

LYME HASTALIĞI

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi* adlı spiroketin yol açtığı, kenelerle geçen, multisistemik tutulumları olan bir zoonozdur. Lyme hastalığı 1972-1977 yılları arasında ABD’de Connecticut eyaleti Lyme kasabasında çocuklar arasında daha önce juvenil romatoid artrit (JRA) olarak düşünülen epidemi şeklinde gözlenmiş ve olgular Lyme artrit olarak adlandırılmıştır. Vakaların kırsal bölgelerde yoğunlaşması, hastalığın özelliği olarak *E. migrans* saptanması bir arthropod tarafından taşındığını göstermiştir. Daha sonra hastalığın multisistemik olduğu ve özellikle deri, santral sinir sistemi, kalp ve eklemleri etkilediği görülmüştür. *E. migrans* hastalarda yapılan çalışmalarda bazı ixodes türü kenelerin hastalığın vektörleri oldukları saptanmıştır. Hastalık daha önceden Avrupada kısmen tanımlanmış ve erythema chronicum migrans, Bannwarth sendromu ve acrodermatitis chronica atrophicans gibi isimler verilmiştir. 1982’de Burgdorfer ve Barbour I. dammini kenelerinde şimdi *B. burgdorferi* olarak isimlendirilmiş olan spiroketi izole etmişlerdir. Bölgesel varyasyonlar olmakla birlikte tüm dünyada hastalık kabaca birbirine benzer. Klinik olarak multisistemik tutulumu, evreler halinde görülmesi ve diğer hastalıkları taklit etmesi nedeni ile sifilize benzer. İnsidansının artması ve gittikçe yayılmasından dolayı Lyme hastalığı önemlidir. Tanımlanmasından sonra 20 yıl geçmesine rağmen Lyme hastalığının tanısında, tedavisinde kullanılacak ilaçlar ve tedavi süresi açısından cevaplanmamış sorular vardır.

B. burgdorferi, Spirochaetales takımı, Spirochaetales familyasının *Borrelia* genusuna aittir. Gram negatif, hareketli, flagellalı, 0.2 um kalınlığında, 20- 30 um uzunluğundadır. Karanlık alan ve faz kontrast mikroskoplarla görülebilir. En içte protoplazmik silindir, bunu saran hücre membranı ve 7-11 arasında değişen flagellası, en dışta da plazmidlerce kodlanan dış memrandan ibarettir.

Borrelia türleri nazlı (12-24 saatte) üreyen ve mikroaerofilik ve Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde 33.C’de üretilebilen narin bir bakteridir. Birçok bakteri ile karşılaştırıldığında *borrelia* daha yavaş ürer. Kültürde genellikle 10-15 pasajdan sonra patojenitesini yitirir ve bu zamandan sonra artık enfeksiyöz değildir.

Borrelia burgdorferi çeşitli molekül ağırlıkları ile belirlenen membran lipoproteinlerine sahiptir. Bu proteinler, sirküler ekstrakromozomal ve lineer tipte plazmidlerce kodlanmaktadır. 4 değişik özgül dış yüzey lipoproteinleri (A, B, C, D, E, F), 41 kD flagellar antijen, 60, 66, ve 73 kD ısı şok proteinleri ve protoplazmik silindiri içermektedir. Endotoxine benzer özellikleri olan lipopolisakkarite benzer materyal mevcuttur.

Tüm *B. Burgdorferi* izolatlarında 4-9 arasında ekstrakromozomal plazmid DNA’ı vardır. Bunlar süperkoiled özelliği olan plazmidler ve diğer prokaryotik organizmalarda bulunmayan lineer plazmidleri içerirler.

