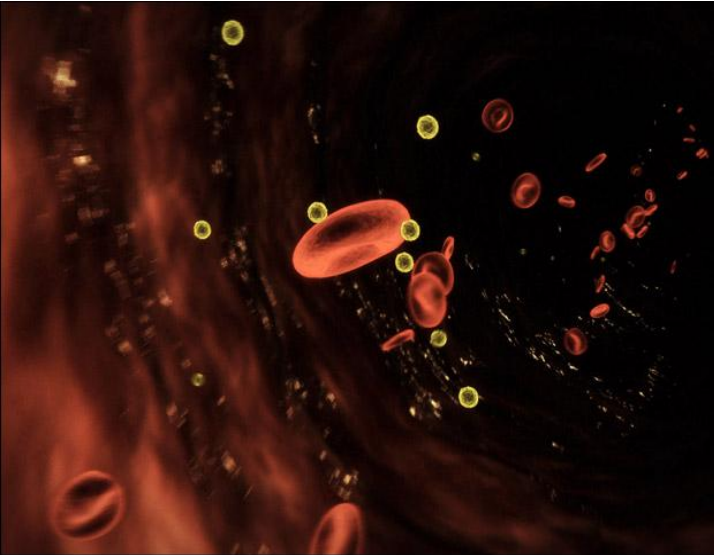
- 2005-2008; KKKA vakaları arasında mortalite %5.4
- Fatal vakalarda; AST,ALT,ALP,LDH, ve CRP düzeyleri daha yüksek
INR ve APTT düzeyleri daha uzun
trombosit sayıları daha düşük olarak saptanmış

Evaluation of clin and lab predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey *Scan J of Infec Dis 2010*

- Uzamış PT veya PTT, düşük PLT, yüksek AST veya ALT, yüksek viral yük mortalite ile ilişkili bulunmuş

2)TULAREMİ

- Tularemi *F.tularensis*'inin neden olduğu bir zoonoz hastalıktır.



Türkiye

- 1936.....Lüleburgaz ilk.....150 vaka
- 1953.....Antalya.....200 vaka
- 1988-2002Bursa.....205 vaka
- 2004-2005.....Kocaeli.....145 vaka
- 2006.....Sakarya.....48 vaka
- 2009.....Bursa.....108 vaka
- 2009.....Balıkesir.....110 vaka
- 2010.....Çorum.....99 vaka
- 2010.....Kütahya.....89 vaka
- 2010.....Yozgat.....156 vaka

TANI

- Klinik bulgular
- Epidemiyolojik öykü
- Tüp agglütinasyon testi(1/160 ve üzeri)
- ELİZA



Klinik bulgular

- Klinik bulgular **asemptomatik hastalıktan septik şok ve ölüme kadar değişen şekillerde** olabilir.
- 2-10 günü takiben inkübasyon süresini takiben ateş, titreme, baş ağrısı ile kendini gösterebilir.
- Giriş yoluna bağlı olarak başka bulgular olabilir.

- En yaygın bulgu ve semptomlar;

Lenfadenopati (%96)

Ateş(%87)

Farenjit(%34)

Ülser/papül(%45)

Bulanti ve kusma (%35)

Hepatosplenomegali(%35)



- 6 major klinik sendrom
- ✓ Ülseroglandüler
- ✓ Glandüler
- ✓ Tifoidal
- ✓ Pnömonik(daha çok yaşlılarda)



- ✓ Orofarengeal



- ✓ Oküloglandüler

Okla State Med Assoc 1992;85:165

Arch Otolaryngol 1980;106:237

Mo Med 1981 ;78:70

Medicine (Baltimore) 1985;64:251

Komplikasyonlar;

- Süpüratif lenf nodunun spontan drenajı
- Perikardit
- Menenjit
- Akut respiratuar distress sendromu
- ABY (rabdomyolize bağlı)

Medicine (Baltimore) 1985;64:251 ,Arch Intern Med 1985;145:1435

- Tedavi edilmeyen veya geç tedavi edilen hastalarda;
aşırı yorgunluk, nöropsikiyatrik dalgalanmalar, zayıflık ve kilo kaybı
gibi postenfeksiyöz bulgular görülebilir.

TEDAVİ

- Spontan rezolüsyon(%50-90) oluşmasına rağmen tanı kesin veya şüpheli olduğunda tedavi verilmelidir.

Medicine (Baltimore) 1985;64:251

- Şiddetli hastalık durumunda ;
Streptomisin(kür %97,relaps yok) (Grade 2B)
Gentamisin (kür %86,relaps %6) (Grade 2)

Clin Iı



- Oral seçeneklerde
- Tetrasiklin (%88 kür ,%12 relaps)
- Florokinolon(invitro çalışma)(yüksek oranda relaps)



EUR J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:68 ,
Clin Infect Dis 2000;31:623

- Kloramfenikol ve aminoglikozid(serebrospinal sıvıdaki seviyesi değişken) tularemik menenjitte kullanılmalıdır.
 - Tedavi süresi 14-21 gün arasında değişmekle beraber klinik bulgu ve semptomlara göre düzenlenmelidir.
- Kloramfenikol monoterapisinde %77 kür, %21 relaps görülmüş.

