

KENE ISIRIKLARINDA GÖZDEN KAÇAN BİR HASTALIK: LYME HASTALIĞI

AN OVERLOOKED DISEASE OF TICK BITES: LYME DISEASE

Cemal BULUT¹, Zeliha KOÇAK TUFAN¹, Şerife ALTUN¹, Esmâ ALTINEL², Sami KINIKLI¹,
Ali Pekcan DEMİRÖZ¹

¹ SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
(cm1bulut@yahoo.com)

² Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Lyme hastalığının, bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almaması ve klinik olarak başka hastalıklarla karıştırılabilmesi nedeniyle ülkemizdeki prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Buna rağmen Lyme hastalığı etkeni olan *Borrelia burgdorferi* seropozitifliği yüksek riskli gruplarda %6-44 arasında bildirilmektedir. Son zamanlarda ülkemizde Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) olgularındaki artış nedeniyle kene ısırığına maruz kalan kişiler daha dikkatli takip edilmekte ve bu tip hastalar KKKA'nın endemik olduğu bölgelerden büyük merkezlere yönlendirilmektedir. Bu raporda, kene ısırığı olan ve KKKA ön tanısı ile merkezimize sevk edilen, ancak Lyme hastalığı tanısı koyulan 4 olgu sunulmaktadır. Olguların yaşları sırasıyla 32, 67, 25 ve 51 yıl olup hepsi kadındır. Hastalarımızın gönderildikleri bölgeler KKKA yönünden yüksek riskli bölgeler arasındadır (sırasıyla; Tosya, Çankırı, Kastamonu, Karabük). KKKA yönünden yapılan incelemede, polimeraz zincir reaksiyonu ve IgM testleri ile negatif sonuç alınmıştır. Olguların hepsinde eritema migrans ile uyumlu lezyonların tespit edilmesi nedeniyle Lyme hastalığı tanısı esas olarak klinik bulgular ile konulmuştur. Ayrıca olguların serumlarında ELISA (Zeus Scientific Inc, ABD) ile *B.burgdorferi* total antikor pozitifliği saptanmıştır. Serolojik tanının desteklenmesinde Western blot yöntemi uygulanamamış olmasına rağmen "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" kriterlerine göre olgularımıza Lyme hastalığı tanısı konulmuş ve hepsi antibiyotik tedavisi (sefuroksim aksetil veya sulbaktam-ampisilin veya amoksisilin-klavulanik asit) ile tamamen iyileşmiştir. Sonuç olarak, ülkemizde son yıllarda artropodlarla bulaşan enfeksiyon insidansının arttığı da göz önüne alınarak, kene ısırığı olan olgularda sadece KKKA değil, Lyme hastalığının da akılda bulundurulması, klinik ve laboratuvar bulguları ışığında ayrıntılı tanısının yapılması ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi için tedaviye erken başlanması gerektiği olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*, kene ısırığı.

ABSTRACT

The exact prevalence of Lyme disease caused by *Borrelia burgdorferi* is unknown in Turkey. However, *B.burgdorferi* seropositivity ranges between 6-44% among high risk groups. *B.burgdorferi* is transmitted

to humans by the bite of infected ticks belonging to the genus *Ixodes*, which may be seen throughout our country. Since the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is attracting attentions to tick bites more than ever in Turkey, the patients with tick bites are followed up more cautiously and have been referred to central hospitals. In this study 4 patients who were referred to our center with prediagnosis of CCHF but later appeared to be Lyme cases, were presented. All of the cases were women, age ranging between 25-67 years old. The patients were from areas where there is high risk of CCHF. CCHF were ruled out in these patients by agent specific polymerase chain reaction and IgM results. All of the patients were clinically diagnosed as Lyme disease since they had lesions compatible with erythema migrans. *B.burgdorferi* total antibodies investigated by ELISA (Zeus Scientific Inc., USA) were found positive in all patients. Since Western blot method could not be performed, positive serologic results have not be confirmed. However, the diagnosis of Lyme disease was done according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria and all of the cases have recovered following treatment with antibiotics (cefuroxime axetil or sulbactam ampicillin or amoxicillin clavulanic acid). When the increase in the incidence of arthropod-borne infections in our country is considered, it should be noted that tick-bite cases should also be evaluated in terms of Lyme disease besides CCHF. Differential diagnosis of these infections is of critical value since early appropriate therapy is important to prevent the development of serious complications in both of the disease settings.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, tick-bite.

GİRİŞ

Lyme hastalığı, *Ixodes* cinsi keneler ile insanlara bulaşan *Borrelia* türlerinin neden olduğu birçok sistemi tutan bir hastalıktır. *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* ve *Borrelia afzelii* insanlarda Lyme hastalığı etkeni olan 3 genotip olup, bunların hepsi ortak olarak *B.burgdorferi sensu lato* adı altında toplanmıştır¹.