3 genotipe sahiptir. Bunlar *Bb. sensu stricto*, *B. garinii* ve *B. afzelii* olarak adlandırılır. *Bb sensu stricto* Kuzey Amerika ve kısmen Avrupada , *B. garinii* ve *B. afzelii* Avrupa ve Asya’da görülür. Bu üç tip *Bb sensu lato*’yu oluştururlar. Lyme hastalığındaki belirtiler enfeksiyona yol açan türlerle ilişkilidir. Avrupa ve ABD’deki Lyme hastalığı kliniğindeki farklar patojendeki farka ve infekte olan popülasyonun genetik özelliklerine bağlıdır. *Bb sensu stricto* sıklıkla artrit, *B. garinii* nöroborelyoz, *B. afzelii* artrit ve deri lezyonları ile karakterli gibi görünmektedir. Tanımlanan türlere uymayan izolatlar da görülmektedir. *B. lonestari* olarak isimlendirilen yeni bir tür *Amblyomma americanum* kenelerinde moleküler tekniklerle saptanmıştır. İnsanlarda bu atipik türler saptanmamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Lyme Hastalığı, Kuzey Amerikada bildirilen vektörlere bağlı hastalıkların % 90'ını oluşturur. ABD'de 1982-1996 yılları arasında bildirilen vaka sayısı 32 kat artmıştır. ABD'de ilk vakalar 25 yıl önce Cape Cod ve Connecticutta bildirilmiştir. Kuzeydoğu ve batı ABD'de I.scapularis, batı ABD'de I. pacificus, Kanadanın bazı bölgelerinde I. scapularis bulunur. Avrupada da Lyme hastalığı bildirilmiştir. Özellikle Almanya, Avusturya, İsviçre, Fransa, İsveç ve Rusya da I.ricinus ve I. persulgatus vektör olarak bildirilmiştir. Japonya, Kore ve Çinde de görülür. Vektör olarak I. persulgatus bildirilmiştir. Avusturalyadaki vektör bilinmemektedir. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda I. ricinus türü kenelerin varlığı gösterilmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada %7 seropozitiflik saptanmış ve bunların muhtemelen %2'inde Lyme hastalığı mevcutmuş. İsveç'te %10 seropozitiflik saptanmış. Kayseri'de seropozitiflik %10, Yüksek riskli bölgelerde %26 (%4.6'ında klinik olarak Lyme hastalığı mevcut.), %44- %33 oranında seropozitiflik saptanmış.Kliniğimizde yapılmış bir çalışmada Lyme şüphesi olan hastalarda %13, riskli bölgelerde %6, sağlıklılarda ise %4 oranında seropozitiflik saptanmış._

Avrupadaki Lyme hastalığı ABD'deki Lyme hastalığından nörolojik hastalığın prevalansının fazla olması ve artrit daha az oranda görülmesi ile ayrılır. Bu farklar infekte eden organizmanın türündeki değişikliklere bağlıdır.

Tüm yaş grupları ve her iki cinsiyette infeksiyona duyarlıdır.

VEKTÖR VE KONAKÇILARI

Lyme hastalığının spiroketi Bb I. ricinus kompleksinin bir parçası olan ixodes keneleri ile taşınırlar. Bunlar I. scapularis, I. pacificus, I. ricinus ve I. persulgatusu içerirler. Bb kenelerin diğer türlerinden, sivrisineklerden ve geyik sineklerinden izole edilmiştir. Spiroketi insana bulaştırmada I. ricinus kompleksinin keneleri önemli görünmektedir. Keneler yaşam siklusunu tamamlamak için 2 yıla ihtiyaç duyarlar. Bu süre boyunca 3 dönem geçirirler. Erişkin, larva ve nimf . Sonbaharın son dönemleri ve ilkbaharın ilk dönemlerinde erişkin keneler büyük hayvanların özellikle beyaz kuyruklu geyiklerin üzerinde beslenir ve çiftleşirler. Dişi keneler yumurtalarını toprağın üzerine yayarlar ve yazın yumurtadan çıkarak larvaya dönüşürler. Kenelerin larva ve nimf formları için beyaz ayaklı fareler en fazla tercih edilen konakçılardır. Fare Bb ile infekte olunca hayat boyu infekte kalabilir. Böyle infekte fare üzerinde beslenen immatür keneler Lyme hastalığının potansiyel vektörleri haline gelebilirler. Tipik olarak larva formundaki keneler yazın geç dönemlerinde kan emerler ve nymphlere dönüştükleri ilkbahara kadar inaktiflerdir. İlkbahar ve yazları beslenen nimfler genelde Lyme hastalığının insanlara bulaştırılmasında önemli bir ajandır. Erişkin keneler de sonbaharın geç dönemleri ve ilkbaharın erken dönemlerinde hastalığı bulaştırabilirler. Nimfler sonbaharda erişkin kenelere dönüştüklerinde 2 yıllık hayat siklusu tamamlanır. Nimfler infeksiyonun insanlara geçişinde önemlidir ve ilkbaharın geç dönemlerinde veya yazın beslendiğinden insanların çoğunda hastalık mayıstan ağustos ayına kadar olan dönemde başlar. Vektörle temas tipik olarak nimfler için ideal bir ortam olan yapraklarla kaplanmış nemli alanlarda gerçekleşir. Lyme hastalığının insandan insana veya kontamine kan ürünleri ile geçişi mümkün olmasına rağmen hastalığın bu yollardan geçişi ile ilgili vakalar bildirilmemiştir.

Bb infekte ixodeslerin tükrüğünde saptanmış ve insanlara direkt olarak ısırıkla geçtiği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda kenelerin spiroketleri etkili bir şekilde geçirebilmesi için en az 24 saat boyunca yapışması gerektiği gösterilmiştir. 24 saat sonra infekte kenelerin yarısı, 4 gün sonra hemen hepsi borreliayı geçirirler. Eğer geyikler saptanan fokustan alınırlarsa keneler diğer vektörlere adapte olabilirler.

