

LYME HASTALIĞI

Dr.FATMA SIRMATEL

Giriş

Lyme hastalığının etkeni *Borrelia burgdorferi* olup insanlara kenelerin ısırması ile bulaşır. Keneler bu spiroket grubu bakterilerin taşıyıcısıdır. İlk konak, köpek, geyik, yabani küçük kemiriciler ve kuşlardır. Bu patojenin insanlara kene dışında bazı sineklerle bulaştığı tahmin edilmektedir. Lyme hastalığı (LH) son yıllarda değişik klinik tablolara neden olması ve tanısında yaşanan zorluklar nedeni ile gündemde olan zoonotik bir hastalıktır.

Tanımlama ve tarihçe

On sekizinci yüzyılda Avrupada kronik atrofik dermatit, 1948' li yıllarda eritema kronikum migrans bilinmesine rağmen, hastalık ilk defa 1970 yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde Old Lyme kasabasında çocuklarda bir romatoid artriti salgını görülünce farkına varılıyor(1,2). 1980 de Burgdorferi LH etkeni olan bu sarmallı mikroorganizmayı izole ediyor. Bakterinin izolasyonu ve dokuda gösterilmesi ile LH'nın kenelerden bulaşan ve en sık görülen yeni bir tür olduğu anlaşılıyor. *Borrelia burgdorferi* (*B.burgdorferi*) gram negatif, mikroaerofilik, 10-30 milimikron boyunda, 0.18-0.15 milimikron eninde hareketli spiroket grubundan sarmal bir bakteridir. Bakterinin doku ve kanda bulunması boyama yöntemleri ile gösterilebilir(3,4). Lyme hastalığı etkeni olan *B.burdorferri* insanlara kenelerin ısırması sırasında bulaşır ve hızla dokuya geçerek ilk başta ortası soluk, etrafı hiperemik hedef tahtası gibi olan kaşıntısız bir lezyon oluşturur. Bazen komşu lenfadenomegali ile birlikte olan bu tabloya Eritema Migrans (EM) denilir bazen vücudun değişik bölgelerinde birden fazla görülebilir. Genelde kenenin ısırıldığı yerde veziküler, bazen hiperemik bazende noduler şekillerdede görülebilir. Bakterinin dış membran proteinleri (Osp A,B,C,D,E,F), flajellar ve ısı şok proteini gibi 100'e yakın antijenik yapısı tanımlanmıştır (1,4,6,7).

Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın görülen LH özellikle kuzey ve batı Amerika, Kanada, kuzey ve orta Avrupa, ülkelerinde sık görülür(8,-10). Ülkemizde olgular şeklinde bildirilmesine rağmen seroprevalans çalışmaları ile bu hastalığın hayvanlarda ve batı Karadeniz, Trakya ve Ege kıyılarında endemik olduğu düşünülmektedir(8,9). Her yıl ABD 300.000, Avrupada 100.000'e yakın olgu kene ısırmasından dolayı LH olarak rapor edilmektedir(11,12). Ülkemizde yıllık bildirim sayısı yeterli değildir(9,10,13). LH dünyanın bir çok ülkesinde özellikle nemli ve ormanlık arazilerde sık görülür. Bakterinin doğal rezervuarı beyaz ayaklı fareler olmasına rağmen doğada küçük kemiricilerde de (fare, sincap gibi) bulunur. Altı ayaklı Ixodes türü kenelerin memeliler arasında bakteri geçişini sağladığı bilinir(6,10,14). Borrelia türü bakteriler insanlara doğada yaşayan keneler ve yavruları olan nemfler tarafından kan emme sırasında bulaştırılır. Bakterinin insana geçişinden sonra görülen klinik tablolar oldukça değişik belirtilerle seyreder ve birçok hastalığı taklit eder. Son yıllarda değişen ekolojik dengeler ve iklimsel yapı kenelerin yayılımı ve yaşamını değiştirdiği için bulaştırdığı hastalıkları da gündeme getirmiştir. Toplumda yaratılan farkındalık ile erken dönemde LH tanımlanması ve tedavisi daha kolaydır. Hastalık etkeni olan *B.burgdorferi* insanlara bulaştıktan sonra doğal ve edinilmiş immun yanıtta kendini koruyarak hücre içinde yaşamını devam ettirip kronik inflamatuvar yanıtta yol açmaktadır. Ülkemizde yöresel çalışmalar ve olgu sunumları olmasına rağmen kene ile temas durumunda hep aklımıza viral bir hastalık olan Kırım Kongo Hemorajik ateş olgusu gelmektedir. Kene ısırması öyküsü çiftçilerde, doğa yürüyüşü yapanlarda, bahçe işi ile, çim biçme ve otlarla uğraşma sırasında olmaktadır. Bu durum erişkin kenelerde fark edilmesine rağmen gözle görülmeyen nemfler olduğu zaman insan fark etmekte zorluk yaşamaktadır. Kene ısırmasından sonra 200 den fazla mikroorganizma insanlara bulaşmakta ve biz çoğu zaman gelişen değişik klinik tabloları fark etmekte zorluk yaşamaktayız.

