

23100

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**OSMANIYE BÖLGESİNDE ARTRİTLİ ve
ASEMPTOMATİK POPULASYONDA
B.BURGDORFERİ PREVALANSININ
ELİSA ve İHA TEKNİKLERİ ile
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ: Prof. Dr. Erol AKAN

Sedat GÖKFİDAN

Adana-1992

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

I Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
TARİHÇE.....	2
MORFOLOJİ VE ÜREME ÖZELLİKLERİ.....	3
ANTIJENLİK YAPISI.....	3
PATOJENEZ VE İMMUNOLOJİ.....	4
Hastalığın Birinci Devresi.....	5
Hastalığın İkinci Devresi.....	5
Hastalığın Üçüncü Devresi.....	7
KLİNİK BELİRTİLER.....	7
1.Devre.....	8
2.Devre.....	10
3.Devre.....	12
TANI.....	13
AYIRICI TANI.....	18
TEDAVİ.....	19
EPİDEMİYOLOJİ.....	22
MATERYAL VE METOD.....	25
KULLANILAN METODLAR.....	25
1-Pasif Hemaglutinasyon Tekniği (IHA).....	25
2-Enzym Linked Immunosorbent Assay(ELISA)Tekniği.....	29
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	53
ÖZET.....	55
KAYNAKLAR.....	56

GİRİŞ

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi*'nin sebep olduğu, insan ve evcil hayvanların sağlığını tehdit eden, insanlarda basit febril bir hastalıktan ciddi komplikasyonlara kadar değişen klinik tablolar oluşturan bir tick-borne infeksiyonudur (41,43,48).

Ixodidea cinsinden kenelerin vektör ve rezervuar olarak rol oynadığı bu hastalık ilk defa Wisconsin (ABD) de Scrimenti (1970) tarafından tanımlanmıştır (38).

Hastalık genellikle yaz aylarında spesifik bir deri lezyonu olan erythema chronicum migrans (ECM) ile başlamakta, bu tabloya grip veya menenjit benzeri semptomlar eşlik etmektedir. Haftalar ve aylar sonra hastada nörolojik ve kardiyak anomaliler, gezici iskelet-kas sistemi ağrıları ile artrit görülmektedir (2,19,41).

Klinik bakımdan diğer febril hastalıkların çoğu ile karıştırılabileceğinden Lyme hastalığının kesin tanısı laboratuvarında bakterinin izolasyonu veya serolojik metodlarla yapılmalıdır. Bununla beraber bakterinin besiyerlerinde her zaman üretilememesi, izolasyonun zaman alıcı ve zor olması yüzünden hastalığın tanısında daha güvenilir ve kolay olan serolojik testler (ELISA, IHA, FAT v.s) kullanılmaktadır (37,18).

Kültür ırkı hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı, ayrıca, iklim şartlarının vektör keneler için son derece uygun olduğu bölgemizde Lyme hastalığının prevalansı konusunda güvenilir bilgiler elde etmek için ELISA ve IHA tekniklerini kullanarak bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

İsveç'li bir araştırmacı olan Afzelius (1909) kene ısırığı ile oluşan ECM'i tarif etmiş, Lenhoff (1948) ECM lezyonlarından aldığı biyopsi örneklerinde spiroketleri göstermiş, Hallström (1951) penicillin'in bu döküntüyü iyileştirdiğini tesbit etmiş ve Scrimenti (1970) Wisconsin'de (ABD) Lyme hastalığını yeni bir klinik antite olarak tanımlamıştır. ABD'de yapılan saha araştırmalarında Lyme hastalığı etkeninin en önemli taşıyıcısının Ixodes dammini veya benzer keneler olduğu tesbit edilmiştir. Burgdorfer (1982) Lyme hastalığının görüldüğü bölgeden alınan I.dammini kenesinden Borrelia cinsinden yeni bir spiroket izole etmiş ve yeni bulunan bu spirokete <<Borrelia burgdorferi>> adı verilmiştir (1, 7, 8, 15, 48).

MORFOLOJİ VE ÜREME ÖZELLİKLERİ

Burgdorfer ve arkadaşları vektör kenelerin orta barsak dokusundan spiroketleri izole etmişler ve bu dokunun elektron mikroskobu ile incelenmesinde spiroketlerin barsak epitelinin mikrovillusları ile yakın ilişkilerini göstermişlerdir. Yapı olarak Treponema türlerine çok benzeyen B.burgdorferi 11-39 µm boyunda 0.18-0.25 µm çapında, düzensiz spiralleri ve 7-11 flagellası olan bir spirokettir. Kene tarafından geçirilmesi, C+G oranının (%27.5-30.3) Leptospira ve Treponemalardan ziyade Kuzey Amerika Borrelia'larına benzemesi sebebiyle etken mikroorganizma Borrelia cinsi içerisinde yer almıştır (6,7,8,46).

ANTİJENİK YAPI

Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan floresan antikaor testinde (FAT) hastalardan ve kenelerden izole edilen B.burgdorferi'nin suşlarının, aynı antijenik yapıda olduğu anlaşılmıştır.

B.burgdorferi'nin hücre duvarında çeşitli tipte ve protein yapısında antijenler bulunur. Serolojik metodlarla tanımlanan bu proteinler, 41.000 daltonluk flagellar protein, dış yüzey proteinleri olan protein-A (31.000.d.) ve protein-B (34.000.d.) ile diğer

bakterilerdeki benzer antijenlerle kross reaksiyon veren 60.000 d.lık polipeptidlerdir.

Spiroketin yüzeyinde bulunan majör proteinlerin poliakrilamid jel elektroforezi ile analizi, ABD ve Avrupa suşlarının Osp-A (auter surface protein-A) proteinlerinde farklılıkların olduğunu ortaya çıkarmıştır (24).

Hücre duvarında ayrıca lipopolisakkarid ve peptidoglikanlar da vardır. Suşların genotipik heterojenite göstermeleri sebebiyle B.burgdorferi'nin henüz alt sınıflandırılması yapılamamıştır (24).

PATOGENEZ VE İMMUNOLOJİ

Lyme hastalığında, etken mikroorganizma olarak B.burgdorferi izole edilmesine rağmen patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık bazen bir infeksiyon hastalığı, bazen immün mekanizma hastalığı veya her ikisinin ortak sonucu olarak oluşabileceği izlenimini vermektedir.

Lyme hastalığı genel olarak infeksiyonun başlangıcı ile bulguların ortaya çıkışı arasındaki sürede üç devreye ayrılır. Fakat bu devreler arasında kesin sınır

yoktur. Farklı devrelerin semptomları birlikte görülebilir. Ancak patogenezi devrelere göre sınıflandırmak daha uygundur.

Hastalığın Birinci Devresi

Deneysel çalışmalar infeksiyon oluşturacak yeterli sayıda spiroketlerin transferi için kenenin deride 24 saat veya daha fazla süre gömülü kalması gerektiğini göstermiştir (34). Birinci devrede vakaların %60-80'inde tipik erythema chronicum migrans (ECM) lezyonuna rastlanır. Diğer vakalarda ise spiroket kan ve lenf yollarıyla yayılarak ısırık yeri dışında ve farklı lokalizasyonlarda birçok sekonder ECM lezyonları oluşturur. Ancak bu lezyonlar primer ECM'a göre daha küçüktür.

Hastalığın erken klinik belirtileri ile birlikte B.burgdorferi antijenlerine karşı sellüler ve hümorale immunolojik cevap başlar. Spiroketlerin yayılması sırasında mononükleer hücre sayısında artma, yüksek Igm cevabı, cryoglobulin, immun kompleks ve antikardiyolipin antikorları gelişir (5,9,12).

Hastalığın İkinci Devresi

Infekte hastaların %50 kadarında hastalığın birinci devresi belirgin değildir (12). Ancak bu hastalarda

sıklıkla sonraki devreler gelişebilir. Hastalığın ikinci devresi daha komplekstir. Menenjit belirtilerinin görüldüğü bu devrede, B.burgdorferi BOS'den izole edilebilir ve bazen serum antikorlarının ölçülemediği durumlarda bile BOS'da spiroketlere karşı lokal antikor cevabı tesbit edilebilir (10,39). Nöronal antijenlere karşı humoral antinöral cevap (antimiyelin antikorları) ve sellüler oto-immun aktivite delili, Lyme hastalığının nörolojik belirtilerinin patogeneğinde infeksiyonun sebep olduğu, lokal hasara ilaveten otoimmün mekanizmaların da rol aldığını gösterir (2,10,40,41). Bazı spiroket antijenlerinin insan sellüler antijenleriyle homolog yapıda olduğu gösterilmiştir. Lyme hastalığında bu devrede akson harabiyet mevcuttur. Demyelinizasyon tam olarak gelişmez.

İkinci devrede vaskülit veya hipersellüler vasküler oklüzyon sonucu vasküler hasar meydana gelir. Bu durum kan damarlarında veya etrafında Borrelia ve immun komplekslerin varlığının işaretidir. Hematojen yayılmadan sonra B.burgdorferi belirli hücrelere gizlenerek kendini göstermez. Spiroketin bu gizlenmeyi nasıl yapabildiği halen bilinmemektedir. Muhtemelen kendisini konakçıya ait proteinlerden derive edilen bir tabaka ile kaplamakta veya bazı hücrelerde intrasellüler olarak yaşamayı başarabilmektedir. Fakat bu durum henüz ispatlanmış değildir (2,41).

Hastalığın Üçüncü Devresi

B.burgdorferi'nin organizmaya girişinden aylar ve yıllar sonra dahi infeksiyon odağından spiroketlerin izole edilebilmesi bu mikroorganizmaların hastalığın üçüncü safhasına direkt olarak katıldıklarını göstermektedir. Üçüncü dönemdeki patogeneze tartışmalıdır. Antibiyotiklerin artrit relapslarını ve üçüncü devre nörolojik lezyonları önleyememesi, bu bölgelerde inflamasyonun sürmesi için canlı mikroorganizmaların gerekli olup olmadığı sorusunu doğurmuştur (2,41).