Keneler en az 30 çeşit vahşi hayvanda ve 48 kuş türünde saptanmıştır. Bb endemik alanlarda geniş çapta bulunmasına rağmen vahşi hayvanlarda hastalığa yol açtığı gösterilememiştir. Buna ters şekilde Lyme hastalığı köpek, at ve sığırları içeren evcil hayvanlarda gösterilmiştir.

PATOGENEZ

Kene tarafından Bb enjekte edildikten sonra lokal olarak deride E.migrans oluşur ve kan veya lenfle herhangi bir bölgeye yayılabilir. Hastalığın erken dönemlerinde E.migrans deri lezyonlarından, kan ve BOS' dan izole edilmiştir ve myokard, retina, kas, kemik, dalak, karaciğer, meninksler ve beyinde de az sayıda saptanmıştır. İn vitro olarak virulan Bb suşlarının fagositik hücrelerle elimine edilemediği gösterilmiştir. Çok çeşitli tipte memeli hücrelerine yapışabilir. TNF-alfa, IL-1b'ı indükler.

Lyme hastalığında immün cevap başlangıçta suprese olur. Bu da spiroketin yayılmasında önemli olabilir. Haftalar içinde periferik kan MNL Bb antijenleri veya mitojenlerine karşı aşırı cevap gösterirler. Spesifik Ig M cevabı 3. veya 6. haftalarda peak yapar ve sıklıkla poliklonal B hücre aktivasyonu ile ilgilidir. Total serum Ig M düzeyleri, sirküle immün kompleksler, kriyoglobulinler artar. Spesifik Ig G cevabı aylar sonra yavaş yavaş artar.

Histolojik olarak tüm etkilenen dokularda lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonu vardır. Bb eklemlerde, santral sinir sisteminde, deride belli odaklarda bulunabilir. Bu bölgelerde nasıl sekestre olduğu bilinmemektedir.

KLİNİK BELİRTİLER

Lyme hastalığının kuluçka süresi 1-36 gündür(ortalama 7-10 gün) genellikle sifilizdeki gibi evreler halindedir ve her evrede değişik klinik belirtiler görülür.Erken ve geç olarak da ikiye ayrılmıştır.Erken infeksiyon (evre 1, lokalize E.migrans); bunu günler, haftalar sonra evre 2 (dissemine infeksiyon); bir yıl veya daha sonra geç infeksiyon (evre 3, persistan infeksiyon) izler. Hastalar bu evrelerin birini veya tümünü geçirebilirler ve hastalık evre 2 veya 3'e kadar semptomatik olmayabilir.

ERKEN İNFEKSİYON (EVRE 1-LOKALİZE ERİTEMA MİGRANS)

Kene tarafından enjekte edildikten ortalama 10 gün sonra Bb hastaların %60-80'inde deride lokal olarak yayılır ve E. migrans ortaya çıkar. E. migrans santral makül veya papül şeklinde başlar. Birkaç milimetrelik eritem, hiperpigmentasyon, pullanma günler, haftalar içinde 7-10 cm'e kadar ulaşabilir. EM lezyonları tipik olarak düz, yuvarlak veya oval, parlak kırmızı ve keskin kenarlıdır.Klasik boğa gözü lezyonu %30 vakada mevcuttur. En sık uyluk, axilla, kasıklar gibi kene ısırığının çok görüldüğü yerlerdedir. Tedavi edilmemiş hastalarda lezyonlar 3-4 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, myalji, artralji, bölgesel/jeneralize LAP gibi nonspesifik ve viral hastalığa benzer semptomlar gözlemlenebilir.

ERKEN İNFEKSİYON (EVRE 2-DİSSEMİNE İNFEKSİYON)

İnokülasyondan sonra günler, haftalar içinde Bb hastanın kan veya lenfi ile birçok bölgeye yayılabilir. Bu dönemde spiroket kandan birçok kez izole edilmiş ve myokard, retina, kas, kemik, sinoviyum, dalak, karaciğer, meninks ve beyinde de az sayıda saptanmıştır.

Dissemine infeksiyon asıl olarak sinir sistemi, iskelet-kas sistemi ve kardiyak semptom ve bulgulara yol açar. Şiddetli baş ağrısı ve hafif bir ense sertliği sıklıkla fakat tipik olarak yalnızca saatlerce süren kısa ataklar şeklinde görülür. Semptomların ilk gününde BOS genellikle normaldir. İskelet, kas ağrıları genellikle eklemler, bursa, tendon, kaslar ve kemiklerde ve migratuardır ve bir lokalizasyonda saatler veya günlerce sürer. Bu evrede hastalar aşırı halsiz ve yorgundur ve bunlar asıl semptomlar olabilir. Yorgunluk haricindeki semptomlar intermittan ve değişkendir. ABD’de Avrupa’dan daha fazla dissemine hematogen infeksiyon görülür. Bu dönemde hastaların mononükleer hücrelerinin Bb antijen ve mitojenlerine karşı cevapları artar. Supresör hücre ve natural killer hücre aktivitesi azalır. Spiroketin 41 kd flagellar antijenine karşı oluşan spesifik Ig M cevabı 3. ve 6. haftada peak yapar fakat devam edebilir. Yavaş yavaş spesifik Ig G cevabı gelişir. PMNL ve monositler spiroketi fagosite eder ve öldürürler. Histolojik olarak tüm etkilenen dokularda lenfosit ve bol miktarda plazma hücre infiltrasyonu vardır.

