

NEDENİ BELİRLENEMEYEN ARTRİT OLGULARINDA LYME HASTALIĞININ SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI*

SEROLOGICAL INVESTIGATION OF LYME DISEASE IN UNCLASSIFIED ARTHRITIS CASES

*Necle TÜLEK**, Olcay AYDINTUĞ**, Güner TOKGÖZ***

*Nurşen DÜZGÜN**, Hüseyin TUTKAK***

ÖZET: Bu çalışma, nedeni belirlenemeyen ve sınıflandırılmayan artrit olgularında Lyme artritinin yerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışma grubu 60 hastadan oluşmuştur (36 kadın, 24 erkek; yaş ortalaması: 30.1 ± 10.2 yıl). Nedeni belirlenemeyen tüm erişkin akut veya kronik; mono-oligo ve poliartrit olguları çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda ve romatolojik öyküsü olmayan 30 sağlık personeli alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile B. burgdorferi IgG ve IgM antikorları araştırılmıştır. Altmış hastanın 2'sinde (%3.3) ve 30 kontrolün 2'sinde (%6.6) IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Hiç bir hastada IgM pozitifliği saptanmadığından Lyme hastalığı tanısı kesin olarak konulamamıştır. Sonuçlarımız, Lyme artritinin, nedeni belirlenemeyen artrit olgularının sıklıkla rastlanan bir nedeni olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Borrelia burgdorferi, Lyme hastalığı, artrit.

SUMMARY: The present study was performed to investigate the possible role of Lyme arthritis in the unclassified arthritis cases. The study population consisted of 60 patients (36 female, 24 male; mean age $\pm$ SD: 30.1 ± 10.2 years). All adult patients with mono-oligo as well as poly articular acute or chronic arthritis of undetermined aetiology were included in the study. Age-matched control group consisted of 30 healthy hospital staff without past or current rheumatic disorders. Sera from all patients and controls were tested for B. burgdorferi specific IgG and IgM antibodies by ELISA method. Two of the patients (3.3%) and 2 of the controls (6.6%) were found positive for IgG antibodies. As no IgM positivity has

* V. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde (4-6 Eylül 1995, İstanbul) sunulmuştur.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara.

been detected, Lyme disease couldn't be diagnosed definitely in any of the patients. It may be suggested that Lyme arthritis does not seem to be a frequent cause of arthritis of undetermined aetiology in our study.

Key words: Borrelia burgdorferi, Lyme disease, arthritis.

GİRİŞ

Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*'nin etken olduğu multisistemik bir enfeksiyon olup, sıklıkla; deri, eklem, kalp ve sinir sistemini tutmaktadır¹. İlk kez 1975 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Lyme kentinden bildirilmiş olup, tüm kıtalarda görülmektedir². Hastalığın geçişinde *Ixodes* cinsi keneler önemli rol oynamaktadır. Lyme hastalığı, erken ve geç dönem bulgularla karakterize olup, sıklıkla eritema migrans ile başlar³⁻⁶. Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %60-80'inde, hastalığın başlangıcında ilk birkaç haftadan 2 yıla dek süre içinde eklem bulguları gelişebilmektedir⁷⁻¹⁰. Sıklıkla büyük eklemleri tutan, monoartiküler ve asimetrik oligoartiküler artritler seyretmesine rağmen, değişik romatolojik semptomlar görülebilmektedir¹¹⁻¹⁵. Ülkemizde Lyme hastalığının ve *Ixodes* cinsi kenelerin varlığı, daha önce Mutlu ve arkadaşları tarafından Antalya yöresinde yapılan çalışmada gösterilmiştir¹⁶.

Bu çalışmada, etyolojisi belirlenememiş ve sınıflandırılamamış artrit olgularında klinik ve laboratuvar olarak Lyme hastalığı araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak sağlıklı laboratuvar personeli alınmış olup, Lyme serolojisi yönünden hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Amaç, çalışma grubumuzda nedeni belirlenememiş artritlerde Lyme hastalığının yerini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Grubu: Çalışmaya 1992-1994 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve etiyolojisi belirlenemeyen artritli olan toplam 60 erişkin hasta alınmıştır. Mono-oligo ve poliartriti olan, akut veya kronik tüm olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunun hiçbirisine romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, kristal artrit, enfeksiyöz artrit ve etkeni belirlenmiş reaktif artrit gibi tanımlar konulamamıştır. Tüm olgular, yaşadığı bölge, kene ısırığı, eritema migrans, diğer cilt döküntüleri, ateş, enfeksiyon öyküsü, semptom süresi, başlangıcı, beraberinde olan semptomlar, kullanılan ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Rutin klinik muayeneleri yapıp, nörolojik, kardiyolojik ve cilt bulguları özellikle araştırılmıştır. Rutin laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra, her hastada antinükleer antikor, anti-ds DNA, romatoid faktör, serum immünglobulin, kompleman ve CRP düzeyleri, Brucella aglütinasyon testleri çalışılmıştır. Ateş, diyare, boğaz ağrısı gibi semptomları olan olgularda bakteriyel enfeksiyonları saptamak ve ayırt etmek amacıyla boğaz, idrar, kan, dışkı ve eklem sıvısı kültürleri alınmıştır.