Kronik artritli olan (ve bazen spiroket izole edilen) hastaların yaklaşık %55'inde B.burgdorferi'nin dış yüzey proteini (protein-B) ve diğer antijenlerine karşı gecikmiş tipte yeni bir IgG cevabının tesbiti ve antibiyotiğe cevap alınması, hastalığın üçüncü devresinin patogenezinde kronik infeksiyonun bir göstergesidir. Buna karşılık %45'inde tedaviye cevap alınmaması diğer mekanizmaları düşündürmektedir.

KLİNİK BELİRTİLER

B.burgdorferi kan dolaşımına muhtemelen Ixodes kenelerinin salyası ile karışmaktadır. Ayrıca kenenin deriye bıraktığı fekal materyalde de bol miktarda

bulunan spiroketler, buradan deri altına veya kana yayılabilir.

Lyme hastalığının klinik olarak birçok belirtisi vardır. Başlangıç semptomları kenenin ısırmasından yaklaşık olarak bir hafta sonra başlar. Diğer spiroket hastalıklarında olduğu gibi birçok organ sistemleri tutulabilir ve teşhisi zordur (4,10,15,19,39,43,45).

1.Devre

Lyme hastalığının 1.devresinde deri lezyonları ve nonspesifik belirtiler görülür. Enfeksiyonun ilk delili kenenin deride gömülü halde bulunması veya kene ısırığı sonucu gelişen nonspesifik şişme ve lokal inflamasyondur.

Lyme hastalığının patognomonik lezyonu ECM kene ısırığından ortalama 7 gün (3-32 gün) sonra ortaya çıkar (43). Primer lezyon kenenin ısırıldığı yerdeki bir makül veya papüldür. Papülün orta kısmı açık renkte olup perifere doğru kızararak yayılır ve ortalama çapı 16 cm'dir (3-68 cm). Döküntüler genellikle semptomatik değildir ve vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilir. Ençok görüldüğü yerler kalçalar, kaba et veya koltuk altıdır. Deri lezyonları dokunmakla sıcaktır. Hastaların hemen yarısı tarafından yanıyormuş gibi,

nadiren kaşınan ve ağrılı lezyonlar olarak tarif edilir (43).

Primer lezyondan sonra hastaların yaklaşık %50'sinde sayıları 1-100 arasında değişen multiple annüler lezyonlar gelişir. Bu lezyonlar avuç içi ve ayak tabanı hariç vücudun heryerinde lokalize olabilir. Lezyonlar bazan kaybolabilir veya tekrar ortaya çıkar (43).

Tedavi edilmeyen hastalarda 14 ay sonra yaklaşık %9'unda ECM (ısırık yerinde), %5'inde sekonder lezyonlar, %7'sinde ise herikisi birden tekrarlar. Tedavi edilen hastaların çoğunda ise deri lezyonları tekrarlamaz.

Hastalık tablosu bölgedeki lenf bezlerinin büyümesi, keyifsizlik, yorgunluk, şiddetli halsizlik, üşüme ile gelen genellikle az yüksek, fakat özellikle çocuklarda 40°C'nin üzerinde bir ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, ense sertliği, miyalji, artralji, bel ağrısı, boyun ağrısı, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, fotofobi, ellerde sertleşme, öksürük, göğüs ağrısı, kulak ağrısı gibi nonspesifik genel belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtilere ilave olarak ürtiker ve konjonktivit de görülebilir (45).

Lyme hastalığının bir başka erken belirtisi lenfadenozis benigna kutis (LABK) olarak bilinir. LABK'ın klinik olarak büyük nodüllü şekli daha çok görülür. Nodül 2-4 cm çapında mavimtrak kırmızı bir tümörü andırır, yumuşak veya dolgun elastik kıvamlı olabilir. En sık olarak görüldüğü yerler kulak memesi, meme başı bölgesi ve genital bölgedir. Lokal lenfadenopati buna eşlik eder. LABK'ın miliyer formu birkaç mm çapında, kenarları keskin sınırlı mavimtrak kırmızı lekeler şeklindedir. En fazla yüzde görülür. LABK birkaç hafta sonra kendiliğinden geçer, rezidü bırakabilir.

2.Devre

Lyme hastalığının 2.devresi 1.devreyi takiben veya kene ısırığının başlangıcından semptomların görülmediği birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişen latent bir dönemden sonra nörolojik, kardiyak, oftalmolojik ve iskelet-kas sistemi belirtileri ile ortaya çıkabilir.

2.devre Lyme hastalığının başlıca belirtisi tekrarlayan baş ağrıları ile karakterize aseptik menenjittir (4). BOS bulguları normal veya tipik aseptik menenjit bulgularına benzer. Belirgin menenjitisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde <<Bell's palsy>> gelişir (10). Diğer belirtiler ensefalit ve kranial nöritisdir. Unilateral veya bilateral fasial paralizi en yaygın

kranial nörolojik bulgudur. Periferik nöritis genellikle ekstremite ve toraksın asimmetrik motor, duyu veya karışık radikülönöropatisidir (15,19,39).

Hastalarda psikoz, işitme halüsinasyonları, uyku bozuklukları ve kişilik değişiklikleri de görülür (19). 2. devrenin nörolojik komplikasyonlarının çoğu kesin olmamakla birlikte kısmen veya tamamen iyileşir. Tedavinin amacı semptomları durdurmaktır.

Kardiyak belirtiler 2. devre vak'alarının %8-10'unda ortaya çıkar ve genellikle infeksiyondan ortalama 5 hafta (3-21 hafta) sonra oluşur. Kardiyak belirtiler miyoperikardit, pankardit, AV bloklardır. Kardiyak kapaklar asla tutulmazlar. Bu hasar spiroketlerin direkt invazyonu sonucu oluşur (30,41,47). Ayrıca bu dönemde B.burgdorferi infeksiyonlarının işitme kaybına sebep olduğu iddia edilmiş, bazı vak'alarda ani işitme kaybı, Meniere hastalığına benzer bozukluklar, akut yüz felci veya vertigo ile birlikte işitme kaybı olduğu bildirilmiştir.

Vak'a raporlarına göre Lyme hastalarında fatal erişkin solunum distress sendromu, tekrarlayan hepatit, miyosit, osteomyelit, panniculit, gözün derin dokusundaki rahatsızlıklar ile chorioirit görülebilmektedir. Gözde ilk safhada konjunktivit meydana gelir. Bazı vak'alarda

irit ve korpus vitreum iltihabı görülmüş, körlük önlenememiş, bazı vak'alarda ise uveit görülmüştür. Göze ait nörolojik belirtiler de ortaya çıkabilmektedir (42).

3.Devre

Bu devre infeksiyondan birkaç sene sonra ortaya çıkar. Lyme hastalığının 3.devresinde belirgin artrit ve geç nörolojik komplikasyonlar görülür.

Genel olarak erken Lyme hastalığının (1.Devre) tedavi edilmediği hallerde vak'aların %60'ında Lyme artrit gelişmektedir. Klinik tablo kene ısırığını takip eden 2 sene gibi uzun bir süre sonunda sıklıkla akut monoartrit veya asimetrik oligoartrit şeklinde ortaya çıkar ve özellikle diz eklemi olmak üzere büyük eklemleri tutar (23). Bazı vak'alarda, özellikle çocuklarda akut sinovit ile karakterize septik artrit görülür. Artritlerin %10'u kronikleşir, bu durum genellikle en az bir yıl süren intermittent ataklardan sonra gelişir. Ağır vak'alarda Lyme artrit kıkırdak ve kemiğin erozyonuna ve nadiren kronik eklem hasarına yol açar.

Lyme artrit akrodermatitis kronika atrofikans (AKA) ve kronik ensefalomyelit ile birlikte görülebilir. AKA deride mavi, kırmızımtrak, ödemli, iltihabi bir odak olarak ortaya çıkar. İlk olarak kol ve bacakların

ekstansör yüzlerinde şerit şeklinde bir renklenme gözlenir. Ençok görüldüğü yerler el ve ayak sırtları ile diz ve dirseklerdir. AKA'nın iltihaplı devresi senelerce devam edebilir. Bundan sonra atrofik safha gelir. Cilt sigara kağıdı gibi incelir ve buruşur, damarlar belirginleşir. Telenjiektazi, pigmentasyon, depigmentasyon gibi teşhisi zorlaştıran lezyonlar da görülür. Atrofi safhasında polinöropati de gelişebilir. AKA'ya artropati, deformans, periostit ossifikans gibi kemik ve eklem belirtileri de eşlik edebilir.

3.devrenin nadiren rastlanan nörolojik bulguları nöropsikiatrik semptomlar ve fokal merkezi sinir sistemi lezyonlarıdır (19). Nöropsikiatrik semptomlar çocuklarda görülür. Hastaların çoğu genelde 10 yaşında infekte olur.

TANI

Lyme hastalığının tanısı klinik, mikrobiyolojik ve epidemiyolojik metodlarla konur. Klinikte karakteristik deri lezyonu olan ECM'nin yanısıra çoğu kez nörolojik, kardiyak ve romatolojik bozukluklar da birlikte bulunur.

Klinik bulguların anamnez ile desteklenmesi gerekir. Vak'aların yalnız %20'sinde hastalar kene ısırığını hatırlayabilmektedir. Buna karşılık kene ısırıklarının çoğu da hastalığa yol açmayabilir.

Lyme hastalığında rutin laboratuvar değerleri normal veya normalin üstünde olabilir. Vak'aların %8'inde lökosit 10000/ml.in üstünde, %53'ünde sedimentasyon hızı 20 mm/saatten yüksek, %33'ünde IgM, %19'unda transaminaz seviyeleri artmış, %12'sinde hematokrit %37'den az yüksek olup yaklaşık %6'sında ise mikroskobik hematüri bulunabilir (43,44).