Hastalığın başlangıcından sonra haftalar içinde tedavi edilmemiş hastaların %8-10’unda kardiyak tutulum görülür. En sık görülen anormallik değişik derecelerde atrioventriküler bloktur. Fakat bazı hastalarda akut myoperikardit, hafif derecede sol ventriküler yetmezlik, nadiren kardiyomegali veya fatal pankardit görülebilir. Tam kalp bloğu nadiren bir haftadan uzun sürer ve sürekli pacemaker yerleştirilmesine gerek yoktur.

Birkaç hafta veya ay sonra hastalık lokalize kalmaya başladıkça tedavi edilmemiş hastaların %10-12’inde nörolojik tutulum görülür. Birçok anormallik görülebileceği gibi menenjitte birlikte kranial ve periferik nöropati görülmesi sıklıkla. Ensefalik belirtiler olduğunda somnolans, hafızada zayıflama ve ruhsal durumda değişiklikler görülür. Avrupa’da görülen ilk nörolojik belirti karakteristik bir radiküler ağrıdır. Bunu BOS’da pleositoz izler Meningeal bulgular yoktur.

Lyme menenjiti Bb’nin SSS’ne direkt invazyonu sonucu ortaya çıkar. Aseptik menenjitlerde olduğu gibi ateş, intermittan baş ağrısı, fotofobi ve menenjismus ile karakterizedir. Menenjitli hastalarda BOS’da lenfositik pleositoz vardır. Hücre sayısı 100/mm³, protein artmış, glukoz ise normaldir. Spiroket BOS’da birkaç kez üretilmiştir. Mononükleer hücreler burada konsantredir, intratekal olarak spesifik Ig G, M, A ve oligoklonal bantlar saptanabilir. Bb’e karşı reaktivasyona ek olarak BOS’daki T hücre klonları myelin basic protein, periferik myelin, kardiyolipin ve galaktoserebrosidi içeren otoantijenlerle reaksiyona girerler.

Fasial palsi en sık görülen kranial nöropatidir ve belki de tek nörolojik anormalliktir. Periferik nevrit genellikle ekstremiteler veya gövdede asimetric motor, duyu ve karışık radikülönöropati ile karakterlidir. Bb’e karşı oluşan IgM antikorlarının normal insan aksonuna bağlandığı gösterilmiştir. Bu da spiroketal ve host proteinleri arasındaki moleküler benzerliğin periferik sinir lezyonlarında bir rolü olabileceğini göstermektedir. Evre 2 nörolojik anormallikler genellikle haftalar veya aylarca sürebilir fakat tekrar edebilir veya kronikleşebilir.

Hastalığın başlangıcından 6 ay sonra (2 hf-2yıl) intermittan artralji veya migratuar iskelet kas ağrılarında sonra tedavi edilmemiş hastaların %50’inde özellikle diz gibi büyük eklemleri etkileyen asimetric oligoartiküler artrit ,artralji ,ellerde sertlik ve sırt ağrıları görülebilir. Eklem sıvısında lökosit sayısı 500-110000/mm³ ve PMNL hakimiyeti vardır. Total granülosit sayısı ile ilişkili olan immun kompleksler de mevcuttur.

Erken evrede rastlanılan diğer sistemlere ait bulgular nadirdir. Ancak hekimler tarafından akla getirilmediklerinden kolayca atlanabilmektedir. Rekürren hepatit, myozit, osteomyelit, pannikülit, kojunktivit, keratit, irit, üveit, optik nörit, optik atrofi, papil ödemi, panoftalmit, eksudatif retinal ayrılma ile birlikte koroidit, vitrit, mikrohematüri, proteinüri, adult respiratuar distres sendromunun görüldüğü vakalar bildirilmiştir. Avrupada lenfositoma isimli kulakta veya meme başında kırmızı veya menekşe renginde nodüler anormal deri lezyonu ,E. nodozum, LAP' ler görülebilir.

