

DOI: 10.4274/mjima.2015.8

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:8

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2015.8>

Bilinmeyen Klinik Yönleri ile Lyme Hastalığı: Yedi Olgunun Gözden Geçirilmesi

Lyme Disease with Unknown Clinical Presentations: A Review of Seven Cases

Fatma SIRMATEL¹, Erdal POLAT², Şule Aydın TÜRKÖĞLU³¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Öz

Giriş: Lyme hastalığı (LH), genellikle enfekte kenelerin ısırması ile bulaşan ve *Borrelia burgdorferi* bakterisinin neden olduğu bir hastalıktır. LH, birçok organ veya sistemi tutarak geniş bir klinik tablo oluşturur. Bu hastalık tipik olarak deri, sinir, kas-iskelet ve kalbi tutar. Öyküsünde kene ısırması olan ve tipik bulgu gösteren hastalarda *B. burgdorferi* antikorlarının pozitifliği, hastalığın tanı ve tedavisinin temelini oluşturur. Antibiyotikler olguların çoğunu iyileştirir. Erken ve hızlı tedavi tamamen düzelmeye sağlayabilir. Bu yazıda farklı klinik tablo gösteren yedi LH olgusu sunulmaktadır. Bu sunumdaki amaç LH'nin klinik semptomlarını, tanı ve tedavisini güncel bilgiler ışığında özetlemektir.

Gereç ve Yöntem: Son beş yılda hastanemize başvuran, serolojik ve klinik olarak doğrulanan yedi LH olgusu sunuldu. Klinik olarak, LH'nin değişik evrelerini düşündüren, dolaylı enzime-bağlı bağışıklık deneyi yöntemiyle (ELISA) *B. burgdorferi* immünglobulin G ve immünglobulin M antikorları olumlu olan hastalar, değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Yaşları 19-64 arasında değişen dört kadın, üç erkekte, değişik klinik tablolarda LH saptandı. Bir olgu erken lokalize LH (eritema migrans), beş olgu erken yaygın ve bir olgu da geç yaygın LH olarak tanımlandı. Hastalar uygun antibiyotiklerle tedavi edildi.

Sonuç: LH her tip klinik tabloyu taklit edebilen, tanısı seroloji ile konabilen, ciddi bir zoonotik hastalıktır. Kene ile temas öyküsü olan ve değişik klinik tablolarda gelen hastalarda LH düşünülmesi ve tetkiklerin yapılması aynı zamanda uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Lyme hastalığı, tanı, tedavi, *Borrelia burgdorferi*, klinik bulgular, Türkiye

Abstract

Introduction: Lyme disease (LD), caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi*, is mostly caused by bites of infected ticks. LD can affect multiple body systems or organs, and produce a broad range of symptoms. It typically involves the skin, nervous system, musculoskeletal system and the heart. A history of confirmed exposure to tick bites, in the patients who had typical signs and symptoms of Lyme borreliosis and positive antibody tests for *B. burgdorferi* antibodies are basis of the diagnosis. The treatment of LD is determined mainly by the clinical manifestations of the disease. Antibiotics may cure most cases of LD. The early and quick therapy may provide complete recovery. In this paper, seven patients with LD who had different clinical pictures are presented. The aim of this review was to summarize current knowledge of the symptoms, clinical diagnosis and treatment of Lyme borreliosis.

Materials and Methods: Seven patients with clinically and serologically confirmed LD who were admitted to our hospital in the past five years are presented. The patients clinically suggesting LD and whose serum specimens were positive for *B. burgdorferi* immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were evaluated.

Results: Four female and three male patients aged 19-64 years, were found to have LD with different clinical conditions. One patient had early localized LD (Erythema migrans), one had late disseminated LD, and five patients had early disseminated LD. The patients were treated with appropriate antibiotics.

Conclusion: LD is a serious zoonotic disease mimicking all types of clinical presentation that may be diagnosed serologically. LD should be kept in mind in patients with a history of tick bite and presenting with different clinical findings. Appropriate antibiotic treatment should be initiated after serological investigations.

Keywords: Lyme disease, diagnosis, therapy, *Borrelia burgdorferi*, clinical findings, Turkey



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Sirmatel

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

E-posta: sirmatel@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 08.01.2015 Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2015

Published: 25 Mart 2016

Giriş

Lyme hastalığı (LH) ABD'de Lyme kasabasında çocuklarda artrit şeklinde izlenmiş ve daha sonraki yıllarda yaptığı değişik klinik tablolar ile özellikle Kuzey Avrupa, ABD'nin ormanlık bazı bölgelerinde epidemiler yapan bir hastalık olarak tanınmıştır^[1-5].

İlk defa 1981 de Willy Burgdorfer tarafından etkeni bulunan LH, *Borrelia* grubu bakterilerin insanlara keneler ve bazı artropodlar aracılığı ile bulaşı sonucu görülen multisistemik bir klinik tablodur^[5-14]. Dünyada ve ülkemizde olgular şeklinde bildirilen LH hakkındaki makalelerde genellikle hastalığın klinik, serolojik tanı ve seroprevalans özellikleri bildirilmiştir^[15-25]. Değişik klinik tabloda izlenen Lyme olgularının tanı ve tedavisinde yeni görüşler olmasına rağmen konu tartışmalıdır^[26,27]. Bölgemizde toplumsal LH seroprevalansı %10,9 olarak saptanmıştır^[15] olmasına rağmen ülkemizin her bölgesinden bildirilen Lyme olgularının yanında altın standart olan kültür pozitifliği ile tanısı konulmuş olgular da söz konusudur^[28].

