

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**LYME HASTALIĞI İLE UYUMLU BULGULARI OLAN HASTALARDA  
*BORRELIA BURGENDORFERI* ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. KENAN HİZEL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA- 1995

33102

## TEŐEKKÜR

Bu araştırmanın yürütülmesinde ve eğitimim boyunca her zaman yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Fatma Ulutan'a, katkılarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Firdevs Aktaş ve Prof. Dr. Kazım Kurtar'a teőekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Kenan Hızel

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ .....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV. BULGULAR.....	29
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
VI. ÖZET.....	49
VII. KAYNAKLAR.....	50

## GİRİŞ

Lyme hastalığı (LH) kenelerle yayılan bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu ve birden fazla sistemin etkilendiği, önemli geç komplikasyonlara yol açabilen inflamatuvar bir hastalıktır.

LH ile ilgili dünyanın her tarafında pek çok araştırma yapılmakta ve bunun sonucunda gittikçe artan sayıda LH olgusu ile karşılaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Centers for Disease Control (CDC) 1982-1991 yılları arasında 40000'den fazla LH olgusu rapor etmiştir(27). Günümüzde 40'dan fazla Amerikan eyaletinde, hemen hemen tüm Avrupa ülkelerinde, komşumuz İran dahil olmak üzere bir kısım Asya ülkelerinde ve hatta henüz izole edilememesine karşın Avustralya'da LH tanımlanmış ve hastalığın komşumuz olan doğu Avrupa ülkelerinde yaygın olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ise benzer coğrafi özellikler mevcuttur ve *B. burgdorferi*'yi yaygın aynı tür kenelerin aracılık ettiği babesiozis'e ülkemizdeki sığırlarda rastlanmıştır (30,43).Yapılan az sayıdaki araştırmalarda LH'nun Türkiye'de varlığını gösteren bazı ipuçları elde edilmiştir(59,91). Ancak bu verilerin daha çok araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada LH'nda görülebilecek klinik belirti veya bulgulara sahip ve aynı zamanda başka etken saptanamamış hastaların serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı antikor araştırarak, hastalığın ülkemizdeki sıklığı hakkındaki bulgulara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Tarihçe

İlk kez 1975 yılında Steere ve Malawista Connecticut nehrinin kenarındaki Lyme kasabası ve iki komşu kasabada meydana gelen Juvenil Romatoid Artrit salgınını retrospektif olarak incelemişler ve Lyme artritini tanımlamışlardır(85). İlerleyen yıllarda eklem dışında diğer organlarda da görülen bazı bozukluklar tabloya eklenmiş ve Lyme hastalığı adını almıştır.

LH'nın farklı sistemlerdeki klinik belirtileri eskiden beri bilinmesine karşın uzun yıllar boyunca birbirlerinden bağımsız olgular olarak değerlendirilmişlerdir. LH etkeni olan spiroket bulununcaya kadar farklı klinik tabloların aynı kaynağa sahip olduğu düşünülmemiştir. Tıp literatürü incelendiğinde Lyme hastalığındaki bulguların Avrupa'da yüzyıl önce tanımlandığı görülmektedir. 1883 yılında Buchwald'ın rapor ettiği atrofik cilt lezyonu, 1902'de Herxheimer ve Hartmann tarafından akrodermatitis kronika atrofikans (AKA) olarak isimlendirilmiş ve AKA tanısı konan hastaların çoğunda koyun kenesi (*Ixodes ricinus*) tarafından ısırılma ve bazılarında ısırılma yerinde eritema kronikum migrans (EKM) benzeri lezyon tarif edilmiştir. 1942'de Kahle ve on yıl sonra Dr. Grüneberk, AKA tanılı hastaların serumlarının *Treponema pallidum*a karşı yapılan serolojik reaksiyonlarda pozitif sonuç verdiğini ve AKA'ın etkeninin özel bir spiroket grubu olabileceğini belirtmişlerdir(19). Penisilin AKA'ı tedavi etmesi ve Dr. Götz'ün 1955 yılında hastalıklı cilt parçasını, kendisinin de eşlik

ettiği 4 gönüllü bireye transplante ederek gönüllülerde de benzer klinik görünümü ortaya çıkarması hastalığın temelinde canlı bir ajan olduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir.

1909 yılında İsveçli doktor Arvid Afzelius, yaşlı bir kadında kene ısırığı sonrası yuvarlak ve genişledikçe ortası normal rengine dönen eritema migrans adını verdiği cilt lezyonunu tanımlamıştır. 1913 yılında da Avusturyalı Dr. B. Lipschütz bu lezyona, 7 ay kadar devam eden kronik seyri nedeniyle eritema kronikum migrans adını koymuştur.

1922'de Garin ve Bujadoux kirpi kenesi (*Ixodes hexagonus*) tarafından ısırılan bir hastada kırmızımsı cilt lezyonunu takiben meningoradikülit gelişimini rapor etmişlerdir. 1941'de Bannwarth kendi adı ile anılan kene ısırığına bağlı meningopolinörit'i tanımlamıştır.

1948 yılında Lennhoff geliştirdiği boyama tekniği ile kültürlerde spiroketleri göstermeyi başarmıştır. 1949'da Hellerström kene ısırığı sonrası eritem ve meningoserebrospinal bulguları olan penisilin ile tedavi edilebilen olgular rapor etmiş ve 1955'te Binder cilt grafi ile EKM'in transfer edilebileceğini göstermiştir. Amerika'da ilk kez 1969 yılında Scrimenty EKM'lı bir olguyu tariflemiş ve penisilin ile tedavi etmiştir.

1980'li yılların başına kadar, olası etken olarak çeşitli virusların, riketsiyaların üzerinde durulmuş ancak sonuç alınamamıştır. 1981 yılında W. Burgdorfer ve A. Barbour, riketsiyalar üzerine yaptıkları bir araştırmada topladıkları kenelerde Giemsa ile zayıf boyanmış spiroketler farketmiş ve enfekte kenelerden spiroketi izole etmişlerdir(7). LH'nın etkeni Amerika'da bu şekilde bulunduktan sonra Avrupa kıtasında da, Almanya, Avusturya ve İskandinavya'da AKA ve EKM'in etkeni olarak aynı organizma bulunmuştur.

## **Mikrobiyoloji**

*Borrelia burgdorferi* Spirochetales sınıfı Spirochaetaceae familyası ve *Borrelia* generi içindedir. Karanlık alan mikroskopisinde görülebilen *Borrelia burgdorferi* 20-30 µm uzunluğunda ve 0.2-0.3 µm genişliğinde, düzensiz yapıya sahip, 7-11 flajellalı bir spirokettir(90). Temel hücre yapısı ve hareketi diğer spiroketlere benzer şekildedir. Bütün spiroketler gibi protoplazmik silindire sahiptir. Bu protoplazmik silindir ilk olarak bir hücre membranı ile, daha sonrada bir dış membranla çevrilidir. *B. burgdorferi*, dış membran proteinleri plazmidler üzerinde lokalize olan genler tarafından kodlanan tek bakteridir. Gram negatif olarak boyanan *B. burgdorferi* Giemsa, Wright, gümüş boyası veya acridine orange ile diğer spiroketlere göre daha iyi boyanır. Barbour-Stoenner-Kelly vasatında üreyebilen *B. burgdorferi*'yi keneden izole etmek nispeten kolay olmasına karşın özellikle kronik enfeksiyonlarda hastanın kan, eklem sıvısı, beyin-omurilik sıvısı ve cildinden üretebilmek oldukça zordur(83). İn-vitro ortamda yavaş üreyerek kolonileri ancak 1-2 hafta sonra görülebilir.

Hem linear hem de sirküler plazmide sahip olan *B. burgdorferi* deneysel ortamda seri pasajlar sonrası bu plazmidlerini ve buna bağlı olarak bulaşıcılık özelliğini kaybedebilir(8,73). Bu plazmidlerin bir kısmının taşıdığı genlerin kodladığı, organizmanın major dış membran proteinlerinden (Outer surface proteins (Osp)) ikisi olan 31 kD ağırlığındaki Osp A ve 34 kD ağırlığındaki Osp B proteinleri serolojik olaylarda rol oynaması ile birlikte etkenin kolonizasyonu ve bulaştırıcılığında da söz sahibidir (73). Hareketli bir bakteri olan *B. burgdorferi*'nin flagellasında bulunan 41 kD ağırlığındaki protein, insanlardaki enfeksiyonda en erken antikor yanıtı oluşturan antijenlerden biridir(18). Ancak diğer bazı borrelia ve treponemaların flajellar antijenleri ile çapraz reaksiyon verebilir. Diğer antijenik uyarıma neden olan proteinler arasında 39 kD ağırlığındaki protein (P39) ve 83 kD ağırlığındaki protein sayılabilir.

*B. burgdorferi* proteinlerinin LH patogenezi üzerindeki rolü artan bir ilgi odağı oluşturmaktadır. Spiroketteki ani stres veya ısı değişiminde ortaya çıkan Heat Shock Proteins (HSPs) iki nedenle dikkatleri toplamıştır. i) Spiroket keneden memeliye geçiş boyunca belirgin bir ısı değişikliği ile karşılaşır ve bulaş için gerekli spiroketal içerikler bu ısı değişimi ile uyarılır(22). ii) HSPs benzeri proteinler insanlarda da vardır ve çapraz reaksiyon sonucu otoimmün bozukluklar ortaya çıkabilir. Örneğin *B. burgdorferi*'nin 60 Kd ağırlığındaki HSP'i, insandaki HSP60 ile aminoasid içeriği açısından %50 benzer. Bu nedenle, *B. burgdorferi*'nin 60 Kd'luk proteinine karşı gelişen antikorların çapraz reaksiyonu sonucu kronik Lyme hastalığında gördüğümüz



otoimmün inflamatuvar artrit gelişebileceği düşünülmektedir (24,76). Benzer şekilde *B. burgdorferi*'nin flagellin antijeni ile 64000 molekuler ağırlığındaki insan aksonal proteini arasında da çapraz reaksiyon saptanmış ve kronik Lyme nörolojik hastalığı açıklanmaya çalışılmıştır(81).

*B. burgdorferi* üzerinde yapılan moleküler ve genetik çalışmalar sonunda *B. burgdorferi*'nin 3 gruba ayrılabilceği gündeme gelmiştir (*B. burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*) (3,21). Kuzey Amerika'da bulunan suşların hemen hepsi *B. burgdorferi sensu stricto* olarak saptanırken Avrupa'da diğer 2 grup daha fazla olmak üzere her 3 gruba ait suşa rastlanmıştır(21). Dressler ve ark.'ları yaptıkları bir çalışma sonucunda *B. burgdorferi* gruplarının hepsi ile cilt, nörolojik veya eklem enfeksiyonu gelişebilmesine karşın *B. burgdorferi sensu stricto*'nun Amerika'da artrit ile seyrettiği, Avrupa'da ise *B. garinii*'nin daha çok meningopolinörit'ten, *B.afzelii*'nin ise daha çok AKA'dan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir(28).

### **Kene vektörler ve konakçılar**

*B. burgdorferi* ile enfekte beş ayrı cins kene ( *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Rhipicephalus* ) bulunmuş olmasına karşın LH'nın birincil vektörü *Ixodes* cinsi kenelerdir. Kuzey Amerika'da *I. dammini*, *I. pacificus*, *I. scapularis* bulaştan sorumlu iken İskandinavya, İspanya, Portekiz başta olmak üzere güney ve orta Avrupa ve Rusya'nın doğusu, Cezayir, Fas'ta koyun kenesi olarak

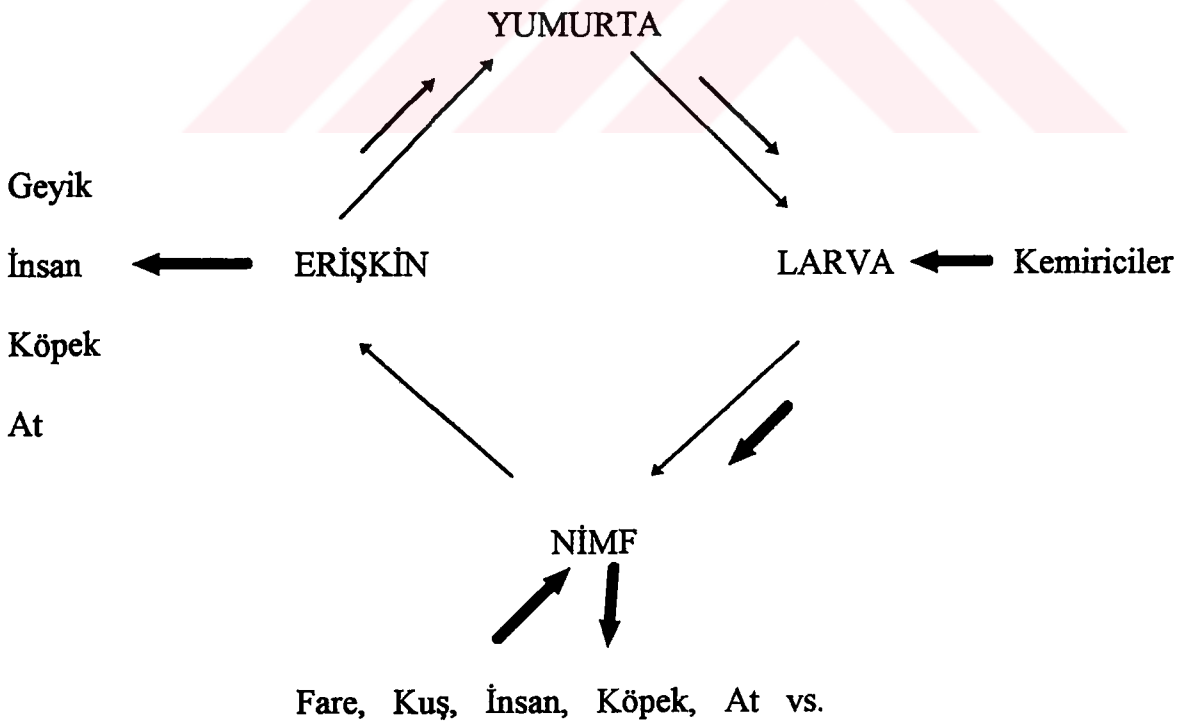
bilinen *I. ricinus* ve Asya'da *I. persulcatus* *B. burgdorferi*'yi yayan başlıca kenelerdir(48). Avustralya'da ise *I. hyocyclus*'dan şüphe edilmektedir. Almanya'da kedi, köpek ve insanların paraziti olan *I. hexagonus* kenelerinin dişi olanlarından da *B. burgdorferi* izole edilmiştir(50).