Klinik bulgulara ilaveten hastalığın kesin tanısında mikrobiyolojik metodlardan faydalanılır. Bu maksatla infekte materyallerden *Borrelia*'ların izolasyonuna veya bu materyallerden hazırlanan preparatlarda *Borrelia*'ların gösterilmesine çalışır. Infekte şahıslarda *Borrelia*'lara karşı oluşan antikor cevabının ölçülerek klinik ile korelasyonuna imkan sağlayan metodlar da geliştirilmiştir (2,9,10,23,31,37,41).

Lyme hastalığının tanısında kültür maksadıyla alınan materyaller sitratlı kan, deri biyopsisi, deri kazıntısı ve BOS'dır (18,45). Infekte materyal modifiye Kelly besiyerine inoküle edilir (6,9).

Kelly besiyerinde glutaminli CMRL-1066, proteose pepton, tryptone, yeast oleat, glucose L-D(+), sodium citrate, sodium pyruvate, sodium bicarbonate, N-acetyl glucosamine, magnesium chloride hexahydrate, jelatin,

bovin albumin ve tavşan serumu (son dilusyonu %6.4 olacak şekilde) bulunmaktadır.

Sitratlı kandan B.burgdorferi aranılacağı zaman her materyal, içinde 7 ml. besiyeri bulunan 8 ml.'lik ağız kapaklı pyrex tüplere ekilir. Her örnek için üç tüp kullanılır. Birinci tüpe 0.1 ml. sitratlı kan, ikinci tüpe 1000 d.d. de 10 dk. santrifuj edilen kanın plazmasının pıhtı kısmına yakın yerinden alınan 0.1 ml. plazma, üçüncü tüpe ise 12.000 d.d.'de 10 dk. santrifuje edilen kanın pıhtı kısmı süspanse edildikten sonra bundan 0.1 ml. inoküle edilir (6,9).

Deri biyopsisi ECM'in orta kısmı veya periferik yakın kısmından alınır. Havanda ezilip emülsifiye edilir ve bundan besiyerine 0.1 ml. ekilir veya ECM bir skalpel ile kazınır, 10 dk. sonra bu bölgeden sızan transüda aspire edilerek besiyerine inoküle edilir.

BOS ise santrifügasyon sonra 0.1 ml olacak şekilde besiyerine ekilerek 35°C'de inkübe edilir. Bir ay süre ile her hafta mikroorganizmanın üreyip üremediği karanlık saha mikroskopunda kontrol edilir. Bazı durumlarda bir kör pasaj daha yapılması uygundur (46).

Epidemiyolojik maksatla yapılacak saha ve vektör çalışmalarında Borrelia'ların izolasyonu için şüpheli keneler önce alkole daldırılır sonra disseksiyon

mikroskobu altında selloteybe yerleştirilir ve üzerine bir damla besiyeri konulur, kenenin kütikülü çıkarılıp uzaklaştırıldıktan sonra kalan iç organlar ezilir, emülsifiye hale getirilerek hem besiyerlerine ekilir hemde preparat hazırlanarak incelenir.

Lyme hastalığının çabuk teşhisi için taze materyallerde karanlık saha mikroskobu, fuksin boyama ve Fontana'nın gümüşleme metodu kullanılarak spiroketler araştırılmıştır. Bu tekniklerin optimizasyonu için çalışmalar halen sürmektedir.

Infekte materyalden kültür metodları ile Borrelia'ların izolasyonunun her zaman mümkün olmaması, bunun yanında kültür tekniklerinin uzun zamana ihtiyaç gösteren pahalı teknikler olması sebebiyle tanıda ucuz ve pratik olan ve kısa sürede sonuç veren serolojik metodlar kullanılmaktadır. Bu maksatla çeşitli antijen fraksiyonlarının kullanıldığı ELISA teknikleri, immunoblotting, Westernblotting, IHA, FAT, PCR (Polimerase chain reaction) kullanılmaktadır (9,23,35,37).

B.burgdorferi infeksiyonu şüphesi olan hastaların serumlarında spesifik immunoglobulinlerin gösterilmesi için geliştirilen ELISA tekniklerinde antijen olarak bakterinin 41.000 daltonluk flagellar proteinleri, tüm hücre antijenleri ve purifiye edilmiş protein

fraksiyonları kullanılır. Metodun sensitivite ve spesifitesi, kullanılan antijenlere göre değişir. Biotinlenmiş purifiye proteinlerin kullanıldığı mu-capture ELISA tekniğinin özellikle IgM türü antikörlerin aranmasında klasik ELISA'dan daha duyarlı ve spesifik olduğu ileri sürülmüştür (20).

Westernblot tekniğinin özellikle hastalığın akut döneminde tanı için oldukça faydalı olduğu, geç dönem hastalığı olan kliniği yerleşmiş hastalarda da %96 oranında spesifik sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bazı araştırmacı gruplar Westernblot tekniğinin ELISA test sonuçlarının doğrulamasında kullanılmasını teklif ederken, diğer bir grup araştırmacı epidemiyolojik çalışmalarda ELISA'yı tercih etmektedirler. Westernblot tekniğinde araştırılan B.burgdorferi'nin dış yüzey proteinlerine (protein-A ve protein-B) karşı gelişen antikörler tanı için spesifik, antiflagellar antikörler ise daha az spesifiktir (2,9,41).

B.burgdorferi antijenlerinin sodyum dezoksikolatlı solüsyonu katı fazlı floröimmünassay tekniğinde kullanılmış ve sonuçların standart mikro-FAT ile karşılaştırıldığında %98 oranında benzerlik gösterdiği, ayrıca, bu metodun hızlı ve basit olduğu belirtilmiştir (21).

Farklı testler arasında spesifitede %82-100 oranında varyasyon görülebilir (22).

B.burgdorferi; Borrelia hermsii, Borrelia recurrentis, Treponemalar ve Leptospira'larla kros reaksiyon verir. Bu sebeple Lyme hastalığı tesbit edilen hastalar sifiliz yönünden de teste tabi tutulmalıdır. Aktif infeksiyöz mononükleozlu hastalarda da yalancı pozitif sonuçlar alınabilir (22).

AYIRICI TANI

Lyme hastalığının değişik klinik belirtiler göstermesi birçok hastalıklarla karıştırılmasına sebep olur. Dolayısıyla ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir.

İlk belirtiler infeksiyöz mononükleoz, iktersiz hepatit, coxackie virus infeksiyonları gibi viral hastalıkların çoğu ile karışabilir. Antibiyotik tedavisine erken başlanması ve cevap alınması virus hastalıklarından ayırt edilmesinde önemlidir. Eğer ECM değerlendirmesi yapılmamışsa streptokoksik sellülitte karıştırılabilir. Deri lezyonları, özellikle eklem anormallikleri ile birlikte seyrettiğinde juvenil romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozus gibi kollagen vasküler hastalıkları maskeleyebilir.

Lyme hastalığı akut romatizmayı taklit edebilir. Deri lezyonu ECM, eritema marginatum ile karıştırılırsa da eklem tutulmasının gezici olması veya PR aralığının uzaması hastalığın tanısını koydurur. Eskiden geçirilmiş streptokok infeksiyonunun bulunmayışı, eklem semptomlarının aspirine cevap vermemesi ve tekrarlama eğilimi, kalp valvüllerinin tutulması veya kalp blokunun mevcudiyeti Lyme hastalığının akut eklem romatizmasından ayırt edilmesinde önemlidir (30,41).

TEDAVİ

Lyme hastalığı tedavi edilmese bile erken dönemde görülen belirtiler ve döküntü zamanla kaybolur. Bazı tedavi edilmeyen vak'alarda spiroketler inaktif şekilde kalır, fakat geç Lyme hastalığının komplikasyonları ortaya çıkar. Bazı vak'alarda erken semptomlar ağır seyrettiği ve döküntüler her zaman meydana gelmediği için infeksiyonun geç dönem belirtileri ilk belirtiler gibi ortaya çıkar. Geç dönem Lyme hastalığı en sık eklem, sinir sistemi ve kalbi tutmaktadır. Lyme hastalığında antibiyotik tedavisine erken başlanması daha sonra oluşabilecek komplikasyonları önlemektedir.

Lyme hastalığının tedavisinde etken bilinmeden önce sifiliz tedavi protokolü uygulanmıştır. ECM penicillin, erytromycin ve tetracycline ile tedavi edilmiştir. Hastalığın durumuna göre bu antibiyotiklerle tedavide

farklı sonuçlar alınmaktadır. Tedavi şekline bağlı olmaksızın hastaların hemen hemen yarısında minor belirtiler görülür. Bunlar yüz felci, geçici artrit, supraventriküler taşikardidir. LABK'ın penicillin ile tedavisinde başarı sağlanmış, fakat göz infeksiyonlarının tedavisinde henüz tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.

Yapılan çalışmalarda B.burgdorferi'nin tedavisinde özellikle tetracyclin ve chloramphenicol başta olmak üzere ampicillin, ceftriaxone, imipenem etkili ilaçlardır. Aminoglikozitler, ciprofloxacin ve rifampin ise etkisizdir.

Lyme hastalığının çeşitli devreleri için izlenen tedavi protokolleri (13,23,27,28,30):

Erken infeksiyon döneminde büyüklerde uygun tedavi;

Tetracycline	250 mg oral	4X1:gün	10-30 gün.
Doxycycline	100 mg oral	2X1:gün	10-30 gün.
Amoxicillin	500 mg oral	4X1:gün	10-30 gün.

Çocuklarda (8 yaş ve daha küçük)

Amoxicillin veya penicilin V 250 mg oral 3x1: gün 10-30 gün

Nörolojik bozukluklarda (erken veya ileri dönem genel);

Ceftriaxone 2g intravenöz 1x1:gün 14 gün
Penicillin G20 milyon Ü.intravenöz 6 saat. 1:gün 14 gün.
Ceftriaxone veya doxycycline 100mg. oral 2x1:gün 30 gün.
Chloramphenicol 250 mg. intravenöz 4x1:gün 14 gün.
Yüz felci: oral tedavi yeterlidir.