Clin Infect Dis 1994;19:42

- B-laktamlar invitro duyarlılığı olmasına rağmen klinik olarak **etkisizdir**.
- Eritromisinin başarılı kullanımı güvenilir bir tedavi olduğu düşünülmesine de rapor edilmiş.

South Med J 1990;83:1363

Relaps;

- Tetrasiklin gibi bakteriyostatik etkili antimikrobiyallerin 14 günden daha kısa süreli kullanıldığında veya
- Öncelikle aynı antimikrobiyalin 21 gün gibi daha uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilir.

ÖNLEM

- Hasta veya ölü hayvanlardan
- Sinek kovucu kullanmak,
- Kenelere karşı dikkatli olmak
- Etleri iyi pişirmek
- İçilen sulara dikkat etmek



3) LYME HASTALIĞI

- Bakteri....*Borrelia burgdorferi*
- Kene ısırığı
- Kene ısırığındaki bakteri



Center for Disease Control and Prevention. (2011). *Lyme Disease*. Division of Vector Borne Disease. Retrieved on 22 April 2011 from <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/index.htm>

Waldbauer, G. (1998). *The handy bug answer book*. Detroit: Visible Ink Press.

- *Ixodes dammini*..... Güney ve Orta batıda



- *Ixodes scapularis* ve *Amblyoma americanum*....Güney Doğuda

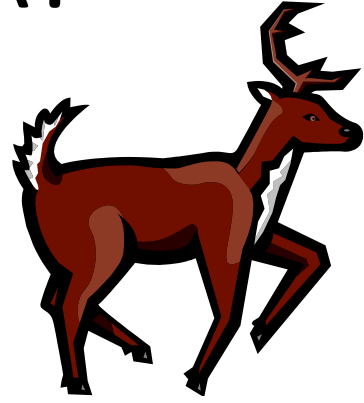


- *Ixodes pacificus*.....Batıda



NE ZAMANLARDA SIK OLUYOR?

- Daha sık ilkbahar ve yaz aylarında, bazen sonbaharda
- Orman ve uzun otlaklarda
- Küçük hayvanlarda, geyiklerde veya kuşlarda
- Evcil hayvanlarda



Stoffman, P. (1995). *The Family guide to preventing and treating 100 infectious illnesses*. New York: John Wiley & Sons, Inc.

SIKLIK

- Bölge ve eyalate göre değişmekte
- Kuzeydoğu U.S.
- Orta Batı'ya hızla yayılmakta
- Kırsal Bölgelerde
- 2000'de U.S.A. 18000 vaka
- Büyük çoğunluğu rapor edilmemiş hastalık
- U.S.A'daki en yaygın keneyle bulaşan hastalık.



KLİNİK

- Erken lokalize enfeksiyon

Lenfadenopati

Karakteristik deri lezyonu

Eritema migrans  %80'inde, kene ısırığından 30 gün sonra

N England J Med 2003 ;348:2472

- Erken yaygın enfeksiyon

Akut nörolojik veya kardiyak semptomlarla, artritle haftadan aylara uzanan süreçte görülmekte

Clin Infect Dis 2006;43:1089

Infect Dis Clin North Am 2008 ;22:261

Erken lokalize	Erken yaygın	Geç evre
Eritema migrans Rejyonel lenfadenopati	Sekonder anuler lezyon Malar raş Diffüz eritem ve ürtiker Eklemlerde gezici ağrı Artrit atakları Myozit Osteomyelit Pnnikulit Menenjit Kraniyal nörit Fasyal palsy Serebellar ataksi Lokalize ve genel LAP SM Myoperikardit Konjuktivit Pankardit Panoftalmit Orşit Orta şiddette hepatit	Akrodermatitis enteropatika Lokalize skleroderma benzeri lezyon Uzamış artrit atakları Kronik artrit Eklem subluksasyonları Kronik ensefalomyelit Poliradikulopati Keratit

- Geç enfeksiyon artrit veya;

Aylardan yıllara uzanan süreçte;

Amerika'da  ensefalopati, polinöropati

Avrupa'da  Akrodermatitis enteropatika

Lancet 2003;362:1639

N Engl J Med 1990;323:1438


KLİNİK

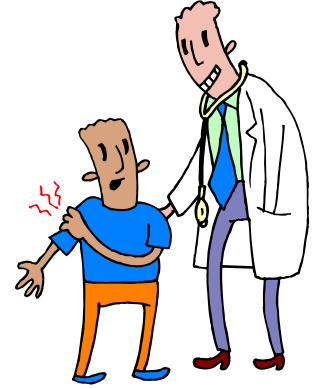
- Eritema migrans
- Başağrısı
- Grip benzeri semptomlar
- Artrit
- Menenjit
- Yüzde uyuşma

Borrelia burgdorferi



TEDAVİ

- Antibiyotik
- Probenesid = Sistemde antibiyotiği daha uzunsüre tutar
- Ateş  Aspirin, Tylenol, Advil, vb.
- TEDAVİ EDİLEBİLİR HASTALIK=ERKEN YAKALANIRSA ENDİŐEYE GEREK YOK