Her yıl 400,000 civarında olgunun bildirildiği bu zoonotik hastalığın etkeni olan *Borrelia* cinsi bakterilerin 28'e yakın türü vardır. *Borrelia* türleri çok eski zamandan beri bilinen dönek ateşi (Relapsing fever) denilen hastalığın da etkenidirler. İnsanlarda LH yapan *B. burgdorferi* 20-30 µm boyunda 0,2-0,3 µm eninde, Gram boyası ile zayıf boyanan, ortalama 32 °C'de 12-24 saatte bölünerek, özel bir besi yeri olan Barbour-Stoenner-Kelly besi yerinde yavaş üreyen bir mikroorganizmadır. LH yapan *B. burgdorferi* üç grupta toplanır;

1. *Borrelia burgdorferi* (sensu stricto),
2. *Borrelia garinii*,
3. *Borrelia afzelii*.

Hastalık genelde üç dönemde izlenir. Ancak, son zamanlarda tedavi olan hastalarda bile kenelerle ilişki sonrası sendromu (tick associated post syndrome-TAPOS) olarak bilinen, birçok klinik bulguların görülebildiği ve hala muamma olan bir tablodur^[6,7].

Bu hastalığın ilk dönemi erken lokalize enfeksiyon dönemi olup, %40-85'inde deri döküntülerinin görüldüğü bir tablodur. Bu dönem kene ısırmasından sonraki 3-39 gün içerisinde ortaya çıkar. Herhangi bir belirti vermeyen 2-17 cm büyüklüğünde, ortası soluk, kenarları belirgin eritema migrans (EM) denilen döküntü spesifiktir. Bu döküntü ısırk bölgesinde veya başka yerde bir veya birden fazla görülebilir. Bu lezyonun görülmesi erken LH tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Bu dönemde hastada grip benzeri tablolarda görülen baş ağrısı, artralji, ateş, halsizlik, isteksizlik, vücutta karıncalanma, lenf bezlerinde şişme olabilir. Bunlar çoğu zaman hastayı fazla rahatsız etmez. Hastalar bu dönemde tanı konularak tedavi edilir ise %90'ında ikinci ve üçüncü döneme geçiş olmaz^[11,12]. LH tanısı almış hastaların sadece %30'unda EM görülme öyküsü olmasına rağmen, spesifik döküntünün görülmesi %80-90 tanısı destekler^[7,12].

İkinci dönem erken yaygın şekil denilen derin dokuları tutan dönemdir. Bu devrede özellikle beyin, kalp, sinir, dalak, eklem ve kaslar tutulabilir. Bazen kardiyak ve nöromusküler-eklem tutulumu birinci dönem yakınmalarına ek olarak görülebilir^[13,14]. Bu dönem genelde 6-24. aydan sonra da ortaya çıkabilir. Çoğu zaman hastalarda baş ağrısı, ateş ve aseptik menenjit tablosu görülür. Hastalığın genelde bir veya birden fazla büyük eklemleri tutan efüzyonlu artrit, kas ve tendonlarında rahatsızlık, poliradikülit, periferik sinirlerde tutulum sonucu ani bıçak saplanır gibi gelip geçen ağrı yakınmaları vardır. Hastaların bir kısmında efüzyonlu perikardit, atrioventriküler dal blokları hatta konjestif kalp yetmezliği bulguları olabilir. Bazen hastalar tam ifade edilemeyen çeşitli psikiyatrik semptomlar, huzursuzluk, kaslarda seğirme, yaygın gezici eklem ağrıları, aşırı yorgunluk, iş hayatında mutsuzluk semptomları gösterebilir. Çeşitli psikososyal sorunlar, nöromusküler ve kardiyak tutulum bulguları çoğu zaman endemik olmayan bölgelerde yanlış tanı ile tedavi edilmeye çalışılır ve hasta değişik klinik bilim dalları tarafından izlenir^[5,8,14].

Üçüncü dönem geç yaygın dönem denilen ve *B. burgdorferi*'nin genelde beyin dokusunda yerleşerek yaptığı birçok nörolojik bulguların ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde hastalarda LH ilişkili yüz felci (Bell's palsy), kraniyal nöropatiler, bilişsel yetersizlikler, kişisel değişiklikler, motor ve duysal radikulo-nöropatiler, hepatit, konjonktivit, keratit, optik nörit, çift görme, parezi, pareteziler ve kronik yorgunluk sendromu görülebilir. Bazen hastaların tek şikayeti değişken olan şiddetli baş ağrısı, görmeye bulanıklık, yürümede zorluk belirtileri ile nörolojik defektler olarak bir çok klinik tablo ile karışabilir^[1,4,14,17].

Son zamanlarda dördüncü dönem olarak tanımlanan Lyme sonu sendromu denilen bir dönem tanımlanmıştır^[6,17]. Bu dönem hastalarda LH ile birlikte başka hastalıkların da birlikte olduğu bir klinik tablodur. Ya da LH hastalığı tekrar reaktif olarak bazı paraziter (anaplozmos, ehrlichiosis) ve virolojik (EBV gibi) patojenlerle değişik klinik tablolar gösterebilir^[7,17,23]. Hayvan deneylerinde yeterli antibiyotik tedavisine rağmen *B. burgdorferi*'nin dokuda devamlı bulunduğu mikroskopik olarak gösterilmiştir^[1,5,13].

