

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

44188

**ELAZIĞ YÖRESİNDE LYME (*Borrelia burgdorferi*)'İN  
YAYGINLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Dr. Ahmet ERENŞOY**

F.Ü. TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
**Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

**ELAZIĞ - 1995**

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

## İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ (ÖNSÖZ) .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	2
a- Morfoloji .....	2
b- Keneler ve Vektörlerle İlgili Çalışmalar .....	3
c- Epidemiyoloji .....	8
d- Antijenik Yapı .....	10
e- Immunoloji .....	13
f- Patogenez .....	17
g- Klinik .....	20
h- Tanı .....	32
ı- Tedavi .....	43
3- MATERYAL VE METOT .....	48
4- BULGULAR .....	54
5- TARTIŞMA .....	61
6- ÖZET .....	69
7- SUMMARY .....	70
8- KAYNAKLAR .....	71
9- ÖZGEÇMİŞ .....	79
10- TEŞEKKÜR .....	80

FORM

## GİRİŞ VE AMAÇ (ÖNSÖZ)

Lyme, *Borrelia burgdorferi* olarak bilinen, sarmal ve spiral bakterilerin insanda oluşturduğu multisistem bir hastalıktır (3, 9, 11, 19, 55).

*Borrelia burgdorferi*; *Borrelia* cinsi içinde yer alan 10-30/0,15-0,25 µm boyutlarında bir bakteridir. Bilinen vektör ve rezervuarları Ixodidae (sert keneler) cinsi keneler ile Amblioma cinsi artropodlardır (22, 36, 50).

Klinik olarak bir çok hastalık ile karıştırılabileceğinden, ayrıca ülkemizde çok iyi tanınan bir hastalık olmadığından veya sıklıkla düşünülmediğinden olgu sayıları ile konu hakkında yapılan araştırmalar sınırlı sayıdadır.

Enfeksiyonun kesin tanısı, deri lezyonlarından, dokulardan etken izolasyonu veya serolojik yöntemlerledir (3, 9, 13, 16, 18, 19, 54).

Ülkemizde vektör kenelerin çok geniş bir dağılım göstermesi doğal olarak Lyme hastalığının önemini daha da arttırmaktadır (2, 22, 59).

Dünyada (özellikle A.B.D ve Avrupa'da) son yıllarda üzerinde en çok çalışma yapılan konular arasında yer almaktadır.

Ülkemizde sınırlı sayıda olan çalışmaların tümü sero-epidemiyolojik veya olgu sunumları şeklindedir.

Bu çalışma Elazığ ve yöresinde Lyme hastalığının dağılımının araştırılması amacıyla gerçekleştirilen ilk çalışma olup, çalışmanın ileride yapılacak daha geniş çaplı araştırmalarla desteklenmesi gereğine inanıyoruz.

## GENEL BİLGİLER

İnsanlarda Lyme; Erythema Chronicum Migrans (ECM) denilen tipik deri lezyonları ile karakterize, epidemik, inflamatuvar, multisistem bir hastalıktır (9, 54).

İlk olarak (1909 Afzelius) Ixodidae keneler tarafından ısırılmış ECM 'li bir kadında, meningopolyneurit, meningoencephalitis'le karakterize "Banwarth Sendromu" olarak bilinen kronik lenfatik menenjit tarif edilmiştir (1).

Lenhoff 1948'de, Dieterle boyası kullanarak ECM lezyonlarındaki histolojik kesitlerde spiroketleri gördüğünü bildirmiştir (1).

Hellstrom (1951) ECM'yi penicillinle tedavi etmiş, 1970-71'de ise Scrimenti Lyme'ı tanımlamıştır (1).

Hastalık ilk kez 1962'de Capecode'da ve 1965'de Connecticut (A.B.D)'da Lyme bölgesinde görüldüğünde "lyme" adıyla anılmıştır (2, 9, 54, 55).

Amerika'da 1975 yılında etken Borrelia burgdorferi Lyme etkeni olarak tanımlanmış ve ilk Lyme artritli olgular Connecticut'ta tanımlanmıştır (9).

Juvenil romatoid artrit'in 1977 yılındaki epidemisi sırasında da Lyme tarif edilmiştir (1).

W.Burgdorferi (1981) Shelter adası ve Long-Island'da Ixodidae dammini kenelerinden spiroketi izole ederek B.burgdorferi ve evrimini tanımlamıştır (9).

Daha sonraları (1983-84) Steere ve Beneach; kan, deri lezyonları, eklem sıvısı ve spinal sıvıdan (CSF) B.burgdorferi'yi izole etmişlerdir (2, 3, 45, 52).

Karanlık saha Warthin-Starry modifiye Dieterle boyası ile veya immuno histo kimyasal yöntemlerle dokularda etken gösterilebilir (29).

### A) MORFOLOJİSİ

Spiroketler (Spirochaetales): Spirachaeetae ve leptospirocea familyalarında yer alan, 2-25, 1-3 µm boyutlarında, G+C oranı % 25-65

arasında değişen, çoğu sularda, çamurda ve yumuşakçalarda saprofit olarak yaşayan, bir kısmı ise insan ve hayvanlarda hastalık yapan sarmal şekilli hareketli bakterilerden oluşur.

**Spirochaetaceae familyası;** Spirochaeta, Criptispiro, Treponema, Leptospira ve Borrelia cinsi bakterileri kapsar.

Borrelialar hematofaj artropadlar tarafından omurgalı canlılardan diğer omurgalılarına taşınabilirler (29).

**Borrelia;** İnsan ve hayvanlar için patojen ortalama 8-30/0,2-0,5 µm boyutlarında, adi boyalarla boyanabilen hareketli mikroorganizmalardır. Bilinen en önemli vektörleri kene ve bitlerdir. Sınıflandırmada esas alınan vektör adaptasyonunun kesin olmayabileceği deneysel olarak keneden-keneye hatta keneden bitlere yapılan borrelia aktarmalarının olumlu sonuç vermesi ile anlaşılmıştır. Borrelia cinsi içerisinde bu güne kadar en iyi incelenen ve bilineni B.recurrentistir (3, 6, 54, 55).

B.burgdorferi; son yıllarda yapılan elektron mikroskopik incelemelerde 10-30 / 0,18-0,25 µm boyutlarında, sona doğru gittikçe incelen 4-8 iplikçiğe sahiptir. G+C oranı 28-30,5/31-59'dur. Sondaki filamentlerin giriş noktaları hücrenin uzun eksenine paralel bir sıra içindedir. Hücrenin çapraz bölümlerinde diş membran ve stoplazmik membran arasında serpiştirilmiş 6-8 (7-11) filament görülür (1, 36).