TEDAVİ

- Erken evrede

AMC 3X500 mg 14-21 gün

Doksisiklin 2x100 mg 14-21 gün

Sefuroksim aksetil 2x500 mg 14-21gün

Azitromisin 1x500 mg?? 7-10 gün

TEDAVİ

- Nörolojik bulgular

Bell's paralizde erken evre ile aynı tedavi

Menenjit 14-28 gün

Seftriakson 2 gr/gün

Penisilin G 24 milyon Ü/gün

Doksisiklin 2x100 mg

Kloramfenikol günde 4 kez 1 gr

TEDAVİ

- Artrit

AMC ve probenisiid 4x500 mg,	30 gün!!
Doksisiklin 2x100 mg	30 gün
Seftriakson 2 gr/gün	14-28 gün
Penisilin G 20 milyon U/gün	14-28 gün

- Kardit

AMC ve probenisiid 3x500 mg,	21 gün
Doksisiklin 2x100 mg	21 gün
Seftriakson 2 gr/gün	14 gün
Penisilin G 20 milyon U/gün	14 gün

SONUÇ

- Lyme hastalığı ve kene için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır
- CDC website for Lyme disease

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/>

- American Lyme Disease Foundation (iphone app available!)

<http://www.aldf.com/>

- Lyme Disease Association

<http://www.lymediseaseassociation.org/>

- National Institute of Allergy and Infectious Disease

<http://www.niaid.nih.gov/topics/lymedisease/Pages/lymeDisease.aspx>

4) EHRLİCHİOZİS ve ANAPLASMOSİS

- Ehrlichiae chaffeensis → Human monocytic ehrlichiosis → (HME)

Anaplasma Phagocytophilus → Human Granulocytic Anaplasmosis → HGA

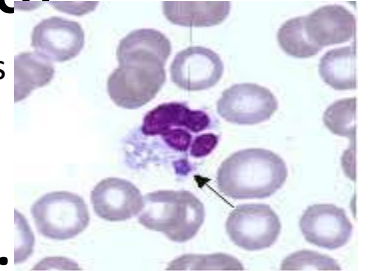
- Klinik ve laboratuvar bulguları benzer
- HGA ,HME'den daha sık
- HGA 'da HME'den farklı olarak döküntü nadir



EHRLİCHİOZİS ve ANAPLAZMOSİS

- *Rickettsiaceae* familyası üyesi küçük gram negatif bakteridir.
- Lökositlerin içine invaze olduktan ve bölündükten sonra morula ismini alan yapıyı oluşturur