LH bir zoonozdur ve insanlar rastlantısal olarak etkenin konağı olurlar.Vektör kenelerin enfeksiyonu aldıkları doğal rezervuarlar küçük kemiricilerdir (Kuzey Amerika'da *Peromyscus*, Avrupa'da *Apodemus*). Fakat günümüzde en az 148 çeşit memelide, 149 tür kuşta ve 20 tür sürüngende *I. ricinus* cinsi keneye rastlanmıştır (15). Enfekte keneler bu kadar çok çeşitli hayvanlarda bulunmasına karşın LH yalnız evcil hayvanlar ve insanlarda tanımlanmıştır (51,53,55).

Keneler 2 yıllık yaşam sikluslarında 3 dönem geçirirler ve her dönemde bir kez kan emerler. İlkbahar başlangıcında olgun dişi yumurtalarını bırakır ve bu yumurtalar 6-8 hafta sonra larva şeklini alırlar. *B. burgdorferi*'nin transovaryen geçiş sıklığı düşüktür ve larva, genelde enfekte hayvandan (başta kemiricilerden) beslenirken mikroorganizmayı alır(17). Larvaya aynı zamanda geyik, rakun, sincap ve hatta kuşlarda bile rastlanılmıştır. Larva, Haziran-Eylül ayları arasında kan emdikten sonra konaktan ayrılır ve nimfler gelecek ilkbahara kadar olgunlaşırlar. İlkbaharda yeni bir konak bularak tekrar kan emerler. Bu dönemde spiroketler konağa geçebilir veya enfekte konaktan alınabilir. Nimflerin konak olarak tercih ettiği memeli yine kemiriciler olmakla birlikte diğer memeliler ve insanlar da olabilir. Aynı yılın yaz

sonu-sonbahar başlangıcında keneler erişkin hale geçer ve konak olarak geyik, evcil hayvanlar, insan gibi daha büyük memelileri seçerler. Daha sonra olgun dişi kene konaktan ayrılarak yumurtalarını bırakır. Kenelerin yaşam süreci ve LH ile ilişkisi şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir.

LH’nın yayılımında keneler dışında başka vektörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin Teksas’ta yapılan bir çalışmada kedilerdeki pirelerde de etken izole edilmiştir(48). Ayrıca çeşitli sinek ve sivrisineklerin LH’nı pasif olarak bulaştırdığı belirlenmiştir(52).



**ŞEKİL 1.** Kenelerin yaşam süreci (ince oklar) ve enfeksiyon ile ilişkileri (kalın oklar)

### **Spiroketin bulaşması ve insandaki süreci**

*B. burgdorferi* ile enfekte kene oranı, Avrupa'da 0 ile % 85, Amerika'da % 1 ile % 100 arasında bulunmuştur(65). Bu değişken oranların nedeninin, ilgili coğrafik alanda *B. burgdorferi*'yi doğal olarak taşıyan hayvan sıklığındaki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kenelerin en fazla spiroket taşıyan formları ise nimf ve erişkin oldukları dönemlerdir(15). İnsanlar infektif nimflerden spiroketi genellikle ilkbahar sonu ve yaz başlangıcında alırlar. Bu dönem insanların piknik ve çeşitli aktiviteler için kırlara gittikleri dönemdir. Daha az sıklıkla ilkbahar başlangıcı, sonbahar ve kış aylarında erişkin kenelerden hastalık bulaşabilir.

İnsana giriş yolu kenenin yapıştığı cilt bölgesidir. Kalem ucu büyüklüğündeki kene, ısırığının ağrısız olması nedeniyle çoğu kez fark edilmez. Spiroket, kene kan emerken ya tükrük salgısından ya da regürjitasyon içeriğinden kişiye geçer. Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar bu geçişin olabilmesi için kenenin en az 24 saat deride yapışık kalması gerektiğini ortaya çıkarmıştır(66). Avrupa'da yapılan bir çalışmada kene ısırığından sonra hastalanma oranı % 1'in altında bulunmuştur(64). Ancak hastalık gelişmese dahi orman işçileri, kırsal bölgede yaşayanlar gibi kene ısırma olasılığı yüksek olan sağlıklı kişilerin serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı antikora rastlanmıştır.

Nadiren görülen plasental geçiş dışında insandan insana spiroketin geçmediği kabul edilmektedir(71). *B. burgdorferi*'nin kan ve kan ürünlerinde 6-8 hafta yaşadığı

gösterilmiş olmasına karşın kan transfüzyonu yoluyla geçişi henüz kesinlik kazanmamıştır(79). Etkenin cinsel yolla bulaştığı hakkında kanıt yoktur.

### Patogenez

*B. burgdorferi*, cilt yoluyla vücuda girerek erken dönem cilt belirtilerine yol açtıktan sonra, lenfatikler ve kan damarları aracılığı ile tüm vücuda dağılır. Lyme borreliozis'li hastaların kan, cilt, beyin-omurilik sıvısı, eklem sıvısı, myokard gibi pek çok değişik bölgelerinden *B. burgdorferi* izole edilmiştir(12,29,60). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada etkenin damar içi verilmesinden sonra 3-6 saat içinde organlara ulaştığı saptanmıştır(35). Aynı çalışmada invazyonun en son beyine olduğu gösterilmiştir.

Spiroket, dış membran proteinleri ile bazı insan hücrelerine (örn. fibroblast) bağlanmakta ve karmaşık bir mekanizma ile çoğunluğu lenfosit, histiyosit ve plasma hücrelerinin oluşturduğu enflamasyona yol açmaktadır(46). Aynı zamanda interlökin-1, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  gibi çeşitli sitokinleri harekete geçirerek artrite neden olabilir(65). İnterlökin-6 başta olmak üzere sitokinleri aktive etmesi sonucu otoimmün mekanizmaların da harekete geçmesine neden olur(40). Hastalığın erken dönemlerinde kan- beyin engelini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşabilen *B. burgdorferi* esas olarak hücre dışı patojen olmasına karşın hücre içine geçerek konağın immun cevabından ve antibiyotiklerin etkisinden korunarak süregen ve geç klinik bulgulara yol açabilir(65). Konak savunmasından bir başka kurtuluş yolu ise OspA ve OspC başta olmak üzere çeşitli antijenlerinde meydana gelen değişikliklerdir(94).

Bazı durumlarda organizma konak içinde ölmüş olsa bile ona karşı gelişen immün yanıt devam edebilir. Bu ise, konak makrofajları mikroorganizmanın artıklarını temizleyene kadar belki aylarca enflamasyonun devam etmesi demektir. Etkili antibiyotik tedavisinden sonra semptomların devam etmesi bu mekanizma ile açıklanabilir. Hastalık mekanizmasında gelişen diğer bir durum ise spirokette bulunan bazı moleküllerin konaktaki bazı moleküller ile benzeşmesi sonucu ortaya çıkan otoimmün yanıttır.

### **Klinik görünüm**

LH, her devrenin gözükmesi şart olmamakla birlikte 3 evreye ayrılabilir. İlk 2 evre birkaç hafta veya ay içerisinde ortaya çıkarak hastalığın erken dönemini oluşturur. 3. evre veya geç dönem 6-12 ay hatta yıllar sonra ortaya çıkar. 2. evre ile 3. evre arasında enfeksiyonun gizli ve semptomsuz olarak seyrettiği bir zaman aralığı vardır. Erken dönem kendini sınırlayıcı olmasına karşın geç dönem kronik ve ilerleyicidir. LH'da görülen klinik tablolar tablo I' de özetlenmiştir.

**TABLO I. Lyme hastalığında görülen klinik tablolar**

---

**Lokal enfeksiyon**

- Eritema kronikum migrans (EKM)
- İnfluenza benzeri hastalık + EKM

**Akut yaygın enfeksiyon**

- Multipl eritem
- Erken nöroborreliozis
  - Akut menenjit
  - Akut ensefalit
  - Kranial nörit
  - Radikülönörit (Bannwarth send.)
  - Periferik nöropati
- Kardiak bulgular
  - Atrioventriküler blok
  - Aritmi
  - Myoperikardit
- Artrit

**Kronik enfeksiyon**

- Akrodermatitis kronika atrofikans (AKA)
  - Kronik artrit
  - Kronik nörolojik hastalık
    - Kronik meningoensefalit
    - Kronik ensefalit
    - Periferik nöropati
-

*1.evre:* En erken ve en kolay tanınan bulgu *B. burgdorferi*'nin vücuda girdiği yerde yaklaşık bir hafta içinde (2-28 gün) ortaya çıkan eritema migrans' (EM)dır.Bu cilt lezyonu hastaların % 50-70'inde görülür. EM karakteristik olarak özellikle koltuk altı, kasık ve kalçada ilk önce küçük bir makul veya papül şeklinde daha sonra zamanla annuler ve genişledikçe ortası daha açık renk alan eritematöz cilt lezyonudur. Bu lezyonun genişliği 3 cm ile 68 cm arasında değişebilir (87).Vezikuler, purpurik, ürtiker benzeri veya merkezinde endurasyon gibi atipik şekilde de karşımıza çıkabilir(11). EM'in rengi pembeden mora kadar değişik renkte olabilir ve lezyondan spiroketi izole etmek mümkündür(57). Birkaç hafta veya ay içerisinde kendiliğinden kaybolan EM nadiren yeniden ortaya çıkabilir.

EM'lı hastaların çoğunda tabloya hafif ateş, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, artralji, lenfadenopati gibi influenza benzeri yakınmalar eşlik eder. Hastalığın ilk 4 haftası içindeki 237 EM'lı hastada yapılan bir araştırmada % 55 ateş, % 48 halsizlik, % 38 baş ağrısı, % 23 üşüme-titreme, % 9 göz yakınmaları, % 9 sindirim sistemi yakınmaları, % 6 Bell's paralizisi, % 2 boğaz ağrısı, % 1 bellek bozuklukları saptanmıştır(11). Bu tabloyu diğer benzeri viral hastalıklardan ayırmada, endemik alanda ve sıcak havada görülmesi kolaylık sağlar. Bu dönemde hastaların sadece % 30'u kene ısırması öyküsü verir(85). İnfluenza benzeri sistemik bulguların ortaya çıkması hastalığın vücut içerisinde yayılmaya başladığının göstergesi olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri gibi rutin testler anormal sonuç verseler dahi tanıya yardımcı değildir.



EM'in ayırıcı tanısında granuloma annulare, ilaç erupsiyonları, selülit, kontak dermatit, böcek sokmaları akla gelmelidir. EM lezyonları, avuç içi, ayak tabanı ve mukoz membranlarda olmamaları nedeniyle eritema multiforme'den ayrılabilirler(13).

*2.evre:* Enfeksiyonun kazanılmasından birkaç hafta veya ay sonra çeşitli organ ve sistemlerde bozukluklar görülmeye başlar. 1. Evrede tedavi edilmemiş olguların yaklaşık %10-15' inde sinir sistemi tutulumu sonucu menenjit, en sık fasial sinir olmak üzere kranial sinir felçleri, meningoensefalit, periferik nöropati, meningoradikülönörit (Bannwarth sendromu), mononöritis multipleks ve daha az sıklıkla ensefalit, myelit ve vaskülitte rastlanabilir(79). Bannwarth sendromu beyin-omurilik sıvısında lenfositlerde ve proteinde artış, özellikle geceleri olan yoğun radiküler ağrı ile karakterizedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada nörolojik komplikasyonların, LH'nın sistemik belirtilerinin başlamasından 1.5 hafta ile 51 ay sonra görülmeye başladığı ve sıklıkla da 12. ayda görüldüğü belirtilmiş ve en sık karşılaşılan yakınmanın başağrısı olduğu vurgulanmıştır(9). Aynı çalışmada erişkin hastaların aksine çocuklarda periferik sinir tutulumu ve fibromiyalji benzeri yakınmalara çok az rastlanmıştır. LH'da sinir sistemi tutulumu sonucu hafızada zayıflama ve bilinç durumunda değişiklikler görülebilir. Lyme menenjitli hastaların beyin-omurilik sıvısından *B. burgdorferi* izole edilebilir.

2. evrede tutulan diğer bir organ kalptir. Lyme karditinde en sık karşımıza çıkan görüntüler, başta atrioventriküler blokun eşlik ettiği myokardit olmak üzere, atrioventriküler blok, ritim bozuklukları, perikardit, pankardit, dilate kardiyomyopati

ve kalp yetmezliğidir. Lyme karditi önceden tedavi edilmemiş olguların % 8-10'unda EM'dan 2-3 ay sonra görülür ve bazen nörolojik bozukluklarla birlikte dir(79). Hastalık genelde kendini sınırlayan tarzdadır. Ancak literatürde tamponada yol açan perikardit veya fatal pankardit tabloları bildirilmiştir(16,56). Organizmanın myokarttan izole edilmiş olması Lyme myokardit'inde direk invazyonu desteklemektedir(56).