Kardiyak anomalilerde oral tedavi:

Ceftriaxone 2g intravenöz 1x1:gün 14 gün
Penicillin 20 milyon Ü. intravenöz 6 doz: gün 14 gün.

Artritte;

Doxycycline 100 mg oral 2x1:gün 30 gün
Amoxycillin ve probenecid 500 mg oral 4x1:gün 30 gün
Ceftriaxone 2g intravenöz 1x gün 14 gün
Penicillin 20 milyon Ü.intravenöz 6 doz: gün 14 gün
Akrodermatit'de oral tedavi 1 ay süreyle

Sefalaspörinlerin de Lyme hastalığının tedavisinde etkili olduğu tesbit edilmiş, merkezi sinir sistemi, kalp ve eklem komplikasyonları gösteren 23 ve 31'er kişilik iki hasta grubu penicillin ve ceftriaxone ile tedavi edilmiştir. Yine propicillin'in ve antibakteriyel tedaviye kortikosteroidlerin eklenmesinin, oldukça başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Kene ısırığı vakalarında proflaktik antibiyotik tedavisinin rolü tartışmalıdır. Ancak endemik bölgelerde kene ısırığı anamnezi veren gebe kadınlar mutlaka tedavi edilmelidir (11).

EPIDEMIOLOJİ

Lyme hastalığı ABD başta olmak üzere Avrupa, Asya ve Afrika'da görülmektedir (1,2,3,14,16,17,41,48).

Lyme hastalığının karakteristik deri lezyonu olan ECM 1900'lü yılların başından beri Avrupa'da bilinmekte olup hastalığın etiyolojisi ve spektrumu hakkında yeterli bilgi edinilmesi ve Lyme hastalığı ile ilişkisinin gösterilmesi 1980'li yıllarda gerçekleşmiştir (1,38). Yine Kanada, Avustralya ve Japonya'nın bazı bölgelerinde de hastalık klinik olarak uzun süredir bilinmektedir.

A.B.D.'de Lyme bölgesi dışında 15 eyalette daha vaka rapor edilmiş, hastalığın epidemiyolojik olarak üç coğrafi bölgede yayıldığı tesbit edilmiştir. Bu bölgeler: Connecticut, Delavare, Maryland, Massaehusetts, New Jersey, New York, Pensilvania ve Rhode Island'ın olduğu Doğu bölgesi, Wisconsin ve Minnesota'yı içine alan Orta-Batı ile California, Nevada, Utah ve Oregon'un da dahil olduğu Batı bölgeleridir (16).

Ixodes genusu keneleri bütün dünyada geniş bir dağılım gösterirler. Bu genustaki türlerin bir çoğu insan patojenlerinin vektör ve rezervuarı olup koyun, sığır, geyik, fare ve muhtemelen birçok memelinin dahil

olduğu geniş bir konakçı dağılımına sahiptirler. Ayrıca bu gruptaki keneler Kolorado kene humması, kene orijinli viral ensefalitler, babesioz ve boutonneuse hummasının da dahil olduğu insan hastalıklarının çoğunu bulaştırırlar. Ixodes'lerin nimf, larva ve erişkin şekilleri, Dermacentor variabilis'in erişkinleri ile Amblyomma americanus'un nimfleri insanları parazitize eder (33).

Ixodes'ler insanlarda ençok Mayıs ve Haziran aylarında beslenirler, infestasyon Mayıs ayında maksimum seviyeye çıkar, Haziran ayında yüksek kalır, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında düşer. Bulaşma, kenelerin spiroketleri hayvan rezervuarlarından aldıktan sonra tükrük salgılarıyla veya deriye bıraktığı fekal materyal ile olmaktadır (5,33).

Lyme hastalığının fazla oranda görüldüğu bölgelerde geyik kenesi olan I. dammini spesifik taşıyıcı durumundadır (46). Bununla beraber I.pacificus, I.persulcatus, I.ricinus, I.scapularis, Dermacentor variabilis ve Amblyomma americanus gibi keneler de hastalığı taşımaktadır (26,31).

B.burgdorferi'yi Doğu ve Orta-Batı Amerika'da I.dammini, Batı kıyılarında I.pacificus, Avrupa'da I.ricinus, Asya'da ise I.persulcatus taşımaktadır.

Avrupadaki kene türlerinin %90'nı teşkil eden *I. ricinus* hariç diğer kenelerde *B. burgdorferi*'ye rastlanmamıştır (3,14).

Vektör kenelerin ömrü ortalama 2 yıldır. Keneler hayatları boyunca yumurta, larva, nimf ve erişkin olmak üzere dört form geçirirler. Bu değişik formlar yılın belli dönemlerinde aktivite kazanırlar. Erişkin-form özellikle ilkbahar ve Sonbaharda, nimfler de ilkbahar ve Yaz başlarında aktiftir. Erkek keneler dişi keneler ile Sonbaharda çiftleşir ve çiftleşmeden hemen sonra ölürlür. Dişi keneler ise yumurtalarını bırakmak için ilkbahara kadar canlı kalırlar. Birkaç hafta sonra yumurtalar çatlar ve içlerinden çıkan larvalar bir dinlenme dönemine girerler ve ilkbaharda nimf olarak uyanırlar. ilkbahar ve Yaz başında nimfler kan emebilmek için değişik hayvanlar aramaya başlarlar. Keneler hayatlarının herhangi bir döneminde infekte olabilir ve hastalığı bulaştırabilirler (29,32).

Lyme hastalığı 2 aylıktan 88 yaşına kadar olan herkeste görülebilmektedir. Erkeklerde görülme oranı biraz daha fazladır.

MATERYAL VE METOD

Bölgemizde Lyme hastalığının prevalansını ortaya çıkarmak için Kasım 1990 ile Aralık 1991 tarihleri arasındaki yaklaşık 14 aylık süre içerisinde 253'ü semptomatik, 91'i asemptomatik olmak üzere toplam 344 kişiye ait serum örnekleri serolojik metodlarla değerlendirilmiştir (Tablo I).

Bu çalışmada kullanılan serum örnekleri Osmaniye Devlet Hastanesi Polikliniklerine artrit ve romatizma benzeri şikayetlerle başvuran hastalarla, Osmaniye ilçesi çevresinde hayvancılıkla uğraşan bölgelerde oturan sağlıklı asemptomatik kişilerden alınmıştır.

Serum örnekleri B.burgdorferi antikorları yönünden ELISA ve IHA metodlarıyla değerlendirilmiştir. Serumlar kullanılabildiği kadar -20°C de saklanmıştır.

KULLANILAN METODLAR

1-Pasif Hemaglutinasyon Tekniği (IHA)

IHA kiti Diagast Laboratoires firmasından LYMAG (Kat No:102730) ticari adı ile sağlanmıştır. Kit Lyme hastalığının serolojik teşhisine uygulanan bir pasif hemaglutinasyon kitidir. Kitte antijen olarak B.burgdorferi suşlarının sellüler komponentlerinden

(whole cell) elde edilen tipe has antijen ile sensitize edilmiş koyun eritrositleri kullanılmıştır.

Serumda bu antijene karşı spesifik antikorların mevcut olması halinde sensitize eritrositlerin pasif aglutinasyonu görülür. Bu tip antikorların bulunmaması halinde ise eritrositler spontan olarak nokta veya dar bir halka şeklinde çöker.

Nonsensitize eritrositlerin bir çoğunun eliminasyonuna sebep olan nonspesifik ve nonpatojen spiroket proteinlerinden oluşan adsorbanın kullanılması ile reaksiyon daha fazla spesifiklik kazanır.

Kitin bütün ayıraçları 2°C ile 8°C arasında 6 ay muhafaza edilebilmektedir. Eritrositler dondurulmamalıdır.

Kitin Muhtevası

1-Sensitize eritrositler: Spesifik whole cell antijen ile sensitize edilmiş 2x3.5 ml'lik koyun eritrositleri.

2-Nonsensitize eritrositler (Kontrol): Antijen ile muamele edilmemiş nonsensitize 2x3.5 ml'lik koyun eritrositleri. Bu eritrositler, nonspesifik reaksiyonlar için kontrol olarak kullanılır.

3-Adsorbant: 2x3 ml'lik mavi renkli, içerisinde prezervatif bulunan Buffer salin solusyonu içerisinde hayvan proteinleri ve nonpatojenik spiroketlerin sonikasyonu ile hazirlanmis suspansiyon.

4-Lymag pozitif kontrol: 1x0.5 ml'lik kullanima hazir pozitif serum. Adsorbant ile yari yariya (1/2) dilue edilir.

5-Lymag negatif kontrol: 1x0.5 ml'lik kullanima hazir negatif serum. Adsorbant ile yariyariya (1/2) dilue edilir.

Gerekli Olan Malzemeler:

1-1 µl'lik lup

2-50 µl'lik pipet

3-96 godelik <<U>> mikrotitrasyon plagi

Testin Uygulanisi:

1-Ayiracilarin Hazirlanisi:

a)Sensitize ve nonsensitize eritrositler kullanima hazirdir. Siseleler kullanilmadan once çalkalanmalidir. Çünkü eritrosit suspansiyonunun yetersiz homojenizasyonu deđerlendirilemeyen sonuçlara sebep olabilir.

b)Kontrol Serumları: Adsorban ile ön dilusyon yapılan kontrol serumları kullanima hazirdir.

Manual Metod-Kalitatif Test

Mikrotitrasyon plağında A1 kuyusuna serum ile yarı yarıya sulandırılmış adsorbant konulur (50 µl serum+50 µl ayıraç). A2 kuyusuna 100 µl nonsensitize eritrosit, A3 kuyusuna 100 µl sensitize eritrosit konur.

A1 kuyusundaki dilüe örneğin 1 µl'si alınır ve A2 kuyusuna konulur, rotatorla karıştırılır ve lup distile deiyonize su içine konur. Nonsensitize eritrositlerin bulunduğu bu kuyuda serum 1/200 sulandırılmıştır. Diğer bir lupla dilüe edilen aynı örneğin 1 µl'si alınır ve A3 kuyusuna konur, karıştırılır ve lup deiyonize solusyona konur. Burada da serum 1/200 oranında sulandırılmıştır.