Clin Infect Dis

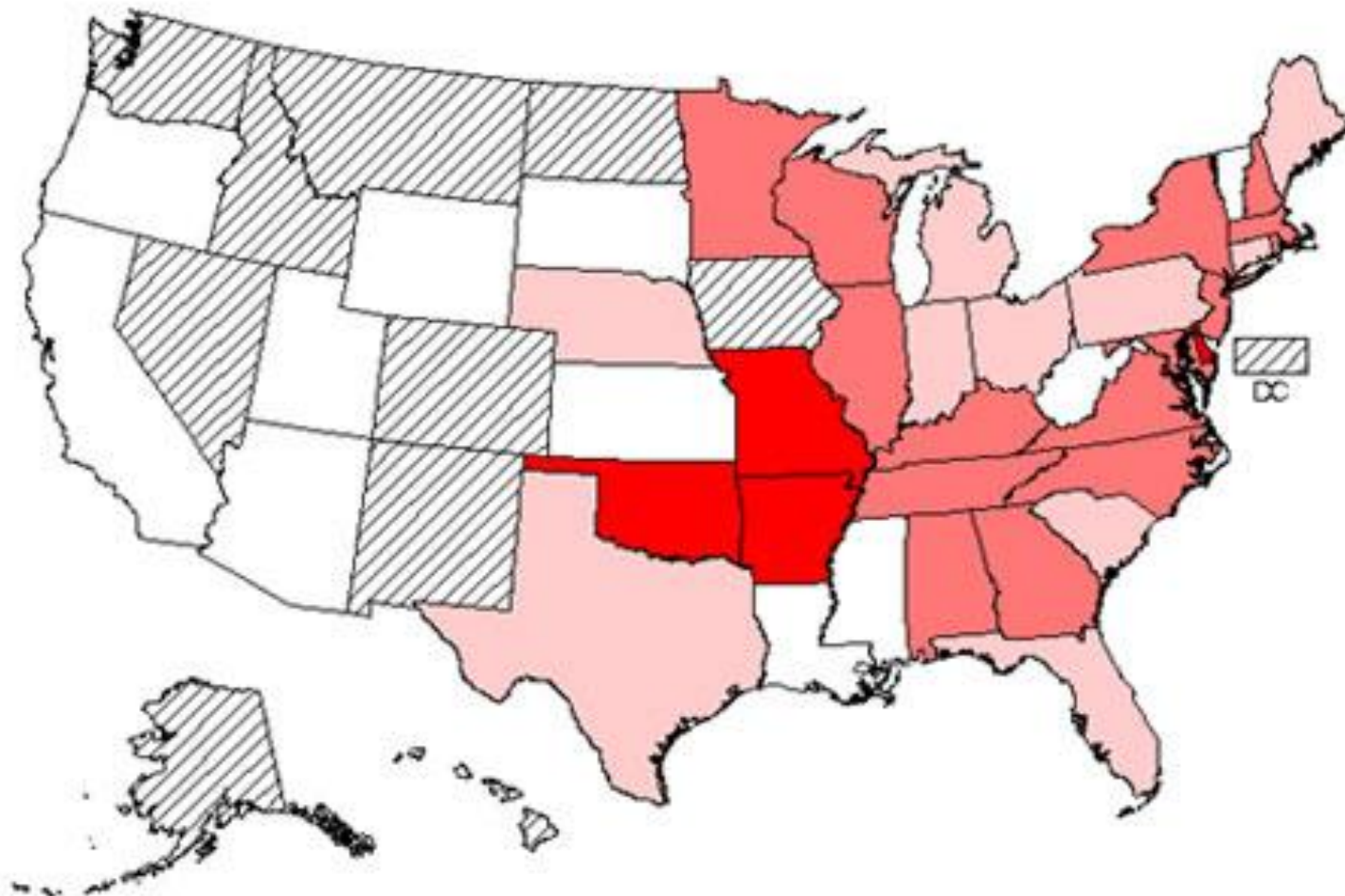


- Hayat döngüsü;

yumurta → larva → nimf → erişkin

Amerika'da nimf ve erişkin evreleri iletimin olduğu evrelerdir.

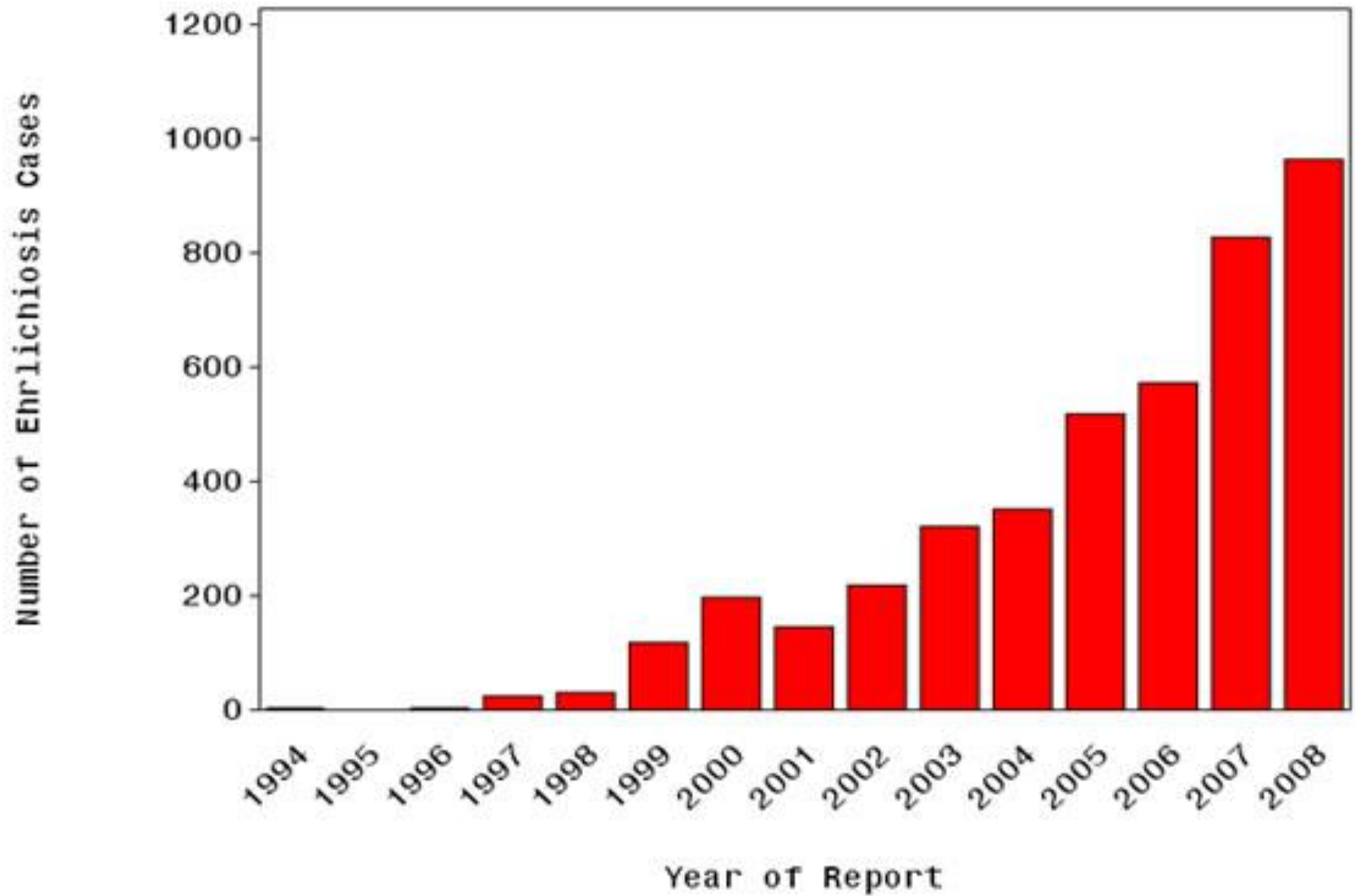
Ehrlichiosis Incidence, 2008



Cases per million



Number of Annual Ehrlichiosis Cases, 1994-2008



NE ZAMAN SIK?