Gram (-) hareketli faz kontrast veya karanlık alan incelenmesi ile görülebilen bir spirokettir. Spesifik BSK (Barbour-Stoenner-Kelly) besiyerinde üretilebilirler. Ancak muayene maddelerinden etken izolasyonu güç ve zaman alıcıdır (1, 9, 22, 29, 54, 55).

## **B) KENELER VE VEKTÖRLERLE İLGİLİ ÇALIşMALAR**

Keneler Arachnidae sınıfının Acarina takımında yer alan en büyük akarlardandır. Keneler, Argasidae, Ixodidae, Nuttallidae familyasına ayrılır. Erişkinleri 2-8 mm olup kendi ağırlıklarının 3-30 misli kan emebilirler.

Dünyanın her tarafında yaygın olarak bulunurlar, yaklaşık 800 türü vardır üreme dönemleri ve evrimleri Mayıs, Haziran, Temmuz aylarındadır (7, 9, 59).

Keneler; yumurta, larva, nimf ve erişkin dönemlerinden oluşan bir yaşam siklusuna sahiptirler. Yumurta dönemi hariç diğer tüm dönemlerinde kanla beslenirler. Çok uzun süre açlığa tahammülü olan sert keneler, uygun konak bulduklarında, beslenmek için oburca kan emerler. Kan emme sırasında da kene felci ile birlikte birçok hastalığıda insan ve hayvanlara bulaştırırlar (3, 36).

Ixodidae (sert kene) cinsi kenelerle, Amblyomalar, vektör görevi gören akarların başlıcalarıdır.

I. ricinus (Avrupa'da Lyme'in esas vektörü) fasülye veya biberlik kenesi diye anılır. I. ricinus'un her dönemi insan için parazitik ise de esas vektörler nimflerdir (3, 36, 54, 59).

İnsanların kene vektörlüğü ile oluşan hastalıkları, çoğunlukla mesleki, bazende tesadüflere bağlıdır.

Kenenin larva ve nimflerinin temel konağı vahşi kemirgenler, erişkinlerinin ise geyiklerdir (15, 47).

Oyun çağı çocuklarının, kene ısırığına erişkinlerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.

La Crosse kuzeyindeki Wisconsin'de geyik kenelerinde yapılan çalışmalarda endemik bir bölge tespit edilmiş, ayrıca peromyscus leucopus (Beyaz ayaklı fare)'ların I. dammini aracılığı ile ağır bir şekilde infekte oldukları bildirilmiştir (53).

Amblyomalarında vektör görevi gördüğü bildirilmiştir. Spiroketler karasinek, sivrisinek gibi artropodlarda da görülmüştür (53).

I. dammini kenelerini incelemek amacıyla, 1982'den önce, Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında beslenen keneler sonraki 10-12 haftada izlenmiş Lyme'in klinik belirtilerinin spiroketlerden ileri gelebileceği öne sürülmüştür. Lyme'li hastalardan alınan serum örneklerinde organizmanın bu ajanlara karşı antikor oluşturduğu indirek IFA (immun floresance Assay) ile gösterilmiştir.

Eylül-Ekim 1981'de New York'ta toplanan 126 I.dammini'nın 77'sinin (65'i erkek 12'si dişi) spiroket taşıdığı gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, 8 Yeni Zellanda beyaz tavşanları üzerinde 300 I.dammini kenesi beslenmiş, 14 gün sonra yapılan incelemede spiroket görülmemiş, 10-12 hafta beslenen kenelerin, her tavşanın vücudunun yanında ve arka derilerinde 15'in üzerinde küçük (2-3 mm çapında) maküller ve papüller oluşturduğu görülmüştür. Biyopsi numuneleri hematoxylen eozinle boyanıp indirek IFA ile test edilen örneklerde spiroketlere karşı antikor titreleri  $\geq 1:1280$  olarak bulunmuş, kenelerin 30-60 gün beslendiği tüm tavşan serumlarında aynı sonuçlar saptanmıştır (9).

Lyme hastalığının etkeni B.b'nin Ixodes ricinus complex keneleri ile de taşındığı gösterilmiştir. I dammini ile infekte edilen farelerin recombinant türlerinin (H-2, b, d, kt) halotipleri'nde doğuştan antikor cevabı oluşturduğu gösterilmiş, bu tepkimenin, infeksiyonun ilk iki ayında, major histocompatibilite complex (MHC)'nin bakteri antijenleri ile kısıtlanması şeklinde olduğu western blott analizleri ile açıklanmıştır (21).

İncelenen fare türlerinden B 10 türü hayvanlarda 80 KD'luk proteinlere kuvvetli cevap olduğu bu hayvanların tanıda 39 KD'luk antikorların ortaya çıktığı ayrıca 41 KD'luk flagellin proteinine karşı hayvanların hepsinde 26. günde western blot'la gösterilebilen antikor cevabı olduğu bildirilmiştir.

Tüm bu çalışmalarda kullanılan 18KD, 39KD, 43KD'luk proteinlerin kros reaktif olduğu ve en az 2 protein türü arasında kros reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir (21).

Borrelia burgdorferi türlerinde antibiyotiklere karşı direnç gelişebildiği farelerle yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (35).

Borrelia burgdorferi, Osp A antijeni taşıyan ELİSA kitleri kullanılarak I.scapularis kenelerinde yapılan çalışmada 30 spiroket (8p.gr)'i taşıdığı infekte I.scapularislerin çiftleşme süresi ve beslenmelerine bağlı olarak larvalarda 16.000, nimflerde 55.000 ve aç bırakılmış erişkin kenelerde 10.000 civarında

spiroket olabileceği değişik dönemlerde alınan infekte kenelerin kemiricilere *B.burgdorferi*'yi aktarabileceği gösterilmiştir. ile incelenmiştir.

Sonuç olarak, spiroket yoğunluğu ne olursa olsun, *I.scapularis* nimfinin farelere *B.burgdorferi*'yi başarı ile taşıdığı gösterilmiştir (10).