Hastaların yaklaşık % 48'inde daha küçük ve genişleme özelliği olmayan bazen ürtikerial uydu lezyonlar EM'a eşlik edebilir(86). Bu lezyonlar EM'dan birkaç gün sonra ortaya çıkıp avuç içi ve ayak tabanı dışında vücudun herhangi bir yerine yerleşebilirler. LH'nın her evresinde ortaya çıkabilmesine karşı en sık 2. evrede görülen Borrelial lenfositoma (lymphocytoma benigna cutis) mavi-kırmızı renkte tümör benzeri bir cilt lezyonu olup, çocuklarda kulak memesi, erişkinlerde meme başı, sıklıkla görüldüğü yerlerdir(13).

*B. burgdorferi* enfeksiyonundan sonraki ilk birkaç gün veya hafta içerisinde organizma eklem, kemik ve kaslara ulaşabilir. Artralji ve myalji iskelet- kas tutulumunun erken göstergeleridir. Tedavi edilmemiş EM'lı hastaların % 54'ünde objektif bulgu olmaksızın kas ve eklem ağrıları vardır(88). Bu ağrıların bir kısmı birkaç ayda bir ortaya çıkarak saatler veya günler içerisinde kendiliğinden kaybolan tarzdadır. Tanımlanan bu sendroma Lokalize İntermitan Muskuloskeletal Ağrı (LİMA) adı verilmiştir(44). Myozit, hastalığın erken veya geç bir döneminde karşımıza

çıkabilmektedir. Ayrıca, literatürde dermatomyozit'i tetikleyen bir olgu da rapor edilmiştir(41).

2. evrede ayrıca göz bozuklukları (konjunktivit, iridosiklit, optik nöropati, panoftalmi), hepatomegali, hepatit klinik tabloya katılabilir(65). Solunum yetmezliğinden ölen pnömoni'li bir hastanın lenf nodundan *B. burgdorferi* izole edilmiştir (45).

3.evre: Hastalığın bulaşmasından aylar veya yıllar sonra, tedavi edilmemiş EM'lı olguların % 60'ında, bir veya birkaç eklemden ortaya çıkan artrit atakları gözlenir(89). Temporomandibuler eklem gibi küçük eklemlerde etkilenebilmekle birlikte genelde diz başta olmak üzere büyük eklemler tutulur. Hastalanan eklem ağrısı şişliğine göre daha azdır ve ısı artışı eşlik eder. Artrit genellikle aralıklı seyrederek bir veya daha fazla büyük eklemden asimetrik tutulum gösterir. Lyme artritlerinin % 25'inde görülen temporomandibuler eklem tutulumu diğer enflamatuar eklem hastalıklarının aksine erken dönemde ortaya çıkar(88). Lyme artrit tanısını koyabilmek için hastada, EM öyküsü veya *B.burgdorferi* enfeksiyonunun laboratuvar olarak gösterilmesine ek olarak, enfeksiyonun geç bir bulgusu (tekrarlayıcı, haftalar veya aylar süren 1 veya daha fazla eklemi tutan kısa eklem şişliği ataklarını takiben kronik artrit) olmalıdır(5). Artrit ataklarına sahip hastaların sayısı her yıl % 10-20 azalma göstermesine karşın yaklaşık % 10 hastada kronik sinovit gelişerek eklem hareketlerinin kısıtlandığı rapor edilmiştir(88).

Hastalığın başlamasından yıllar sonra LH, hafif paresteziden ciddi merkezi sinir sistemi hastalıklarına kadar değişebilen geniş bir tablo şeklindeki kronik nörolojik bozukluklar ile karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında progresif ensefalomyelit, organik beyin sendromları, spastik paraparezi, transvers myelit, demans sayılabilir.

Akrodermatitis kronika atrofikans (AKA) geç LH'nın karakteristik cilt bulgusudur. Özellikle Avrupada 40-70 yaş arası kadınların bacak ve ayaklarında mavi-kırmızı renkte ödemli bir lezyon olarak görülür. Zamanla atrofi gelişerek ciltte buruşukluklar meydana gelir. Lezyona bölgesel lenfadenopati eşlik edebilir.

Enfekte gebelerde yapılan incelemeler sonucunda etkenin kazanıldığı trimestr önemli olmaksızın özellikle kalp ve büyük damarlarda konjenital anomalilere, konjenital kortikal körlüğe, prematuriteye, toksemiye neden olabileceği düşünülmektedir(78).

Günümüzde bu klinik bulgular dışında *B. burgdorferi*'nin morfea, liken sklerozus atrofikans, progresiv fasial hemiatrofi, cildin benign lenfositik infiltratı (Jessner-Kanof), eosinofilik fasitis gibi cilt hastalıklarının, amyotrofik lateral skleroz, multipl sklerozis, Alzheimer's hastalığı gibi nörolojik hastalıkların etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır(1,69).

## Tanı

1991 yılında Amerika'da CDC'nin yaptığı sınırlama ile bir hastaya LH tanısı koyabilmek için o hastanın en az 5 cm. çapında EM'a sahip olması veya başka bir nedene bağlanamayan LH'nın geç bulgularının laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekmektedir (67). Bu sınırlamada kene ısırığı öyküsü gerekli değildir.

Enfeksiyonun erken dönemlerinde EM tanı için tek bulgu olabilir. Ancak hastaların dörtte üçünde görülmesi erken dönemde tanı koymada güçlüklereden neden olur. Diğer çoğu bakteriyel hastalıkların tersine *B. burgdorferi*'nin direk görülmesi veya kültürde üretilmesi oldukça zordur(10,85). Bu nedenle kliniği ve epidemiyolojik faktörleri LH ile uyumlu hastada serolojik testler önem kazanır.

*B. burgdorferi*'ye karşı gelişen IgM doğasındaki antikorlar organizma alındıktan 2- 4 hafta sonra belirmeye başlar. Schmitz ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise antikorların saptanabilmesi için 3-6 haftalık bir süre gerektiği belirtilmiştir(72). Bu nedenle erken dönemde negatif sonuç veren serumun 4-6 hafta sonra tekrarlanması gerekebilir. Gelişen ilk antikorlar organizmanın 41 kD ağırlığındaki flajella antijenine karşıdır. Bu IgM'ler 6- 8 hafta sonra pik yaparak düşmeye başlarlar. 41 kD ağırlığında olan bu antijen diğer bazı mikroorganizmalarda da bulunabildiğinden serolojik testlerde karışıklığa neden olabilir. OspA ve OspB proteinleri *B. burgdorferi* için daha özgül görünmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, antijen olarak OspC proteininin Enzyme Linked Immunosorbent Assays

(ELISA) veya Western blotting (WB) içeriğine eklenmesiyle testin özgüllük ve duyarlılığının artacağı bildirilmiştir(34). Hastalık süresince zamanla daha küçük molekül ağırlıklı antijenlere karşı IgM cevabı gelişir. Bu cevap IgM düzeyinin beklenenden daha uzun sürmesine neden olabilir. IgG ise aylar hatta yıllar sonra yükselmeye başlar ve uzun yıllar pozitif kalır. Hastalığın erken döneminde verilen antibiyotik tedavisi antikor gelişimini baskılayarak yalancı negatifliklere neden olabilir. Bu gibi durumlarda henüz standardize edilmemiş olmasına karşın hücrel immun cevap araştırılabilir(92).

Klinik laboratuvarında *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen antikorları ölçmek amacıyla Indirect Fluorescent Antibody (IFA) ve ELISA testleri en sık kullanılır. Yapılan çalışmalarda, ELISA'nın kullanım kolaylığına ek olarak IFA'ya göre daha özgül ve duyarlı olduğu gösterilmiştir(25,51). ELISA sonuçlarında hastalığın ilerlemesi ile, özgüllüğün de arttığı düşünülmektedir (37). ELISA sonuçlarını doğrulayabilmek amacıyla özgüllüğü daha fazla olan WB testinden yararlanır. Cutler ve ark.'larının 1222 serum örneği üzerinde yaptıkları bir çalışmada ELISA pozitif serum örneklerinin sadece %16.3'ü WB ile pozitif sonuç vermiştir(26). Ancak LH'nın erken dönemlerinde henüz, immunoblotting'de bantlar değerlendirilebilecek kadar olgunlaşmamış olabileceğinden, WB testinin geç dönemde daha önemli olduğu savunulmaktadır(26,62).

Kullanılan tüm testlere henüz bir standardizasyon getirilememesi nedeniyle laboratuvarlar arası sonuçlarda da büyük değişkenlikler vardır. Golightly ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, farklı dönemdeki Lyme hastalarının ve sağlıklı bireylerin serumları 7 ayrı ticari ELISA kitleri ile incelenmiş, erken dönemde bütün kitler ile negatif sonuç alınırken, geç dönemde farklı kitler ile %0 ile %66 arasında değişen oranlarda pozitif sonuç elde edilmiştir(37). Bu değişken sonuçlar kitlerin hazırlanışındaki kalitenin yanı sıra, kitlerin farklı antijenler veya farklı suşlar ile hazırlanması ile ilgili olabilmektedir. Ayrıca çapraz reaksiyon verecek antijenlerin varlığı ve her bireyin *B. burgdorferi*'nin farklı antijenine karşı değişik miktarda antikor geliştirebileceği de dikkate alınmalıdır.

Dikkat çekilen diğer bir konu da, *B. burgdorferi* ile karşılaşma riski yüksek olan bölgelerde, asemptomatik serokonversiyonun da sık olması nedeniyle LH ile uyumlu semptomları olan hastalarda pozitif serolojik test sonuçlarının şüphe ile karşılanması gerektiğidir(74). Yapılan çalışmalarda tek başına IgG'nin aktif enfeksiyonu gösteremeyeceği ve uygun tedavi ile iyileşmiş hastalarda dahi yıllarca seropozitiviteye rastlanabileceği bildirilmiştir(14).

*B. burgdorferi*, diğer borrelia ve treponemalar ile ortak antijenlere sahip olduğundan IFA ve ELISA'da yalancı pozitiflikler görülebilir. LH'da VDRL veya RPR testlerinin negatif olması bu konuda bize yardımcıdır. Yalancı pozitifliğin görüldüğü

diğer durumlar arasında Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit gibi otoimmün hastalıklar ve Epstein-Barr enfeksiyonu vardır.

Kliniği uyumlu bir hastanın beyin- omurilik sıvısında IgG antikorlarının varlığı tanıda bize yardımcıdır. BOS'da antikor saptanması, ya kan-beyin bariyerinin aşılmasından ya da intratekal antikor üretiminden kaynaklanabilir. Lyme nöroborreliosis tanısını koyabilmek için, serum / BOS özgül antikor oranının bilinmesi gerekir.

Günümüzde daha kesin sonuç verebilmek için çeşitli tanı metodları denenmektedir. Bunlar arasında, testlerde kullanılmak amacıyla daha özgül antijenlerin aranması, IgM- capture ELISA çalışmaları, idrarda spesifik antijen aranması, Flow Cytometry ile Borreliasidal antikorların aranması sayılabilir(20,67). Ancak en başarılı görünen ise Polymerase Chain Reaction tekniği ile dokularda *B. burgdorferi* nükleik asitlerinin aranmasıdır.

## **Tedavi**

*B. burgdorferi* invitro olarak doksisisiklin, minosiklin, tetrasiklin, amoksisilin, seftriakson, sefuroksim, sefotaksim, seftazidim, eritromisin, azitromisin, imipenem ile inhibe edilebilir. Penisilin'in inhibitör etkisi orta derecededir.



*EM tedavisi:* EM ve eşlik ettiği influenza benzeri yakınmalar kendiliğinden kaybolsa bile antibiyotik tedavisi hastalığın ilerleme riskini azaltması bakımından endikedir. Aynı zamanda etkenin cilt lezyonundan çok daha çabuk kaybolmasını sağlar(61). Yapılan çalışmalarda herhangi bir antibiyotığın diğerlerine belirgin üstünlüğü saptanmamıştır. Bu dönem için oral tedavi önerilmektedir. Doksisisiklin 2x 100 mg , amoksisilin 3x 500 mg, çocuklarda penisilin V 25-50 mg/kg/gün ve alternatif olarak eritromisin 4x 250 mg seçilecek antibiyotiklerdir. Weber ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada azitromisin'in de penisilin V kadar etkili olduğu gösterilmiştir(93). Tedavi süresi ortalama 21 gündür. Tedavinin başlanmasından sonraki saatler veya günler içerisinde yaklaşık % 15 hastanın yakınmalarında artış gözlenmiştir. Tedaviye devam edilmesiyle birkaç gün içerisinde kaybolan bu yakınmalar Jarisch- Herxheimer reaksiyonunu anımsatır.

*Akut yaygın enfeksiyon tedavisi:* Bu evrede kullanılacak ilaç ve süresi hastalığın klinik durumuna göre belirlenir. Bell's paralizi gibi merkezi sinir sisteminin henüz etkilenmediği nörolojik veya kalp tutulumunda doksisisiklin 2x 100 mg veya amoksisilin 3x 500 mg 21- 30 gün kullanılması önerilmektedir. Daha ciddi kalp veya merkezi sinir sistemi tutulumlarında ise seftriakson 2g/ gün veya penisilin 6x 4 milyonU 14 gün kullanılır. Göz tutulumunda yine benzer şekilde hafif olgularda oral tedavi, üveit, orbital myozit gibi daha ciddi durumlarda parenteral tedavi ile birlikte steroid verilebilir.