Hastalığın kesin tanısı bakteriye ait antikor ve antijenlerin kan ve vücut sıvılarında serolojik olarak gösterilmesidir^[6,7,11,27]. İlk dönemde hasta kanında *B. burgdorferi*'ye özgü immünglobulin M (IgM) antikoruna kene ile temasdan 2-6 hafta sonra gelişir ve bir yıla kadar pozitif kalabilir. Daha sonra yani 4-6 haftadan itibaren *B. burgdorferi* immünglobulin G (IgG) gelişir. Bakteri ile karşılaştıktan sonra *B. burgdorferi* IgG antikoruna ömür boyu pozitif bulunur ve tedavi başlamak için tanı amaçlı kullanılmaz. Tedavi edilmekle seropozitiflik kaybolmaz. Hastalarda erken dönemde EM görülüp antibiyotik tedavisi verilirse ileri zaman sürecinde seropozitiflik görülmeyebilir. Çoğu zaman ilk temas daha sonraki ilk 2-4. haftada yapılan dolaylı ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assay) ile negatif çıkabilir. Bu gibi hastalara 2-4 hafta sonra tekrar antikor testi yapılmalıdır. Hastalarda EM başlangıcında *B. burgdorferi* IgM ve IgG negatif iken doğrulama testi olan ve bakteriyeye ait antijenleri gösteren Western Blot (WB) testi pozitif olabilir. Rutinde kullanılması önerilen ELISA antikor testi ancak 4-6 hafta sonra yapılan ikinci testteki titrasyon yüksekliği ile anlamlı olup tedaviyi gerektirir. LH'de ELISA ile alınan pozitif sonuç mutlaka WB testi ile doğrulanmalıdır. Bazen ELISA negatif olmasına rağmen WB pozitif olabilir. Serolojik olarak *B. burgdorferi* IgM pozitifliğinde WB testi ile en az üç bandın, *B. burgdorferi* IgG pozitifliğinde beş bandın pozitif olması gerekir^[11,26,27]. Serolojik olarak hastaların klinik dönemlerindeki seropozitiflik dikkatle değerlendirilmelidir. Özellikle steril vücut sıvısı olarak beyin omurilik ve eklem sıvısında Lyme antikorları pozitif ise tanı kesindir^[1,9-11]. Özellikle beyni tutan Lyme nöroborreliyozu (LNB) durumunda ve eklemli tutan kronik efüzyonlu artrit olgularında polimerize zincir reaksiyonu (PZR) ile bakteri nükleik asitlerinin gösterilmesi daha anlamlı olarak kabul görmektedir^[2,11,14,27].

Hastalığın tanımlanmasında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından (Tablo 1) kullanılan veriler kullanılır. Özellikle ülkemizde kene ısırılmaları sadece Kırım Kongo Hemorajik Ateş (KKHA) açısından değerlendirildiği için bu hastalığı yeterince tanımadığımızı düşünüyoruz. Günümüzde kabul gören tanı yöntemleri; kanda ELISA ile *B. burgdorferi* IgM/IgG antikor pozitifliği ve WB testi ile *B. burgdorferi*'ye ait spesifik proteinlerin gösterilmesi, doku biyopsisinde gümüşleme yöntemi ile boyamada spiroketlerin bulunması ve kültür pozitifliği kullanılır.

Hastalığın tedavisinde doksisiklin, ampisilin, sefuroksim ve nöroborreliyozu (NRB) olgularında seftriakson tercih edilir. Tedavi süresi 3-6 hafta olup antibiyotiklerin etkinliği iyidir. İkinci ve üçüncü dönemde hastalarda *B. burgdorferi* IgG pozitifliği 2-4 hafta aralıklarla tekrar edilmelidir. İlk devrede klinik bulguların olması ve EM görülmesi durumunda üç haftalık doksisiklin veya dört haftalık seftriakson önerilir. Özellikle NRB olgularında tanıda geç kalma hastaların uzun süreli yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. LNB tanısı için Tablo 2'de gerekli veriler verilmiştir.

Tablo 1. Lyme tanısında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından kullanılan puanlama sistemi

Durum	Puan
1. Endemik bölgede kenelerle temas etmek	1
2. Öyküsünde Lyme ile ilgili semptomların değerlendirilmiş olması	2
3. <i>B. burgdorferi</i> ile ilgili sistemik belirti veya semptom olması	1
4. İki veya daha fazla sistem tutulumu (artrit, fasiyal palsi vs.)	2
5. EM görülmesi ve hekim tarafından doğrulanması	7
6. Biyopsi ile AAK doğrulanması	7
7. Seropozitiflik (Lyme IgG/IgM antikor)	3
8. Çift serumda seropozitiflik titre artışı	4
9. Gümüşleme ile doku biyopsisinde bakterinin gösterilmesi	3
10. Doku mikroskopisinde monoklonal immüno Floresan ile bakterinin (+)	4
11. Kültür pozitifliği	4
12. <i>B. burgdorferi</i> antijen pozitifliği	4
13. <i>B. burgdorferi</i> DNA/RNA (16sRNA) pozitifliği	4
Tanıda puanları değerlendirme:	
Lyme Borreliosis kuvvetle pozitif	≥7
Lyme Borreliosis mümkündür	≥5-6
Lyme Borreliosis olabilir	≥4

IgG: İmmünglobulin G, IgM: İmmünglobulin M, DNA: Deoksiribonükleik asit, RNA: Ribonükleik asit, EM: Eritema migrans, AAK: Atrofik akrodermatitis kronika, B. Burgdorferi: *Borrelia burgdorferi*

Tablo 2. Lyme nöroborreliozisin devreleri^[5]

Hastalığın devresi	Klinik bulgu	Patolojik bulgu
1. Devre	EM ve diğer genel semptomlar	Lokal enflamasyon
2. Devre (erken LNB)	Kraniyal ve periferik sinir tutulum bulguları	Menenjit, vaskülit, nörit
3. Devre (geç/kronik LNB)	Menengo vasküler tutulum Meningovasküler tutulum Meningoensefalomyelit	Menenjit, okluziv vaskülit, serebral infarkt, infiltratif ve/veya atrofik meningoensefalomyelit

LNB: Lyme nöroborreliyozu, EM: Eritema migrans

Mortalitesi sadece kardit olgularında izlense de, morbiditesi yüksek ve birçok klinik tabloyu taklit etmesi nedeni ile LH; ABD, Kanada ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ciddi olarak ele alınmaktadır^[1-5]. LH çok değişik klinik formlarda görülebilir. Bu yazıda kliniğimizde değişik klinik bulgularla izlediğimiz olguları sunarak, LH'nin son yıllarda tanısında yaşanan sorunlar açısından literatürler eşliğinde tartıştık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde izlediğimiz LH olgularının klinik ve mikrobiyolojik bulguları ve takipleri hastane kayıtları ve epikrizleri vasıtasıyla retrospektif olarak irdelendi.