Enfeksiyon genellikle yaz aylarında görülmektedir. Coğrafi ve çevresel faktörler ile hayvancılık, insanlarda enfeksiyonun gelişmesinde rol oynar. Lokalize cilt tutulumundan, eklem, kalp ve santral sinir sistemi tutulumuna kadar farklı kliniklerle seyrebilen 3 klinik evre tanımlanmıştır². Tanı, endemik bölgelerde esas olarak klinik bulgulara dayanır ancak kültür, biyopsi, serolojik ve moleküler testler de yardımcıdır. Tedavide doksisiklin kullanılmakla beraber amoksisilin, sefuroksim aksetil ve allerji gelişenlerde eritromisin de alternatif seçeneklerdir¹⁻³.

Amerika ve Avrupa'da en sık rastlanan vektör kökenli enfeksiyon olan Lyme hastalığı, ülkemizde ilk kez 1990 yılında Karadeniz ve Ege bölgelerinden bildirilmiştir³. Olgu sayısının giderek artmasına rağmen yine de sınırlı sayıdadır. Lyme hastalığının ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar arasında bulunmaması, klinik bulguların başka hastalıklar ile karıştırılması ve farkındalığın halen düşük olması nedeniyle kesin prevalans bilinmemektedir³⁻⁶.

Bu raporda, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısı ile sevk edilen, ancak klinik ve laboratuvar bulguları ile Lyme hastalığı tanısı koyulan 4 olgu sunulmaktadır.

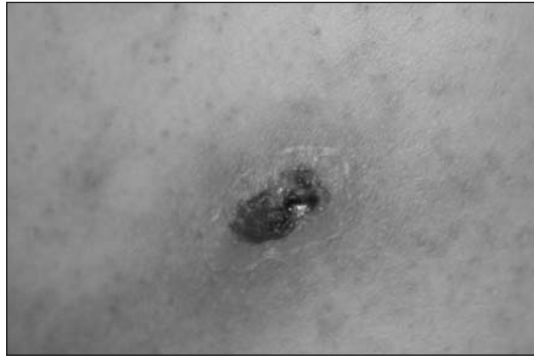
OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Otuz iki yaşında kadın hasta, sırtta ağrı, kızarıklık ve şişlik şikayetleri ile başvurduğu Tosya'daki bir merkezden kliniğimize sevk edildi. Öyküsünden 12 gün önce sırtında kene fark ettiği ve aynı gün hastanede kenenin çıkarıldığı öğrenildi. Şikayetleri ise kene çıkarılmasından 6 gün sonra başlamıştı. Hastada ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik ve kırgınlık şikayetleri de vardı. Başka bir merkezde bir hafta önce sefuroksim aksetil [500 mg bid, peroral (PO)] ve fusidin krem başlanan hastanın şikayetlerinde kısmen azalma olduğu öğrenildi. Fizik muayenede sol skapula altında 4 x 6 cm boyutlarında düzensiz sınırlı, üzerinde kızarıklık, şişlik, hassasiyet ve çevresinde milimetrik makülopapüller döküntüler ve ortasında 2 x 1 cm'lik nekrotik alan olan lezyon saptandı (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulguları normal sınırlar içinde tespit edildi. Üç gün tedavisiz izlenen hastanın takibinde lezyonda gerileme saptandı ve ateşi olmadı. Karakteristik lezyonu nedeniyle hasta serumunda *B.burgdorferi* total antikor (IgM/IgG) varlığı ticari bir ELISA kiti (Zeus Scientific Inc, ABD) ile araştırıldı ve indeks değeri 1.34 (pozitiflik için eşik değeri: ≥ 1.10) olarak saptandı. Hastaya tekrar sefuroksim aksetil (500 mg bid, PO) tedavisi başlandı. Genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi.

Olgu 2

Altmış yedi yaşında kadın hasta, ateş, halsizlik, karın ağrısı ve mide bulantısı şikayetleri ile başvurduğu Çankırı'daki bir merkezden, 5 gün önce kene ısırığı öyküsünün olması nedeniyle, KKKA ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Hasta kırsal kesimden (Çankırı'nın bir köyü) gelmekte ve hayvancılık ile uğraşmaktaydı. Şikayetlerinin ilk başladığı gün hematüri gelişmiş ancak daha sonra devam etmemişti. Fizik muayenesinde sırtta, kene ısırığı olan bölgede ortası apse formasyonunda kenarları hiperemik 20 cm çaplı lezyon dışında özellik yoktu. Tüm rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içerisindeydi. Apsenin drenajı yapıldı ve sulbaktam-ampisilin [4 x 1.5 g, intravenöz (IV)] tedavisi başlandı. KKKA tanısından uzaklaşan hastanın serumunda ELISA (Zeus Scientific Inc, ABD) ile araştırılan *B.burgdorferi* total antikor indeks değeri şüpheli (1.08) olarak bulunurken, 15 gün sonra yapılan tetkikte sonuç pozitif (2.28) idi. Hastanın kontrollerinde herhangi ek bir şikayeti olmadı.