Kontrol Grubu: Aynı yaş grubunda 30 sağlıklı laboratuvar çalışanı kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubuna geçmişte ve halen romatolojik semptomları olanlar dahil edilmemiştir.

Lyme serolojisi: Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri, çalışma gününe dek -70°C de saklanmıştır. B. burgdorferi'ye özgül IgG ve IgM antikorları tayininde ticari bir ELISA kiti (Virotech, GmbH, BRD) kullanılmıştır. Örnekler ile pozitif ve negatif kontrol serumları kit yöntemine uygun olarak çift çalışılıp, optik okuyucuda absorban değerleri okunmuştur. Cut-off değeri; negatif kontrol absorban değeri ortalamasına, kitte bildirilen cut-off faktörü eklenerek hesaplanmıştır. Cut-off'un üstündeki değerler anlamlı olarak alınmış ve örnek sonuçları değerlendirilmiştir. Pozitif bulunan tüm örneklerde VDRL testi uygulanmıştır. Kontrol grubundan pozitif bulunan örneklerde ayrıca romatoid faktör ve antinükleer antikor testleri çalışılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılıp, $p < 0.05$ anlamlı olarak alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların 36'sı kadın (%60), 24'ü (%40) erkek olup; yaş ortalaması 30 ± 10 yıl olarak bulundu. Otuz hasta (%50) kırsal kesimden olup, 48'i (%80) İç Anadolu Bölgesinden gelmekteydi. Hiçbir hastada başlangıçta kene ısırığı öyküsü alınmadı ve eritema migrans tipi cilt bulgusu tanımlanmadı. Dört hastada bilmedikleri böcek tarafından ısırılma öyküsü, 26 (%43) hastada başlangıçta ateş ve üst solunum yolu enfeksiyon bulguları tanımlandı. En sık görülen artrit tipi oligoartrit (%50), en sık tutulan eklem diz (%52) olarak saptandı. Hastaların özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I

Sınıflandırılmayan 60 Artrit Olgusunun Klinik Özellikleri

Yaş ortalaması (Yıl)	: 30 ± 10 (16-60)		
Cinsiyet (K/E)	: 36 / 24		
Semptom süresi ortalaması	: 13 ay (2 hafta-5 yıl)		
Cilt lezyonu	: 20 (%33.3)	Monoartrit	: 15 (%25)
Erythema migrans	: 0 (%0)	Oligoartrit	: 30 (%50)
Kene ısırığı	: 0 (%0)	Poliartrit	: 15 (%25)
Şüpheli böcek ısırığı	: 4 (%6.6)	Diz tutulumu	: 31 (%52)
Kırsal kesimle ilişkisi	: 30 (%50)	Kardiyolojik bulgu	: 2 (%3.3)
Antibiyotik öyküsü	: 25 (%41.7)	Nörolojik Bulgu	: 5 (%8.4)

Tüm hastalarda ANA, anti-ds DNA, romatoid faktör, Brucella aglütinasyonu ve VDRL negatif olarak bulundu. Alınan kültür örneklerinin hiçbirinde üreme tespit edilmedi. Altmış hastanın 2'sinde (%3.3) ve 30 kontrolün 2'sinde (%6.6) B.burgdorferi'ye karşı IgG antikorları tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Pozitif serumların hepsinde antinükleer antikor,

romatoid faktör ve VDRL negatif bulundu. IgG pozitif saptanan hastaların birinde oligoartrit, diğerinde poliartrit mevcut olup (her ikisinde de 6 aydan uzun bir süredir), ateş, şüpheli böcek ısırığı öyküsü ve diğer hastalara göre farklı bir bulgu tespit edilmedi. Kontrol grubunda pozitiflik saptananların hiçbirinin geçmişte kene ısırığı, cilt lezyonu ve artrit öyküsü yoktu.