- En sık yaz
- Haziran ve Temmuz aylarında
- Bu dönem erişkin ve nimf kenelerin arttığı dönem
- Erkeklerde ve 50 yaş üzerinde

MMWR September 25, 2009 / 58(37);1033-1036

RİSK GRUBU

- Ormanlık arazi ve uzun otlaklarda bulunanlar
- İmmun sistemi baskılanmışlarda şiddetli enf riski yüksek

KLİNİK

- Semptomlar kene ısırığından 1-2 hafta sonra
 - Genellikle ağrısız olması nedeniyle vakaların yaklaşık yarısı ısırıldığını hatırlamaz.
 - Ateş bulantı-kusma
 - Baş ağrısı konfüzyon
 - Kas ağrısı gözlerde kızarma
 - Ürperme döküntü
- MMWR September 25, 2009 / 58(37);1033-1036
- Şiddetli; solunum sıkıntısı ve kanama
 - Bu durumda iv antibiyotik tedavisi, hastanede yatış ve yoğun bakım gerekebilir
 - Vaka ölüm oranı yaklaşık %1.8 'dir.

LABORATUVAR BULGULARI

- %50-90 hastada lökopeni(sola kayma)
- Trombositopeni daha sık

Clin Infect Dis 2001;32:862

- AST,ALT,LDH,ALP ↑
- Anemi ve kreatininin ↑

JAMA 1996;275:199

Pediatr Infect Dis J 2007;26:475

Clin Infect Dis 1995 ;20:1102

Laboratuvar Bulguları

- Nörolojik bulguları olan HME hastalarında lenfositik pleositoz ve artmış protein düzeyi

Clin Infect Dis 1996;23:314

- HGA hastalarında normal BOS bulguları saptanmış

Infect Dis Clin North Am 2008 ;22:433

KOMPLİKASYONLAR

HME

- Konvülziyon
- Koma
- Böbrek ve solunum yetmezliği
- Kalp yetmezliği

Clin Infect Dis 1996 ;22:386

- Perikardiyal effüzyon

N Engl J Med 1996 ;334:209

- **Septik şok/toksik şok benzeri hastalık**

JAMA 2008;300:2263

Ann N Y Acad Sci 2005;1063:361

HGA

- Ciddi ve fatal fırsatçı enfeksiyon
- Herpes özofajiti
- İnvazif aspergilloz ve candidiyazis

- **Septik şok/toksik şok benzeri hastalık**

JAMA 2008;300:2263

Ann N Y Acad Sci 2005;1063:361

- Demiyelinizan polinöropati

Clin Infect Dis 1998;27:1323

Neurology 1996;46:1026

TANI

- İnsan promyelositik hücrelerinden hücre kültürü
- PCR(Ehrlichiosis türlerini ayıramayabilir).

N Engl J Med 2011;365:422

- Indirekt floresan antibody (IFA)(Başlangıçtan sonraki 14 günde ikinci örnek alınabilirse %94-100 sensitif)

MMWR Recomm Rep 2006;55:1

Clin Infect Dis 2004 ;10:1008

- ELİSA


TEDAVİ

- Doksisisiklin ilk seçenek (HGA ve HME) (Grade 1 B)

Ann Intern Med 1994;120:730
Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2799

- Gebelerde hayatı tehdit edici durumlarda (Grade 1C)
- Kloramfenikol (çok tercih edilmez)
- Fatal sonuçlarla karşılaşmamak için tedavi laboratuvar testlerinin sonuçları beklenmeden başlanmalı!!
- Genellikle 7-10 arasında değişmekle beraber bu sürelerdeki relaps oranı açıklanmamış.
- Ateş düzeyleri ve klinikte iyileşme genellikle 24-72 saatte beklenir.

Infect Dis Clin North Am 2008 ;22:433

- Alternatif tedavi(Gebe ve allerjik durumda) 
Rifampin 2x300 mg

Clin Infect Dis 2000;31:554

Antimicrob Agents Chemother 2003 ;47:413

Infect Dis Clin North Am 2008;22:433

- Levofloksasin? (HGA)

Antimicrob Agents Chemother 2003;47:413

- Proflaksi  ÖNERİLMEMEKTE (Grade 2C)

MMWR Recomm Rep 2006 ;55:1

MORTALİTE

- Tedavide gecikme mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresini uzatır.

Medicine(Baltimore) 2008 ;87:53

- Mortalite oranı HME  %2-5
HGA  %7-10

Clin Infect Dis 1995 ;20:1102



- HME HIV ile koenfekte hastalarda ve solid organ transplantasyonu olan hastalarda hayatı tehdit edebilir.

Emerg Infect Dis 2002 ;8:320



Transplantation 2001 ;71:1678

- Lisanslı aşı henüz yok!!