*Kronik yaygın enfeksiyon tedavisi:* Geç LH tedavisinde amaç etkilenmiş organlardaki kronik enfeksiyonun giderilmesidir. Ciltteki atrofi, beyin veya eklemdeki sekeller antibiyotik tedavisinden yarar görmez.

AKA tedavisinde en iyi ilacın henüz saptanamamış olmasına ve sık relapsların olmasına karşın günümüzde önerilen ilaçlar 30 gün boyunca doksisisiklin 2x100 mg veya amoksisilin 3x 500- 1000 mg.' dir. Artrit tedavisinde oral antibiyotik çalışmalarının yanı sıra penisilin 6x 4 milyonU veya seftriakson 2 g/ gün 14 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. Kronik nörolojik hastalıkta seftriakson 2g/ gün veya penisilin 6x 4 milyonU 14- 21 gün boyunca önerilmektedir.

Çocuklarda nerilen ilaçlar tetrasiklin dışında aynıdır. Gebelerde ise amoksisilin 4x 500 mg, sefuroksim 2x 500 mg ve ciddi olgularda damar içi penisilin, seftriakson, sefotaksim (sefotaksim ve seftriakson ilk üç ayda kullanılmamalı) nerilmektedir. Asemptomatik seropozitif hastalarda gerekli laboratuvar konfirmasyonu yapıldıktan sonra, tartışmalı olmakla birlikte, oral tedavi önerilmektedir(80).

Günümüzde hayvanları korumak amacıyla bir aşı geliştirilmeye çalışılmaktadır. İnsanlarda kullanılabilir aşı ise henüz uzak görünmektedir(32).

## Prognoz

Tedaviye henüz vücut içinde yayılma ve kalıcı organ hasarı olmadan başlamak önemlidir(75). Başta geç dönem artriti olmak üzere hastaların bir kısmında tedaviye karşın yakınmaların devam ettiği gözlenmiştir. Bazı hastalarda tedavinin uzatılması veya dozun artırılması yeterli olmuşken geri kalan hastalarda yakınmalar devam etmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda spesifik antikolar da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle yakınmalara sebep olarak, etkenin ölmesine karşın antijenik uyarımının devam ettiği düşünülmektedir. LH sonrası reaktif artrit, fibromyalji, uyku bozuklukları, hafıza kaybı, baş ağrısı ve romatoid artrit rapor edilmiştir(75). *B. burgdorferi*'ye bağlı ölüm çok nadirdir. Literatürlerde kardit, LH'na bağlı adult respiratory distress sendromu, ensefalit ve diafragma felci ile komplike Lyme meningoradikülitini nedeniyle ölümler bildirilmiştir(45,56,79).

## Korunma

Kenenin bol olduğu alanlardan sakınma, dağ ve ormanlık alanlarda kapalı elbiseler giyme, keneleri öldüren bir kimyasal ajan olan permetrin'i elbiselere sürme ilk başta alınacak önlemlerdir. Vücuda yapışmış olan kenenin uygun bir şekilde alınması dahi enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltacaktır. Korunmada antibiyotik kullanımı önerilmemektedir(80). Ancak hayvan deneylerinde, topikal antibiyotiklerin, karşılaşma sonrası profilakside yeri olabileceği gösterilmiştir(77).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Serum örnekleri:*

Bu çalışmada 1993 Eylül ile 1994 Eylül tarihleri arasında 74'ü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine, 11'i Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesine, 26'sı Ankara Hastanesine ve 4'ü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran toplam 115 hastanın serum örnekleri incelendi. Serumları alınan tüm hastalar, LH'da görülebilecek dermatolojik, kardiyak, nörolojik veya iskelet-kas sistemlerine ait yakınma ve bulgulara en az on gündür sahiptiler ve hiçbirisine herhangi bir hastalık tanısı konamamıştı. Çalışma grubuna sokulan hastaların periferik kanlarından ayrılan serumları çalışma gününe kadar -40 derecelik derin dondurucuda saklandı. Toplanan serumların 91 adeti Haziran 1994 tarihinde, 24 adeti Eylül 1994 tarihinde aynı yöntem ve kit ile çalışıldı. Ayrıca Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Bankasına Eylül 1994 tarihinde başvuran toplam 67 adet sağlıklı kişinin serum örnekleri de aynı yöntem ve kit ile çalışıldı.

### *Testte kullanılan gereçler:*

Toplanan serumlarda *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen antikor varlığını saptayabilmek amacıyla önerilen tekniğe(70) uygun olarak standardize edilmiş MRL (Microbiology Reference Laboratory) Diagnostics Lyme Disease ELISA IgG + IgM kiti kullanıldı.

**Kit içeriği:**

1- ELISA antijeni: Solid faz antijeni olarak polystyrene çukurcuklara kaplanmış, saflaştırılmış *B. burgdorferi* (suş B31 ) zgl antijeni.

2- Konjugat: İnsan IgG ( $\delta$  zincirine özgül) ve IgM ( $\mu$  zincirine özgül)'ine karşı ikincil antikor olarak peroksidaz ile konjuge edilmiş keçi antikorları.

3- Cutoff kalibratr\*: Üretici firma tarafından gerçek pozitif ve gerçek negatif sonuç olarak test edilen serumların arasında bir absorbans değeri verecek şekilde hazırlanmış insan serumu (Bu cutoff değeri istatistiksel olarak, sağlıklı populasyonun ortalama absorbans değerinden 3 standart sapma şeklinde tanımlanmıştır).

4- Pozitif kontrol\*: LH için en az 2 kere cutoff değerinin üzerinde pozitif sonuç veren insan serumu.

5- Negatif kontrol\*: LH için negatif sonuç veren insan serumu.

6- X2 rnek sulandırıcısı: % 0.05 Thimerosal içeren Phosphate Buffer Saline (PBS) tamponu (Test öncesinde 1/2 oranında saf su ile dilue edilerek kullanıldı).

\*Test için standardize edilmiş kontrol serumlarının hepsine koruyucu olarak % 0.05 thimerosal eklenmiştir.

7- Substrat : Ortho-phenylenediamine (OPD) tabletleri (kitteki önerilen şekilde 2 mg/ 2 ml olarak tamponlanmış organik peroxide içine konarak hazırlandı).

8- X10 Yıkama solusyonu: % 0.05 Thimerosal ve yüzey gerilimini azaltıcı surfaktan içeren PBS (Test öncesinde 1/10 oranında saf su ile dilue edildi).

9- Durdurma maddesi: Reaksiyonu durdurmak için 1 M hidroklorik asit.

***Testte kullanılan araçlar:***

1- Otomatik yıkayıcı (Pasteur diagnostics LP 35): Plakların yıkanmasında kullanıldı.

2- Mikrospektrofotometre ( Pasteur diagnostics LP 400) : 492 nm. dalga boyundaki filtresi absorbans ölçümlerini yapmak amacıyla kullanıldı.

***Testin uygulanışı:***

1- Serum örnekleri ve kontrollerin teste uygulanışı: *B. burgdorferi* özgül antijeni ile kaplı çukurcuklar koruyucu maddenin uzaklaştırılması için yıkama solusyonu ile 1 dakika yıkandıktan sonra ilk çukurcuğa sadece PBS olmak üzere diğer çukurcuklara sırasıyla 1/201 oranında PBS ile dilue edilmiş 1 negatif kontrol, 2 cutoff kalibratör, 1 pozitif kontrol ve serum örneklerinden 100 er µl konularak oda ısısında (20-25 derecede) 1 saat bekletildi.

2- Konjugatın teste uygulanışı: Çukurcuklar boşaltılarak yıkama solusyonu ile yıkandıktan sonra her çukurcuğa 100 er µl konjugat konularak oda ısısında 30 dakika bekletildi.

3- Substratın teste uygulanışı: Çukurcuklar tekrar boşaltılıp yıkandıktan sonra immün komplekse bağlı olan enzimle reaksiyon verebilecek özellikteki substrat solusyonu, tüm çukurcuklara 100 er µl eklenerek oda ısısında 10 dakika bekletildi.

4- Reaksiyonun durdurulması: Süre sonunda bütün çukurcuklara 100 er µl 1 M'lık hidroklorik asid eklendi.

5-Sonuçların değerlendirilmesi: Mikropleytlar 30 dakika içerisinde dalga boyu 492 nm olan mikrospektrofotometrede okundu. En yüksek cutoff değerini aşan absorbans değerine sahip hasta serumları pozitif olarak değerlendirildi. Pozitif sonuç veren serumlar ile test bir kez daha tekrarlandı. Pozitif sonuç veren serumlarda ayrıca, yalancı pozitif olma olasılığını azaltabilmek amacıyla latex aglutinasyon sistemiyle VDRL (Biosystems, İspanya), RF (Behring, Almanya) ve heterofil antikor (Biotec, İngiltere) testleri yapılarak çapraz reaksiyonlar açısından test sonuçları değerlendirildi.

6- İstatistiksel analiz Fisher kesin ki kare testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 115 serumun 13'ünde ELISA ile pozitiflik saptandı. Test sonucu pozitif olan 1 serum aynı zamanda VDRL testi ile de pozitif sonuç verdiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Diğer 12 serum için ELISA testi tekrarlandı ve hepsinde yine pozitiflik saptandı. Bu nedenle sonuç, 12 olguda (%10.4) pozitif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların % 68.7'si kadın, % 31.3'ü erkekti. Cinsiyet ve test sonuçlarına göre hastaların dağılımı tablo II'de gösterilmiştir.

**TABLO II.** Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve test sonuçlarına göre dağılımı

CİNSİYET	ELISA(-)		ELISA(+)		TOPLAM	
	n	%(x)	n	%(x)	n	%(xx)
KADIN	69	87.3	10	12.7	79	68.7
ERKEK	34	94.4	2	5.6	36	31.3
TOPLAM	103	89.6	12	10.4	115	100.0

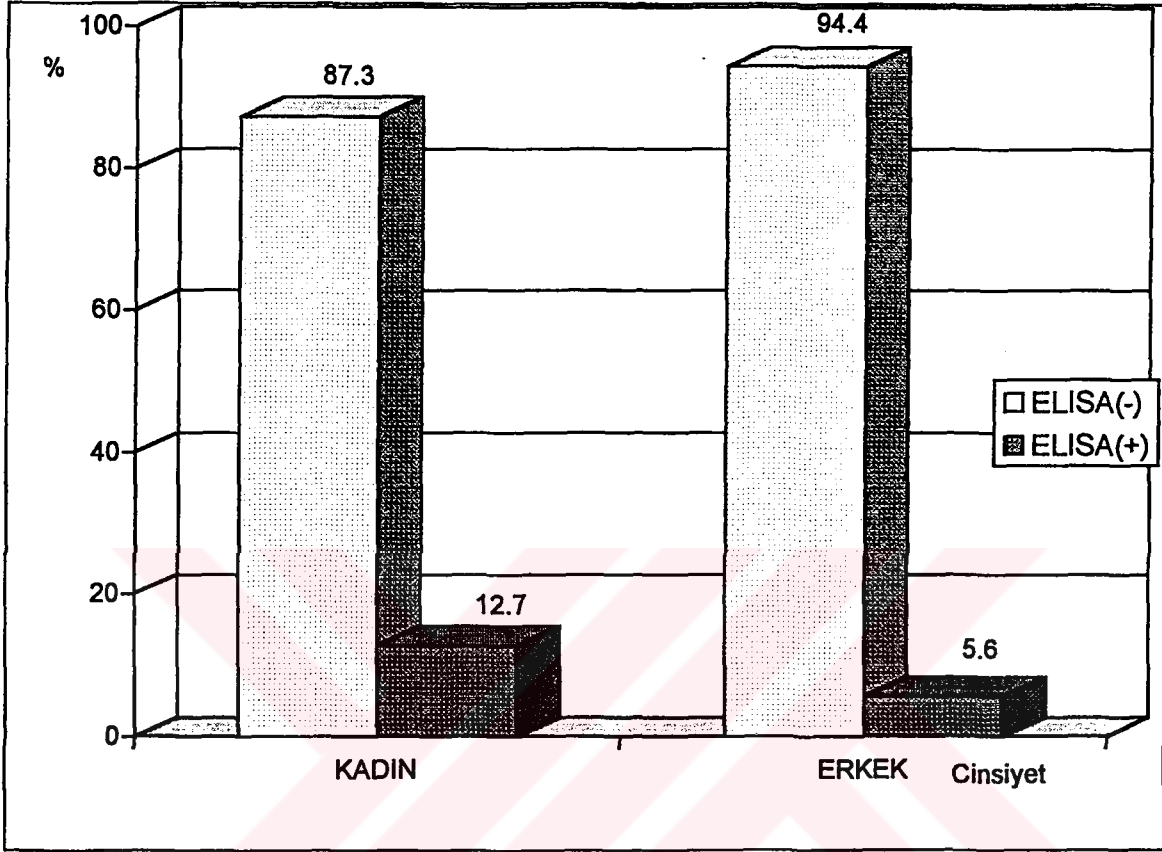
x: satır yüzdesi

xx: sütun yüzdesi

İstatistiksel olarak cinsiyet ile ELISA pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır

( $p > 0.05$ ).





**ŞEKİL 2.** Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve test sonuçlarına göre dağılımı

Hastaların yaş ortalamaları 36,3 (6-70) idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo III'de gösterilmiştir. Dermatolojik bulgusu olanların yaş ortalaması 25.1(8-42), kardiyak bulgusu olanların 45.7(6-69), nörolojik bulgusu olanların 39.2(15-68) ve iskelet-kas sisteminde bulgu veya yakınması olanların 35.1(15-68) idi.