Resim 1. Birinci olguda kene çıkarıldıktan 14 gün sonra hastanın sırtındaki tipik lezyon.

Olgu 3

Yirmi beş yaşında kadın hasta, ateş, halsizlik ve boyunda şişlik şikayetleri ve kene ısırması öyküsü olması üzerine KKHA ön tanısı ile Kastamonu'dan kliniğimize sevk edildi. Fizik muayenesinde sol supraklavikular bölgede ağrılı, 1 cm çapında mobil lenfadenopati ve sol skapula üzerinde 3 mm boyutunda eritemli lezyon vardı. Laboratuvar tetkikleri normaldi. Hastaya amoksisilin-klavulanik asit (3 x 1 g, PO) tedavisi başlandı. ELISA (Zeus Scientific Inc, ABD) ile *B.burgdorferi* total antikor indeksi pozitif (1.34) olarak saptandı. Hastanın tedavisi 2 haftaya tamamlandı.

Olgu 4

Elli bir yaşında kadın hasta başından kene ısırması şikayetiyle Karabük'ten merkezimize başvurdu. Kene 13 gün önce fark edilmiş ve aynı gün hasta tarafından çıkarılmıştı. Hastanın fizik muayenesi, kene ısırığı olan bölge olan oksipital bölgede, ortası nekrotize, kenarları eritemli 2 x 2 cm boyutlarında bir lezyon ve sağ servikal ve suboksipital lenfadenopati dışında normaldi. Karaciğer enzimlerindeki yükseklik dışında (SGOT: 46 U/L, SGPT: 63 U/L, GGT: 74 U/L) laboratuvar bulguları normal sınırlar içindeydi. Hastanın lezyonu ve kliniği göz önünde bulundurulduğunda KKKA tanısından uzaklaşarak Lyme hastalığı ön tanısı ile ELISA (Zeus Scientific Inc, ABD) tetkiki istendi ve pozitif sonuç (1.30) alındı. Hastaya sefuroksim aksetil (500 mg bid, PO) tedavisi başlandı. Genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Ülkemizde 32 farklı kene ailesi saptanmış olup Lyme etkenini bulaştıran *Ixodid* cinsi keneler, tüm bölgelerimizde bulunabilmekle birlikte, en sık kuzey bölgelerimizde saptanmıştır. Bol yağış alan bölgeler ve sık ormanlık alanlar bu tip keneler için uygun ortam oluşturur^{3,4}. Ülkemizde *B.burgdorferi*'nin kesin prevalansı ne yazık ki bilinmemekte ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 1990 yılından beri Türkiye'den bildirilen olgu sayısı 20 civarındadır. Ülke genelinde riskli gruplarda seropozitiflik %6-44 arasında iken, normal popülasyonda bu oran %2-6 arasındadır ve bölgelere göre değişmektedir^{3,7}. Sivas bölgesinden yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan 270 kişide Lyme seropozitifliği saptanmamıştır⁶. Kaya ve arkadaşlarının⁸ Düzce'de 349 orman işçisinde yaptıkları çalışmada seropozitiflik oranı %10.9 iken, Mutlu ve arkadaşlarının⁹ Antalya'da hayvancılıkla uğraşan 89 kişide buldukları oran %35.9'dur. Güner ve arkadaşlarının¹⁰ Trakya'da yaptıkları çalışmada ise, incelenen 312 keneden 12'sinin *Borrelia* spp. ile enfekte olduğu bulunmuş ve bir tanesinden Lyme hastalığı etkeni olan *B.burgdorferi* tanımlanmıştır.