*Borrelia burgdorferi*'nin yoğun bir hayvanlar arası siklusu olduğu *mexicana* orman sıçanlarında araştırılmış, Kuzey Colorado'da *Neotoma mexicana* ve *I.spinipalpis* kêneleri üzerinde inceleme yapılmıştır. Rodentlerden elde edilen kulak kültürleri ve kene kültürleri 63 spiroket ürünü vermiştir. (38'i *Neotoma mexicana*, 2 *peromyscus difficilis* ve 23 *I.spinipalpis*). Bu 63 tür keneden elde edilen *Borrelialar* PCR'la *B.burgdorferi sensu lato* olarak ayrıştırılmıştır. A.B.D'nin endemik bölgelerinde lyme'in esas vektörü olan *I.scapularis*in laboratuvar farelerine karşıda infeksiyöz olduğu gösterilmiştir (Kuzey Colorado da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda) *I.spinipalpis* ile infekte edilen insanlara *B.burgdorferi*'nin minimal düzeyde bulaştığı bildirilmiştir. Bu kenelerin yarı kurak yörelerde bulunan orman sıçanlarının yuvası ile sınırlı olduklarına işaret edilmiştir (38).

Metod olarak polymerase chain reaction (PCR)'in kullanıldığı bir başka çalışmada; kullanılan 280 farenin 2'sinde *B.burgdorferi sequaensis*in pozitif olduğu görülmüş *Peromyscus leucopus*ların Kuzey Amerika'da depo konakçı (rezervuar) rolü üstlendiği gösterilmiştir (53).

Hokkaido (Japonya)'da göçmen kuşlar ve ormanlık saha rodentlerinde, lyme *borrelia*'larının bir vektörü olarak *Ixodes persulcatus* araştırılmış; hayvanlar arası siklusu belirlemek için ayrıştırılmış *borrelia* r.RNA geni Restriction fragment length Polimorfizm (RFLP) analizi vasıtası ile sınıflandırılmıştır. Kuşlardan beslenen *I.persulcatus* larvalarının *B garinii* taşıdığı, rodentlerde bulunan *I.persulcatus* larvasının incelenmesinde ise *B.garinii* taşımadıkları gösterilmiştir (43).

Çalışma sonucunda, hayvanlararası siklusun *borrelia*'ya özgü olduğu (Kuş keneleri ve rodent kenelerinde) kaydedilmiştir (43).



Yapılan bir çalışmada *B.burgdorferi* ile infekte edilen keneler için standart bir sistem tanımlanmış, rodentler kene beslenmesi vasıtası ile infekte edilmiş, ayrıca kene homogenatlarının kültüründen üretilen spiroketler rodentlere inokule edilmiştir. Sonuçta, kene homogenatları ile inoküle edilen rodentlerde *B.burgdorferi* daha infeksiyöz bulunmuştur. *B.burgdorferi* laboratuvar farelerinde hamsterlerden daha infeksiyözdür. *Borrelia burgdorferi* infeksiyonunun yayılımında *I.dammini* türü kenelerin rolünün *I.pacificus*'a göre 3-6 kez daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).



Resim 1: *Borrelia burgdorferi* vektörü *Ixodes dammini*'nin görünümü.

Principle and Practice of Infectious Disease (Third Edition) 1990'dan alınmıştır (36)

### C) EPİDEMİYOLOJİ

Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da son yıllarda olguların artmasına paralel olarak üzerinde ençok çalışma yapılan konulardan biri Lyme olmuştur. Bugün ABD'de en az 33 yerleşim biriminde, Avrupa'da İskandinavya ülkelerinde, Avusturya'da son yıllarda Çin, Japonya, Rusya'da, Batı Baltık Cumhuriyetleri ile Balkanlarda olgular bildirilmiştir. Bugün Lyme'in tüm Dünya'da yaygın olduğu kabul edilmektedir. Ülkemiz de görüldüğüne dair bilgiler mevcuttur (2, 3, 12, 18, 30, 36, 55, 61).

Amerika'da Commerciable Disease Centre'da 1980-1988 yılları arasında bildirilen 13.795 olgu ile Dünya'da ençok olgu bildiren ülkedir. ABD'nin 3 bölgesi; Kuzeydoğuda Maryland'dan Massachusetts'e kadar Orta batıda Wisconsin ve Minnesota, Batıda California ve Oregon epidemiyolojik bölgelerdir. Ayrıca 43 yerleşim biriminde de sporadik Lyme vakaları belirlenmiştir (55).

NewYork'ta 1972-1979 yılları arasında Fire Islands'da yaşayan 200 kişiden % 7,5 'unun 5 yıllık bir sürede Lyme hastalığına yakalandığı bildirilmiştir.

1980'de koruma altına alınan geyiklerin bulunduğu bölgelerde I.dammini kene dağılımı ile, enfeksiyon arasında ilişki olduğu bildirilmiş, daha sonraki yıllarda Lyme'in ilk epidemiyolojik patlaması 1980'in ikinci yarısında görülmüş 162 Amerika yerlisinin % 16'sının bu hastalığa yakalandığı bildirilmiştir.

Yukarıda bahsedilen bu iki grubun birincisi % 8 ikincisi % 6 subklinik Lyme seyri göstermiştir.

XX. yüzyılda ABD'nin kuzey doğusunda ormanlık sahadaki ada çiftçilerinde enfeksiyon görülmüş, geyiklerin üreme dönemlerindeki göçlerinin hastalığın dağılımı ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda geyiklerin ve bu geyiklerin taşıdığı kenelerle ilişkisi olmayan banliyöde yaşayan halkta da Lyme hastalığı görülmüştür (1, 9).

Lyme hastalığı her ne kadar ABD'de kuzeydoğu ve orta batıda İ.dammini tarafından taşınan bir hastalık ise de , ABD'nin batısında İ.pacificus potansiyel taşıyıcı olarak bulunmuştur (1, 9).

West Coast ve Avrupa'da lyme hastalığı epidemiyolojisi farklılıklar gösterir. Olgular sporadik olup İ.pacificus kenelerinin % 1-3'ü ancak infekte bulunmuştur.

Avrupa'da lyme olgularının, nimfal dönemdeki kenelerin tavşanlar ve kertenkeleler üzerinde beslenmesi esnasında meydana geldiğine inanılmaktadır (55).

Amerika'daki önemli endemik bölgelerden NewYork, Shelter adasında 1981 yılı Ekim sonu Eylül başında 126 erişkin İ.dammini kenesinin 77'si (% 61)'i cinsiyetlerine ayrıştırılmış ve bu kenelerin midgut-hindgutları spiroket yönünden incelenmiş ve Treponema türüne benzer özellikle B.burgdorferi spiroketleri izole edilmiştir. Infekte kenelerin midgutlarından hazırlanan suspansiyonun 0,1 ml'si, 8,5 ml'lik değiştirilmiş Kelly vasatına ekildikten sonra düzenli olarak 5 gün sonra subkültürleri yapılmıştır (9).