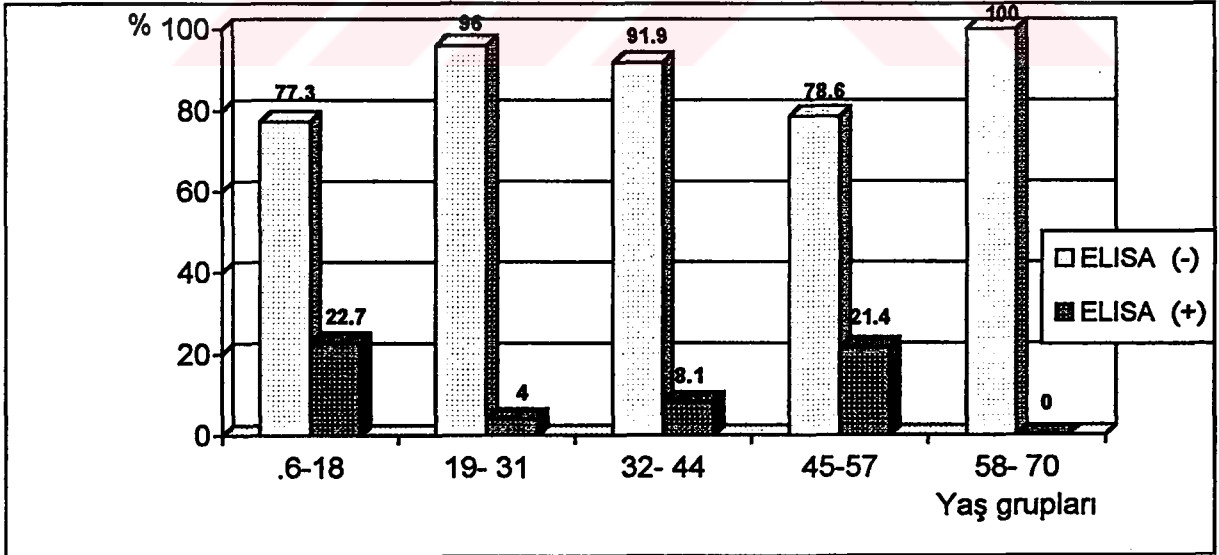
**TABLO III. Çalışmaya alınan hastaların yaşlarına ve test sonuçlarına göre dağılımı**

YAŞLAR	ELISA (-)		ELISA (+)		TOPLAM	
	n	%(x)	n	%(x)	n	%(xx)
6- 18	17	77.3	5	22.7	22	19.1
19- 31	24	96.0	1	4.0	25	21.7
32- 44	34	91.9	3	8.1	37	32.2
45-57	11	78.6	3	21.4	14	12.2
58- 70	17	100.0	0	0	17	14.8
<b>TOPLAM</b>	<b>103</b>	<b>89.6</b>	<b>12</b>	<b>10.4</b>	<b>115</b>	<b>100.0</b>

x: satır yüzdesi

xx: sütun yüzdesi

İstatiksel olarak hastaların yaşları ile ELISA pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

**ŞEKİL 3. Çalışmaya alınan hastaların yaşlarına ve test sonuçlarına göre dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğu (%81.7) Ankara'da yaşıyordu. Diğer illerden gelen hasta sayısının az olması nedeniyle test pozitifliği ile yaşadıkları il arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenemedi. Tüm hastaların yaşadıkları illere göre dağılımı tablo IV'de gösterilmiştir.

**TABLO IV.** Çalışmaya alınan hastaların yaşadıkları illere ve test sonuçlarına göre dağılımı

İl	ELISA(-)	ELISA(+)	TOPLAM
	n	n	n
Adana	2	0	2
Ankara	87	7	94
Aydın	0	1	1
Bolu	3	1	4
Bursa	0	1	1
Çankırı	2	0	2
Çorum	1	0	1
Elazığ	1	0	1
Gaziantep	1	0	1
Hatay	0	1	1
Kayseri	2	0	2
Ordu	0	1	1
Yozgat	1	0	1
Zonguldak	3	0	3
<b>TOPLAM</b>	<b>103</b>	<b>12</b>	<b>115</b>

TABLO V. Çalışmaya alınan hastaların bulgularına ve test sonuçlarına göre dağılımı

Bulgu	ELISA(-)	ELISA(+)	TOPLAM
	n	n	n
<b>Dermatolojik</b>			
Döküntü(EM dışı)*	1	1	2
Morfea	0	1	1
<b>Kardiak</b>			
Aritmi	14	1	15
Kardiyomyopati	4	0	4
Perikardit	11	0	1
Myokardit	0	2	2
<b>Nörolojik</b>			
Fasial paralizi	1	1	2
Periferik nöropati	12	0	12
Organik beyin sendromu	1	0	1
<b>İskelet -kas</b>			
Polimiyozit	2	0	2
Fibromiyozit	2	0	2
Artralji	30	3	33
Artrit	10	0	10
<b>Karışık</b>			
Ateş + artrit	9	0	9
Ateş+ artralji	3	1	4
Ateş+ perikardial effuzyon	1	0	1
Ateş+ döküntü	5	0	5
Artralji+ nöropati	2	0	2
Artrit + aritmi	2	0	2
Aritmi+ perikardial effuzyon	1	0	1
Perikardit+ perikardial effuzyon	0	1	1
Ateş+ artralji+ döküntü	0	1	1
Aritmi+ Kardiyomyopati + perikardial effuzyon	1	0	1
<b>TOPLAM</b>	<b>103</b>	<b>12</b>	<b>115</b>

\* Sekonder annuler lezyon benzeri veya ürtikerial tarzda (döküntü ile birlikte myalji ve halsizlik de vardı).

Tablo V’de “karışık” adı altında gruplandırılmış olan birden fazla bulguya sahip hastalardaki her bulgunun ilgili sisteme eklenmesi sonucu tablo VI oluşturulmuştur (n> hasta sayısı).

**TABLO VI.** Çalışmaya alınan hastalardaki bulguların ait olduğu sistemlerin test sonuçlarına göre dağılımı

<b>BULGU</b>	<b>ELISA (-)</b>	<b>ELISA (+)</b>	<b>TOPLAM</b>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
<b><u>Dermatolojik(n=11)</u></b>			
Döküntü(EM dışı)	8	2	10
Morfea	0	1	1
<b><u>Kardiak(n=32)</u></b>			
Aritmi	18	1	19
Kardiyomyopati	5	0	5
Perikardit	1	1	2
Myokardit	1	1	2
Perikardial effuzyon	3	1	4
<b><u>Nörolojik(n=16)</u></b>			
Fasial paralizi	1	1	2
Periferik nöropati	13	0	13
Org.Beyin Send.	1	0	1
<b><u>İskelet-kas(n=66)</u></b>			
Polimyozit	2	0	2
Fibromyozit	2	0	2
Artrit	23	1	24
Artralji	34	4	38
<b>TOPLAM</b>	<b>112</b>	<b>13</b>	<b>125</b>

Tablo VI' da belirtilen sistemlere göre hastaların dağılımı tablo VII'de gösterilmiştir (n> hasta sayısı).

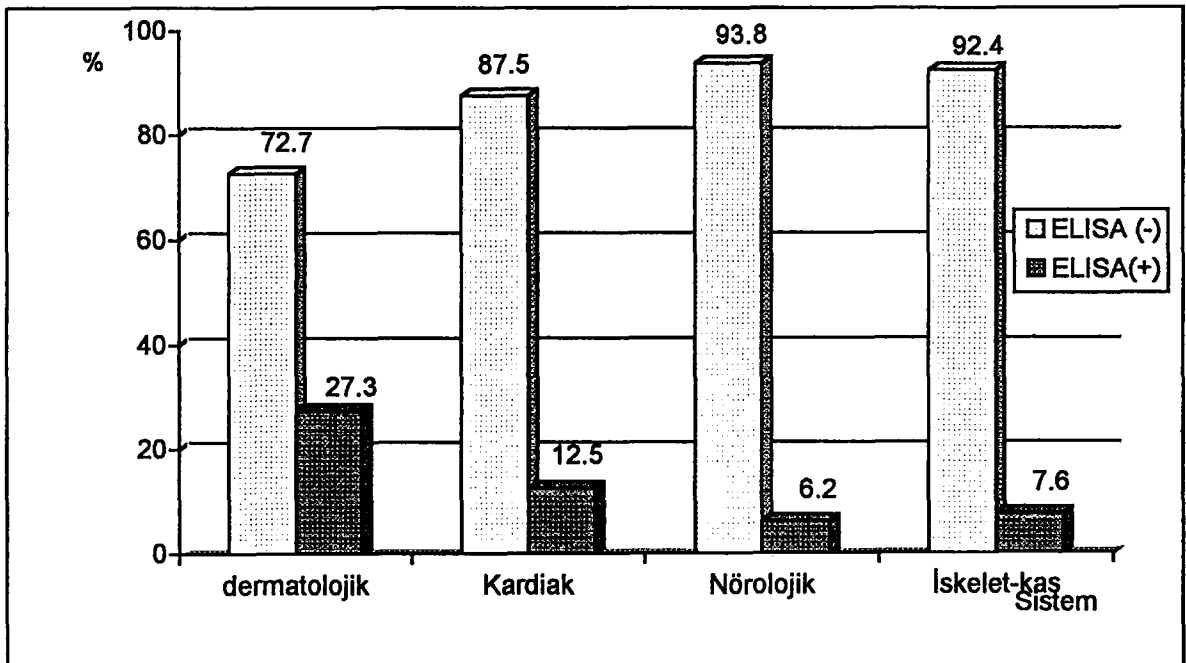
**TABLO VII.** Hastaların bulguları ile ilişkili sistemlerin test sonuçlarına göre dağılımı

SİSTEM	ELISA (-)		ELISA(+)		TOPLAM	
	n	%(x)	n	%(x)	n	%(xx)
dermatolojik	8	72.7	3	27.3	11	7.6
Kardiak	28	87.5	4	12.5	32	22.1
Nörolojik	15	93.8	1	6.2	16	11.0
İskelet-kas	61	92.4	5	7.6	66	45.5
<b>TOPLAM</b>	<b>130</b>	<b>89.7</b>	<b>15</b>	<b>10.3</b>	<b>145</b>	<b>100.0</b>

x: satır yüzdesi

xx: sütun yüzdesi

İstatistiksel olarak bulgularla ilişkili sistemler arasında ELISA pozitifliği açısından fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).



**ŞEKİL 4.** Hastaların bulguları ile ilişkili sistemlerin test sonuçlarına göre dağılımı

Serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı antikor saptanan hastalar hakkında kısa bilgiler ve 2 kez yapılan ELISA testlerindeki serum absorpsiyon değerleri Tablo VIII'de gösterilmiştir. İlk çalışmada pozitif sonuç veren hiçbir serum tekrarlanan çalışmada negatif veya cutoff'a yakın sonuç vermemiştir.

**TABLO VIII.** ELISA test sonucu pozitif olan hastalar ve serum absorpsiyon değerleri

	YAŞ	CİNS	İL	BULGU	İlk çalışma*	Tekrar*
1-	6	E	Ordu	myokardit	0.1012	0.1013
2-	12	K	Ankara	ateş+artralji	0.1111	0.1271
3-	15	K	Ankara	artralji	0.1220	0.1536
4-	17	K	Hatay	döküntü(EM dışı)	0.1555	0.1816
5-	18	K	Ankara	myokardit	0.1435	0.1254
6-	25	E	Çorum	artrit	0.967	0.836
7-	27	K	Bursa	ateş+dök.(EM dışı)+artralji	0.1691	0.1590
8-	34	K	Ankara	artralji	0.1068	0.1311
9-	35	K	Ankara	aritmi	0.1498	0.1402
10-	41	K	Ankara	morfea	0.1223	0.1132
11-	53	K	Bolu	fasial paralizi	0.1275	0.1215
12-	57	K	Aydın	perikardit+perikar. effuzyon	0.967	0.916

\* İlk çalışmanın en yüksek cutoff absorpsiyon değeri: 0.959.

\* Tekrarlanan çalışmanın en yüksek cutoff absorpsiyon değeri: 0.797.

Çalışmamızda, seçilmiş hastaların serumlarına ek olarak kan bankasından sağlanmış toplam 67 serumda daha aynı ELISA yöntemiyle *B. burgdorferi*'ye karşı antikor araştırıldı. Bu sağlıklı donörlerin hepsi erkekti ve Ankara'da yaşıyorlardı. Yaş ortalamaları 30.7 (18-46) idi. Kan bağışi sırasında yapılan rutin sorgulamada akut veya

kronik hastalıklarının olmadığı öğrenildi. Yapılan test sonucunda ise 67 serumdan yalnız 1 inde (%1.5) pozitiflik saptandı.