Kene türüne göre, ülkelerde görülen borrelialarda farklıdır. Örneğin *Ixodes(I.) scapularis* kuzey-orta Amerikada, *I.pacificus* Amerikanın batı kıyıları ve Kanada bölgesinde, *I.persulcatus* Asya ve İranda, *I.ricinus* Avrupa bölgesinde sık görülen kene türleridir(12,15,16). LH etkeni olan borrelialar Amerika Birleşik Devletlerinde en sık etken *B.burgdorferi*, ve *B.mayonii*, Avrupada *B. afzelii*, *B.garinii* ve *B.burgdorferi sensu lato* görülür(11,12). Bunların dışında insanda hastalık yapmayan ama doğada bulunan *B.spielmanii* *B.bavariensis*, *B.turco* ve halen yeni türlerin raporlandığı belirtilmektedir(10,13,18).

Kene ile temas sonrası gelişen LH insanların %10 da asemptomatik seyredebilir. Klinik dönemleri zamana göre farklı belirtiler göstermesine rağmen seropozitiflik, bakteri ile karşılaşıldığını gösterir(13,14). Avrupada yapılan çalışmalarda hastalığın görüldüğü ve tanı konulduğu devrelere göre değiştiği ve seropozitiflik ile LH hastalığı arasındaki ilginin klinik olarak değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır(15,16). Ülkemizde köpeklerde LH serolojisini %23.2 bulan (14,17) yayınların yanı sıra insanlarda bölge ve meslek gruplarına göre değişkenlik gösteren seropozitiflik %2-44 arası değişmektedir(19-21). Kuzey batı, ege ve özellikle Trakya bölgesinde genelde görülen kene türü *Ixodes ricinus* olup toplumda borrelia seropozitiflik oranı %11-20 arası değişmektedir. Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarına göre 1-8 milyon arası LH olacağı düşünülmeye rağmen rutinde olmayan testler, kullanılan antibiyotikler hastalığın değişik klinik formları bu hastalık hakkında yeterli farkındalık olmadığından kaynaklanmaktadır.

Patogenez ve patoloji

Kenelerin karın boşluğunda yoğun olan borrelialar kan emme sırasında salya aracılığı ile cilde tutunur. Borreliaların kromozomal(Kromozomal proteinler: Flagellin (41 kDa), ısı şok proteinleri (60 kDa), iç membran proteini 39 kDa), integral dış membran proteini (66 kDa) ile

58 kDa ve 93 kDa proteinler (işlevleri bilinmiyor) ve Plasmidler üzerinde kodlanan proteinleri(Osp A (31 kDa), OspB (34 kDa), OspC (23 kDa), decorin-binding proteins A ve B (18 kDa) ile VlsE proteini vardır. Bunların her birinin patogeneizde rolu farklıdır. Örneğin OspA bakterinin kene salyasına gelmesine, Osp C cilde tutunmasına yardımcı olan antijenlerdir. Bakteri cilde girdikten sonra fagositozdan kendisi koruyarak hücre membranından içeri giriş yapar ve bir taraftan inflamatuvar yanıtı tetikler orada sitokin salınımına yol açar. Hastalığın inkubasyonu 3-32 gün arasında değişir. Hastalığın görülmesi ve daha sonra kronik inflamatuvar yanıt ile 350 den fazla kliniği taklit etmesi endemik bölgelerde bile halen tam aydınlatılamamıştır. Bakterinin cilde temasından sonra ilk 3 hafta içinde IgM, sonra IgG gelişir. Bakterinin toksin ve doku yıkıcı enzimleri yoktur ancak dokuda inflamatuvar metalloproteinaz enzimlerin uyarılmasına neden olur.

Klinik belirti ve bulgular

Bakterinin insan cildine temasından sonra hızla bulunduğu bölgede daha sonra tüm vucuda yayılması izlenir. Klinikte üç devrede izlenir (22-27).