Plak rotasyonla 20 kez homojenize edilir, kapatılır ve oda sıcaklığında 3 saat bekletilir ve okunur. Sonuç 24 saat sabit kalır.

Pozitif reaksiyonda kantitatif test yapılır.

Manual Metod-Kantitatif Test

Mikrotitrasyon plağındaki B1 kuyusuna 50 µl serum ve 50 µl adsorbant homojenize edilir. B2 kuyusuna 100 µl nonsensitize eritrosit konulur. B3, B5, B6, B7, B8 kuyularına 100 µl ve B4 kuyusuna 200 ml sensitize eritrosit konulur.

Bir kalibreli lup ile dilue örneğin (B1 kuyusundan) 1 µl'si alınır ve B2 kuyusuna konur. Lupu çevirme ile karıştırılır ve lup deiyonize solusyon içine konulur. Burada dilue serum sensitize eritrosit ile 1/200 oranındadır. Bir başka lup ile aynı dilue örneğin 1 µl'si alınır ve B3 kuyusuna konulur, karıştırılır ve lup deiyonize solusyona konulur. Burada dilue serum sensitize eritrosit ile 1/200 oranındadır. Diğer bir lup ile aynı dilue örneğin 1 µl'si tekrar alınır ve B4 kuyusuna konur, karıştırılır ve lup deiyonize solusyona konur (Burada dilue serum sensitize eritrositler ile 1/400 oranındadır).

Pipet ile B4 kuyusundaki sensitize eritrositlerin 100 µl'si alınır ve B5 kuyusuna konur. Sonra B5'den B8 kuyusuna kadar 2 kat seri dilusyon yapılır.

Plak 20 kez sallama ile homojenize edilir, kapatılır. Eritrositlerin sedimente olması için 3 saat oda sıcaklığında bırakılır ve okunur. Sonuç 24 saat için sabit kalmaktadır.

2-Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Tekniği

Çalışmamızda hasta serumlarındaki B.burgdorferi'ye karşı oluşan antikor cevabını kalitatif ve kantitatif

olarak ölçmek gayesiyle virotech firması tarafından hazırlanan (cat no. E122.0) ticari kit kullanılmıştır.

Kitin Muhtevası

- 1-8x12=96 gödelik pleyt
- 2-10 ml PBS (10x konsantre) PH:7.2 Tween 20 %0.1 mertiolate dilue buffer.
- 3-50 ml PBS (20x konsantre)PH: 7.2 Tween 20 %0.1 mertiolate washing buffer.
- 4-10 ml substrat buffer (10x konsantre) PH:5.0
- 5- 4x20 µl IgG (+)
- 6- 4x20 µl IgGM referans serum
- 7- 200 µl negatif kontrol
- 8-150 µl antihuman IgG peroksidaz konjugae
- 9-150 µl antihuman IgM peroksidaz konjugae
- 10- 6 adet OPD tablet
- 11-200 µl %30 H₂O₂
- 12-10 ml H₂SO₂ stop solüsyonu

Reagenlerin Hazırlanması

- 1-Dilüe buffer 100 ml distile su ile sulandırılır
- 2-Substrat buffer 100 ml distile su ile sulandırılır
- 3-Washing solusyonu 1 lt distile su ile sulandırılır
- 4-Liyofilize olmuş konrollerin hazırlanışı şöyledir:

Negatif kontrol 200 µl distile su ile 30 dakika önceden çözülür. Sonra kullanılmadan önce dilue buffer ile 1/100 sulandırımı yapılır.

Pozitif kontrol (IgG ve IgM referans kontrolleri) kullanmadan 30 dakika önce 2 ml dilue buffer ile sulandırılır.

Testin Yapılışı

Teste başlamadan 30 dakika önce benmari 37°C ayarlanır.

Yıkama solusyonu ve testte kullanılan dilue buffer yukarda anlatıldığı gibi hazırlanır. Washing (yıkama) solusyonu yerine konulur ve cihazın çalışması kontrol edilir. Bir kit ile 90 hasta serumu çalışıldığı için 90 adet serolojik tüp hazırlanır ve dilue buffer ile hasta serumları 1/100 oranında sulandırılır.

Mikropleyttteki yukardan aşağı doğru (A tarafı) 6 göde normalde kullanılacak kontroller için ayrılır ve sırayla aşağıdaki solusyonlar konulur.

Birinci sıraya 100 µl dilue buffer ile sulandırılmış blank (kör) solusyonu konulur. İkinci, üçüncü, dördüncü sıraya 100 µl negatif kontrol konulur. Beşinci, altıncı sıraya 100 µl pozitif kontrol konulur.

Sonraki sıralara ise 100 ml sulandırılmış hasta serumu konulur. Kullanılan pleytte antijen bağlanmış durumdadır.

1 saat (± 2 dk) 37°C de benmaride tutulur.

Yıkama solusyonu ile üç defa yıkanır. Sonra bütün kuyulara konjugat anti IgG'den 100 μl damlatılır. Konjugat anti IgG 1/300 diluent buffer ile sulandırılmıştır.

Sonra 37°C de 30 dk (± 1 dk) bekletilir.

Yıkama solusyonu ile 3 kez yıkanır.

(OPD tableti) Daha önce hazırlanan 10 ml substrat buffer ile 1 adet OPD tableti bir tübe konularak vortekslenir. Bu işlem kullanılmadan 30 dk. önce yapılmalıdır. Ayrıca vorteksledikten sonra hemen bir kağıtla sarılarak karanlıkta bekletilir.

Kullanacağımız zaman 10 ml olarak hazırladığımız OPD tabletli substrat buffere kitte hazır bulunan %30' luk H_2O_2 den 5 μl konulur.

- Bütün kuyulara 100 μl olarak substrat buffer konulur.
- 37°C de 15 dakika (± 1 dakika) bekletilir.
- Bütün kuyulara 50 μl stoping solusyonundan konulur.
- Cihazda 492 nm dalga boyunda okuma işlemi yapılır.

ELISA ve IHA testleri ile seropozitif bulunan serumlar sifiliz yönünden HUMAN firmasından sağlanan sifiliz RPR ile (kat no:161) teste tabi tutuldu ve sonuçlar negatif bulundu.



BULGULAR

Çukurova bölgesinde semptomatik ve asemptomatik şahıslarda B.burgdorferi'ye karşı antikor taşıyıcılığını tesbit etmek amacıyla planlanan çalışmada 253'ü hasta, 91'i kontrol olmak üzere 344 serum örneği değerlendirilmiştir. Örneklerden 107'si hasta 38'i kontrol olmak üzere 145'i kadın, 146'sı hasta, 53'ü kontrol olmak üzere 199'u erkeklere aittir.

Tablo I. Serum Örnekleri Değerlendirilen 344 Kişinin Çalışma ve Cinsiyet Gruplarına Dağılımı.

CINSİYET	ÇALIŞMA GRUPLARI					
	HASTA		KONTROL		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KADIN	107	42.30	38	41.76	145	42.16
ERKEK	146	57.70	53	58.24	199	57.84
TOPLAM	253	100	91	100	344	100

Çalışmaya dahil edilen serum örnekleri 0-4, 5-14, 15-39 ile 40 yaş ve üzeri olmak üzere 4 yaş grubu içerisinde değerlendirilmiştir. Yoğunluk, hasta grubunda 104 (%41.10) vak'a ile 5-14 yaş grubunda; kontrol grubunda da 45(%49.46) ile yine aynı yaş grubunda görülmüştür (Tablo II).

Tablo II. Çalışma Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

ÇALIŞMA GRUPLARI	A		B		C		D		TOPLAM	
	0-4		5-14		15-39		40>			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HASTA	13	5.14	104	41.10	90	35.58	46	18.18	253	100
KONTROL	10	10.98	45	49.46	23	25.28	13	14.28	91	100
TOPLAM	23	6.68	149	43.32	113	32.84	59	17.16	344	100

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki kadınlara ait serum örneklerinin 56 (%39.16) vak'a ile 5-14 yaş grubunda yoğunlaştığı, bunu 52 (%36.36) vak'a ile 15-39 yaş grubunun izlediği görülmüş olup, erkek hastalarda bu sayılar 5-14 yaş grubunda 48 (%43.63), 15-39 yaş grubunda 38 (%34.55) olarak tesbit edilmiştir (Tablo III).

Tablo III. Hasta Grubunun Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A		B		C		D		TOPLAM	
	0-4		5-14		15-39		40>			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KADIN	5	3.50	56	39.16	52	36.36	30	20.98	143	100
ERKEK	8	7.27	48	43.63	38	34.55	16	14.55	110	100
TOPLAM	13	5.14	104	41.10	90	35.58	46	18.18	253	100

Kontrol grubunda değerlendirilen kadın ve erkeklere ait serum örneklerinin de sırasıyla 25 (%50) ve 20(%48,78) vak'a ile 5-14 yaş grubunda yoğunlaştığı, bunu yine sırasıyla 13 (%26) ve 10 (%24,39) vak'a ile 15-39 yaş grubunun izlediği görülmüştür (Tablo IV).

Tablo IV. Kontrol Grubunun Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A		B		C		D		TOPLAM	
	0-4		5-14		15-39		40>			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KADIN	4	8	25	50	13	26	8	16	50	100
ERKEK	6	14.63	20	48.78	10	24.39	5	12.20	41	100
TOPLAM	10	10.98	45	49.46	23	25.28	13	14.28	91	100

Serum örneklerinde B.burgdorferi'ye karşı muhtemel IgG türü antikorların ELISA tekniği ile araştırılmasında 2 (%0.80) semptomatik vak'aya ait serum ile, 4 (%4.40) asemptomatik kontrol serumunda reaktivite tesbit edilmiştir (Tablo V).

Tablo V. ELISA Testine Göre IgG Antikor Cevabı.