TARTIŞMA

Lyme hastalığının klinik bulguları ve seyri çok değişkenlik göstermekte olup, eklem bulguları tüm evrelerinde görülebilmektedir. Artrit sıklıkla görülen bir bulgu olup, tedavi edilmeyen olguların %60-80'inde gelişmekte ve ataklar şeklinde seyretmektedir. Olguların yaklaşık %10'unda kronik artrit bulguları yerleşmektedir^{1,5,12}. Hastalık çok değişik romatolojik bulgularla seyredebilir ve birçok hastalığı taklit edebilir¹³⁻¹⁵. Bir hastada Lyme hastalığının bütün evrelerinin görülmesi şart değildir, tek organ belirtileri de olabilir. Artrit bulguları eritema kronikum migrans, kardiyak ve nörolojik bulgular olmadan da ortaya çıkabilmektedir^{3,5-7}. Bu nedenlerle çalışmaya sınıflandırılmayan tüm artrit olguları dahil edilmiştir.

Lyme artritindeki laboratuvar bulguları, diğer inflamatuvar artritler gibi olup, sinoviyal biyopsi çok yardımcı değildir. Antinükleer antikor ve romatoid faktör testleri genellikle negatiftir. Lyme hastalığı tanısında henüz hiçbir test tek başına yeterli değildir. Etken spiroketin direkt tanısı ve kültür yöntemleri, oldukça karmaşık ve zor yöntemler olup yeterli ve pratik değildir^{17,18}. Son yıllarda tanıda PCR gibi moleküler yöntemler kullanılmakla birlikte standardize edilemediği için suşlar arasındaki heterojenite tam olarak aydınlanamamıştır^{18,19}. Özgülülüğü ve duyarlılığı tartışılmasına rağmen tanıda sıklıkla kullanılan ELISA ve/veya IFA yöntemleri, B. burgdorferi'ye karşı antikorların tespitinde kullanılmaktadır. Özellikle geç dönem artrit olgularında %90'dan yüksek oranda antikor pozitifliği saptanmaktadır. Ancak diğer spiroket enfeksiyonları, infeksiyöz mononükleozis, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi hastalıklarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir. Eğer diğer spiroket enfeksiyonları ayırt edilebilirse ELISA testinin duyarlılığı %92-100'e ulaşabilmektedir^{1-3,5,6,20}. Rutinde uygulanmamakla birlikte Western blot tekniğiyle konfirme edilerek, yalancı pozitiflikler azaltılabilir. Hastalığın erken safhasında ve antibiyotik alanlarda ise yalancı seronegatiflik tespit edilebilmektedir^{17,21,22}. Tanıda kullanılan testlerin tek başına yeterli olmaması nedeniyle, Lyme hastalığında tanının endemik bölgede karakteristik öykü, klinik bulgular ve serolojik tetkiklerle konması önerilmektedir²³.

Bu çalışmada 2 hastada (%3.3) ELISA yöntemiyle seropozitiflik saptanmasına rağmen, öykü ve diğer klinik bulguları ile CDC tanı kriterlerine göre³, kesin Lyme arititi tanısı konulamamıştır. Hasta grubunda seropozitiflik açısından kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Erken dönemde antibiyotik

kullanılması, serolojik çalışma sonuçlarını etkilemektedir²¹⁻²³. Bu çalışmada da hastaların %41.7'sinde antibiyotik kullanım (sıklıkla penisilin) öyküsü alınmıştır ama bu grupta, öykü ve klinik olarak da tipik olgu saptanmamıştır.

Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda, Lyme hastalığında eklem tutulumunun ABD' ne göre daha az olduğu yayınlanmış olup halen tartışmalıdır^{5,11}. Danimarka'da yapılan bir çalışmada 126 artrit olgusunun sadece 6'sında Lyme seropozitifliği saptanmıştır⁹. Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada da Lyme artritinin sık görülmediği yayınlanmıştır²⁴.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda 2 kişide (%6.6), B. burgdorferi IgG antikorları saptanmıştır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol gruplarında %3-5.7 arasında değişen seropozitiflikler saptanmıştır^{13,24,25}. Kontrol grubu sayımızın az olmasına rağmen, seropozitiflik oranı Avrupa'da donörler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına yakın bulunmuştur. Seropozitif olguların hiçbirinde, yalancı pozitifliğe yol açabilecek VDRL, antinükleer antikor ve romatoid faktör pozitifliği tespit edilmemiştir. Ayrıca seroepidemiyolojik çalışmalar hastalığın klinik belirti göstermeyen şekillerinin de mevcut olduğunu göstermiştir^{1,2,5,16,22,25}.