BABESİOSİS

- *Babesia* omurgalı hayvanları etkileyen ve eritrositlerin lizisine neden olan protozoa'dır.
- Kan transfüzyonuyla enfekte olunabilir.
- *B.microti*  ABD'nin orta batı ve güneyinde
- *B.divergens*  Avrupa'da

KLİNİK BULGULAR

- Asemptomatik  şiddetli enf  ölüm
- Vakaların 2/3'si kene ısırığını hatırlamıyor.
- İnkübasyon periyodu transfüzyon geçişli enfeksiyonda 1-9 hafta arasında değişmekte!!

KLİNİK BULGULAR

Hafif Enfeksiyon

- Halsizlik
- Zayıflık
- 41 dereceye ulaşan 38 derece üzeri ateş
- Baş ağrısı
- Myalji, Artralji
- HSM
- İştahsızlık
- Ense sertliği
- Boğa ağrısı
- Kuru öksürük
- Bulantı-kusma

NADİR

Clin Infect Dis 2001;32:1117

Arch Intern Med 1998;158:2149

Şiddetli enfeksiyon

- YBÜ'de 2 gün veya fazla süre kalma
- 2 haftalık hastanede kalışı takiben ölüm

Arch Intern Med 1998;158:2149

- Artralji, myalji ve solunum yetersizliği

Clin Infect Dis 2001;32:1117

- Trombositopeni ve KCFT↑

Clin Infect Dis 2001;32:1117

ŞİDDETLİ ENFEKSİYONDA RİSK FAKTÖRLERİ

- 50 yaş üzeri
- Splenektomi
- *HIV* veya *Borrelia burdorferi* ile koenfeksiyon
- Kanser kemoterapisine veya transplantasyona bağlı immunsupresyon

Clin Infect Dis 2001;32:1117

Arch Intern Med 1998;158:2149

KOMPLİKASYONLAR

- ARDS
- DIC
- KKY
- Böbrek yetmezliği
- MI
- Splenik enfarkt veya rüptürü

Clin Infect Dis 2008;46:e8

Clin Infect Dis 2008;46:e92

NE ZAMAN?

- *B.microti* ve *B.divergens* Mayıs-Ekim arasında sık
- *B.microti* vakalarının 3/4'ü Temmuz ve Ağustos

Infect Dis Clin North Am 2008;22:469

Clin Infect Dis 2001;32:1117

Arch Intern Med 1998;158:2149

Clin Microbiol Rev 2003;16:622

- Transfüzyon ilişkili enfeksiyon yıl boyunca görülebilir.

Vox Sang 2006 ;90:157

Clin Infect Dis 2009 ;48:25

TANI

- Mikroskopi

- İnce kan yaymaları(Wright/Giemsa)

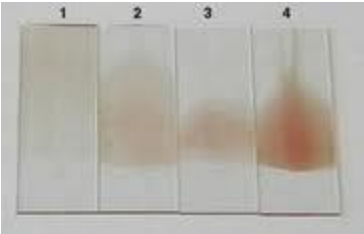
- Kalın yaymalar önerilmemekte!!

- Birden fazla kan yaymalarına ihtiyaç duyulabilir.

Infect Dis Clin North Am 2008;22:469

Clin Microbiol Rev 2000;13:451

Int J Parasitol 2000 ;30:1323



- PCR

- Kan yaymalarından daha sensitif olup 24 saatte sonuç verir.

N Eng J Med 1998 ;339:160
J Clin Microbiol 1999;37:2051
J Clin Microbiol 1992 ;30:2097

- 18 r RNA geni amplifikasyonu

Emerg Infect Dis 2003;9:942
Ann N Y Acad Sci 2006 ;1081:518
Int J Parasitol 2006 ;36:779

- Persistant DNA persistant semptomlarla ilişkilidir.

- PCR yaymalarda parazitin görülmediği durumlarda kullanılabilir.

- Seroloji
 - IFAT(Immunfloresan antibody testi)
 - Tek başına tanısal değil
 - 1/64 üzeri titre pozitifliği gösterir
 - Ig M 1/64 üzeri akut enfeksiyonu
 - Ig G 1/1024 üzeri aktif veya yakında olan enfeksiyonu
 - Titreler 6-12 ayda 1/64 veya altına inmekle beraber semptom ve titreler arasında korelasyon görülmemiş.

TEDAVİ EDİLMESİ GEREKENLER

- Kan yaymasında/ PCR ile babesial DNA saptanan semptomatik hastalar
- >3ay kan yaymasında/ PCR ile babesial DNA saptanan asemptomatik hastalar
- Tedavi başlangıcından beri >3ay kan yaymasında/ PCR ile babesial DNA saptanan hastalar



TEDAVİ EDİLMEMESİ GEREKENLER

- Spesifik babesia antikor(+) }
kan yaymasında(-) } Semptomatik hastalar
PCR(-) }
- İlk 3 ayda kan yaymasında(+) } asemptomatik
PCR(+) } hastalar(Grade 1C)

TEDAVİ

- Atovaquane +azitromisin/kinin+klindamisin
- 7-10 gün oral

Clin Infect Dis 2006 ;43:1089

- Atovaquane +azitromisin en iyi tolere edilen(Grade 1B)
- Atovaquane +azitromisin  kinin+klindamisin (semptomların düzelmesi ve parazitemiyi temizlemede)
- Atovaquane +azitromisin yan etki daha az(diyare ve döküntü)
- Kinin+klindamisin  diyare, tinnitus, işitme azlığı, vertigo