ÇALIŞMA GRUPLARI	IgG Antikor Cevabı					
	IgG(+)Pozitif		IgG(-)Negatif		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KADIN	2	0.80	251	99.20	253	100
ERKEK	4	4.40	87	95.60	91	100
TOPLAM	6	1.75	338	98.25	344	100

Hasta grubunda antikor tesbit edilen 2 serumdan birinin 40 yaşın üzerindeki bir kadına, diğerinin de 15-39 yaş grubundaki bir erkeğe ait olduğu görülmüştür (Tablo VI).

Tablo VI. ELISA Testine Göre Hasta Grubundaki Pozitif IgG cevabının Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A	B	C	D	TOPLAM
	0-4	5-14	15-39	40>	
KADIN	-	-	-	1	1
ERKEK	-	-	1	-	1
TOPLAM	-	-	1	1	2

Kontrol grubunda seropozitiflik tesbit edilen 4 serumdan 2'sinin 15-39 yaş grubundaki kadınlara diğer 2'sinin de 5-14 yaş grubundaki erkeklere ait olduğu görülmüştür (Tablo VII).

Tablo VII. ELISA Testine Göre Kontrol Grubundaki Pozitif IgG cevabının Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A	B	C	D	TOPLAM
	0-4	5-14	15-39	40>	
KADIN	-	-	2	-	2
ERKEK	-	2	-	-	2
TOPLAM	-	2	2	-	4

Aynı serum örneğindeki muhtemel IgG türü antikorların gösterilmesi amacıyla çalışılan IHA testinde de 5'i hasta, 3'ü kontrol olmak üzere 8 serumda seropozitivite tesbit edilmiştir (Tablo VIII).

Tablo VIII. IHA Testine Göre Immun-Cevabın Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.

ÇALIŞMA GRUPLARI	IHA(+)Pozitif		IHA(-)Negatif		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HASTA	5	1.97	248	98.03	253	100
KONTROL	3	3.30	88	96.70	91	100
TOPLAM	8	2.32	336	97.68	344	100

Hasta grubunda IHA tekniği ile seropozitivite tesbit edilen serum örneklerinden 2'si 15-39 yaş grubu 1'er tanesi de 5-14 ve 40 yaş üzerindeki gruplardan olmak üzere 4'ünün kadın, 1'inin de 15-39 yaş grubundaki erkek hastaya ait olduğu görülmüştür (Tablo IX).

Tablo IX. Hasta Grubundaki Pozitif IHA Immun-Cevabının Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A	B	C	D	TOPLAM
	0-4	5-14	15-39	40>	
KADIN	-	-	2	1	4
ERKEK	-	-	1	-	1
TOPLAM	-	1	3	1	5

Kontrol grubunda IHA testiyle pozitif sonuç elde edilen serum örneklerinden 2'sinin 5-14 yaş grubundaki erkek, 1'nin de 15-39 yaş grubundaki kadına ait olduğu görülmüştür (Tablo X).

Tablo X. Kontrol Grubundaki Pozitif IHA Immun-Cevabının Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

HASTA GRUPLARI	A	B	C	D	TOPLAM
	0-4	5-14	15-39	40>	
KADIN	-	-	1	-	1
ERKEK	-	2	-	-	2
TOPLAM	-	2	1	1	3

Her iki test ile de seropozitiflik tesbit edilen serum örneklerinin korelasyonu sonunda hasta grubunda 2 vak'ada, kontrol grubunda 3 vak'ada, hem ELISA hemde IHA testiyle pozitif sonuç elde edilmiştir. Hasta grubunda 3 vak'ada IHA pozitif olmasına karşılık ELISA negatif bulunurken, kontrol grubunda 1 vak'a ELISA ile pozitif IHA ile negatif bulunmuştur. Her iki test ile hasta grubunda 248 kontrol grubunda da 88 negatif sonuç alınmıştır (Tablo XI).

Tablo XI. 1/200 Dilusyonda IHA Seropozitif Serumların ELISA Testi Sonuçları ile Korelasyonu.

METOD	ÇALIŞMA GRUPLARI	ELISA +				ELISA -				TOPLAM	
		HASTA		KONTROL		HASTA		KONTROL		Sayı	%
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
IHA +	HASTA	2	0.80			3	1.18			5	1.98
	KONTROL			3	3.30					3	3.30
IHA -	HASTA					248	98.02			248	98.02
	KONTROL			1	1.09			87	95.60	88	96.70
TOPLAM		2	0.80	4	4.40	251	99.20	87	95.60	344	100

Sonuç olarak, değerlendirilen 344 serum örneğinden 9'unda metodlardan en az biriyle B.burgdorferi'ye karşı IgG türü serum antikor seviyeleri tesbit edilmiştir. En az bir test ile seropozitiflik tesbit edilen 5 hastadan 2'sinde akut monoartrit yakınması görülürken, hiçbirinde ECM benzeri deri lezyonları tesbit edilmemiştir. Buna karşılık kontrol grubundaki her iki test ile de seropozitiflik tesbit edilen 3 vak'anın 2'sinde iki yıl önce geçirilmiş ve etiyolojisi tesbit edilmemiş ECM benzeri deri lezyonları bildirilmiş, yine aynı gruptaki 1 kadın vak'a nörolojik konsültasyona alınmıştır.

TARTIŞMA

Lyme hastalığı A.B.D.'lerinin çeşitli bölgeleri başta olmak üzere birçok Avrupa ve Asya ülkesinde oldukça önemli bir sağlık problemi halini almıştır (16,41,48).

ABD'de Lyme hastalığı, Avrupa'da da tick-borne meningoradikülonevrit ve spiroketal menenjit olarak tanımlanan hastalığın etkeni B.burgdorferi'nin, vektör Ixodidea türü kenelerle dünyanın oldukça geniş bir bölümüne yayıldığı düşünülmektedir (31,41,46).

ABD'inde epidemik bölgelerde I. dammini türü kenelerin %100'ünde Borrelia'nın izole edildiği, bunun yanısıra I.pacificus (%1-2), I. ricinus ile D.variabilis ve A.americanum gibi bazı kene türlerinin de Borrelia'lar için biyolojik vektör oldukları ve spiroketi transovaryal yolla naklettikleri bildirilmiştir (26,31).

Afzelius'un (1) İsveç'de (1909) ilk defa kene ısırığı hikayesi olan ECM bulgulu hastayı tanımlaması ve vektör kene I.ricinus'u tarif etmesinden sonra Avrupa'da hastalığın insidansı ve klinik spektrumu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar, ABD'de Lyme hastalığının tanım ve tarifinden sonra başlamıştır (38). ABD'de vektör olarak bildirilen kene türlerinden I.dammini ve

I.pacificus'un kıta için spesifik olmasına karşılık, ilk vak'ada sorumlu tutulan I.ricinus ve diğer Dermacentor türü keneler Avrupa'nın birçok ülkesinde olduğu gibi özellikle Balkanlar, Türkiye ve Çukurova bölgesinde de yaygın olarak tespit edilmiştir (3,14,29). Oldukça geniş bir hastalık spektrumuna sahip olan ve klinik olarak birçok hastalık ve sendromla karıştırılan B.burgdorferi infeksiyonlarının toplumdaki insidansı tanı metodlarının yetersizliği sebebiyle bilinmemektedir.

Klinik tanıya her ne kadar kene ısırığı hikayesi ve ECM yardımcı olmakta ise de, vak'aların önemli bir bölümünde kene ile temas hikayesi alınamamıştır.

Laboratuvar tanıda infekte materyalin spesifik Kelly besiyerine inokülasyonu ile yapılan izolasyon çalışmaları, vasatın hazırlanmasındaki zorluklar ve mikroorganizmanın üreme gücü sebebiyle ancak %50 sensitiviteye sahiptir (9). Gerek izolmanların identifikasyonu, gerekse infekte materyallardaki Borrelia'ların gösterilmesi amacı ile gen prop teknolojisi, restriction endonükleaz, westernblot ve PCR teknikleri kullanılmış, bu tekniklerin yardımı ile B.burgdorferi'nin gen haritası ve yüzey antijenlerinin yapıları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir (26,31,35). PCR yardımıyla infekte materyalde bir tek mikroorganizmanın gösterilmesi mümkün olmuş, birkaç saat gibi kısa bir süre içerisinde hedef DNA 1 milyondan daha

fazla sayıda artırılmıştır (31,35). PCR'de hedeflenen DNA (B31-Osp-A) segmentinin klonlanması, zincir oluşturması ve görülebilir hale gelmesi sağlanmıştır. Yine westernblot tekniği patogenezin tayininde ve transmisyon yollarının tesbit edilmesinde başarı ile kullanılmıştır. Bu metodlar son derece spesifik ve sensitif olmakla beraber (alet bağımlılığı ve tecrübeli personele duyulan ihtiyaç sebebiyle) epidemiyolojik çalışmalarda uygulanmaları şimdilik imkansızdır.

Epidemiyolojik çalışmalarda hastalarda B.burgdorferi antijenlerine karşı gelişen spesifik IgM ve IgG türü mono ve poliklonal antikörlerin araştırıldığı serolojik teknikler geliştirilmiştir. Bu maksatla kullanılan IFAT, ELISA, Westerblot, immunperoksidaz, RIA, IHA testlerinin spesifite ve sensitiviteleri konusunda referens bir metod olmaması sebebiyle kesin yorum yapılamamıştır (9,23,37,41). Özellikle hastalığın erken devresinde IFAT'ın yetersiz olduğu ve T.pallidum'la kros reaksiyonların oldukça sık görüldüğü iddia edilirken, ELISA tekniklerinin erken dönemde tanıya daha yardımcı olduğu, purifiye antijenler kullanılarak, B. hermsii ve T.pallidum'la görülen kros reaksiyonların engellendiği belirtilmiştir (12). Ayrıca her iki testin de erken dönemde tanı için yetersiz olduğu fikrini ileri sürenler olmuş, buna karşılık özellikle 31.000, 34.000, 41.000, ve 83.000 daltonluk polipeptidlere karşı oluşan IgM türü antikor 1-3

haftada, IgG türü antikorların ise 3. haftadan sonra gösterilebildiği Westernblot tekniklerinin tanıda kullanılması da teklif edilmiştir (9,46). Bu metodla 41.000 dalton polipeptide karşı T.pallidum ve diğer Borrelia türlerinin de düşük kros reaktif IgM cevabı verdiği belirtilmiştir.