Hasta 208 çocuk üzerinde yapılan çalışmada, 169'unda L.B saptanmıştır. Lyme neuroborreliosisin yıllık görülme sıklığı aşağı Saksonya'da 100.000'de % 5.8 olarak bildirilmiştir (13).

Yapılan Epidemiyolojik çalışmalar ixodidae kenelerinin aktif dönemleri olan Mayıs-Kasım arasında, beslenmeleri esnasında B.burgdorferi bulaştırdıkları gösterilmiştir (3).

Amerika'daki demografik çalışmalarda lyme borreliosis sıklığı % 0,10-0.15 civarında bulunduğu bildirilmiş Absrink ve arkadaşları Stockholm çevresinde lyme borreliosisinin sıklığını ve dermatolojik belirtilerini araştırmışlar ve E.M'yi yılda 100.000'de 16, Borerliial lymphocytomayı yılda 100.000 'de 1.7, ACA'yı yılda 100.000'de 49 olarak bildirmişlerdir (13).

Montgomery ve Prince Georges yerleşim birimlerinde yapılan çalışmalarda, insan lyme hastalığı 100.000'de 13, yüksek risk bölgelerinde ise

prevelans 100.000'de 43 bulunmuştur. Ayrıca bu bölgedeki çalışmalarda köpeklerin % 16'sında B.burgdorferi ile infekte olduğu bildirilmiştir (15).

B.burgdorferi'nin yaygınlığının Avrupa'daki artışının evcil hayvanlar veya Norveç sıçanlarının infestasyonu sonucu olduğu gösterilmiştir (53).

Başka bir çalışmada, 77 hastanın (32'si erkek, 45'i kadın ) 2-78 yaşları arasında olduğu 1987'de 6, 1988'de 8, 1989'da 18, 1990'da 22, 1991'de 13, 1992'de 10 hasta bildirilmiş, bunların E.M lezyonları taşıdığı ve 61 hastanın Hollanda'da (%79), 8'inin Almanya'da, 3'ünün Avusturya'da, Lüksemburg, Fransa, Macaristan, İsveç, Finlandiya'da ise 1'er olgu bildirildiği açıklanmıştır (31).

#### D) ANTİJENİK YAPI

Yapılan incelemeler, B.burgdorferi suşlarının aynı antijenik yapıda olduğunu, hücre duvarında bulunan protein yapıları antijenlerin.; 31.000 d'luk A, 41.000 d'luk flagella, 34.000 d'luk B, 22.000 d'luk C ve 60.000 d'luk çapraz reaksiyonlardan sorumlu gro-EL den oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca 74 KD'luk Heat-Shock proteinleri belirlenmiş, bu yapının, E.coli'nin 70 KD'luk DNA Heat-Shock'u ile homolog olduğu gösterilmiştir (16).

Borrelia burgdorferi antijenleri üzerine yapılan çalışmalarda en az 30 farklı protein ihtiva ettiği gösterilmiştir (55).

Yapılan serolojik incelemelerde de spiroket polypeptitlerine karşı konakta gittikçe artan düzeyde bir antikor cevabı oluştuğu bildirilmiştir (3, 9).

Borrelia burgdorferi'nin protein analizlerinde 100 polypeptitten daha fazlası ayırtedilebilmiştir. Bunlardan 40 KD ve 60 KD major proteinleri çapraz reaksiyonlardan sorumludurlar (3).

Outer Surface Protein denilen değişken küçük molekül ağırlıklı major yüzey proteinleride (Osp A, Osp B, Osp C, Osp D) tanımlanmıştır (3, 9, 36, 55).

Ayrıca lipomitojenik ve pirojenik lipopolysakkarid antijenleri olduğu bildirilmiştir. Bu polysakkarid antijenleri, antibiyotik tedavisi sırasında açığa çıkan Jarish-Herxheimer reaksiyonundan sorumlu tutulmuştur (3, 36, 55).

Osp A ve Osp B'nin lineer plazmidlerle taşınan *Borrelia*'ların ortak antijenleri olduğu gösterilmiştir (10, 19).

*Borrelia burgdorferi* de bu antijenler 50 k.b, *B. garinii*'de 55 k.b, grup VS 461'de ise 56 k.b. olarak görülmektedirler (37).

Osp D ise 38 kb ayrıştırılan lineer plazmidlerle haritalandırılmıştır.

*Borrelia burgdorferi* Osp C proteinini kodlayan genin spirokete ait sirküler bir plazmid üzerinde yer alan 26 k.d. büyüklüğünde bir DNA segmenti olduğu gösterilmiştir (37).

*Borrelia burgdorferi*'nin (TNF- $\alpha$  , TNF - $\beta$  , İnterlökin-6, interferon  $\alpha$  , interlökin 1, 3, interlökin 1- $\alpha$  gibi) pirojenik sitokinlerin salgılanmasına sebep olduğu gösterilmiştir.

Amerika ve Avrupa'daki *Borrelia burgdorferi* suşlarının Osp-A proteinlerinde, farklılıkların olduğu da bildirilmiştir.

*Borrelia burgdorferi* plazmidlerindeki son 10-20 baz çifti tersinirdir. Bu durum tam olarak açıklanamamıştır. Jel elektroforezi çalışmalarında *B. burgdorferi* geninin diğer türlerde de aynı olduğu gösterilmiştir. DNA yapısı 900-1000 kb civarındadır (4, 52).

Osp A, Osp B, flagellin ve diğer proteinler (21 KD, 39 KD, 66 KD, Upg3)'in ayrımı bantların, acrilamide jel'in Coomassie mavisi veya panceau-S ile boyanarak ayırtdılır (19, 21).

*Borrelia burgdorferi*'nin saptanan 3 genomik grubunda (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) yüzey proteinleri olarak bilinen Osp A, Osp B ve Osp C'nin moleküler yapıları farklı bulunmuştur. Osp D'nin son yıllarda 30 k.d'luk kitleye sahip olduğu gösterildi (17).

Osp A ve Osp B antijenlerinin , insanlarda aşılama çalışmalarında kullanılabileceği bildirilmiştir (19).

Borrelia burgdorferi'nin grup I türü G 39/40 İ dammini kenelerinden, grup II türü FRG İ.ricinus'dan, grup III ise IP<sub>3</sub> İ.persulcatus'dan izole edilmiştir.

Osp C'nin molekül ağırlığı; Grup I'de 21 k.d, Grup II'de 22 k.d, Grup III'de ise iki band halinde gözlenir.