GEÇ İNFEKSİYON (EVRE 3-PERSİSTAN İNFEKSİYON)

Tedavi görmeyen hastalarda bile immun sistem spiroketi bulunduğu pek çok yerden eradike edebilir. Bununla birlikte çoğunlukla tedavisiz hastalarda Bb belli odaklarda canlı kalabilir. Değişmekle birlikte, artrit epizotları 2. ve 3. yıllarda daha uzun sürer ve kronik artrit (bir yıl veya daha uzun süren eklem inflamasyonu) karakteristik olarak bu dönemde başlar. Tipik olarak az sayıda büyük eklem etkilenir (sıklıkla diz). Sinovial lezyonlarda villöz hipertrofi, fibrin depolanması, mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Spiroketler eklem sıvısında üretilebilmiştir. Ciddi vakalarda kronik Lyme aritri kartilaj ve kemik erozyonuna ve nadiren sürekli eklem sakatlığına neden olur. ABD'de ve Avrupa'da eklem tutulumu benzerdir fakat Avrupa'da daha az sıklıkla görülür. Kronik Lyme aritinin romatizmal hastalıklar gibi immunolojik bir temeli vardır. Yapılan çalışmalarda Lyme arititli hastalarda HLA DR4, DR3 ve DR2' nin artmış sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Genetik olarak duyarlı kişilerde Bb organizma öldürüldükten sonra da devam eden immun cevabı tetikleyebilir.

İlk infeksiyondan 1 yıl sonra Bb santral ve periferik sinir sisteminde sendromlara yol açabilir. Santral sinir sisteminde ortaya çıkan geç semptomlardan en iyi tanımlananı progresif ensefalomyelittir. Bu hastalarda spastik paraparezi, mesane disfonksiyonu, ataksi, 7. veya 8. sinir tutulumu, bilişsel bozukluklar mevcuttur. Tanı intratekal olarak Bb antikörlerinin gösterilmesi ile konulabilir. Bununla birlikte periferik nöropati, ataksi, demans, uyku bozuklukları da görülebilir.

Lyme borelyozisinde uzamış latentliğin en iyi örneği akrodermatitis kronika atrofikanstır. Asıl olarak Avrupa'da gözlenir. Lezyon genellikle ekstremitelerde mavi, kırmızı diskolorasyon ve deride şişlik ile karakterlidir. Lezyonun inflamatuvar fazı yıllarca devam edip deride atrofiye neden olabilir. Bu tür lezyonlardan başlangıçtan 10 yıl sonra Bb kültürü yapılabilmektedir. Uzun süren vakalarda periostit ve küçük eklem subluksasyonlarını içeren kronik kemik-eklem tutulumu kutanöz lezyonların altında görülebilir. Bu da spiroketin direkt yayılımını düşündürür. Görülebilen diğer deri hastalıkları morfea, lichen sclerozis et atrophicus, granuloma annulare, eozinofilik fasiitis, progresif fasial hemiatrofi, yüzün diskoid lupus benzeri lezyonu, benign lenfositik infiltrasyondur.

Gözde keratit ve üveit görülür. Kronik dilate kardiyomiyopati şeklinde kardiyak tutulum görülebilir.

KONJENİTAL İNFEKSİYON

Bb'nin transplasental geçtiği ve fetusta zararlı etkiler oluşturduğu kesin olarak kanıtlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda hastalığı gebelik döneminde geçiren bazı annelerin fetuslarında spirokete rastlanmış ancak fetal inflamasyona ait herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bb'ni konjenital infeksiyona neden olduğuna dair kesin deliller olmamasına rağmen böyle bir ilişkinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

LYME HASTALIĞI TANISI

Lyme hastalığı pek çok hastalıkla karışabileceği için tanısı zordur. CDC sürveyans amaçlı tanımlama geliştirmiştir. Bunlar tanısal kriterler değildir. Tam bir hikaye, fizik muayene ve uygun testlerin yapılması önemlidir. LH tanısı asıl olarak klinik tabloya dayanır.

CDC kriterleri:

E. migrans'ın görülmesi veya vakalarda en azından bir geç dönem bulgusunun olması ve enfeksiyonun serolojik olarak doğrulanması gerekir.

Kas-iskelet sistemi: Tekrarlayan, kısa süreli, 1 veya daha fazla eklemde şişlik olması önemlidir. Kısa süreli ataklar halinde izlenmeyen kronik artritler, tek başına artralji, myalji, veya fibromyalji sendromları kriter olarak kabul edilmezler.

Sinir sistemi: Lenfositik menenjit, kranial nevrit, özellikle fasial palsi, radikülönöropati, veya nadiren ensefalomyelit. Ensefalomyelit BOS'da Bb'e karşı antikor yapımının gösterilmesi ile doğrulanmalıdır. Tek başına baş ağrısı, halsizlik, parestezi, hafif ense sertliği kriter olarak kabul edilmezler.