N England J Med 2000 ;343:1454

Drug	Adult dosage (usually treat for at least 7-10 days)
Atovaquone	750 mg orally twice a day
Along with	
Azithromycin	On the first day, give a total dose in the range of 500-1000 mg orally; on subsequent days, give a total daily dose in the range of 250-1000 mg
or	
Clindamycin	600 mg orally 3 times a day or 300-600 mg intravenously 4 times a day
Along with	
Quinine	650 mg orally 3 times a day

http://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/health_professionals/index.html#tx

- Immünkompremize hastalarda azitromisin yüksek dozlarda kullanılabilir(600-1000 mg tb)

N Engl J Med 2001 ;344:773

- >3 ay semptomları devam eden hastalarda kan yaymaları ve PCR tekrarlanmalı ;pozitif görülürse ikinci tedavi planlanmalıdır.
- İkinci tedavi aynı şekilde verilebilmekle beraber >6 hafta olmalı,2 hafta sonrasında parazit saptanmamalıdır.

Clin Infect Dis 2006;43:1089

- Endemik Lyme hastalığı ve HGA olan bölgelerde koenfeksiyon değerlendirilmelidir.

Clin Microbiol Rev 2006 ;19:708

- Tedaviye yanıt için hematokrit ve parazitemi günlük olarak veya semptomlar gerileyinceye ve parazitemi <5 olana kadar bakılmalıdır.

PERSİSTANT VE NÜKS VAKALAR

- Atovaquane +azitromisin+doksisiklin
- Atovaquane+klindamisin+doksisiklin
- Atovaquane+klindamisin+/- azitromisin

Clin Infect Dis 2008 ;46:370

ALTERNATİF TEDAVİ

- Azitromisin+kinin ,klindamisin+kinin direnci olan 2 vakada başarılı olmuş

Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:214



- Semptomları nüks eden AIDS hastası yüksek doz Klindamisin,azitromisin ve doksisisiklin ile başarıyla tedavi edilmiş

Clin Infect Dis 1996;22:809

- B. divergens* fulminant hastalık oluşturmakta olup hemetolojiyle görüşülerek exchange transfüzyon (Grade 1 C), klindamisinle (ve kinin tolere edilirse) antibiyoterapi yapılabilir.

Rocky Mountain Spotted fever (Kayalık Dağlar Benekli Humması)

- ✓ Etyolojik ajan *Rickettsia rickettsii*
- ✓ Zorunlu intrasellüler bakteri
- ✓ Endotelyal hücrelere tropizm

- ABD(Güneydoğu ve güney),Kanada,Meksika,
- 2003  1130 vaka
- 2007  2221 vaka
- İnsidans 15/100.000

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5653.pdf> (Accessed December 2, 2009).

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:RR-4:1

- Yaz ve ilkbaharda sık görülmekle beraber güney ABD'da kış döneminde nadir vakalar mevcut

JAMA 1982;247:2403

Risk Faktörleri

- Erkeklerde sık
- 40-64 yaş

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;52:1

- Ormanlarda ve uzun otlak arazide bulunmak
- İnsidans beyaz ırk 4.2/100.000
siyahi ırk 2.6/100.000

Am J Trop Med Hyg 2009;80:601



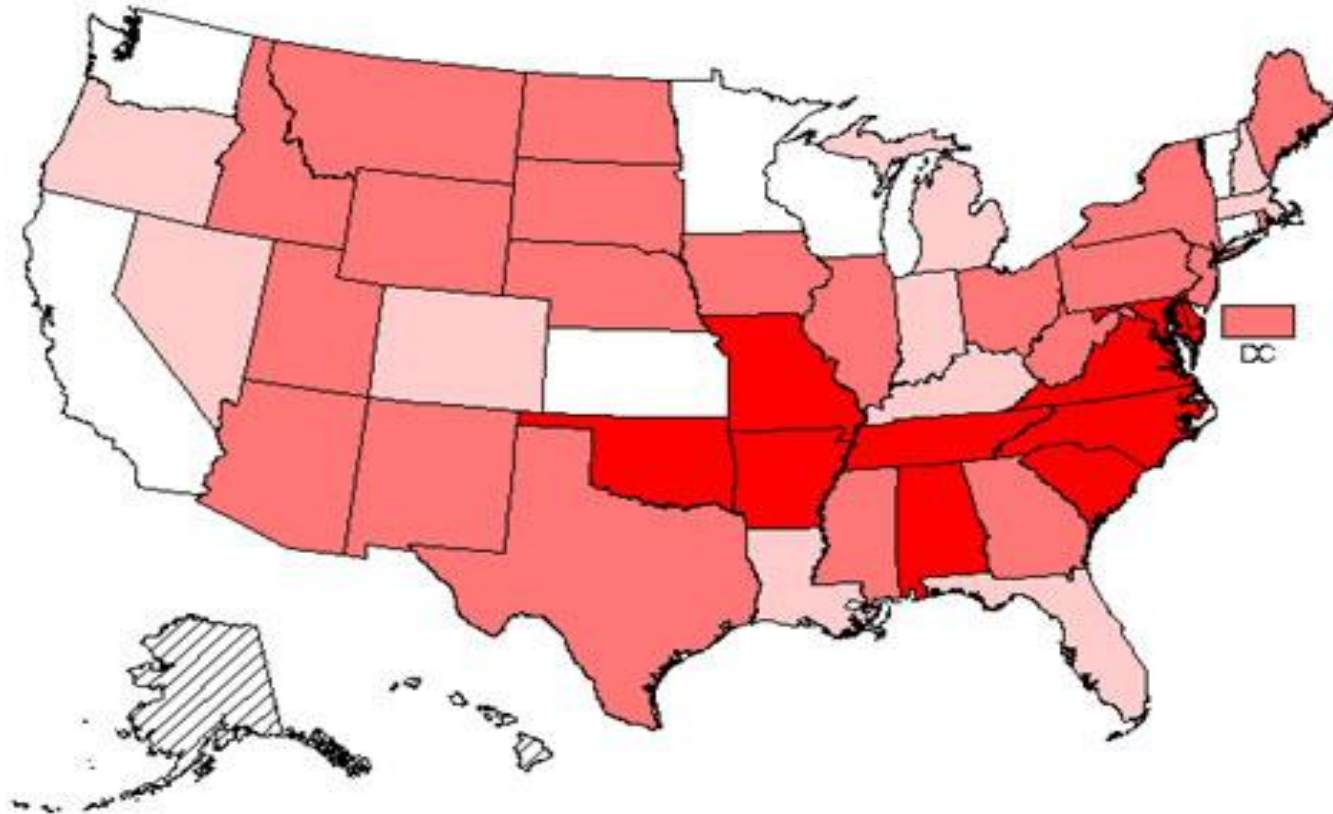
- Hastaların 1/3'ü kene ısırığını hatırlamaz.