Osp A'nın molekül ağırlığı, Grup I'de 31 k.d, Grup II'de ve Grup III'de 32 kd'dur.

Osp B'nin molekül ağırlığı, Grup I'de 34 kd, Grup II'de 33 kd, Grup III'de 35 kd'dur.

Grup I ve III 93 kd polipeptit yapısı gösterirken Grup II 100 kd polypeptit bandı oluşturur (17, 19).

Kuzey Amerika'daki ribotype grup I (B.burgdorferi), Avrupa'da elde edilen ribotype grup I ve II (B.garinii) ve III (B.afzelii)'dir (3,4). Ayrıca Japonya'da deneysel olarak sınıflanan, fakat bilinmeyen türler için grup IV, V ve VI'nın varlığı gösterilmiştir. Ayrıca Japonya'da grup II, (IIa, IIb, IIc), grup III (IIIa, IIIb, IIIc), grup IV (IVa, IVb, IVc) diye subgruplara ayrılmıştır (43).

Hokkaido (Japonya) da, Borrelia türlerinin genetik değişkenliğini değerlendirmek için, aç bırakılmış erişkin İ.persulcatus kenelerinin 67 tanesinden, Southern blot Analizi tekniği ile karakterleri görüntülenmiş ve bunların 11 tanesi grup tanımlaması için ayrılmıştır (HT17, HT57, HT64, HT10, HT25, HT61, HT22, HT7, HT37, HT19, HT55), (43).

#### RFLP ribotip gruplarına göre Borrelia sınıflaması

Grup I	Borrelia burgdorferi (B31 türü)
Grup II	Borrelia garinii (20047; HT17, HT57, HT64)
Grup III	Borrelia afzelii (VS 461; HT10, HT25, HT61)
Grup IV	Bilinmeyen (HT22, HT7, HT37)
Grup V	Bilinmeyen (HT19)
Grup VI	Bilinmeyen (HT55).

**RFLP:** Restriction fragment length polymorfizm (Belirli parçaları geniş polymorfizm gösteren RNA genleri). Bu genlerin 23 S ve 5 S genleri olduğu ve hibridizasyonun her ikisinde de yapılacağı gösterilmiştir (43).

Konu ile ilgili bir diğer çalışma, Frank Dressler ve arkadaşları tarafından 1994 yılında L.borreliosisli 97 Alman üzerinde B.burgdorferi'nin genomik gruplarına karşı antikor cevabını araştırmak amacıyla yapılmış, bu genomik grupların B.burgdorferi sensu scrito, B.garinii, B.afzelii olduğu bildirilmiştir (17).

## **E) IMMUNOLOJİ**

Borrelia burgdorferi infeksiyonlarında ilk önce IgM cevabı başlar ve bunu IgG cevabı izler. Ancak ilk oluşan bu IgM B.burgdorferi infeksiyonlarında koruyucu olmayabilir. Bu cevaplar 41 kDa spesifik flagellar proteine karşı oluşur. Oluşan bu immunolojik reaksiyonlar B.burgdorferi için spesifiktir (Osp A ve Osp B hariç).

Borrelia burgdorferi'nin flagellar proteini yüksek derecede immunojenik olduğundan dolayı infeksiyonlarda ilk araştırılan immun cevabı oluşturur. Flagelladaki merkez bölge kuvvetli bir IgM cevabı oluşturur.

Bannwarth sendromlu (lenfositik meningoradikülit) hastalarda da aynı flagelladaki bölgeyi tanıyan cross reaktif IgM cevabı görülür. B.burgdorferi infeksiyonlarında intratekal antikor sentezi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BOS'ta IgM, IgA ve IgG seviyelerinin artışına paralel olarak hücrelerde de artışlar olduğu görülmüştür. Bazı Lyme olgularında 41 KD IgM cevabı dışında artrit esnasında yeni bir IgM cevabı (34 KD polipeptide karşı) olduğu bildirilmiştir (17, 34, 36).

İnfeksiyonda oluşan IgM ve IgG antikorları hastalığın ilk 6 haftasında gelişebildiği gibi aylar hatta tedaviden sonraki yıllarda bile aynı seviyede kalabilir.

Yapılan incelemeler, bu işlemlerde B.burgdorferiye özgü H5332 ve H3TS antikorlarının tepkime verdiğini 3 haftalık bir araştırmada gösterilmiştir. İnsan

serumu kullanılarak B.burgdorferi'nin agglutinasyonu tanımlanmıştır (40). Son zamanlardaki insan umbilical ve endotelial hücrelerinde B.burgdorferi'nin hücre içi lokalizasyonunda gösterilmiştir (33).

Lökosit sayımı (WBC), sedimantasyon hızı, Antinükleer antikor testleri (ANA), eklem sıvısında hücre sayımı, cryoglobulinlerin mevcudiyeti, aspartat transaminaz, gama amino transferaz, bilirübin ve kreatinin seviyeleri, idrar analizleri ile EKG Lyme'de uygulanan ancak spesifik olmayan testlerdendir (58).

Yalancı seropozitif sonuçlar endocarditli hastalarda da görülür (24). Buna rağmen lineer skleroderma ve morpheada yalancı pozitif sonuçlara rastlanmamıştır (61).

Varicella zoster infeksiyonlarında hem IgG, hem IgM'ye ait yalancı pozitif sonuçlar olabileceği bildirilmiştir (13).

Coplette flaccid paraplegia da, BOS'ta lenfositoz ve artmış total protein yoğunluğu NB ile uyumluluk göstermektedir (51).

IgM'e ait yalancı pozitif test sonuçları sağlıklı kişilerde de gözlenebilir. B.burgdorferi'nin 41 KD flagellar antijenine karşı, bazı hastalık gruplarında flagellar zenginleştiren yada Osp A yapımını artıran durumlarda yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (55). Değişik antibiotiklerle tedaviden sonra bile hastalarda B.burgdorferi kültürü yapılabilmektedir (33).

Erytema migrans (ECM)'li hastalarda IgG seviyesi nadiren yüksektir. ECM'li hastalarda görülmesi muhtemel immunosupresyon olayı nedeniyle ilk iki haftada oluşan serum örneklerinde seronegatif sonuçlar alınabilir veya infeksiyon başlangıcında bilinçsizce alınmış olan bir antibiotikle immun cevap baskılanmış olabilir (16, 34).

Nöroborreliosisli hastaların BOS'larında bulunan IgG antikorları kandaki seviyeden daha kuvvetlidirler.