KVS: Akut başlangıçlı, günler, haftalar içinde gerileyen 2-3. Dereceden A-V iletim kusurları, bazen bloğa eşlik eden myokardit LH'ni düşündürmelidir. Tek başına çarpıntı, bradikardi, dal blokları, myokardit kriter olarak kabul edilmezler.

Laboratuvar bulguları:

-Spiroketin hastanın doku veya sıvılarında üretilmesi

-Serum veya BOS'da tanısal düzeylerde spirokete karşı oluşmuş IgM ve IgG tipi antikorların saptanması

-Akut ve konvelasan serum örnekleri arasında antikor titresinde anlamlı artış olması

En sık karşılaşılan non-spesifik laboratuvar bulguları: Sedimentasyon- CRP yüksekliği SGOT düzeylerinde artış, anemi, lokositoz, hipergamaglobulinemi saptanabilir.

SSS tutulumu olduğunda BOS'da genellikle lenfositik pleositoz bulunur. BOS proteini hafif-orta derecede artmış, glukoz ise normaldir.

Artritli olgularda lokal hassasiyet ve intraartiküler sıvıda polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu 500-100000/ mm³ kadar hücre bulunur. Eklem çevresi sinovial dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinovial hücre hiperplazisi ve vasküler proliferasyon saptanabilir.

Kardiak tutulumu olanlarda kalbe yönelik, nörolojik tutulumu olanlarda sinir sistemine yönelik incelemelerle tanı konabilir.

Bb en kolay deri lezyonlarından izole edilmektedir.(Barbour-Stoenner-Kelly by)Biyopsi ve aspirasyon kültürlerinden %80-90'a yakın sonuç alınabilmektedir. BOS, kan, myokarddan spiroket izolasyonu mümkün olmaktadır. Bb'nin dokularda direkt olarak gösterilmesi amacıyla çeşitli gümüşleme yöntemleri kullanılmaktadır.(Warthin-Starry, modifiye Dieterle, Steiner) Bunların yanında doku kesitlerinde spiroketin spesifik olarak immun flöresans tekniği ile, ayrıca histolojik olarak immun histolojik boyalarla gösterilmesi mümkündür. PCR BOS, deri lezyonları, sinovial sıvı ve idrarda Bb'e ait genomik yapı tesbit edebilir. Kanda tesbit etmek zordur. Yöntem duyarlı olduğu için ortam şartlarından çok etkilenir. Diğer bir sorun tesbit edilen DNA'nın canlı mı ya da ölü spirokete mi ait olduğunu ayırt edemez.

Direkt yöntemler uzun zaman alması, pahalı teknikler olmaları ve yoğun çalışmaya gereksinim duyması nedeni ile tanıda indirekt yöntemler (İFA, HA, ELİSA ve Western-Blot)daha sıklıkla kullanılmaktadır. İndirekt yöntemlerde esas amaç oluşmuş

antikorların gösterilmesidir. Tc LPA (T cell lymphoproliferatif assay) tanısal amaçla kullanılan bir yöntemdir.

IFA: Serum, BOS ve diğer vücut sıvılarında IgM ve IgG tipi anti Bb antikorlarını araştırmada kullanılır. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir.

HA: Duyarlılığına karşın özgüllüğü düşüktür. WB ile birlikte kullanıldığında tanıda yararlı olabilir.

ELİSA: İFA' dan daha duyarlı ve özgüldür. Birçok bakteri ile çapraz reaksiyon verebilir. Yalancı pozitiflikler saptanabilir.(Diğer spiroket infeksiyonları, subakut bakteriyel endokardit, EMN, JRA, RA, SLE)

WB: LH'da kullanılan testlerin (İFA, ELİSA) doğrulanması amacı ile kullanılır.Özellikle indetermine ve yalancı pozitif ELİSA sonucunu kontrol için faydalıdır. Zaman alıcı ve dikkatli çalışmayı gerektiren bir testtir.

Tc LPA: Pahalı ve zaman alan bir testtir. Hücrel immun cevabı test eder.Özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür.