Lyme hastalığının en karakteristik özelliği, birinci evrede kene ısırığı bölgesinde eritema kronikum migrans (EKM) adı verilen cilt lezyonunun varlığıdır¹. Ülkemizde daha önce bildirilen olguların en sık rastlanılan bulguları; şiddetli halsizlik, baş ağrısı, gezici kas ve eklem ağrıları ve EKM benzeri eritematöz lezyonlardır. Bizim olgularımız, kliniğimize KKKA ön tanısı ile sevk edilmiş olup, karakteristik cilt lezyonunun varlığı ve klinik bulguları nedeniyle Lyme hastalığı düşünülmüştür. Hastalarda KKKA tanısı için yapılan polime-

raz zincir reaksiyonu ve IgM testleri negatif sonuç vermiştir. Şu ana kadar olan bilgileri-mize göre bu hastalar Tosya, Karabük, Kastamonu ve Çankırı'dan bildirilen ve hastane-mizde saptanan ilk Lyme borelyozu olgularıdır. İlk olgumuzda kene ısırığı bölgesinde ti-pik eritematöz lezyon (Resim 1), ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik ve kırgınlık; ikinci olgumuzda ateş, halsizlik, karın ağrısı ve mide bulantısı şikayetleri belirgindir. Ol-guların şikayetleri 14 günlük antibiyotik tedavisi ve yatak istirahati ile gerilemiştir. Takibi halen devam eden hastalarda diğer sistem tutulumları saptanmamıştır.

Hastalarımızın gönderildikleri iller KKKA yönünden yüksek riskli bölgeler arasındadır. Ülkemiz verilerine göre Çankırı, Tokat ve Gümüşhane KKKA insidansının en yüksek oldu-ğu illerdendir. Kastamonu ve Karabük ise 100.000'de 10-15 olan KKKA hastalık insidan-sıyla bu illeri takip etmektedir¹¹. KKKA etkenini taşıyan *Hyalomma* türü kenelerin yanı sı-ra *Ixodes* türü kenelerin de bu bölgelerde bulunması, Lyme hastalığının da buralarda da-ha yaygın olabileceğini düşündürmektedir.

Lyme hastalığının serolojik tanısında, hasta serumunda ELISA veya immünfloresans (IFA) yöntemleriyle *B.burgdorferi* IgM/IgG total antikorları araştırılmaktadır. Ancak çapraz reaksiyonlara bağlı yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle pozitif sonuçların Western blot (WB) yöntemiyle desteklenmesi gereklidir¹². Olgularımızın üçünde (1, 3 ve 4 numaralı olgular) *B.burgdorferi* antikor indeksi, üretici firmanın pozitiflik için verdiği de-ğerden (≥ 1.10) hafif yüksek bulunmuş (sırasıyla; 1.34, 1.34, 1.30), ancak ne yazık ki WB ile doğrulama olanağı olamamıştır. İki numaralı olgumuzda ise ilk serumda sınırda sap-tanan antikor indeksi (1.08), 15 gün sonra alınan serumda 2.28 olarak belirlenmiş ve bu serokonversiyon, hastamızda klinik bulguların varlığı da dikkate alınarak anlamlı kabul edilmiştir. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından yayınlanan kriterlere göre, EKM lezyonunun tanımlandığı ve klinik öykünün uyumlu olduğu hasta-larda tanı, serolojik test gerekmeden koyulabilmektedir¹². Nitekim Hızal ve arkadaşları-nın¹³ çalışmasında, 115 hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile Lyme hastalığı düşü-nülmüş olmasına rağmen bunların ancak %10.4'ünde seropozitiflik saptanmıştır¹³.

Sonuç olarak, iklim ve coğrafi koşulların elverişli olduğu ülkemizde son yıllarda artro-podlarla bulaşan enfeksiyon insidansının arttığı da göz önüne alınarak, kene ısırığı olan olgularda sadece KKKA değil, Lyme hastalığının da akılda bulundurulması ve gelişebile-cek ciddi komplikasyonların önlenmesi için tedaviye erken başlanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Steere AC. *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme Borreliosis), pp: 2798-807. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Church-hill Livingstone, Philadelphia.
2. Winn WJ, Allen S, Janda W, et al (eds). Spirochetal infections, pp:1135-43. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2006, 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
3. Doğançlı L. Lyme hastalığı, s: 973-88. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
4. Aydın L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res 2007; 101 (Suppl 2): 163-6.

5. Anlar FY, Durlu Y, Aktan G, et al. Clinical characteristics of Lyme disease in 12 cases. Mikrobiyol Bul 2003; 37: 255-9.
6. Güneş T, Poyraz O, Kaya S, Genç L, Alim A. Investigation of vectors for *Borrelia burgdorferi* and Lyme seropositivity in Sivas region. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 503-8.
7. Şen E. Lyme hastalığının epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36: 55-66.
8. Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Düzce, North-western Turkey. New Microbiol 2008; 31: 203-9.
9. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun AE. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 1995; 29: 1-6.
10. 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.
11. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. Int J Infect Dis 2009; 13: 380-6.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of lyme disease. MMWR 1995; 44: 590-1.
13. Hızal K, Ulutan F, Aktaş F. Lyme hastalığı ile uyumlu bulguları olan hastalarda *Borrelia burgdorferi* antikorlarının araştırılması. Enfeksiyon Derg 1997; 11: 87.