Acrodermatitis chronica atropicans (ACA)'lı tüm hastalarda B.burgdorferi'ye karşı çok yüksek titrelerde IgG antikorları saptanır.



Borrelia burgdorferi'ye karşı oluşan humoral immun cevap enfeksiyonun ilk birkaç haftasında ve antibiotik tedavisindeki geç Lyme olgularında düşük miktarlarda oluşabilir.

Hücrel immun cevap oluşumu çoğalmış T hücrelerinin gösterilmesiyle ispatlanabilir.

Borrelia burgdorferi, Lyme hastalarının sinovyal sıvısında bulunan interlekin-1'in en etkili immunolojik uyarıcısıdır (29, 36).

Complect Flaccid Paraplegia'nın akut döneminde bol IgM ve IgG antikorları açığa çıkar (51).

Invitro yapılan çalışmalarda sadece Osp A'ya karşı oluşan antikorların B.burgdorferi'yi öldürdüğü gösterilmiştir. Osp B, Osp C ve Osp D proteinlerinin hayvanlarda koruyucu antikor cevabı oluşturduğundan yola çıkılarak bunların borreliacidal olabileceği ileri sürülmüştür.

Fikrig ve arkadaşları Lyme borreliosisinden fareleri pasif olarak korumak için kronik Lyme hastalıklı kişilerin serumlarını kullanmışlardır.

McCalister ve Schell İ , hamsterlerde borreliacidal antikorların geliştiğini Lyme'li olgularda ise koruyucu borreliacidal antikor geliştiğini göstermişlerdir (11).

Geç Lyme'li hastaların yarısından azı Osp A ve Osp B'ye karşı oluşan antikorlara sahiptirler.Oluşan bağışıklık Osp A ve Osp B'ye bağımlı ise enfeksiyonlara karşı insanların koruyucu immun cevap oluşturması kesin değildir. Çünkü koruyucu antikorların oluşumunda Osp A ve Osp B'den başka B.burgdorferi'nin diğer yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorlarında önemli bir rolü vardır. Bu nedenle Osp A ve Osp B'nin aşılama kullanılabileceği bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalar Osp antikor yüksek hastalarda enfeksiyonun daha şiddetli geçtiğini göstermiştir. İnsan antikorlarının hayvanları enfeksiyondan koruyup korumadığını araştırmak için, pasif olarak bağışıklanmış fareler kullanılarak yapılan çalışmada geç Lyme'li iki hastanın Osp A ve Osp B'ye karşı

antikor içeren serum örnekleri kullanılmış, farelere  $10^2$  B.burgdorferi inokule edilmiş ve fareler diğer infeksiyonlara karşı korunmuştur. Sonunda, uzamış enfeksiyon esnasında B.burgdorferi'ye karşı oluşan immun cevabın bazı şahıslarda koruyucu olarak meydana geldiği, tabii enfeksiyon esnasında Osp'lere karşı yeterli immun cevap başlatamayan şahıslara, Osp aşılması ile bağışıklık meydana getirilebileceği gösterilmiştir (19).

Acrodermatitis patogeneğinde B.burgdorferi'ye karşı T hücre bağımlı immun reaksiyonların etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilen ACA'lı olgularda IgM düzeyi normale düşmüştür. IgG'nin ise aylarca hatta yıllarca yüksek kalabileceği bildirilmiştir (8, 29, 36).

### **Immun cevapta bakteri sindirimi**

Lyme etkeni B.burgdorferi'nin makrofajlarda sindiriminde Immunglobulinler için Fc reseptörü (FcR) önemlidir. Makrofajlar tutularak içeri alınamayan B.burgdorferi'yi tam olarak öldüremez. Bakteriyel ligand'lar yada hücresele reseptörlerin patojenik infeksiyonlar üzerine daha iyi hükmedebilmesi için ökaryotik hücrelerin içine mikroorganizmaların alınımı gereklidir (40).

Borrelia burgdorferi alınımında makrofaj FcR'nin rolünü açıklamak için çalışmalar yapılmıştır (40).

FcR'nin en az 3 izoformu makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, epiteliyal hücrelere değişik etki etmektedir. Makrofajlar FcRI, FcRII ve FcRIII'ü tanırlar. FcR bölümü hücre içine mikroorganizmanın girişini belirler (örneğin ribozomal alçalma gibi). mikroorganizma için intraselüler olarak hayatta kalma ve lizozom dağılımının inhibisyonu önemli olduğu açıklanmış, fare makrofajlarında Lyme hastalığı spiroketinin alım hızı ve intaselüler akibeti ile opsonize edilemeyen spiroketin makrofajlar tarafından alınıp öldürüldüğü gösterilmiştir (40).

## F) PATOGENEZ

Borrelia burgdorferi'nin patogenezi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda olumlu sonuçlar vermiştir. Derlenen bilgiler ışığında patogenezis açıklanmasında 3 soruya açıklık getirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

1- Borreliosis'in (lyme) kliniğinde ve tedavisinde görülen farklılıkların nedeni, bakterilerdeki antijenik yapı farklılığından mı yoksa bireylerin immunolojik cevap farklılığından mı oluşmaktadır?

2- Hastalığın kliniğinde görülen hafif şekillerin nedeni bakterideki farklı virulanstan mı yoksa infeksiyonun yeri veya konağa özgü özelliklerden midir?

3- Lyme'in kliniğinde asemptomatik infeksiyonlar yanında, kronikleşmeye gidiş ile akut bazı olgularda hastalığın seyri nasıl tespit edilir?

Bu soruların bugün cevabı verilebilmiştir (3).

1- Borrelia burgdorferi inflamasyonu kene ısırığı ile geçer ve Nöroborreliosis'in (NB) ilk semptomları ısırık bölgesindedir. Etkenin izolasyonu ve kültürü için en uygun zaman ECM (EM) lezyonlarının olduğu dönemdir.

Borrelia burgdorferi'nin kandan izolasyonu, multiple organ semptomlarını dolayısıyla yayılımını açıklar.

2- Borrelia burgdorferi, BOS (Beyin Omurilik Sıvısı - CSF)'da ve deriden erken ve geç dönemde izole edilip kültürü yapılabilir. Acrodermatitis Cronica Atropicans (ACA) ve lyme artritli hastalarda bu olay başarılmıştır.

Kronik seyirli nöroborreliaosis'li hastalarda kültürden olumlu sonuç alınamamıştır.