Doktorlar tanı koyarken asıl olarak hikaye (kenelere maruziyeti de içeren), FM ve laboratuvar bulgularına anti Bb sonuçlarından daha fazla güvenmelidir. Serolojik testler tanı koymaktan çok doğrulamak amaçlı kullanılmalıdır. 2 basamaklı test sistemi tavsiye edilmektedir. 1. basamak: ELİSA, İFA ve 2. basamak : WB dan oluşur. ELİSA'da elde edilen pozitif veya indetermine sonuçlar WB ile de test edilmelidir. Birçok vakada spesifik IgM + IgG antikorları ile infeksiyon doğrulanır. Fakat infeksiyondan en az 4 hafta sonra IgM , 6-8 hafta sonra IgG düzeyleri ölçülebilir. Negatif bir sonuç o an için Bb. açısından serolojik bir delil olmadığını gösterir. Eğer LH'dan kuvvetle şüpheleniliyorsa 2-4 hafta sonra test tekrarlanmalıdır. Anti Bb ile hastalık arasında kesin bir ilişki kurmak mümkün değildir. Pozitif sonuç şu anki hastalıktan bağımsız olarak önceki hastalığı gösterebilir. Diğer spiroket infeksiyonları, subakut bakteriyel endokardit, EMN, JRA, RA, SLE gibi hastalıklarda ELİSA'da yalancı pozitiflikler saptanabilir .(+) ELİSA ile birlikte (-) WB yalancı pozitifliği gösterir. Hastada uzun süredir semptomlar var ve yalnızca IgM mevcutsa bu semptomlar Lyme hastalığına bağlanamaz.1-2 haftalık şikayetleri olan bir kişide IgG (+) ise bu önceki maruziyeti gösterir. Lyme hastalığının erken dönemlerinde hasta antibiyotik tedavisi alıyorsa antikor cevabı bloke olabilir ve hasta seronegatif kalır. İnflamatuvar sıvılarda (spinal, sinovial) seruma göre yüksek antikor titrelerinin saptanması nörolojik veya eklem hastalığının Bb.'e bağlı olduğunu gösterir. E. migransı olan hastalara test yapılmasına gerek yoktur. Hastalığın ileri dönemlerinde de seronegatiflik nadirdir.Nöropsikolojik testler , elektrofizyolojik testler ve MRI objektif anormallikleri göstermede yararlı olabilir fakat Bb. nin neden olduğu hasarın spesifik markerlarını göstermede yararlı değildir.

AYIRICI TANI

Lyme hastalığı klinik tablosunun çeşitliliği ve serolojik testlerinin standartize edilmiş olmaması nedeni ile çok hastalıkla karışabilir. Bu yüzden pek çok sendrom ekarte edildikten sonra Lyme hastalığı tanısı konabilir. Semptomatik yayılan eritem böcek ısırığı şeklinde düşünülebilir. Stafilokoksik ve streptokoksik deri infeksiyonları, derinin fungal infeksiyonları, alerjik dermatitler, ürtikeryal lezyonlarla karışabilir. Endemik bölgelerde kayalık dağlar lekeli humması, babesiozis, erlichiosis, kene ısırığı ensefaliti ve enteroviral infeksiyonlardan ayırt edilmelidir. Lyme artriti diğer infeksiyöz artritlerden, JRA, AER, kollajen vasküler hastalıklardan ayrılmalıdır. Belirgin yorgunluk, baş ağrısı, yaygın kas-eklem ağrısı , konsantrasyon güçlüğü, uyku bozukluğu ile seyreden fibromyaljinin ayrılması gerekir.

TEDAVİ

Lyme hastalığı için en uygun tedavi antibiyotiklerle yapılır. Zamanında tedavi ileri evrelere progresyonunu önler. Çok çeşitli belirtiler oral antibiyotiklerle tedavi edilebilirler. Ancak nörolojik bozukluklar olduğunda antibiyotiklerin IV verilmesi önerilir. Bb. invitro ve hayvan deneylerinde tetrasiklinler, penisilinler, eritromisin, azitromisin, seftriakson, sefotaksim ve imipeneme duyarlı, oksasilin ve kloramfenikole az duyarlı, rifampin, siprofloksasin, aminoglikozitlere ise dirençli bulunmuştur. Penisilin(5-20mü/gün), doksisisiklin (2x100mg), amoksisilin (3x500 mg) ,sefuroksim aksetil (2x500 mg) ve son seçenek diğerlerine göre etkinliği daha az olmakla birlikte eritromisin (4x250 mg) kullanılabilir. Çocuklarda amoksisilin (50 mg/kg/gün), penisilin allerjisi olanlarda sefuroksim aksetil veya eritromisin kullanılabilir. İnfeksiyonun deride lokalize olduğu vakalarda 10 günlük, dissemine infeksiyonda ise 20- 30 günlük tedavi tavsiye edilir. Erken dissemine infeksiyon tedavisinin ilk 24 saati içinde % 15 hastada Jarisch-Herxheimer benzeri reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Oral antibiyotik tedavisi 30-60 gün verildiğinde Lyme artritinin tedavisinde etkilidir. Bununla birlikte tedaviye cevap yavaş olabilir. Primer olarak HLA-DR4' e sahip ve spiroketal OspA ve OspB'e antikor cevabı veren kronik artritli az sayıdaki hasta antibiyotik tedavisine cevap vermeyebilir. Böyle vakalarda antiinflamatuvar ajanlarla tedavi veya sinovektomi ile başarı elde edilebilir. Fasial paralizi dışındaki nörolojik bozukluklarda IV tedavi gereklidir. En fazla IV seftriakson (2 g/gün-4 hafta) kullanılır. IV sefotaksim (3x2g /gün), veya IV penisilin G de aynı süre kullanılabilir. Yüksek derece A-V bloğu olan veya P-R intervali 0.3 sn'den uzun olanlarda tedavinin bir kısmı IV verilmeli ve kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Tam kalp bloğu olan veya KKY olan hastalarda eğer antimikrobiyal tedavi ile 24 saatte bir gelişme sağlanmazsa glukokortikoidler verilebilir. Hastaların küçük bir yüzdesinde fibromyaljinin tetiklendiği görülür. Fakat bu rahatsızlık antibiyotik tedavisinden faydalanmaz.