Bu sebeple laboratuvar tanıda, her laboratuvarın kendi imkanlarını dikkate alarak en uygun metodu tercih etmesi tavsiye edilmiştir.

Craft E. ve arkadaşları (12) 12 Lyme hastasından aldıkları 41 seri serum örneğinde ELISA ve IFAT ile yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada spesifik IgM ve IgG türünden antikor cevabının araştırılmasında ELISA testinin IFAT'a göre daha sensitiv ve spesifik olduğunu belirtmişler ve absorpsiyonla azaltılabilen kros reaksiyonları bildirmişlerdir.

Steere AC. ve arkadaşları da (44) ECM lezyonlu 56 hastanın 3'ünde B.burgdorferi'yi kan, BOS ve deri biyopsisinden izole edebilmişlerdir. Aynı araştırmacılar serum örneklerini değerlendirdikleri 135 şüpheli vak'anın %94'ünde IgG türü antikor tesbit ederken bu gruptaki ECM bulguları olan 40 vak'ada 3. ve 6. haftalarda yüksek seviyede IgM türü antikor tesbit etmişlerdir. Kontrol amacı ile değerlendirilen asemptomatiklere ait 80 serumdan hiçbirinde antikor

tesbit edilememiş, infeksiyöz mononükleoz tanılı 20 vak'anın 3'ünde (%15) IgM türü antikorlar bulunmuştur.

Grellner W. ve arkadaşları (17) Kuzey Bavaria'da yaptıkları araştırmalarda IFAT testi kullanarak asemptomatik 334 kişinin serum örneklerinde %6 oranında 1/64 ve daha yüksek dilusyonlarda seropozitivite tesbit etmişler, semptomatik vak'alarda ise seropozitif reaksiyon dağılımını ECM'de %43, ACA'da %78 ve meningoradikülitte %83 olarak bildirmişlerdir. Bu grup IFAT'ın T.pallidum'la kros reaktif sonuçlar verdiğini belirterek, Westernblot tekniğini övmüşlerdir.

Hofmann H. ve arkadaşları (22) Lyme hastalığının dermatolojik belirtilerini gösteren 185 hasta, 98 kontrol serumu ile farklı dönemlerdeki sifilizli 34 hasta serumunu ELİSA ve IFAT teknikleri ile çalışmışlar, erken teşhis için testlerin yeterli olmadığını (sensitivite %4-35), yalnız geç dönem infeksiyonları için (sensitivite %56-100) güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar farklı testler arasında %82-100 oranında varyasyon olabileceği ve sifilizli hasta serumları ile %3-47 oranında kros reaksiyon meydana gelebileceğini açıklamışlardır.

Hechemy KE. ve arkadaşları (21) B.burgdorferi antijenlerinin sodyum dezoksikolatlı solusyonunu katı fazlı floroinmunassay tekniğinde kullanmışlar ve

sonuçların Mikro-FAT ile karşılaştırıldığında %98 oranında benzer sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Schmidh R. ve arkadaşları (36) ELISA tekniği ile değerlendirdikleri 3157 kan donöründen 86'sında (%2.72) B.burgdorferi'ye karşı IgG türü antikor cevabı görmüşler, bu vak'aların 47'sinde daha önce nonspesifik olarak tedavi edilmiş ve tanı konmamış artrit ile deri bulguları hikayesi almışlardır.

Hansen K. ve arkadaşları da (20) ECM'li 50 hasta ile nörolojik bulguları olan 100 hastayı ELISA ve mu-capture ELISA ile değerlendirmişler ve her iki hasta grubunda sırası ile %48 ve %57 oranında IgM türünden seropozitiflik tesbit etmişler ve ELISA metodunun tanıda özellikle IgM türü antikorların tesbitinde klinik ile korele olduğunu iddia etmişlerdir.

Son olarak Diagast firması B.burgdorferi'nin hücre komponentleri ile sensitize edilmiş koyun eritrositlerinin kullanıldığı bir pasif hemaglutinasyon tekniği (IHA) üretmişler ve testin en az IFAT kadar duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

B.burgdorferi için vektör olan ve infeksiyonun yayılmasında %3-36 oranında rol oynayan I.ricinus türü keneler Orta Avrupa'da birçok ülkenin yanısıra Bulgaristan, Yugoslavya gibi komşu Balkan ülkelerinde de

görülmüş olup ayrıca bu ülkelerden Lyme vak'aları da bildirilmiştir (3,14).

Dordevic D. ve arkadaşları (14) IFAT tekniği ile yaptıkları 5 yıl süreli ve çok sayıda asemptomatik kişiye ait serum örneğini değerlendirdikleri seroepidemiolojik çalışmada 2500 seropozitif vak'a tesbit etmişlerdir.

Angelov L. ve arkadaşları (3) Bulgaristan'da klinik olarak tanımlanan 134 vak'a bildirmişler ve klinik bulguları yayınlamışlardır. Aynı grup IFAT metodu ile değerlendirdiği 497 serumdan hayvan bakıcılarının %17.8'inde, ormancılıkla uğraşanların %15.3'ünde antikor tesbit etmişlerdir.

Ülkemizde de I. ricinus türü kenelerin varlığı bilinmektedir (29). Buna karşılık Lyme vak'alarının sayısı oldukça azdır. Köksal I. ve arkadaşlarının (25) klinik olarak karakteristik bulguları olan bir vak'anın kemik iliği aspirasyonundan hazırlanan preparatların Wright ile boyanarak incelenmesi sonucu tanı koydukları bir Lyme vak'ası mevcuttur. Biz tarım ve hayvancılığın yanında vektör I. ricinus türü kenelerin de oldukça yaygın olduğu bölgemizde, mono veya poliartrit yakınması ile hastanelere başvuran ve RF, ANF ve ASO testleri negatif olan hasta grubu ile aynı testleri negatif olan

sağlıklı asemptomatik kişilerin serum örneklerini, B.burgdorferi infeksiyonlarının prevalansını tesbit etmek amacı ile değerlendirdik.

Seroepidemiolojik maksatlı bu çalışmada, B.burgdorferi'nin tüm hücre komponentlerinin antijen olarak kullanıldığı ELISA testi ile epidemiyolojik araştırmada kullanılabildiği gibi poliklinik laboratuvarlarında da kullanılabilecek basit, hızlı ve pratik olan pasif hemaglutinasyon tekniğini (IHA) kullandık. ELISA testi ile serum örneklerini değerlendirdiğimiz 253 hastanın 2'sinde (%0.80) ve kontrol grubundaki 91 serum örneğinin 4'ünde (%4.40) seropozitiflik tesbit edilirken, IHA testinde her iki grupta sırasıyla 5 (%1.98) ve 3 (%3.30) seropozitiflik tesbit edilmiştir. ELISA testinde pozitif (+) bulunan hasta grubundan 2 vak'anın IHA ile de pozitif (+) olduğu, buna karşılık ELISA testinde negatif (-) bulunan 3 hastanın IHA ile pozitif (+) oldukları görülmüştür (Tablo XI). Dolayısı ile şüpheli hasta grubunda en az bir test ile seropozitif bulunan vak'a sayısı 5 (%1.98) olarak tesbit edilmiştir. Kontrol grubunda ise ELISA pozitif (+) 4 vak'adan 3'ü IHA ile de pozitif (+) bulunmuş olup en az bir test ile seropozitif olan vak'a sayısının 4 (%4.40) olduğu gözlemlenmiştir. Hasta grubunda seropozitif bulunan 5 vak'anın 1'inde geçirilmiş ECM benzeri deri lezyonları hikayesi dışında diğerlerinde

poliartrit'ten başka önemli bir klinik bulgu tesbit edilememiş, buna karşılık kontrol grubunda değerlendirilen seropozitif 2 vak'ada en az iki yıl önce geçirilmiş ECM hikayesi alınmıştır.

Bu çalışmayı planlarken hedeflerimiz, bölgede B.burgdorferi infeksiyonlarının varlığı ile prevalansını rezidüel antikolar yardımı ile göstermek ve tanıda iki testin duyarlılıklarını karşılaştırmaktı. Bu sebeple oldukça farklı bölgelerden fazla sayıda serum örnekleri toplanarak değerlendirildi ve hastaların klinik bulguları ve hikayeleri hakkında standart sağlıklı bilgi edinme mümkün olmadı. Hasta ve kontrol gruplarının ayırımında da laboratuvar bulguları ve kliniğe başvurudaki şikayetleri dikkate alındı. Bütün bu bilgilerin ve bulguların ışığı altında, bölgemizde B.burgdorferi infeksiyonlarının olduğu, mono ve poliartritlilerde B.burgdorferi insidansının %1.98 oranında bulunduğu, buna karşılık muhtemelen toplumun %4.40'inde akut monoartrit veya poliartrit dışında tanı konmamış B.burgdorferi infeksiyonu prevalansı bulunduğu, mono veya poliartritle, artrit yakınması olmayan iki grup birlikte düşünüldüğünde Osmaniye popülasyonunda %2.61 oranında B.burgdorferi'ye karşı rezidüel antikor seviyesi bulunduğu görülmüştür.

Tanıda ELISA testi birçok grup tarafından referans test olarak teklif edilmiş veya mevcut test sistemleri

içerisinde hem duyarlılık hemde spesifiklik yönünden en iyi metodlardan olduğu iddia edilmiştir. Bizim popülasyonumuzda 2'si hasta, 4'ü kontrol grubu olmak üzere 5'i (%83.3) pasif hemaglutinasyonla (IHA) seropozitif bulunmuştur. Buna karşılık pasif hemaglutinasyonla pozitif (+) bulunan 8 vak'adan 3'ü (%37.5) ELISA'da negatif (-) bulunmuş yani yalancı pozitif olarak tesbit edilmiştir. Bu bulguların ışığı altında pasif hemaglutinasyon testinin hızlı, basit ve tek vak'a çalışmalarına uygunluğu gibi avantajlarının yanında ELISA referans alındığında %83.3 sensitiv, %62.5'de spesifik olduğu görülür.