Bulgular

Olgu 1: Sağ bacağında ortası soluk, etrafı kızarıklık, hafif kaşıntılı 18 cm boyutunda döküntü ile gelen 28 yaşında kadın hasta (Şekil 1) 19 gün önce aynı yerden kene ısırması olduğunu, gittiği doktorlar tarafından alerjik olarak nitelendirildiğini ve son 2-3 günden beri halsizlik, eklem ağrıları olduğunu ifade etti. Hastanın rutin kan tetkikleri normal bulundu. Yapılan Lyme antikor araştırmasında ELISA ile serumda *B. burgdorferi* IgM, dört hafta sonra *B. burgdorferi* IgG ve *B. burgdorferi* IgM birlikte pozitif bulundu. Hastaya EM tanısı konularak bir ay süre için doksisisiklin tedavisi verildi.

Olgu 2: İki yıldır sol bacakta tutulma ve yürümede zorluk şikayeti olan 26 yaşında erkek hastanın şikayetleri kene ısırmasından iki ay sonra başlamıştı. Bu esnada çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme demiyelizan plaklar saptanmış ve multiple skleroz ön tanısı ile kortikosteroid tedavisi almıştı. Tedavi sırasında her iki bacakta uyuşma, karıncalanma ve denge bozukluğu olan hastanın şikayetleri artınca yapılan lomber ponksiyon ile LNB tanısı konularak tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın tedavisi bir ay seftriakson ve iki ay doksisisiklin olarak düzenlendi. Hastanın şikayetleri azaldı ve denge sorunu düzeldi.

Olgu 3: Effüzyonlu artrit nedeni ile artrosentez yapılan, sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği nedeni ile kliniğimize sevk edilen 64 yaşında bir kadın hasta. Hasta son iki yıldır beri sol dizinde şişlik olup geçtiğini ve devamlı artrosentez yapıldığını ifade ediyordu. Hastanın defalarca kene ısırma öyküsü vardı ve eklem sıvısı hemorajik görünümde idi. Hastada intraartiküler girişim sonucu septik artrit düşünülerek ampicillin-sulbaktam (4x1 gr/gün) başlandı. Alınan eklem sıvısı kültüründe üreme olmadı. Hastanın sedimantasyonu (72 mm/saatte), CRP (89 mg/dl) ve lökositoz (12,300/mm³) dışında başka bir patolojisi yoktu. Hastanın eklem sıvısında PCR ile *B. burgdorferi* antijenleri ve kanda ELISA ile *B. burgdorferi* IgG pozitif olarak gelince kullanılan ampicillin-sulbaktam (4x1 gr/gün) tedavisi değiştirilerek seftriakson (bir ay 2 gr/gün) ve takiben doksisisiklin (8 hafta) tedavisine geçildi. Hastanın tedaviden sonraki altı aylık izleminde bir daha efüzyonlu artrit gelişmedi.

Olgu 4: Uzun süreden beri yaygın kas ağrıları, sol bacakta uyuşma, karıncalanma, ani bıçak saplanır gibi ağrı şikayeti olan 51 yaşında kadın hasta kliniğimize sedimantasyon ve CRP yüksekliği araştırılması amacı ile gönderilmişti. Hastanın sorgulamasında bir yıl önce vücudunda büyük kırmızı lekelerin olup geçtiğini belirtmesi üzerine istenen ELISA ile *B. burgdorferi* IgM/IgG olumlu bulundu ve WB ile doğrulandı. Hasta bir ay seftriakson ve iki ay doksisisiklin tedavisine tabi tutuldu. Hastanın takibinde hiçbir şikayeti kalmadı.

Olgu 5: Son iki aydan beri uykusuzluk, yaygın eklem, kas ağrıları, göğüste sıkışma hissi ve halsizlik yakınması ile izlenen 55 yaşında erkek hasta sedimantasyon hızı ve CRP yüksekliği araştırılması amacı ile kliniğimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesi normal olmasına rağmen, devamlı ve gezici vasıfta yaygın kas ağrıları vardı. Hasta uzun yol şoförü olarak orta ve Kuzey Avrupa yolculuğu yaptığını ifade edince yapılan serolojik testlerinde *B. burgdorferi* IgG/IgM olumlu çıktı. Hastanın WB testi de olumlu gelince seftriakson (2x1 gr) başlandı ve hastanın şikayetleri azaldı. Tedavisi daha sonra doksisisiklin ile sekiz hafta sürdürüldü. İzleminde hastanın kan değerleri normale döndü ve şikayetleri kayboldu.