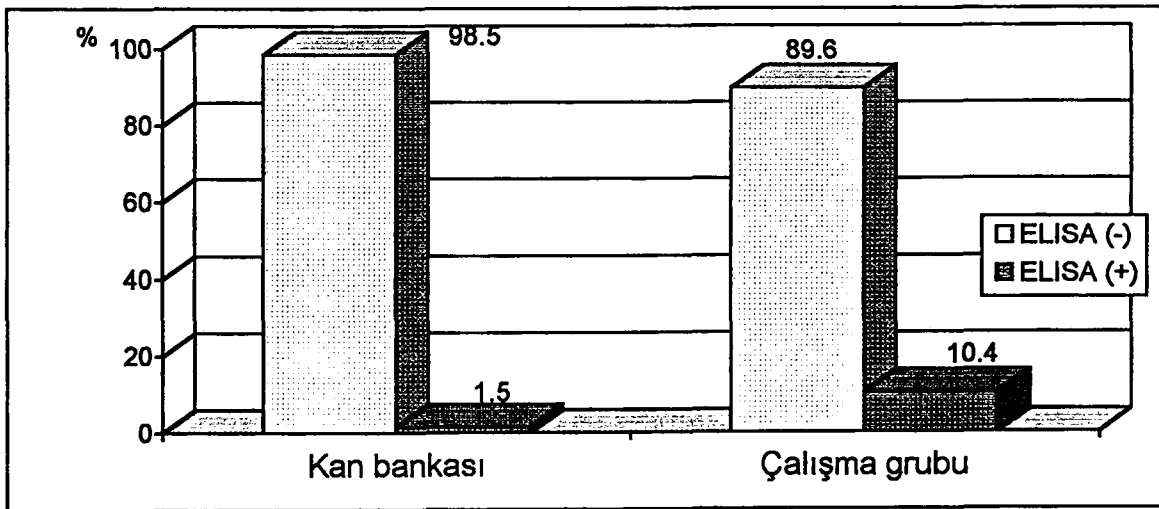
**TABLO IX.** Kan bankasından toplanan serum örnekleriyle çalışma grubundaki serum örneklerinin ELISA sonuçları açısından karşılaştırılması

	ELISA (-)		ELISA (+)		TOPLAM	
	n	%(x)	n	%(x)	n	%(xx)
Kan bankası	66	98.5	1	1.5	67	36.8
Çalışma grubu	103	89.6	12	10.4	115	63.2
<b>Toplam</b>	<b>169</b>	<b>92.9</b>	<b>13</b>	<b>7.1</b>	<b>182</b>	<b>100.0</b>

x: Satır yüzdesi

xx: sütun yüzdesi

İstatistiksel olarak kan bankası ile çalışma grubu serumları arasında ELISA pozitifliği açısından fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).



**ŞEKİL 5.** Kan bankasından toplanan serum örnekleriyle çalışma grubundaki serum örneklerinin ELISA sonuçları açısından karşılaştırılması



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Lyme hastalığı birden çok sistemi ilgilendiren ve buna bağılı olarak karşımıza çok değişik klinik tablolarla çıkabilen bir hastalıktır. Zaman zaman küçük salgınlara da neden olabilen LH, hayvanlardan yalnız memelileri tutan bir zoonoz olup insanlarda da görölmektedir. Sinekler de dahil olmak üzere pekçok vektör belirtilmesine karşın esas vektör kenelerdir. Tüm dünyada yaygın olarak görölen keneler arasında *Ixodes* cinsi kenelerin, hem dünyada yaygın olarak görölmeleri hem de LH'nın etkeni olan *B. burgdorferi*'yi taşıması nedeniyle ayrı bir önemi vardır. 1000 Metreden düşük rakımlı, orman ve kırsal bölgeleri tercih eden keneler, *Ixodes* cinsleri de dahil olmak üzere Türkiye'nin her bölgesinde mevcuttur(58).

Tedavi edilmediği zaman önemli morbidite oranına sahip olan LH'nın, ilk tanımlandığı 1975 yılından günümüze kadar dünyanın her kıtasındaki pek çok ülkeden bildirim yapılmıştır(27). 1982 den beri Amerika'da CDC'nin tanımladığı olgu sayısı 40 000 civarındadır. Avrupa'da ilk olgular Almanya, İskandinavya, Avusturya ve Fransa'dan bildirilmiş, daha sonra İngiltere, Macaristan, Çekoslavakya, Yugoslavya, İsviçre, İtalya, Hollanda, Belçika, Romanya, Rusya ve İspanya'da da hasta sayısı giderek artan miktarda rapor edilmiştir. Örneğin İsveç'te her yıl 2000 kişinin hastalığa yakalandığı tahmin edilmektedir(39). Aktan ve ark.ları tarafından ilk defa 1990 yılında LH olgusu bildirim yapıldıktan sonra Türkiye'de de LH'nın varlığını gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (4,59,63,91). Hastalığın asemptomatik

seyredebilme özelliği yanında pek çok hastalıkla da karışabilmesi tanı koymayı güçleştirmektedir. Aynı zamanda LH'nda pek çok organ aynı anda veya farklı zamanlarda tutulabilmekte ve dolayısıyla bulgu ve semptomlarda çok fazla çeşitlilik gözlenmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda farklı sistemlerle ilgili çeşitli semptomları olan hasta gruplarını inceledik ve her grupta değişen sıklıkta pozitiflik saptadık.

LH'da görülen bulgular birçok hastalıkta görülebilir. Kesin tanı diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi LH'nda da etkenin gösterilmesidir. Ancak *B. burgdorferi*'yi kültürde üretmek hem pahalı hem de zaman alıcıdır. Antijen aranması ve PCR tekniğinin günümüzde kullanımı da oldukça sınırlıdır. Bu nedenle LH'nın tanısında günümüzde en sık ve yaygın olarak kullanılan laboratuvar metodu serolojik testlerdir. CDC'nin önerdiği tanımlamaya göre LH tanısı koyabilmek için, LH'nu düşündürecek klinik bulguyu serolojik olarak doğrulamak gerekir. Fakat serolojik tanı ile ilgili sorunlar da vardır. Özellikle Avrupa'da serolojik olarak tanı koymak Amerika'ya göre daha güçtür. Çünkü Avrupa'da *B. burgdorferi*'nin her üç grubunun da varlığı nedeniyle antijenik çeşitlilik fazladır ve hastalık gelişmemiş sağlıklı bireylerde dahi *B. burgdorferi* antikorlarına rastlanabilmektedir (31,38). Gelişen antikor ortaya çıkarmak amacıyla Indirect Hemagglutination(IHA), IFA, ELISA, WB testleri kullanılabilir. IHA kolay uygulanabilir olmasına karşın özgüllüğünün az olması nedeniyle günümüzde LH tanısındaki yerini hemen hemen kaybetmiş görünmektedir.

IFA ve ELISA ile yapılan çalışmalarda ise her ikisinin de *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen antikorları ölçmek için iyi bir özgüllük ve duyarlılığa sahip oldukları gösterilmiştir. Yapılan pek çok çalışmada her iki testin duyarlılık ve özgüllükleri hastalığın evresine göre hafif değişkenlikler göstermekle birlikte %100'e yakın bulunmuştur (42,70). Lindermayer ve ark. ları ise çalışmalarında IFA ile ELISA arasında özgüllük açısından fark bulamazken ELISA'nın duyarlılığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(51). ELISA'nın IFA'a göre özellikle IgM antikorlarını tespit etmede daha duyarlı ve özgül olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(25).

LH tanısında karşımıza çıkan sorunlardan birisi de ELISA testlerinin kendi aralarında karşılaştırıldıklarında sonuçlar arasında büyük farklılıkların ortaya çıkmasıdır(37,72). Testlerin içerdikleri antijenlere henüz bir standardizasyon getirilememiş olması nedeniyle ortaya çıkan bu karışıklıkları ortadan kaldırmak ve testin özgüllüğünü arttırabilmek amacıyla tüm hücre antijeni yerine yalnız *B. burgdorferi* flagellum antijeni içeren kitler hazırlanmıştır(39). Ancak seroepidemiolojik çalışmalarda tüm hücre antijeni kullanılabilir. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda da tek başına flagellum antijeni kullanılmasının tüm hücre antijeni kullanılmasına herhangi bir üstünlük sağlamadığı gözlenmiştir.

WB ve ELISA'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda iki test arasındaki uyum %16.3 ve %100 arasında değişen oranlarda bulunmuştur(26,42,49). WB referans test olarak kabul edildiğinde ise ELISA'nın duyarlılığı %91.8 ve %93 arasında özgüllüğü ise %89

ile %93 arasında saptanmıştır(33,51). LH'nı tanımlamada WB, daha özgül bir test olmasına karşın çeşitli çalışmalar sonucunda en ideal tarama testi olarak ELISA kabul edilmektedir(25,26,51). Ayrıca WB'da çeşitli nedenlerle yalancı negatiflikler görülebilmektedir. Belli başlı negatiflik nedenleri, hastalığın erken dönemlerinde henüz LH'da görülen klasik bantların gelişmemiş olması, erken dönemde antibiyotik kullanımının bu bantların oluşumunu engellemesi, tanısız bantları oluşturacak immün cevabın bazı hastalarda gelişmemesi, testte antijen olarak farklı gruptaki suşların kullanılmasıdır(26). Yalancı negatifliklerine ve henüz tam standardize edilememiş olmasına karşın WB, ELISA'daki pozitif sonuçları doğrulamada önerilen bir testtir. Çalışmada amacımız hastalığın ülkedeki varlığını saptamaya yönelik olduğundan ELISA'yı kullanmayı tercih ettik. Olanaksızlıklar nedeniyle WB doğrulamasını yapamadık.

LH tanısında kullanılan ELISA testinde çeşitli nedenlerle yalancı pozitif sonuçlar olabilmektedir. Diğer spiroketal hastalıklar, otoimmün bozukluklar veya bazı enfeksiyon hastalıkları belli başlı yalancı pozitiflik nedenleri olarak sıralanabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda serumları *B. burgdorferi*'ye karşı en yüksek serolojik cevabı veren hastaların, gerçekte *Treponema pallidum* ile enfekte olduklarına dikkat çekilmiştir(72,82). Magnerelli ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise LH öyküsü vermeyen gingivitis veya periodontitis'li 18 hastanın %28'i ELISA IgM ile, %22 si ELISA IgG ile çapraz reaksiyon vermiştir(54). Aynı çalışmada ELISA kitinin, ağız içi enfeksiyonlardan sorumlu olan *Treponema phagedenis* biyotip Reiter ile test öncesi

absorbsiyon yapılmasının yalancı pozitiflikleri azaltabileceği belirtilmiştir. Treponemalarla çapraz reaksiyonun yol açacağı yalancı pozitifliği azaltmanın diğer bir yolu ise VDRL veya TPHA ile aynı serumları test etmektir(70,90). SLE veya RA gibi otoimmün hastalıklarda gelişmiş olan otoantikörler da ELISA'da yalancı pozitifliğe neden olabilir(47). Gerçek pozitifliği ayırdedebilmek için aynı serumlara RF veya anti-nükleer antikor(ANA) testleri uygulanabilir. RF ve ANA LH'da sıklıkla negatiftir(90). Çapraz reaksiyonlara neden olan diğer bir hastalık da Epstein Barr enfeksiyonunun da yalancı pozitifliğe neden olabileceği akılda tutulmalıdır(67).

Biz çalışmamızda RF, VDRL ve Paul-Bunnell testlerini, ELISA test sonucu pozitif çıkan tüm hastalara uyguladık. Ayrıca bu hastalar önceden başka bölümler tarafından yukarda adı geçen hastalıklar açısından tetkik edilmişlerdi. Bizim yaptığımız çalışma sonucunda da bir hastada VDRL testinin pozitif çıkması üzerine bu hasta değerlendirilmeye alınmadı.

LH'nın tanısındaki güçlüklerden biri, hastalığın akla gelmemesidir. Bunun başta gelen nedeni de hastaların kene ısırığı, EM gibi bilgileri hatırlamamasıdır. Örneğin Steere ve ark.'ları, LH'nın ilk tanımlandığı ve endemik olduğu Amerika'nın Connecticut eyaletinde dahi hastaların sadece %31'inden kene ısırığı veya EM öyküsünü alabilmişlerdir(86). Avrupa'da yapılan iki adet çalışmada da serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı IgG saptanan hastalar içinde, geçmişlerinde kesin veya olası klinik LH'nı tanımlayanlar, %3.1 ve %6 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (31,39).

Çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbiri öykülerinde kene ısırığı veya EM benzeri cilt lezyonu tarif etmemiştir.

LH'nın klasik ilk bulgusu EM cilt lezyonudur. EM, Amerika'da olguların hemen hemen yarısında bildirilmesine karşın Avrupa'da, olguların %12.5'u ile %60'ı gibi değişen oranlarında rapor edilmiştir(6,84). İspanya'da yapılan bir çalışmada EM lezyonu olanların %26'sında ELISA ile pozitifliğe rastlanmıştır(6). Bizim çalışmaya aldığımız grupta ise EM lezyonuna rastlanmamıştır. LH'nda klasik cilt bulgusu olan EM dışında farklı cilt bulgularına da rastlanabilmektedir. Steere ve ark.ları, 314 adet erken dönem Lyme hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların bir kısmında sekonder annuler cilt lezyonları veya ürtikerial döküntü saptamışlardır(86). Bizim çalışmamızda da benzer cilt bulguları olan 10 hasta ve etyolojisinde *B. burgdorferi*'den söz edilen morfea tanılı bir hasta incelenmiştir. Böylece toplamı 11 olan dermatolojik bulgulu hastanın %27.3 ünde ELISA ile pozitif sonuç bulunmuştur. Pozitiflik saptanan serumlardan birisinin morfea tanılı hastaya ait olması, morfea etyolojisinde *B. burgdorferi*'nin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

LH'da önemli sistem tutulumlarından birisi kardiyak tutulumdur. Avrupa'da yapılan çalışmalarda, kardiyak tutulum %3 ile %8 arasında bulunmuştur(84). Örneğin İspanya'daki bir çalışmada LH tanısı konan hastaların %6 sında kardiyak bulgular saptanmıştır(6). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise Pamir ve ark.'ları 21 primer dilate kardiyomyopati hasta ve 20 kontrol üzerinde Dot immunobinding testi ile *B.*

*burgdorferi*'ye karşı antikor aramışlar ve hastaların %19 unda, kontrol grubunun ise %5 inde pozitiflik bulmuşlardır(63). Bizim çalışmamızda ise toplam 32 kardiyak bulgusu olan hasta incelenmiş ve bunların %12.5 unda pozitiflik saptanmıştır.