3- Nöroborreliosisli (NB) olguların histopatolojik bulguları, merkezi sinir sistemi (CNS) iskemik lezyonları vasa nervorum yolu ile periferel sinirlerin aksonal bozukluğuna sebep olan inflamatuvar trombotik vascülopatiyi gösterir. Deneysel olarak endotel hücrelerine ekilen B.burgdorferi ile yapılan çalışmalar yukarıdaki tezi desteklemektedir.

4-Nöroboreliosis'deki inflamatuvar Cerebro Spinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı-BOS) sendromu, lenfositik plazma celluler BOS pleositosisinden ileri gelir (13). B.burgdorferi'nin insan nöron hücrelerinde daha fazla bulunduğu belirtilmiştir (36).

Lyme artritindeki inflamasyon, sinovyal sıvıdaki nötrofilik granülasitlerin çoğalmasıyla açıklanmıştır. Periferik lokal reaksiyonun oluşumu, CSF, sinovyal T lenfositlerinden veya B lenfositlerinden oluştuğu kabul edilir (3, 14).

5-Western-blot tekniği ile yapılan Immunolojik çalışmalarda B.burgdorferi'nin yüzey antijen değişimlerinin infeksiyonun süresi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Lyme'da oluşan hümmoral immun cevabın, lyme'in semptomları ve dönemleri ile mükemmel uyumu gösterilmiştir.

6-B.burgdorferi'den izole edilen lipopolisakkaritler, lyme'in patojenindeki endotoksinler olarak düşünülmüştür (53). Yapılan BOS çalışmalarında lipopolisakkaritlerin inflamatuvar bir ajan olarak interlökin-1'in yapımını aktive edip arttırdığını göstermiştir.

7- Lyme'in patogeneğinde otoimmun reaksiyonların önemi ise şu şekilde açıklanmıştır.

a) Nöroboreliosis'li hastalarda BOS'da oluşan oto reaktif T lenfositlerinin miyelin, galaktoserebrositlere karşı geliştiği gösterilmiştir.

b) IgM tipi anti-nöron otoantikorları B.burgdorferi'nin flagellar proteinleri ile çapraz reaksiyon verir.

c) Lyme'in kronik progressif yönü ile otoimmun reaksiyonların oluşması arasındaki ilişki birbirine paralel bulunmuştur (3, 56).

Lyme sıklıkla radikulo nörit ve cranial nöritle birlikte dir.

Kene'nin ısırması ile önce ısırık yerinde eritematöz papül gelişir, daha sonra meydana gelen şeffaf eritematöz halkaları içeri doğru yayılan bir döküntü takib eder (ECM) (29, 36).

Sekonder halkavi lezyonları ise, ısırık yerinden farklı yerlerde haftalar hatta aylar sonra gelişir.

Vücuda giren *B.burgdorferi* önceleri deri yüzeyine yakın iken (EM lezyonlarında), daha sonra lenf yolu ile yayılıp bölgesel lenfadenopatiye neden olur, kan yoluyla da diğer organlara, kas ve iskelet sistemine yerleşir.

*Borrelia burgdorferi*, deri, sinovya, miyokard, retina, kan, kemik, dalak, beyin ve karaciğer örneklerinde saptanabilir. *B.burgdorferi* artritleri DR<sub>4</sub> daha az olarakta DR<sub>3</sub> doku artışı taşıyan hastalarda görülür (36, 55).

Lyme'in sinovyal lezyonlarında villöz hipertrofi, çizgi halinde hücre hiperplazisi, fibrin oluşumu ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Bu durum subsinovyal hat bölgesinde daha sıktır.

Kardiak tutulumda görülen en sık belirti, atrio ventriküler bloktaki değişikliktir. Bu birinci derece, wenkebach veya coplette dal blok'u şeklinde kendini gösterir.

*Borrelia burgdorferi* lipo polisakkaritlerinin yeni doğan sıçan beyni hücrelerinde Nitroz oksit sentetaz (NO) aktivitesini artırmak suretiyle glial hücrelerin proliferasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. İn vitro yapılan hücre kültürü çalışmalarında *B.burgdorferi* sonikatlarının hücrelerde NO sentezini uyardığı, ortama NO sentetaz inhibitörü olan *Rhodopseudomonas sphaeroides* lipid A'sının ilavesi ile NO sentezinin inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlarda diğer bir çok bakteride olduğu gibi *B.burgdorferi* lipo polisakkaritlerinin NO sentezini indükleyerek, merkezi sinir sistemi malformasyonları ve nörotoksisite nin oluşumunda önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (56).

**Acrodermatitis Chronica Atropicans (ACA);** Akut şişme fazı ve eklemi tutan kronik faz diye ikiye ayrılır. Başlangıçta deri ödemli mavimsi ve kırmızıdır. Hiperkeratoz ve atrofik epiderminin görünümü vücutta dağınıktır. ACA, EM gibi kendiğilinden gerilemez. İlerleyici ve kronikleşicidir. Kronik fazla birlikte eklem bozuklukları görülür. ACA'da CD<sub>1</sub> langerhans hücrelerinin epidermiste arttığı gösterilmiştir (3, 29).

Beyin dokuları etkilenen olgularda demiyelinizasyon yada iskemik encephalopati bildirilmiştir (3, 29, 55, 57).

*Borrelia burgdorferi*'nin sindiriminde, makrofajlar üzerine immün globulinler için, FCR reseptörlerinin major bir etkisinin olduğu netleşmiştir. Opsonize edilen spiroketlerin FCR'larının immünkompleks kaplı substrat tarafından ayrıştırılan makrofajlarla sindirildiği de gösterilmiştir (40).

## G) KLİNİK

Lyme hastalığı genellikle Erytema Chronica Migans (=Eritema migrans= ECM=EM) diye bilinen bir deri lezyonu ile başlayan epidemik, inflamatuvar bir bozukluktur (23,34). Haftalar ve aylar sonra bu bozukluğu nörolojik yada kardiyak bozukluklar izliyebilir, gezgin polyartrit, oligo articular artrit'in aralıklı atakları ve kronik diz artritini meydana gelebilir (23, 34, 44).

Merkezi Sinir Sistemi (M.S.S)'ndeki infeksiyöz hastalık gibi kene ile taşınan ve E.M'ye sebep olan infeksiyon ajanı uzun bir süre "Arbovirüs" olarak düşünülmüştür. Etiyolojik çalışmalardan 4 yıl önce (1973) uluslararası bir sempozyumda (Arbovirus erkankurgen de; Nervensystems in Europa) Lyme etkeni Arbovirus olarak tanımlanmıştır (13).