Olgu 6: Kronik hepatit B tanısı ile izlenen 64 yaşında kadın hasta çabuk yorulma, nefes darlığı ve bayılma şikayeti ile geldi. Hastanın fizik muayenesinde sol dizinde şişlik, kalpte aritmi ve sırtında kızarıklıklar vardı. Daha önceden defalarca kene ile temas eden ama en son iki ay önce tekrar kene ısırığı öyküsü olan hastanın çekilen elektrokardiyografide atrial fibrilasyon ve birinci dereceden kalp bloku saptandı. Hastanın yapılan



Şekil 1. Birinci olgunun eritema migrans görünümü

kan tetkiklerinde *B. burgdorferi* antikorları ELISA ile sadece IgG olumlu bulundu ve yapılan WB ile doğrulandı. Hastaya bir ay süre ile seftriakson ve daha sonra iki ay doksisiklin tedavisi verildi. Hastanın şikayetleri azaldı ve kronik HBV olarak oral antiviral tedavisi ile takibe alındı.

Olgu 7: On dokuz yaşında erkek hasta son bir ay içinde yaygın eklem ağrıları, yürüyüş bozukluğu ve nefes darlığı şikayetleriyle başvurdu. Hastanın nörolojik muayenesinde; bilateral alt ekstremitelerinde daha belirgin olmak üzere tüm ekstremitelerde kas gücü kaybı mevcut olup derin tendon refleksleri hiçbir ekstremitede alınamıyordu. Yapılan nörofizyolojik incelemenin sonucu akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AİDP) ile uyumlu bulunması üzerine yapılan lomber ponksiyonda albüminositolojik disosiasyon tespit edildi. Hastanın Guillain Barre sendromu (AİDP) olduğuna karar verildi ve intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi 2 gr/kg dozda uygulandı. Hastanın derin sorgulamasında üç ay önce izcilik kampında olduğu ve boynunda kızarıklık olup geçtiğini belirtmesi üzerine yapılan incelemede kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) *B. burgdorferi* antikorları pozitif bulundu. Hastanın kanında ELISA ile *B. burgdorferi* IgG/IgM pozitif ve BOS'da WB ile *B. burgdorferi* IgG/IgM olumlu bulunarak tanı doğrulandı. Hastanın tedavisine

seftriakson (2x1 gr) eklendi. Hasta daha sonra doksisiklin tedavisi ile tamamen düzeldi. Sunulan olguların genel özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tartışma

LH'nin birçok klinik tabloyu taklit edebildiği bilinmektedir. Ülkemizden olgular ve seroprevalans çalışmaları bildirilmesine rağmen hastalık, uzman hekimler tarafından yeterince tanınmamaktadır. Olguların anamnezi ve serolojik testler tanıda önemlidir^[19-25]. Çünkü rutinde yapılmayan *B. burgdorferi* antikor testi kliniği uygun olgularda, özellikle kene ısırmasından sonra yapılmalı ve sero negatiflik varsa 4-8 hafta sonra tekrarlanmalıdır^[1,4,11].

LH'de kene ısırmasından sonra EM görülmesi hiçbir klinik tablo vermediği için gözden kaçabilir. Ancak her döküntü EM olarak değerlendirilmemelidir. Hastalar bu döküntüyü alerjik reaksiyon olarak tanımlayıp doktora bile gitme gereği duymayabilmektedir. İlk olgumuz bacağındaki kızarıklığı 19. günde fark etmiş ve üçüncü hekim olarak bize başvurmuştur. Yedinci olgumuzun da deri döküntüsü alerjik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Nitekim EM olgularında döküntü uzun zaman kalabilir ve bazen vücudun diğer bölgelerine de yayılabilir. Deriden giren

Tablo 3. Olguların değerlendirilmesi

	1. olgu	2. olgu	3. olgu	4. olgu	5. olgu	6. olgu	7. olgu
Yaş	28	26	64	51	55	64	19
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Kene ısırma öyküsü	19 gün önce	2 yıl önce	Son 10 yılda defalarca	Bir yıl önce EM olup geçmiş	Bilinmiyor	2 ay önce	3 ay
Şikayetlerinin başlama süreci	10 gün	Kene ısırmasından 2 ay sonra, bayılma	Son 2 yıl	Uzun zamandan beri	Tam bilemiyor	2 aydan beri	1 ay
Şikayetleri	EM*	Denge bozukluğu, baş dönmesi ve yürümekte zorluk	Tekrarlayan efüzyonlu artrit	Sol bacakta yayılan ağrı, karıncalanma ve duyu hissinde azalma	Uykusuzluk, göğüste sıkışma, tüm vücudunda karıncalanma huzursuzluk	Nefes darlığı, eklem ağrısı, ve atrial fibrilasyon, sol dizinde şişlik, sırtında kızarıklıklar	Yaygın eklem ağrıları, yürüyüş bozukluğu, nefes darlığı, tüm ekstremitelerde kas gücü kaybı
Tanı	ELISA titre artışı	Kan ve BOS	Kan ve eklem sıvısı	Kan	Kan	Kan	Kan ve BOS
ELISA IgG	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
ELISA IgM	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Western Blot	Yapılmadı	Pozitif	Yapılmadı**	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Tedavi	D	SEF + D	SEF + D	SEF + D	SEF + D	SEF + D	SEF + D
Sonuç ve olası hastalık dönemi	İyileşme LED	İyileşme GYD	İyileşme EYD	İyileşme EYD	İyileşme EYD	İyileşme EYD	İyileşme EYD

*EM: Eritema migrans, ELISA: Dolaylı enzime-bağlı bağışıklık deneyi testi, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, IgG: İmmünglobulin G, IgM: İmmünglobulin M, LED: Lokalize erken dönem, GYD: Geç yaygın dönem, EYD: Erken yaygın dönem, SEF: Seftriakson, D: Doksisiklin, **Eklem sıvısında polimerize zincir reaksiyonu ile Lyme antikorları pozitif bulundu