Am J Trop Med Hyg 2000;63:21

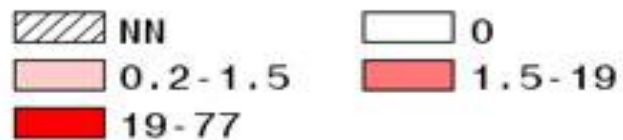
Am J Trop Med Hyg 1995;52:405

- Bulaşma nadir olarak enfekte kene dokusunun veya feçesin konjuktivaya geçişi, transkutanöz bulaşma veya inhalasyon yoluyla olur.
- İnkübasyon periyodu 2-14 gün arasındadır.

RMSF Incidence, 2008



Cases per million



<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5653.pdf> (Accessed December 2, 2009).

SEMPTOMLAR

- Nonspesifik bulgular

- ✓ Ateş

- ✓ Başağrısı(genellikle şiddetli)

- ✓ Myalji,Artralji

- ✓ Bulantı-kusma

- ✓ Döküntü

- Hastalığın 3. ve 5. gününde

%60

Medicine(Baltimore) 1990;69:35

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:407
Medicine(Baltimore) 1990;69:35

- %14 1. gün

- Tedavinin ilk 72 saatinde %50'den azında

J Infect Disease 1984;150:480

RMSF SEMPTOM

- ✓ Karın ağrısı
- ✓ Döküntü
- ✓ Öksürük
- ✓ Kanama
- ✓ Konfüzyon
- ✓ Fokal nörolojik bulgular
- ✓ Nöbet



MORTALİTE

- 1983-1998 yılları arasında ABD'de 612 ölüm RMSF'ye bağlanmıştır.
- Vaka ölüm oranı <4 yaş ve >60 yaş en yüksek düzeyde

AYIRICI TANI

- Viral enfeksiyon
- Eğer hasta ampirik olarak penisilin veya sefalosporin almışsa ilaç erupsiyonu
- Kızamık
- Meningokoksemi
- Enfeksiyon mononükleoz
- Viral hepatit
- Leptospiroz
- Streptokok enfeksiyonu....

Tedavi

- ✓ Doksisisiklin 2x100 mg
- ✓ Standart tedavi süresi 7-14 gün
- ✓ ilk 5 günde başlanması ölümün engellenmesinde daha etkilidir.
- ✓ Genellikle tedavinin ilk 72 saatinde ateş düşer.
- ✓ Daha uzun süre tedavi de olabilir.
- ✓ Kloramfenikol alternatif tedavi ve gebelikte kullanılabilir.
- ✓ Azitromisin çocuklarda kullanılabilir.

MMWR March 31, 2006 / 55(RR04);1-27

Proflaksi önerilmemekte!!

MMWR March 31, 2006 / 55(RR04);1-27

KENELERDEN NASIL KORUNABİLİRİM?

- Uzun bitkilerden ve ormanlardan uzak durmak
 - Pantolonu çorabın içine kıvrımak
 - Uzun kollu kıyafetler giymek
 - Tişörtü pantolonun içine yerleştirmek
 - Açık ayakkabı giymemek
 - Böcek öldürücü ilaçlar kullanmak
 - Açık renkli kıyafetler giymek
-
- Evde yapılan müdahale etkisiz
 - Daha uzun süre=daha fazla risk
 - Cımbız/eldiven giymek
 - Düz dışarı/yukarı



TEŞEKKÜR EDERİM