1. Erken lokalize dönemde görülen tipik EM olup kene ısırmasını takiben gelişen ortası soluk etrafı hiperemik bir görünümdür. Hastanın kaşıntısı olmadan ama lenfadenomegali ile seyreden bu cilt döküntüsü çoğunluk alerjik olarak değerlendirilir.
2. Erken yayılım safhası EM birden fazla olması olduğu gibi nörolojik, kardiyak şikayetlerle birlikte görülebilir. Bu dönemde hastaların öyküsünde EM olmayabilir. Hastalarda fasiyal paralizi, ani şiddetli bıçak saplanır gibi gelip geçici ağrılar (Banwarth sendromu), karıncalanma, uyuşma, görme bozukluğu, psikolojik sorunlar izlenebilir.
3. Geç yaygın dönemde aralıklı ve ilerleyen artrit bulgusu özellikle diz gibi büyük eklemleri tutar. Gezici ve birden fazla eklem tutulumu, artralji, eklem şişliği ve sıvı

toplantması görülebilir. Geç yaygın dönemde nörolojik bulgular, ensefalopati, polinöropati birkaç ay-yıl sonrada görülebilir. Geç dönemde en sık görülen multiple skleroz, epilepsi, baş ağrısı gibi Őikayetlere neden olan nroborreliyoza olgularını nöroloji kliniğinde gözden kaçırılmamalıdır.

Yüksek endemisite olan orta Avrupa ülkelerinden son yıllarda tedavi edilmesine rağmen post lyme diseases sendromu denilen tablolar tarif edilmektedir. Uykusuzluk, karıncalanma, eklem ağrıları ve psikolojik semptomların izah edilemediği durumlarda LH araştırılması gerekir. Post Lyme Diseases sendromunda alternatif tedaviler, termal krler, ozon tedavisi, spor ve diyetler yararlı olabilir(26).

Tanı ve ayırt edici tanı

Hastalığın tanısı klinik, serolojik, dokuda veya kanda borreliaların gösterilmesi ile konulur. Hasta erken dönemde antibiyotik kullanmış ise seroloji negatif olabilir. Serolojide enzim immuno assay(ELISA) testi tarama testidir(27,28). Pozitif çıkan hastaların Western Blot ile doğrulanması ve hastanın hangi antijenlere karşı antikor geliştiği izlenmelidir. Özellikle eklem tutulumu olan olgularda eklem sıvısında PCR ile borrelia DNA sını gösterilmesi tanı için yeterlidir. Hastaların tanısında klinik bulguların çok çeşitli olması nedeni ile serolojisinin mutlaka 4-6 hafta sonra yeniden bakılması gerekir. Serumda titrasyon artışı kesin tanı için kabul edilmektedir. Nroborreliyoza tanısında BOS sıvısında hafif protein artışı ve 100 yakın pleomorfizm görülebilir. Hastalığın ilk döneminde oluşan IgM bazen 6-24 ay yüksek kalabilir. Hastalıkta oluşan spesifik IgG mr boyu pozitif olabilir ve tedavi ile kaybolmaz. Hastalığın ikinci ve üçüncü dönemlerinde kanda IgG pozitifliği klinik tablo ile ilişkilendirilmeli ve serumdaki hipomagnezemi dikkate alınmalıdır. Hastalığın ilk döneminde EM safhasında yakalanan hastalara tetradox, amoklavın veya sefuroksim aksetil tedavisinin 2-3 hafta verilmesi erken ve geç yayılımını önleyebilir. Tedavi edilmeyen olgularda geç yayılım ile nörolojik bulgular, kardiyat ileti bozuklukları ve psikolojik bilişsel yetersizlikler tedavinin

uzatılmasını gerektirir. NöroborreliyoZ olgularında BOS da İgG indeksi yüksek olup çoğu zaman multiple skleroz ile karışabilir. MS tablosunda oligoklonal bant pozitifliği ayırt edici tanıda yeterli değildir. NöroborreliyoZ olgularında BOS da WB ve PCR ile antikor gösterilmesi tanı için yeterlidir. LH da hastaların Erhlichosis ve anaploSis ile bir arada olabileceği düşünülerek kene ile bulaşan diğer hastalık etkenlerinin de araştırılması gerekir.

Tedavi

Hastalığın tedavisinde endemik bölgelerde kene ısırmasından sonra proflaktik olarak 3 günlük doksisisiklin önerilmesine rağmen EM görülen olguların 2-3 hafta doksisisiklin, amoklavın, penisilin veya sefuroksim aksetil ile tedavisi önerilir. İkinci ve üçüncü döneminde görülen değişik klinik bulgular da hastaların tedavi süreci 4-8 haftayı bulabilir. NöroborreliyoZ olgularında seftriakson ve sefotaksim en az 4 hafta kullanılmalıdır(4,6,28).

Korunma ve kontrol

Kene ısırmasından sonra hastalarda farkındalık oluşturulması ve klinik bulgular açısından aydınlatılması gerekir. Piknik ve bahçe işlerinden sonra vücuda tutunan kene varsa araştırılmalı, banyo yapılmalı ve koltuk altı, kasık bölgelerine tutunan keneler hemen vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Halen aşı çalışmaları devam eden LH son yılların güncel ve çözümlenmeyen konusu olarak araştırmaların devam ettiği kronik persistan ve çok değişik klinik tablolar yapan zoonotik hastalığıdır.