Lyme hastalarının yaklaşık %15 inde, *B. burgdorferi*'nin bulaşından birkaç ay sonra nörolojik bulguların ortaya çıkabildiği belirtilmiştir (17,79). Avrupa'da yapılan çalışmalarda LH'nın nörolojik tutulumu %18.3 ile %62.1 arasında saptanmıştır(84). İspanya'daki bir çalışmada ise Lyme hastalarında nörolojik bulgular %68 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur(6). Bizim çalışmamızda ise toplam 16 nörolojik bulgusu olan hastanın %6.2 sinde pozitiflik saptanmıştır.

LH'nda karşılaşılan klinik tabloların bir kısmı da iskelet-kas sistemine aittir. Çeşitli çalışmaların sonucuna göre Avrupa'da Lyme hastalarının %0.7 ile %24 ünde artrit saptanmıştır(84). İspanya'daki bir çalışmada benzer şekilde 79 iskelet-kas sistemi bulgusu olan hastaların %16.4 ünde ELISA ile pozitiflik bulunmuştur(6). Bizim çalışmamız sonucunda toplam 66 iskelet-kas bulgu ve yakınması olan hastanın %7.6 sında pozitif sonuç bulunmuştur.

LH'nın klinik bulguları karşılaştırıldığında EM ve eklem bulgularının Amerika'da, nörolojik bulguların Avrupa'da daha sık görüldüğü belirtilmektedir(2,17,86). Bizim çalışmamızda ise bulgu ve yakınmalar ile

seropozitivite arasında istatistiksel bir bağlantı bulunmamıştır. Bağlantı kurulamamasının bir nedeni olarak pozitif serumların sayısının az oluşu gösterilebilir.

Tüm dünyada yapılan çalışmalar sonucunda LH birçok ülkeden değişik oranlarda bildirilmiştir. Avrupa'daki seroprevalans çalışmalarında %2 ile %30 arasında değişen oranlarda LH'na rastlanmıştır(36). Pedro Anda ve ark.ları İspanya'da bizim çalışmamıza benzer şekilde, başka bir hastalık tanısı konamamış 499 hastayı LH açısından ELISA ile test etmiş ve bu hastaların %7'sinde *B. burgdorferi*'ye karşı seropozitivite saptamışlardır(6). Utaş ve ark.ları, 1992 yılında, olası LH belirtileri ve/veya *B. burgdorferi* ile etyolojik ilişkisi olduğu ileri sürülen hastalıkları bulunan 50 hastada ELISA yöntemi ile *B. burgdorferi*'ye karşı gelişmiş IgG ve IgM antikorlarını araştırmışlar ve 5 hastada (%10) antikor saptamışlardır (91). Bizim çalışmamızda da Utaş ve ark.larının yaptıkları bu çalışma sonucuna benzer şekilde seropozitiflik oranı %10.4 olarak bulunmuştur.

Kırsal kesimde yaşamının ve hayvanlar ile yakın temasın LH için en büyük risk faktörleri olduğu çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Risk şehirlerde ve kenelerin bulunmadığı yüksek rakımlarda azalmaktadır. Amerika, Florida'da bir göz kliniğinde yapılan çalışmada LH'nın endemik olmayan bir bölgedeki prevalansı araştırılmış ve %3 bulunmuştur(82). Güney Amerika'da yapılan bir riskli grup taramasında ise IFA ile %10.8 seropozitivite bulunmuştur(23). Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde seroprevalans çalışmaları yapıldığında, İsveç'te kırsal



kesimde yaşayanlarda seropozitivite oranı %9, Hollanda'da %26.1 olarak bulunmuştur(31,39). Almanya'da pozitif serolojiye orman işçilerinde %27, kene ile teması olmuş çocuklarda %46, İngiltere'de ise Londra'da %1, daha kırsal kesim olan Southampton'da %7 oranında rastlanmıştır(31). Londra'da yapılan bir başka çalışma sonucunda seropozitivite park işçilerinde hayvanat bahçesinde çalışan işçilere göre çok daha fazla bulunmuştur(68). Türkiye'de risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada ise Mutlu ve ark.ları Antalya yöresinde hayvancılıkla uğraşan 3 ayrı köyde *B. burgdorferi*'ye karşı antikor oranını %35.9 olarak saptamışlardır(59). Bu çalışma sağlıklı kişilerde yapılmış olmasına karşın bulunan pozitiflik oranı bizim hasta grubumuzun pozitiflik oranından daha fazladır. Bizim çalışmaya aldığımız hastaların büyük çoğunluğunun şehir merkezlerinde ve İç anadolu bölgesinde yaşıyor olmaları göz önüne alınacak olursa LH'nda çevresel faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır.

Daha önceden yapılan çalışmalarda seropozitivitenin kadınlar ve erkekler arasındaki dağılımı açısından çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Amerika'da kadınlar (%53), erkeklere (%47) göre daha fazla enfekte oluyor görülseler dahi bunun aksini belirten pek çok çalışma vardır(6,27). Cinsiyetler arasında görülen bu farklılık belli işlerde erkeklerin daha çok çalışması gibi faktörlerle ilgili olabilir. Bizim yaptığımız çalışmada ise seropozitivite ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.

Amerikan ulusal verilerine göre LH en sık ortalama 37 yaş civarında görülmektedir. Connecticut eyaletinde yapılan çalışma sonuçlarına göre ise hastalık en

sık çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır(100 binde 39). 20-24 Yaşlar arasında 100 binde 11'e düşen oran, sonra yaşla birlikte tekrar artarak 100 binde 20 lerin üzerine çıkmaktadır(27). İspanya'da Pedro Anda ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada hastalığa, 1 ile 79 yaşlar arasında her yaş grubunda rastlanmış, ancak olguların çoğunun (%26) 0-9 yaş arasındaki çocuklar olduğu rapor edilmiştir(6). Utaş ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise antikor pozitifliği ile yaş veya cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır(91). Bizim çalışmamızda ise yaş gruplarına göre pozitiflik oranı incelendiğinde, seropozitivite 6-18 yaş grubunda 19-70 yaş grubuna göre daha fazla saptanmışsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.051$ ).

Çalışmamızda, hasta grubu dışında 67 adet kan bankasından alınan serum örneği de test edilmiştir. Serumlarını çalıştığımız sağlıklı donörlerin hepsi Ankara'da yaşamaktaydı. Kan alınmadan önce yapılan rutin sorgulamada akut veya kronik bir hastalıklarının olmadığı öğrenildi. Ancak geçmişlerine yönelik LH açısından sorgulama yapılamadığından tam bir kontrol grubu olarak kabul edilmediler. Avrupa'da kan bankalarından toplanan serumlarda yapılan çalışmalarda ELISA ile pozitiflik oranı %2 ile %3.9 bulunmuştur(31,39). Hollanda'da yapılan çalışmada şehirde yaşayan 50 sağlıklı kişinin serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı antikor oranı %6 bulunmuştur(31). Bizim kan bankasından aldığımız serum örneklerinin ise yalnız birinde (%1.5) pozitiflik saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız hasta grubundaki seropozitivite oranı, kan bankası grubundaki seropozitivite oranından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur( $p < 0.05$ ). Çalışmaya aldığımız hastalar, sahip oldukları

bulgularının görülebileceği diğer hastalıklar açısından, bize gelmeden önce ayrıntılı olarak incelenmiş hastalardı. Ayrıca biz de bu hastaları ELISA testinde yanlış pozitifliğe yol açabilen hastalıklar açısından tekrar tetkik ettik. Bütün bunlar göz önüne alındığında, hasta grubumuzda LH açısından saptadığımız seropozitifliğin anlamlı olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; seroepidemiolojik çalışmalar için önerilen ELISA yöntemini kullanarak yaptığımız bu çalışmada daha önceden başka klinikler tarafından incelenmelerine karşın tanı konamamış hastalardan oluşturulan çalışma grubu cilt, kardiyak, nörolojik ve iskelet-kas sistem bulgularına göre dört ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde, bu hasta gruplarında seropozitivite oranları, cilt bulguları olanlarda %27.3, kardiyak bulguları olanlarda %12.5, nörolojik bulguları olanlarda %6.2 ve iskelet-kas sistemine ait bulguları olanlarda %7.6 bulunmuştur. Toplam olarak, 115 hastayı kapsayan çalışma grubumuzun %10.4'ünde bulduğumuz seropozitiflik, LH'nın Türkiye'de çok görülmemekle birlikte var olduğunu göstermektedir. LH yayılmasında önemli rolleri olan kenelerin kırsal ve ormanlık alanlarımız başta olmak üzere tüm bölgelerimizde var olduğu da göz önüne alınırsa ülke çapında daha geniş çalışmalarla LH durumunun araştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tanı konulamamış hastalarda LH'nın da düşünülmesi yararlı olacaktır.

## ÖZET

*Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu Lyme hastalığı(LH), bulaşmasında kenelerin rol oynadığı ve başta dermatolojik, kardiyak, nörolojik ve iskelet-kas sistemleri olmak üzere bir çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Dünyadaki pek çok ülke ile birlikte komşumuz olan Doğu Avrupa ülkelerinde de hastalık tanımlanmıştır. *B. burgdorferi*'yi taşıyan keneler ve uygun koşullar ülkemizde de bulunduğundan LH'nın ülkemizdeki durumuna ışık tutabilmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Eylül 1993-Eylül 1994 tarihleri arasında nedeni bulunamamış ve LH ile uyumlu bulgu ve/veya belirtileri olan 79 kadın 36 erkek toplam 115 hastanın serum örneklerinde ELISA yöntemi ile *B. burgdorferi* antikorları araştırıldı. Pozitif serumlarda RF, VDRL, heterofil antikor çalışıldı. Hastaların yaş ortalaması 36.3 (6-57) idi ve büyük çoğunluğu Ankara'da yaşıyordu. Yaş veya cinsiyet ile seropozitivite arasında ilişki saptanmadı. Hastalar dermatolojik, kardiyak, iskelet-kas ve nörolojik sistem bulgu ve/veya belirtilerine göre dört ayrı grupta incelendiğinde seropozitivite oranları sırasıyla %27.3, %12.5, %7.6 ve %6.2 bulundu. Hastalardaki bu bulgu ve/veya belirtilerin ait olduğu sistemler arasında seropozitivite açısından fark bulunmadı. Toplam 115 hastanın 12 (%10.4) sinde seropozitiflik saptandı. Kan bankasından alınan toplam 67 adet serum aynı yöntem ile çalışıldı ve yalnız bir serumda(%1.5) pozitiflik saptandı. Bu durum LH'nın ülke çapında daha geniş çalışmalarla araştırılmasının ve tanı konulamayan hastalarda LH'nın da düşünülmesinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

**KAYNAKLAR**

- 1) Abele D.C, Anders K.H: The many faces and phases of borreliosis II. Am Acad Dermatol 23(3): 401-409, 1990.
- 2) Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R: Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann NY Acad Sci 539: 16-23, 1988.
- 3) Adam T, Gassman G.S, Rasiah C, Göbel U.B: Phenotypic and genotypic analysis of *B. burgdorferi* isolates from various sources. Infect İmmun 59: 2579-2585, 1991.
- 4) Aktan S, Aykut C, Keleş E: Lyme hastalığı: Akut santral sinir sistemi tutulumu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 10(6): 536-539, 1990.
- 5) Aktaş F, Taş N: Lyme hastalığı ve eklem bulguları. Romatizma 8(4): 257-262, 1993.
- 6) Anda P, Rodriguez I, Loma A, Fernandez M.V, Lozano A: A serological survey and review of clinical Lyme borreliosis in Spain. Clin Infect Dis 16: 310-319, 1993.
- 7) Barbour A.G: Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 57: 521-530, 1984.

- 8) Barbour A.G: Plasmid analysis of *B. burgdorferi*, the Lyme disease agent. *J Clin Microbiol* 26: 475-481, 1988.
- 9) Belman A.L, Iyer M, Coyle P.K, Dattwyler R: Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology* 43(Dec): 2609-2614, 1993.
- 10) Benach J.L, Bosler E.M, Hanrahan J.P: Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308: 740-742, 1983.
- 11) Berger BW: Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 11(suppl 6):1475-1481, 1989.
- 12) Berger B.W, Johnson R.C, Kodner C: Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 30:359-364, 1992.
- 13) Berger B.W: Dermatologic aspects: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 69-72.
- 14) Berggren S.M, Lebech A.M, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G: Serological follow-up after treatment of borrelia arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis* 26: 339-347, 1994.
- 15) Bosler E.M: Tick vectors and hosts: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 18-26.