B. burgdorferi dendritik hücrelerle karşılaşır ve OspC antijeni aracılığı ile akut enflamatuvar yanıt oluşturur^[8,12]. Bu dönemde yaygın lenfosit infiltrasyonu olabilir. LH'nin ilk döneminde %51 hücresele immünite ve %72 humoral antikor cevabı görülebilir^[12,18,20,27]. Yani *B. burgdorferi* enfeksiyonu kliniğinde hem hücresele, hem humoral cevap bir aradadır. Yapılan araştırmalarda EM öyküsü olmayan hastalarda bile LH ikinci ve üçüncü dönemi görülebilir. Yani ilk dönemde hastalarda EM görülmesi bazı yazarlar tarafından %40-80 kesin tanı koydurucu denilmesine rağmen, EM olmadan da LH gelişebilmektedir^[6,8,12]. Nitekim EM olan ve serumda *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorları negatif ama WB testi pozitif olguların bildirilmesi, bu hastalık hakkında bir çok bilinmeyen olduğunu bir göstergesidir^[7,14]. Birinci dönemde EM görülmesi, başlangıçta spesifik *B. burgdorferi* IgM antikorlarının 2-4 hafta içerisinde pozitif olması tanıda altın standart olarak belirtilmektedir^[1,6,7]. Antikor pozitifliğini mutlaka 4-6 hafta ara ile tekrarlamak ve titre artışını göstermek tanı koydurucudur. Başlangıçta ELISA ile yapılan testte *B. burgdorferi* IgG negatif iken sonradan pozitifleşebilir. Birinci olguda da nitekim EM ve *B. burgdorferi* IgM pozitifliği bir arada bulunurken sonradan *B. burgdorferi* IgG pozitifliği gelişmiştir. Kene ısırmasından sonra görülen EM, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği önerisi doğrultusunda, hastaların üç haftalık antibiyotik (doksisisiklin, sefuroksim aksetil, amoksisilin-klavulonik asit) tedavisini gerektirmektedir. Tedavide gebe ve >10 yaş altı çocuklarda doksisisiklin verilmesi kontrendikedir.

İkinci olgumuz NBR olarak tanımlanan genç bir hastadır. Hastanın kesin tanısı BOS'ta Lyme antikorlarının gösterilmesi ile konulmuştur. Olgu başlangıçta denge bozukluğu, baş dönmesi ve yürümekte zorluk şikayeti ile gittiği hekimler tarafından tam tanımlanamamış, ancak kortizon tedavisinden sonra meningoensefalit bulguları ön plana çıkmış ve alınan BOS sıvısında *B. burgdorferi* antikorları olumlu bulunarak LNB tanısı konulmuştur. Hastanın yetersiz ve uygun olmayan tedavisi şikayetlerinin artmasına neden olmuştur. Kliniğimizde hasta dört hafta seftriakson ve sekiz hafta doksisisiklin tedavisinden sonra tamamen iyileşmiştir. Lyme olgularının başlangıçta tedavisi yapılmaz ise hastaların %10-25'inde LNB görüldüğü belirtilmektedir^[5,14,17]. Lyme erken dönemde ensefalit, meningoensefalit, radikulit, transvers myelit yapabilir. Ancak, kronik ve geç LNB tanılamak için hastalığın başlangıcından altı aydan daha fazla bir süre geçmiş olması gerekir. Bizim olgumuz iki yıl süre baş dönmesi, yürümekte zorluk, denge bozukluğu şikayeti çekmiş ve sonradan geç yaygın LH olarak değerlendirilmiştir. LH'de, ikinci ve üçüncü dönemde sinir dokusunun tutulması en sık görülen klinik tablolardır^[2,10,14,18]. Spiroketlerin özelliğinden dolayı LNB'de ikinci dönemde hastalarda menenjit, menenjiyal vaskülit, menengo-radikülonörit ve kranial nöritler (Gurin-Bujadoux-Bannwarth sendromu, Bell's paralizisi) şeklinde görülebilir. Yapılan histolojik incelemede perivasküler enflamatuvar lenfoplazmositik

hücre infiltrasyonu saptanmıştır^[14,18]. Tedavi edilmeyen olgular geç veya kronik LNB devresine geçebilir. Bu dönemde hastada ciddi nöropsikiyatrik şikayetler ön plana çıkabilir. Baş dönmesi, nöbetler, kore disfazi, ataksi, kronik spastik para ve tetrahemipareziler görülebilir. Hastalarda davranış ve kişilik bozukluğu en önemli bulgulardır^[7,9].

Üçüncü olgumuz sağ dizde tekrarlayan efüzyonlu artrit öyküsü olan bir kadındır. Hasta uygun antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir. Bu olgu son iki yılda üç defa sağ diz kapağında şişlik olan ve iki kez eklem sıvısı boşaltılan, aynı zamanda kortikosteroid tedavisi almış olan bir hastadır. Hasta son atakta girişim sonucu gelişen ateş yüksekliği nedeni ile kliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın eklem sıvısında ve kanında *B. burgdorferi* antikorları pozitif bulundu. Kronik LH düşünülerek seftriakson tedavisine alındı. Hastanın izleminde bir daha efüzyonlu artrit tablosu görülmedi. LH'nin erken yaygın döneminde genelde tek veya birden fazla büyük eklemleri tutan efüzyonlu artrit tablosu görülebilir^[17-20]. Stere ve ark.^[26,27] yaptıkları izlemede EM olan ve tedavi alan hastalarda artrit yakınmasını daha az görürken, tedavi almayanların yaklaşık %60'unda ileri dönemde tekrarlayan artritler saptamışlardır. Endemik bir bölge olan Norveç'te yapılan bir çalışmada Hauberg ve ark.^[18] Lyme artritini olan tüm olguların, antibiyotik tedavisinden sonra tekrarlayan artrit tablosu göstermediğini belirtmişlerdir.