Kaynaklar

1. Schotthoefler AM, Holly MF. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. Clin Lab Med 35 (2015) 723–743.

2. Caol S, Divers T, Crisman M, Chang YF. In vitro susceptibility of *Borrelia burgdorferi* isolates to three antibiotics commonly used for treating equine Lyme disease. *BMC Veterinary Research* (2017) 13:293.
3. Yemisen M, Mete B, Balkan İ, Lyme disease. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 29 (2012) S169-S174.
4. Halperin JJ. Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. *Infection and Drug Resistance* 2015;8 119–128.
5. Ozdenerol E. GIS and Remote Sensing Use in the Exploration of Lyme Disease Epidemiology. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12,
6. Agüero-Rosenfeld, M.E., Wang, G., Schwartz, I., Wormser, G.P., 2005. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 18,484-509.
7. Avery, R.A., Frank, G., Eppes, S.C., 2005. Diagnostic utility of *Borrelia burgdorferi* cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24, 705-708.
8. Çalışır, B., Polat, E., Yücel, A., 1997. Silivri ilçesinin bazı bölgelerindeki bir kısım evcil hayvanlardan toplanan kenelerin tür ayrımının yapılması ve *Ixodes ricinus*'larda *Borrelia burgdorferi*'nin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 21, 379-382.
9. Uzunoglu E, Polat E, Oguz ID, Kır B, et al. Tick bite cases among hazelnut farm workers in Giresun. *Cumhuriyet Medical Journal* 2017; 39(2): 473-78.
10. Dennis, D.T., Hayes, E.B., 2002. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G, ed. *Lyme Borreliosis: Biology, epidemiology and control.* Oxford, England: CABI, 251.
11. des Vignes, F., Piesman, J., Heffernan, R., Schulze, T.L., Stafford, K.C. 3rd, Fish, D., 2001. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J. Infect. Dis.* 183, 773-778.

12. Barbara A. Han,^{1,*} Andrew M. Kramer,² and John M. Drake^{2,3} Global Patterns of Zoonotic Disease in Mammals. *Trends in Parasitology*, July 2016, Vol. 32, No. 7.
13. Aktas M, Vatansever Z. Ixodid Kene Biyolojisi ve Türkiye Keneleri. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(2):1-8.
14. Tunç HÖ, Aktaş MS. Türkiye’de Köpeklere Kene Aracılığıyla Bulaşan Hastalıklar. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2016 ;13(3):223-230.
15. Feder, H.M. Jr., Johnson, B.J., O’Connell, S., Shapiro, E.D., , Steere, A.C., Wormser, G.P., and the Ad Hoc International Lyme Disease Group, 2007. A critical appraisal of “chronic Lyme disease”. *New Engl. J. Med.* 357, 1422.
16. Gray, J.S., 1998. The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. *Exp. Appl. Acarol.* 22, 249-258.
17. Güner, E.S., Hashimoto, N., Takada, N., Kaneda, K., Imai, Y., Masuzawa, T., 2003. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J. Med. Microbiol.* 52, 807-813.
18. Halperin, J.J., 2010. Nervous system Lyme disease. *J.R.C.P.E.* 40, 248-255.
19. Bucak Ö, Koçoğlu E, Taş T, Mengeloğlu Z. Evaluation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence in the province of Bolu, Turkey. *Turk J Med Sci* 2016, 46: 727-32,
20. Sirmatel F, Polat E, Turkoglu SA. Lyme Disease with Unknown Clinical Presentations: A Review of Seven Cases . *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2015;4:8-12.
21. Kazak E, Yılmaz N, Helvacı S. Nöroborrelyoz. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 39 (2) 137-145, 2013.
22. Hovmark, A., Asbrink, E., Olsson, I., 1986. The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria. *Acta. Derm. Venereol.* 66, 479-484.

23. Logar, M., Ruzic-Sabljić, E., Maraspin, V., Lotric-Furlan, S., Cimperman, J., Jurca, T., Strle, F., 2004. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection*. 32, 15-19.
24. Earl, T.J., 2010. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med. Health R I*. 93, 339-341
25. Logigian, E.L., Kaplan, R.F., Stere, A.C., 1990. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 323, 1438.
26. Tatulescu D, Radukescu A, Slavcovich A, Flontas M. . Diagnosis and treatment in patients with chronic Tick Associated Poly-Organic Syndrome (TAPOS) - a case series. *Sci Parasitol* 11(1):38-43, March 2010*Sci Parasitol* 11(1):38-43, March 2010..
27. Cameron JD, Johnson BL, Maloney LE. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 12(9), 1103–1135 (2014).
28. Van Den Wingaard CC, Hofhuis A, Wong A, et al. The cost of Lyme borreliosis. *Eur J Public Health* 2017; 27(3): 538-47