- 16) Bruyn G.A.W, Koning J, Reijsoo F.J, Houtman P.M, Korstanje J.A.A: Lyme pericarditis leading to tamponade. BJR 33: 862-866, 1994.
- 17) Buchstein S.R, Gardner P: Lyme Disease. Inf Dis Clin North Am 5(1) March:103-116, 1991.
- 18) Burgdorfer W, Hayes S.F, Corwin D: Pathophysiology of the Lyme disease spirochete, *B. burgdorferi*, in ixodid ticks. Rev Infect Dis 2(suppl 6):1442-1449, 1989.
- 19) Burgdorfer W: Discovery of *Borrelia burgdorferi*: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 3-7.
- 20) Callister S.M, Schell R.F, Lim L.C.L, Jobe D.A, Case K.L, Bryant G.L, Molling P.E: Detection of borreliacidal antibodies by flow cytometry. Arch Intern Med 154(July 25): 1625-1632, 1994.
- 21) Canica M.M, Nato F, du Merle L, Mazie J.C, Barnaton G, Postic D: Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia burgdorferi* sp. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Scand J Infect Dis 25: 441-448, 1993.
- 22) Carreiro M.M, Laux D.C, Nelson D.R: Characterization of the heat shock response and identification of heat shock protein antigens of *B. burgdorferi*. Infect Immun 58: 2186-2190, 1990.
- 23) Ciceroni L, Bartoloni A, Guglielmetti P, Paradisi F, Barahona G.H, Roselli M, Ciarrocchi S, Cacciapuoti B: Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi*,

*Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* in human settlements of the Cordillera Province, Bolivia. J Trop Med Hyg 97: 13-17, 1994.

- 24) Collins C, Peltz G: Immunoreactive epitopes on an expressed recombinant flagellar protein of *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 59: 514-518, 1991.
- 25) Craft J.E, Grodzicki R.L, Steere A.C: The antibody response in Lyme disease: Evaluation of diagnostic tests. J Infect Dis 149: 789-795, 1984.
- 26) Cutler S.J, Wright D.J.M: Predictive value of serology in diagnosing Lyme borreliosis. J Clin Pathol 47: 344-349, 1994.
- 27) Dennis D.T: Epidemiology: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 27-37.
- 28) Dressler F, Ackerman R, Steere A.C: Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. J Infect Dis 169: 313-318, 1994.
- 29) Duray P.H, Steere A.C: Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. Ann NY Acad Sci 539:65-69, 1988.
- 30) Düzgün A, Alabay M, Çerçi H, Emre Z, Çakmak A: A serological study for babesiosis in cattle in Turkey using ELISA test. IAEA-TECDOC-657: 175-177, 1991.



- 31)Fahrer H, Linden S.M, Sauvain M, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A: The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in population at risk. *J Infect Dis* 163: 305-310, 1991.
- 32)Fikrig E, Bockenstedt L.K, Barthold S.W, Chen M, Tao H, Ali-Salaam P, Telford S.R, Flavel R.A: Sera from patients with chronic Lyme disease protect mice from Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 169: 568-574, 1994.
- 33)Fister R.D, Weymouth L.A, McLaughlin J.C: Comparative evaluation of three products for the detection of *Borrelia burgdorferi* antibody in human serum. *J Clin Microbiol* 27: 2834-2837, 1989.
- 34)Fung B.P, McHugh G.L, Leong J.M, Steere A.C: Humoral immun response to outer surface protein C of *B. burgdorferi* in Lyme disease: Role of the Immunoglobulin M response in the serodiagnosis of early infection. *Infect Immun* 62(8): 3213-3221, 1994.
- 35)Galbe J.L, Guy E, Zapatero J.M, Peerschke E.I.B, Benach J.L: Vascular clearance of *Borrelia burgdorferi* in rats. *Microbial pathogenesis* 14: 187-201, 1993.
- 36)Garcia-Monco J.C: European Lyme disease: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 219-225.
- 37)Golightly M.G: Antibody assays: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 115-120.

- 38)Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M: Two year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick borne encephalitis in a high risk population in Sweden. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11: 894-900, 1992.
- 39)Gustafson R, Forsgren M, Gardulf A, Granström M, Svenungsson B: Antibody prevalence and clinical manifestations of Lyme borreliosis and tick borne encephalitis in Swedish orienteers. Scand J Infect Dis 25: 605-611, 1993.
- 40)Habicht G.S, Katona L.I, Benach J.L: Cytokines and the pathogenesis of neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* induces glioma cells to secrete interleukin-6. J Infect Dis 164:568-574, 1991.
- 41)Horowitz H.W, Sanghera K, Goldberg N, Pechman D, Kamer R, Duray P, Weinstein A: Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis. Clin Infect Dis 18: 166-171, 1994.
- 42)Huycke M.M, D'Alessio D.D, Marx J.J: Prevalence of antibody to *Borrelia burgdorferi* by Indirect Fluorescent Antibody Assay, ELISA and Western Immunoblot in healthy adults in Wisconsin and Arizona. J Infect Dis 165: 1133-1137, 1992.
- 43)İnci A: Ankara'nın Çubuk ilçesinde sığırlarda Babesiosis'in seroinsidansı üzerine araştırmalar. A.Ü. Vet Fak Derg 39(1-2): 153-167, 1992.
- 44)Kaell A.T, Bennet R.S, Hamburger M.I: Rheumatologic manifestations: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 73-85.

- 45)Kirsch M, Ruben F.L, Steere A.C, Duray P.H, Norden C.W, Winkelstein A:  
Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. JAMA  
259: 2737-2739, 1988.
- 46)Klempner M.S, Noring N, Rogers R: Invasion of human skin fibroblasts by the  
Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. J Infect Dis 167: 1074-1081, 1993.
- 47)Kujala G.A, Steere A.C, Davis J.S: IgM rheumatoid factor in Lyme disease:  
Correlation with disease activity, total serum IgM and IgM antibody to *B.*  
*burgdorferi*. J Rheumatol 14: 772-776, 1987.
- 48)Lane R.S, Piesman J, Burgdorfer W: LYME BORRELIOSIS: Relation of its  
causative agent to its vectors and hosts in North America and Europa. Annu Rev  
Entamol 36: 587-609, 1991.
- 49>Lastavica C.C, Wilson M.L, Berardi V.P, Spielman A, Deblinger R.D: Rapid  
emergence of a focal epidemic of Lyme disease in coastal Massachusetts. N Engl  
J Med 320: 133-137, 1989.
- 50)Liebisch A, Olbrich S, Brand A, Libbisch G, Mourettou K.M: Natural infection  
of *Ixodes hexagonus* with *Borrelia burgdorferi*. Tierarztliche Umschu 44(12):  
809-810, 1989.
- 51)Lindenmayer J, Weber M, Bryant J, Marquez E, Onderdonk A: Comparison of  
Immunofluorescent-Antibody assay, Enzyme-linked Immunosorbent assay and  
Western Immunoblot for the diagnosis of Lyme disease in dogs. J Clin Microbiol  
28(1):92-96, 1990.

- 52)Luger S.W: Lyme disease transmitted by a biting fly. N Engl J Med 322:1752, 1990.
- 53)Magnerelli L.A, Anderson J.F, Schreier A.B, Ficke C.M: Clinical and serologic studies of canine borreliosis. J Am Vet Med assoc 191: 1089-1092, 1987.
- 54)Magnerelli L.A, Miller J.N, Anderson J.F, Riviere G.R: Cross reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. J Clin Microbiol 28(6): 1276-1279, 1990.
- 55)Marcus L.C, Patterson M.M, Gilfillan R.E, Urband P.H: Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in New England horses: Serologic survey. Am J Vet Res 46: 2570-2571, 1985.
- 56)Marcus L.C, Steere A.C, Duray P.H, Anderson A.E, Mahoney E.B: Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and Babesiosis. Ann Intern Med 103: 374-376, 1985.
- 57)Masters E.J: Erythema migrans; Rash as key to early diagnosis of Lyme disease. Postgrad Med 94(1): 133-142, 1993.
- 58)Merdivenci A: Türkiye keneleri üzerine araştırmalar. (İ.Ü Tıp Fak yayımları, İstanbul) 1969. S:298-331.
- 59)Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun A.E: Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bült 29: 1-6, 1995.

- 60)Nadelman R.B, Pavia C.S, Magnarelli R.A: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. Am J Med 88:21-23, 1990.
- 61)Nadelman R.B, Nowakowski J, Forseter G, Bittker S, Cooper D, Goldberg N, McKenna D, Wormser G.P: Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: Report of a prospective study. Am J Med 94: 583-588, 1993.
- 62)Nelson J.A, Bankowski B.J, Newton B.J, Benson C.A, Kaplan R, Landau W, Trenholme G.M, Peeples M.E: Detection of antibodies in late Lyme disease. J Infect Dis 161: 1034-1035, 1990.
- 63)Pamir G, Balık İ, Çağlar N, Erol Ç, Sonel A: A possible etiologic agent; *Borrelia burgdorferi* in dilated cardiomyopathy. Türk J Med Res 10(3): 175-177, 1992.
- 64)Paul H, Ackermann R, Gerth H.J: Infection and manifestation rate of European Lyme borreliosis in humans. Zentralbl Bakteriologie 18(suppl): 44-49, 1989.
- 65)Pfister H.W, Wilske B, Weber K: Lyme borreliosis: Basic science and clinical aspects. Lancet 343(Apr 23): 1013-1016, 1994.
- 66)Piesman J, Mather T.N, Sinsky R.J, Spielman A : Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. J Clin Microbiol 25: 537-538, 1987.
- 67)Rahn D.W, Malawista S.E: Lyme disease: Recommendations for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 114(6): 472-481, 1991.

- 68)Rees D.H.E, Axford J.S: Evidence for Lyme disease in urban park workers: A potential new health hazard for city inhabitants. *British J Rheumatol* 33: 123-128, 1994.
- 69)Reik L: Neurologic aspects of North American Lyme disease: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 101-112.
- 70)Russel H, Sampson J.S, Schmid G.P, Wilkinson H.W, Plikaytis B: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Indirect Immunofluorescence Assay for Lyme disease. *J Infect Dis* 149: 465-470, 1984.
- 71)Schlesinger PA, Duray P.H, Burke B.A, Steere A.C, Stillman M.T: Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete. *Ann Intern Med* 103: 67, 1985.
- 72)Schmitz J.L, Powell C.S, Folds J.D: Comparison of seven commercial kits for detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12(6): 419-424, 1993.
- 73)Schwan T.G, Burgdorfer W, Garon C.F: Changes in infectivity and plasmid profile of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* as a result of in vitro cultivation. *Infect Immun* 56: 1831-1840, 1988.
- 74)Schwartz B.S, Goldstein M.D, Childs J.E: Longitudinal study of *Borrelia burgdorferi* infection in New Jersey outdoor workers, 1988-1991. *Am J Epidemiol* 139(5): 504-512, 1994.
- 75)Shadick N.A, Phillips C.B, Logigian E.L, Steere A.C, Kaplan R.F, Berardi V.P, Duray P.H, Larson M.G, Wright E.A, Ginsburg K.S, Katz J.N, Liang M.H: The

- long term clinical outcomes of Lyme disease. *Ann Intern Med* 121: 560-567, 1994.
- 76)Shanafelt M.C: T cell and antibody reactivity with the *Borrelia burgdorferi* 60 kD heat shock protein in Lyme arthritis. *J Immunol* 146:3985-3989, 1991.
- 77)Shih C.M, Spielman A: Topical prophylaxis for Lyme disease after tick bite in a rodent model. *J Infect Dis* 168: 1042-1045, 1993.
- 78)Sicuranza G, Baker D.A: Lyme disease in pregnancy: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 184-186.
- 79)Sigal L.H, Curran A.S: Lyme disease: A multifocal worldwide epidemic. *Annu Rev Publ Health*. 12: 85-109, 1991.
- 80)Sigal L.H: Current recommendations for the treatment of Lyme disease. *Drugs* 43(5): 683-689, 1992.
- 81)Sigal L.H: Cross reactivity between *Borrelia burgdorferi* flagellin and a human axonal 64000 molecular weight protein. *J Infect Dis* 167: 1372-1378, 1993.
- 82)Smith J.L, Parsons T.M, Paris-Hamelin A.J, Porschen R.K: The prevalence of Lyme disease in a nonendemic area. *J Clin Neuro-ophthalmol* 9(3): 148-155, 1989.
- 83)Snydman D.R, Schenkein D.P, Berardi V.P, Lastavica C.C, Pariser K.M: *Borrelia burgdorferi* in joint fluid in chronic Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 104: 798-801, 1986.

- 84) Stanek G, Pletschette M, Flamm H: European Lyme borreliosis. *Ann NY Acad Sci* 539: 274-282, 1988.
- 85) Steere A.C, Malawista S.E, Snyderman D.R, Shope R.E, Andiman W.A, Ross M.R, Steele F.M: Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 20:7-17, 1977.
- 86) Steere A.C, Bartenhagen N.H, Craft J.E, Hutchinson G.J, Newman J.H, Rahn D.W, Sigal L.H: The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 99: 76-82, 1983.
- 87) Steere A.C, Malawista S.E, Hardin J.A: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis- enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 86: 685-698, 1987.
- 88) Steere A.C, Schoen R.T, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 107: 725, 1987.
- 89) Steere A.C: Lyme disease. *N Engl J Med* 321: 586-596, 1989.
- 90) Steere A.C: *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis): Principles and practice of infectious diseases. Dördüncü baskı. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed) Churchill Livingstone, New York 1995, S: 2143-2154.
- 91) Utaş S, Kardaş Y, Doğanay M: *Borrelia burgdorferi* ile ilişkili olabilecek semptomları olan hasta grubunun Lyme serolojisi yönünden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 28: 106-112, 1994.



- 92)Volkman D.J: Cellular immun assays: Lyme Disease. birinci baskı. Coyle P.K (ed) Mosby Year Book, Missouri 1993, S: 121-126.
- 93)Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R: Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 21(6): 367-372, 1993.
- 94)Wilske B, Preac-Mursic V, Jauris S: Immunological and molecular polymorphisms of OspC, an immunodominant major outer surface protein of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 61: 2182-2191, 1993.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