Lyme etkeni olan *B. burgdorferi* insana bulaştıktan sonra persistan enfeksiyon sırasında sinoviyal sıvı dokusunda ve eklem matrisi dokusunda yaşamını kolayca devam ettirebilmektedir. Yapılan çalışmalarda *B. burgdorferi* bünyesinde bulunan çeşitli proteinler aracılığı ile hem enflamatuvar yanıtı sebep olup, hem de ilerleyen dönemde immünolojik yanıt ile otoimmün cevabı aktif ettiği ortaya konulmuştur^[5,10]. Periferik kan ve eklem sıvısında enflamatuvar yanıt göstergeleri olan CD56/CD57 hücrelerinin artmış olması bunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir^[8]. Endemik bölgelerde efüzyonlu artritlerde, LH mutlaka düşünülmelidir. Bizim olgumuzda olduğu gibi erken dönemde kortikosteroid kullanılması tekrarlayan ve iyileşmeyen kronik artritlere neden olabilmektedir. Eklem sıvısının incelenmesinde PCR ile *B. burgdorferi* olumluluğu kesin tanıya götürmekte olup, endemik alanlarda hastaların seropozitifliği mutlaka Lyme artritini akla getirmelidir^[10,14,18,26].

Dördüncü olgumuz ani başlayan ve sol bacakta yayılan ağrı, karıncalanma ve duyu hissinde azalma şikayeti olan bir kadın olgu idi. Kliniğimize sedimantasyon ve CRP yüksekliği ile başvuran hastanın ayırt edici tanısında LH düşünüldü ve seropozitiflik nedeni ile tedavisine karar verildi. Nitekim hastanın sorgulamasında bir yıl önce kene ısırması ve kızarıklık olup geçtiği öğrenildi. LH'de hissizlik, karıncalanma uyuşma, radikulit, görülebilir. Hastanın antibiyotik tedavisinden sonra şikayetleri geçer. LH'nin EM görüldüğü devrede tedavi edilmesi hastalığın yaygın ve geç Lyme dönemine geçişini önler. Ancak,

çoğu zaman kene ısırmasından daha sonra ortaya çıkan döküntü alerjik reaksiyon veya yüzeysel deri enfeksiyonu sanılarak tam tedavi almaz ise hastalarda 6-12 ay sonra ani gelişen ağrı, radikülit, periferik nörit ve duyu kaybı ile karakterize Gurin-Bujadoux-Bannwarth sendromu gelişebilir. Bizim olgumuz da kliniği ile geç döneme uyan bir hasta idi ve tedavi ile düzeldi.

Beşinci olgumuz uykusuzluk, göğüste sıkışma, tüm vücudunda karıncalanma huzursuzluğu olan ve iki aydan beri değişik doktorlar tarafından izlenen bir hasta idi. Hastanın uzun yol şoförü olması ve özellikle Kuzey Avrupa yolculuğu yapması göz önüne alınarak Lyme antikoru istendi ve olumlu bulundu. İki kez yapılan test pozitif çıkınca hasta tedavi edildi ve kliniği düzeldi. LH'de *B. burgdorferi* beyin beyaz cevherine yerleşerek birçok psikososyal davranış değişikliklerine neden olabilir^[5,9]. Endemik alanlarda özellikle karıncalanma, gezici ağrılar, izah edilemeyen spesifik olmayan bulgularla başvuran hastalar LH açısından değerlendirilmelidir.

Altıncı olgumuz kronik viral hepatit nedeniyle izlenirken nefes darlığı, eklem ağrısı ve atrial fibrilasyon şikayeti ile gelen bir kadın hasta idi. Hastanın döküntü ve artriti olması kene ısırma öyküsü nedeni ile yapılan tetkiklerinde Lyme antikoru olumlu bulundu. Hasta tedaviden yarar gördü. LH'nin son yıllarda ani kalp durmalarına neden olduğu ve mortal seyrettiğine dair nadir olgular rapor edilmiştir^[4,13]. LH'de kardiyak tutulum tanısı histolojik ve serolojik olarak konulur. Hastalığın birinci ve ikinci döneminde görülen erken yaygın şeklinde *B. burgdorferi* aynı zamanda artrit, kardit ve kalp ileti sorunlarına ve ani kalp durmasına neden olabilir^[1,4,13]. Sunulan olguda seropozitiflik klinik bulgularla doğrulanmış ve tedaviye cevap vermiştir.

Yedinci olgumuz üç ay önce kene ısırması öyküsü olan ve vücudunda döküntüleri alerjik reaksiyon olarak nitelenen daha sonra tetraparezi gelişen ve Guillain Barre sendromu tanısı ile izlenmekte olan hasta idi. Hastanın kan ve BOS'unda *B. burgdorferi* antikoru olumlu bulunması üzerine olgu antibiyotik tedavisine alındı. Olgunun deri döküntüsü başlangıçta alerjik olarak nitelenmiş ve hasta daha sonra LNB komplikasyonu ile başvurmuştur.

LH düşünmek için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Tablo 1'de gösterilen puanlamanın kullanılmasını önermektedir. Sunulan olguların hepsinin skoru >8 idi. Dolayısı ile tüm olgular kuvvetle pozitif Lyme olguları idi.