Sonuç olarak, bizim verilerimiz ülkemizde nedeni belirlenemeyen artrit olgularında Lyme hastalığının sıklıkla bir neden olmadığını düşündürmektedir ve Lyme serolojisi rutin olarak gerekmemektedir. Fakat kontrol grubumuzda saptanan seropozitivite ile Mutlu ve arkadaşları¹⁶ tarafından yapılan çalışma, ülkemizde de Lyme hastalığının ve asemptomatik olguların mevcudiyetini ifade etmektedir. Dolayısıyla antibiyotikle tedavi edilebilen bu hastalığın, ayırıcı tanıda göz önüne alınması önerilir. Ülkemizde değişik yörelerde yapılacak Lyme seroprevalansı araştırmalarına gereksinim olup, klinik değerlendirmelere daha iyi yön vereceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Steere AC: *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis), p.2143-2155. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Disease*. 1995, 4th ed. Churchill Livingstone Inc, New York.
2. Steere AC, Malawista SE, Saydman DR: Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977, 20: 7.
3. Rahn DW, Malawista SE: Clinical judgment in Lyme Disease. *Hosp Practice* 1990, 3: 39-53.
4. Rahn DW, Craft J: Lyme disease. *Rheum Dis North Am* 1990, 16: 601-615.
5. Parke A: From new to old England: the progress of Lyme disease. *Bri J Med* 1987, 294: 525-526.
6. Abele DC, Anders KH: The many faces and phases of borreliosis I. Lyme disease. *Am Acad Dermatol* 1990, 23 (2): 167-180.
7. Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evaluation of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987, 107: 725-731.
8. Steere AC: Clinical definitions and differential diagnosis of lyme arthritis. *Scand J Infect Dis* 1991, Suppl 77: 51-54.

9. Huaux JP, Bigaignon G, Stadtsbaeder S et al.: Pattern of Lyme arthritis in Europe: Report of 14 cases. *Ann Rheum Dis* 1988, 47: 164-165.
10. Kryger P, Hansen K, Vintenberg H et al.: Lyme borreliosis among Danish patients with arthritis. *Scand J Rheum* 1990, 19: 77-81.
11. Herzer P: Joint manifestations of lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis* 1991, Suppl. 77: 55-63.
12. Szer IS, Taylor E, Steere AC: The long-term course of lyme arthritis in children. *New Eng J Med* 1991, 325: 159-163.
13. Blaauw I, Nohlmans L, van den Berg-Loonen E et al.: Lyme arthritis in the Netherlands: A nationwide survey among rheumatologists. *J Rheumatol* 1991, 18: 1819-1822.
14. Arnett FC: The lyme spirochete: Another cause of Reiter's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 1182-1184.
15. Kinigadner U, Mur E, Möst J et al.: Borrelia infection as a possible cause of HLA-B27 negative sacroiliitis. *J Rheumatol* 1991, 18: 484-485.
16. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç ve ark: Antalya yöresinde B.burgdorferi antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1995, 29: 1-6.
17. Berg D, Abson KG, Prose NS: The laboratory diagnosis of Lyme Disease. *Arch Dermatol* 1991, 127: 866-870.
18. Norris DE, Johnson BJB, Piesman J et al.: Culturing selects for specific genotypes of Borrelia burgdorferi in an enzootic cycle in Colorado. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 2359-2364.
19. Priem S, Rittig MG, Kamradt T et al.: An optimised PCR leads to rapid and highly sensitive detection of Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 685-690.
20. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF et al.: Serodiagnosis in early Lyme Disease. *J Clin Microbiol* 1993, 31: 3090-3095.
21. Lovece S, Stern R, Kagen LJ: Effects of rheumatoid factor, antinuclear antibodies and plasma reagin on the serologic assay for Lyme disease. *J Rheumatol* 1991, 18: 1813-1818.
22. Corpuz M, Hilton E, Lardis P et al.: Problems in the use of serologic tests for the diagnosis of Lyme disease. *Arc Intern Med* 1991, 151: 1837-1840.
23. Svenungsson B, Lindh G: Lyme Borreliosis-an overdiagnosed disease. *Infection* 1997, 25: 140-143.
24. Blaauw AAM, Nohlmans MKE, Leffer's P et al.: Lyme borreliosis: A very infrequent cause of arthritis of undetermined aetiology in the southern part of the Netherlands. *Br J Rheumatol* 1992, 31: 401-415.
25. Hanrahan, JP, Benach JL, Coleman JL et al.: Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J Infect Dis* 1984, 150: 489-496.