Aseptomatik hastaların tedavi edilip edilmeyeceği ve nasıl tedavi edileceği konusu hala net değildir. Hamilelikteki uygun tedavi de net değildir. Antibiyotik tedavisinden sonra relapslar meydana gelebilir ve 2. bir tedavi gerekebilir.

Kene ısırığından sonra profilaktik antibiyotik verilmesine gerek yoktur.

Genellikle en iyi cevap hastalığın erken dönemlerinde alınır.İleri dönemlerdeki tedavi etkilidir ancak konvelesans uzun sürebilir.Tedavinin sonunda hastaların çoğu sekelsiz iyileşir.Az bir kısmında minimal defisit kalabilir.

KORUNMA

Hastalığın en kesin korunma yolu kenelere karşı savaştır. Endemik bölgelerde insektisit kullanımı, teması minimale indirmek için kapalı giyinmek ve vücudun açık bölgelerine kimyasal kene kovucular sürmek yararlıdır.

Aşı: ABD'de Lyme hastalığına karşı 2 monovalan aşı mevcuttur. Bunlardan her ikisi de Borrelia dış yüzey proteini A (Osp A)' ı antijen olarak kullanmaktadır. Bu aşıardan ilki kullanılmaya başlamıştır.Aşının çocuklardaki güvenliği ve etkinliği bilinmiyor. Aşılarda yeterli korunma için dozlar tekrarlanmalıdır.İlk dozdan sonra 20 ay etkinliği gösterilmiştir ancak uzun dönem takip çalışmaları mevcut değildir. Avrupada OspC'i antijen olarak kullanan polivalan aşının ise klinik çalışmaları Finlandiya'da yapılmaktadır. Aşı çalışmaları hızla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-İnfectious Diseases Mandell, Douglas, Bennett's Volume 2,p: 2143
- 2-Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology p:964
- 3-Harrison's Principles of Internal Medicine p:1042
- 4-Textbook of Internal Medicine 3rd edition William N. Kelley p:1079
- 5-İnfeksiyon Hastalıkları Ayşe Willke Topçu p:547
- 6-Bölgemizde sağlıklı bireyler ve bazı hasta gruplarında ELİSA yöntemiyle Lyme hastalığına özgül antikor prevalansı Dr. Serhat Birengel
- 7-Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme Disease Ann. Intern. Med. 1997;127:1109-1123
- 8-Systematic Review of the Treatment of Early Lyme Disease,Drugs 1999 Feb;57(2)157-173
- 9-Lyme Disease Diagnosis and Management Pitfalls, Arthritis and Rheumatism, vol 41 No2 Feb 1998, p195
- 10-Lyme Disease Serology , JAMA July 7 1999,Vol 282 No1
- 11-Evaluation of Two Test Serodiagnostic Method of Early Lyme Disease in Clinical Practice ,JID 1999,179
- 12-Lyme Disease NEJM Aug 31,1989 p.586
- 13-Prevention of Lyme Disease after Tick Bites NEJM Aug, 20,1992
- 14-Lyme Disease Vaccines Ann of Intern Med Vol 129 Num 7p 583
- 15-Immunization Against Lyme Disease NEJM Vol 339 Num 4 p:263
- 16-FDA public Health Advisory:Assays for antibodies to B.burgdorferi
- 17-A reanalysis of IgM Western Blot Criteria for the Diagnosis of Early Lyme Disease
- 18-A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme Disease after deer –tick bites NEJM Dec 17, 1992 Num 25 p:1170
- 19- B. borgdorferi ile ilişkili olabilecek semptomları olan hasta grubunun Lyme serolojisi yönünden değerlendirilmesi Mikrobiyoloji Bülteni 1994; 28(2): 106
- 20-Antalya yöresinde B.burgdorferi antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması .Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29(1):1-6
- 21-Role of Serology in the Diagnosis of Lyme Disease JAMA, July,1999,vol 282,no1

A.Ü.T.F. KLİNİK BAKTERİYOLOJİ
VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI A.B.D.
1999-2000

LYME HASTALIĞI

Seminer Danışmanı: Prof. Dr. Emin Tekeli

Semineri Hazırlayan: Dr. Banu Bayar