Sonuç

Ülkemizde her yıl binlerce kene ısırması olgusu olmaktadır. Bu olgular sadece üç gün izlenip sadece KKHA açısından değerlendirilmektedir. Şimdiye kadar *B. burgdorferi*'ye bağlı olgular rapor edilmiş ve bölgesel seroprevalans çalışmaları yapılmıştır. Bölgemizde ve ülkemizde *B. burgdorferi* antikoru seroprevalansı %10-29 arası değişmektedir^[19-25]. Batı Anadolu

bölgesinde *B. burgdorferi* taşıyan *Ixodes ricinus* kene oranı daha fazla olup bunlarda *B. burgdorferi* taşıyıcılığı oranı orta ve Kuzey Avrupa ülkelerine yakın orandadır^[22-24,28]. LH değişik klinik bulgularla karşımıza çıkan ve erken dönemde tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Kene ısırması olgularında hastalığın farkındalığının yaratılması gerekir. Lyme ile ilgili testlerin endemik bölgelerde rutine girmesi, hastalığın mezuniyet öncesi ve sonrası tıp eğitiminde bulunması gerektiğine inanıyoruz.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Laboratuvar ve Medikal Uygulama: Erdal Polat, Fatma Sırmatel, Şule Aydın Türkoğlu, Konsept: Fatma Sırmatel, Dizayn: Fatma Sırmatel, Veri Toplama veya İşleme: Fatma Sırmatel, Şule Aydın Türkoğlu, Analiz Veya Yorumlama: Fatma Sırmatel, Erdal Polat, Şule Aydın Türkoğlu, Literatür Arama: Fatma Sırmatel, Yazan: Fatma Sırmatel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Perronne C. Lyme and associated tick borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:74.
2. Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am.* 2002;86:341-9, vii.
3. Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *Peer J.* 2014;2:e322.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2013b. CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year. Last accessed 2014, 30 December. Available at <http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0819-lyme-disease.html>.
5. Miklossy J. Chronic or late lyme neuroborreliosis: Analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *Open Neurol J.* 2012;6:146-57.
6. Tatulescu D, Radulescu A, Slavcovici A, Fionta M. Diagnosis and treatment challenges in patients with chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS) Case series. *Sci Parasitol.* 2010;11:38-43.
7. Gerstenblith TA, Stern TA. Lyme disease: a review of its epidemiology evaluation and treatment. *Psychosomatics.* 2014;55:421-9.
8. Ramesh G, Santana-Gould L, M Inglis F, D England J and Philipp MT. The Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* induces inflammation and apoptosis in cells from dorsal root ganglia. *J Neuroinflammation.* 2013;10:88.
9. Rădulescu A, Țățulescu D, Perju-Dumbravă L, Fionta M, Aștilean A, and Horvat M. Controversies in late neuroborreliosis and multiple sclerosis: case series. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2009;8: 57-62.
10. Fritzsche M. Chronic Lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis-is a cure with antibiotics attainable? *Med Hypotheses.* 2005;64:438-48. <http://intl.elsevierhealth.com/journals/mehy>.
11. Lee SH, Viglotti JS, Veronica S, Jones W, Shearer DM. Detection of *Borrelia* in Archived Sera from Patients with Clinically Suspect Lyme Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:4284-98.

12. Vaz A, Glickstein, Field JA, McHugh G, Sikand VK, Damle N, Steere AC. Cellular and Humoral Immune Responses to *Borrelia burgdorferi* Antigens in Patients with Culture-Positive Early Lyme Disease. *Infect Immun*. 2001;69:7437-44.
13. Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. *Infect Dis Clin N Am*. 2008;22:275-88.
14. Supanc V, Stojic I, Vargek-Solter V, Breitenfeld T, Roje-Bedekovic M, Demarin V. Acute polyradiculoneuritis syndrome: clinical observations and differential diagnosis important to rule out Lyme disease. *Acta Clin Croat*. 2012;51:195-9.
15. Kaya D, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, Northwestern Turkey. *New Microbiol*. 2008;31:203-9.
16. Birengel S, Boşca A, Tekeli E. Sağlıklı bireylerde ve hasta gruplarında Lyme seropozitifliği. *Flora*. 1999;4:51-7.
17. Johnson L, Wilcon S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014;2:e322.
18. Haugeberg G, Johanne I, Skarpaasa T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in South Norway an endemic area for Lyme borreliosis. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:185-91.
19. Çakır N, Akandere Y, Hekim N, Kovancı E, Yazıcı H. Türkiye'de iki Lyme olgusu. *Klinik Gelişim*. 1990;4:840-2.
20. Çalşır B, Polat E, Yücel A. Silivri ilçesinin bazı bölgelerindeki bir kısım evcil hayvanlardan toplanan kenelerin tür ayrımının yapılması ve *Ixodes ricinus*'larda *Borrelia burgdorferi*'nin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1997;21:379-82.
21. Aydın K, Köksal İ, Caylan R. Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi*. 2001;15:141-4.
22. Güner ES, Hashimoto N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J Med Microbiol*. 2003;52:807-13.
23. Güner ES, Watanabe M, Kadosaka T, Polat E, Gargili A, Gulanber A, Ohashi N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. Seroepidemiology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in wild mice captured in northern Turkey. *Epidemiol Infect*. 2005;133:331-6.
24. Tuncer D, Oğünç D, Çolak D. Yüksek riskli bölgeler ve şehirde *Borrelia burgdorferi* antikor prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 1999;13:325-8.
25. Tünger O, Buke M. Lyme hastalığı: İzmir ve çevresindeki durum. *İnfeksiyon Dergisi*. 1995;9:345-9.
26. Steere AC, Levin RE, Molly PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:878-88.
27. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest*. 2004;113:1093-101.
28. Polat E, Turhan V, Aslan M, Müsellim B, Önlem Y, Ertuğrul B. First rapor of three culture confirmed human Lyme cases in Turkey. (Article in Turkish). *Mikrobiol Bul* 2010;44:133-9.