Bizim klinik ve risk grubu olarak seçilmemiş populasyondan elde ettiğimiz bu oranlar, Bulgaristan, Yugoslavya'dan bildirilen oranların altındadır. Daha duyarlı metodların kullanıldığı seçilmiş hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmaların mevcudiyeti, bu çalışma ile tesbit edilen B.burgdorferi infeksiyonlarının bölgemizdeki insidansı, bulaşma yolları ve klinik bulguları hakkında gerekli bilgileri ortaya koyacaktır.

SONUÇ

Çukurova bölgesinde *Borrelia burgdorferi* infeksiyonlarının prevalansı ile laboratuvar tanıda kullanılan ELISA ve IHA testlerini duyarlılıklarını tesbit etmek için yapılan çalışmada:

1-Bölgede, *B.burgdorferi*'ye karşı rezidüel IgG antikor oranının mono ve poliartrit yakınması olan semptomatik şahıslarda en az bir test ile %1.98, artrit yakınması olmayan semptomatiklerde ise %4.40 oranında pozitif bulunduğu, total olarak da değerlendirilen tüm popülasyonda seropoziflik oranının %2.61 olduğu, muhtemelen *B.burgdorferi* infeksiyonlarının literatürde de belirtildiği gibi bölgede sıklıkla ya artrit dışında semptomlarla veya asemptomatik olarak seyrettiği,

2-Hastalığın tanısında tüm vücut antijenlerinin kullanıldığı basit, hızlı ve ucuz bir tanı metodu olarak tanımlanan IHA (pasif hemaglutinasyon) testinin, birçok araştırma grubu tarafından referans metod olarak tanımlanan ve epidemiyolojik çalışmalarda tavsiye edilen ELISA tekniğine göre, %83.3 sensitiviteye, %62.5 oranında da spesifiteye sahip olduğu, günlük sonuçların değerlendirildiği hastane ve poliklinik laboratuvarları için %72.9'luk kabul edilebilirlik değerine sahip olan bu testin, hızlı tanıda faydalı olabileceği tesbit edildi.

Bölgemizde varlığını serolojik metodlarla doğruladığımız B.burgdorferi infeksiyonlarının gerçek insidansı ve klinik spektrumunun ortaya çıkarılması için, hastalığın etkeni, geçiş yolları, klinik spektrumu ve tanısı ile ilgili, bölge hekimlerinin bilgilendirilmesi ve geniş kitleleri içine alan seroepidemiolojik çalışmaların yapılması şarttır.



ÖZET

Bölgemizdeki *Borrelia burgdorferi* infeksiyonlarının prevalansını tesbit etmek amacı ile planlanan bu çalışmada, Osmaniye ilçe ve köylerinde, mono ve poliartrit yakınması olan semptomatik 253 şahıs ile artrit yakınması olmayan asemptomatik 91 şahıs'a ait serum örnekleri ELISA ve IHA testleriyle değerlendirilmiştir.

Her iki test ile semptomatiklerde vak'aların 2'sinde (%0.80), en az bir test ile de 5'inde (%1.98), buna karşılık aseptomatik populasyondan da her iki testle 3 (%3.30), en az bir testle de 4 (%4.40)'ünde spesifik IgG türü antikor seviyeleri tesbit edilmiştir. Uygulama kolaylığı olan basit, hızlı ve tek vak'a çalışılabilen IHA'nın ELISA sonuçları ile karşılaştırıldığında %83.3 sensitiviteye ve %62.5 da spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1-Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen gesellschaft zu Stockholm. Arc.Dermatol. Syph. 101, 405-6, 1910.
- 2-Andriole VT. Lyme disease and other spirochetal disease. Rev. Infect. Dis. 11(Sppl.6): S 1433-s 1525, 1989.
- 3-Angelov L. Data on the epidemiology of Lyme disease in Bulgaria. Med. Parazitol (Mosk) 4, 13-4, 1990.
- 4-Bateman DE. Lyme disease presenting as recurrent acut menengitis. British. Med. J. 295, 1987.
- 5-Benach JL. Adult Ixodes dammini on rabbits. J.Infect. Dis. 155, 1300-6, 1987.
- 6-Benach JL. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. New. Eng.J.Med.308, 13. 740-42,1983.
- 7-Burgdorfer W. The discovery of Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. Yale J. Biol. Med. 57, 515, 1984.

- 8-Burgdorfer W. The discovery of the Lyme Disease spirochete. In G. Stanek, et al. (eds.), Proceedings of the Second International Symposium on Lyme disease and Related disorders, Vienna, 1985. New York: Verlag, 1987.
- 9-Callister SM. Diagnostic testing for Lyme disease. Lab medica 11-14. Feb. March, 1990.
- 10-Christen HJ. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta. Paediatr. Scand 79: 1219-24, 1990.
- 11-Costello CM. Prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J.Infect. Dis.159, 136-9, 1989.
- 12- Craft EJ. Antibody response in Lyme disease. Evaluation of Diagnostic tests. J.Infect.Dis. 149:5,789-95, 1984.
- 13-Dattwyler RJ. Treatment of Lyme borreliosis- randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1:1191-94, 1988.
- 14-Dordevic D. Lyme disease in Yugoslavia, Vojnasanit Pregl. 47:4, 249-53, 1990.

- 15-Finkel FM. Lyme disease and neurologic complications. Arch. Neurol 45, 99-103, 1988.
- 16-Goldstein MD. Lyme disease in New Jersey outdoor workers. A.P.J.H. 80:10, 1225-29, 1990.
- 17-Grellner W. Serodiagnosis of Lyme borreliosis. Immun. Infekt. 17:6, 189-94, 1989.
- 18-Halkier L. Lack of transmission of B.burgdorferi by blood transfusion. Lancet, March 1990.
- 19-Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. Neurology. 39, 753-59, 1989.
- 20-Hansen K. Improved IgM serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a mu-capture ELISA with biotinlated B.burgdorferi flagella. J. Clin. Microbiol 29:1, 166-73, 1991.
- 21-Hechemy KE. Fluoroimmunoassay studies with solubilized antigens from B.burgdorferi. Clin. Microbiol 27:1854, 1989.
- 22-Hofmann H. Serodiagnosis in dermatological in B.burgdorferi infections. Hautarzt 41:8, 424-31, 1990.

- 23-Huaux JP. Pattern of Lyme arthritis in Europe. *Ann. Rheuma. Dis.* 47:2, 164-65, 1988.
- 24-Jiang W. Cross-antigenicity between the major surface proteins (Osp-A and Osp-B) and other proteins of *B.burgdorferi*. *J. immunol* 144:1, 284-89, 1990.
- 25-Köksal I. *ANKEM Derg.* 4:284, 1990.
- 26-Le Febvre RB. DNA and protein analyses of tick-derived isolates of *B.burgdorferi* from California. *J. Clin. Microbiol* 28:4, 700-707, 1990.
- 27-Lin NY. Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin probenecid for the treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 32:546, 1989.
- 28-Medical let. Treatment of Lyme disease. *Med. Lett. Drugs Ther.* 31: 794, 1989.
- 29-Merdivenci A. Türkiye keneleri üzerine araştırmalar. *Istanbul Üni.Cerrahpaşa Tıp.Fak.Yay.Kutulmuş mat.* 1969.
- 30-Mc Allister HF. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann. Intern.Med.* 110:339-45, 1989.

- 31-Persing DH. Detection of *B.burgdorferi* DNA in museum specimens of *I.dammini* ticks. *Scienc* 249, 1420-23, 1990.
- 32-Piesman J. Simultaneous transmission of *B.burgdorferi* and *Babesia microti* by individual nymphal *I.dammini* ticks. *J.Clin. Microbiol* 25:10, 2012-13, 1987.
- 33-Piesman J. Seasonal variation of transmission risk of Lyme disease and human babesiosis. *Am. J. Epidemiol.* 126:6, 1187-89, 1987.
- 34- Piesman J. Duration of tick attachment and *B.burgdorferi* transmission. *J. Clin. Microbiol.* 25:557-58, 1987.
- 35-Rosa PA. A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi* using the Polymerase Chain Reaction. *J.Infect. Dis.*160:6, 1018-28, 1989.
- 36-Schmidh R. Prevalence of erythema migrans Borreliosis in blood donors. *Infusionstherapie.* 16:6, 248-51, 1989.
- 37-Schwartz BS. Antibody testing in Lyme disease. *JAMA,* 262:24, 3431-34, 1989.

- 38-Scrimenti RJH. Erythema chronicum migrans. Arch. Dermatol 102:104, 1970.
- 39-Sindic CJM. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to B.burgdorferi, J. Neurol, Neurosurgery and Psychiatry. 50:1565-71, 1987.
- 40-Sigal LH. Lyme disease patients serum contains IgM antibodies to B.burgdorferi that cross-react with neuronal antigens. Neurology 38:1439-42, 1988.
- 41-Stanek G. Isolation of B.burgdorferi from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. N. Eng. J. Med. 322:4, 1990.
- 42-Sterere AC. Lyme disease. N.Eng.J.Med. 321:586-96, 1989.
- 43-Steere AC. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 99:76-82, 1983.
- 44-Steere AC. The clinical spectrum and treatment of Lyme disease. Yale. J. Biol. Med. 57:453-60, 1984.
- 45-Steere AC. The clinical Evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med. 107:5, 725-31, 1987.

46-Steere AC. The spirochetal etiology of Lyme disease.
New. Eng. J. Med. 308:13, 733-39, 1983.

47-Van der Linde. MR. Range of atrioventricular
conduction disturbances in Lyme borreliosis. Br.
Heart. J. 63:162-8, 1990.

48-Yankauer A. The continuing saga of Lyme disease. Am.
J. Public Health. 79:1, 1989.