Eritema migrans ile bağlantılı lenfositoma ilk olarak Strandberg tarafından 4 yaşında bir kız çocuğunda tanımlanmıştır. 1943'te Böfverstedt 133 hastada lenfadenosis benigna cutis (LABK)'i incelemiş ve bu hastalardan 26'sının 20 yaşın altında olduğunu bildirmiştir. Höfer, Mach ve arkadaşları da benzeri istatistikî sonuçlar elde etmişler, tüm LABK'lılar içinde % 10-20'si olduğu gösterilmiştir (13).

Herxheimer ve ark. ACA'lı 12 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 1 hastanın 15 yaşında genç bir kız olduğunu, Hauser ise daha geniş çaplı bir çalışmada en genç ACA'lı olgunun 5 yaşında olduğunu bildirmiştir (17).

Mayıs 1985 ve Ekim 1990 arasında Merkezi Sinir Sistemi rahatsızlıkları gösteren 850 hastadan alınan 350 CSF (BOS) incelenmiş bunlardan 48'inin

LB ile birlikte görülen klinik fenomenlerin geniş bir sıralamasına sahip olduğu belirtilmiştir (28).

Avrupa'da, Ağustos 1987 - Aralık 1993 arasında EM'li deri lezyonu gösteren 85 hastanın; 63'ünün pratisyen hekimler, 19'unun dermatologlar, 3'nün dahiliyeciler, 2'sinin ise Nöroloji birimlerinde saptanmış olguların EM ve meningoradiculitli olduğu ifade edilmiştir (31).

Steere ve ark. Lyme'in klinik özelliklerinin semptomatik ve asemptomatik olabileceğini bildirmişlerdir (34).

Erken lyme borreliosisli hastalarda 1991 yılında yapılan çalışmalarda 82'si incelenmiş 40'ının (%49) yeniden kene ısırığı ile karşılaştığı belirlenmiştir. Bu hastaların 31'inin primer semptomlu (%88), 9'unun sekonder semptomlu (%11) ve 1'inin tersiyer semptomlu olduğu belirlenmiş ve hepsinin kene ısırığını hatırladıkları kaydedilmiştir (1).

**Hastalığın Sınıflandırması:** Lyme, erken ve geç hastalık dönemi diye ikiye ayrılır. Erken hastalık, 2 aylık süreden az ve hastalığın ilk belirtilerinin tanımlandığı dönemi kapsar, primer ve sekonder hastalık diye ayrıca alt gruplara ayrılır.

Primer olgular içinde; E.M, ateş, kırıklık, baş ağrısı, ense sertliği, myaljiler ve artraljiler çeşitli şekillerde görülür.

Sekonder hastalıkta; bunlardan başka, artrit, cardit, menengitis, neurit yada diğer derin doku inflamasyonları vardır.

Geç, yada tersiyer hastalıkta; eklemler gibi derin dokularda inflamasyonların meydana gelmesi ve 2 aydan daha fazla süren nervöz sistem hastalıklarının devam etmesi sıktır.

Lyme hastalığı ve sifiliz arasında birçok klinik benzerlikler vardır. Her ikisinde de başlangıçta, kısa bir periyoddan sonra, spiroketal yayılım sonucu deri lezyonları oluşur. Kene ısırığının yayılımı, deriyi kaplayan değişik lezyonlarla, sinir sistemi, kalp, karaciğer, böbrekler, fetus, kaslar ve eklemleri infekte edebilir. Uzamış infeksiyon bu dokularda sürekli bozulmaya yol açabilir.

Antibakteriyel tedaviye kısa sürede direnç meydana gelebilir. Bu sebepten dolayı, Lyme hastalığında, sifiliz terminolojisine uygulanan erken (primer ve sekonder) ve geç (Tersiyer) hastalık dönemine uygun tedavi kürleri tercih edilir.

Lyme hastalığının klinik belirtisi, erkeklerde daha belirgindir.

Primer hastalıkta inkubasyon süresi ortalama 9 gündür. Oysa sekonder hastalıkta 18 gündür. Erken hastalıkta hastalık süresi; hem primerde hem de sekonderde hemen hemen aynıdır. Yaklaşık 3-4 haftadır. Oysa bu süre geç hastalıkta 1 yıldan fazladır (1).

İnflamasyonun non spesifik semptom ve bulguları erken vakalarda daha sıktır. Bunlar inflamasyona ilave olan, ateş, üşütme, soğuk algınlığı, baş ağrısı, ense sertliği ve myaljidir. Artralji ise geç vakalarda sıktır.

Nonspesifik klinik bulgulardan dolayı erken Lyme'in teşhisi güçtür. İlk belirti olan EM hastaların % 50-75'inde mevcuttur. Kaşıntısız olmasından dolayı kolayca gözden kaçabilir. Başlangıçta primer hastalığın başlangıcında antikor titrelere de gelişmemiş olabilir.

İlk tespit edilen olgularda, derin doku inflamasyonu içeren artrit, menenjit, nevrit, kardit ve hepatit ortak ve benzerdir.

Sekonder hastalık döneminin en sık belirtisi olan monoartikular artrit, multiple organ sistemi hastalıklarında da sık görülen bir belirtidir (1).

Tersiyer hastalık dönemi, poliartikuler artrite bağlıdır. Steere ve ark. hem sekonder, hem de tersiyer hastalık döneminde diz ekleminin en sık etkilendiğini bildirmişlerdir (55).

Primer vakaların % 90'ı sekonder vakaların % 40-45'i ECM'ye sahipken bu belirti geç vakalarda yoktur (1, 3).

Çocuklardaki Lyme nöroborreliosisin en sık belirtisi, çocuk periferik sinir felcidir. İki taraflı yüz felç'inin (Bilateral facial palsy) B.burgdorferi'li çocukların çoğunda görülmesi, çocuklar için spesifik bir bulgu olduğunu düşündürmektedir (13).



Kene ısırığı çocuklarda daha sık baş ve boyun bölgesinde görülmüştür. İnfeksiyon bölgelerindeki bu farklılık, çocuklarda hastalığın kısa seyri ve erken tedavisi, çocuklarda erişkinler arasındaki Lyme nöroborreliosisi'nin (LNB) klinik dağılım farklılıklarını kısmen açıklamaktadır (13).

Baş ve boyun bölgelerinde kene ısırığı görülen E.M'li çocuk olgularda B.burgdorferi tarafından sinirlerin etkilenmesi ile ipsi lateral facial palsy geliştiği bildirilmiştir.

Strandberg, E.M ile bağlantılı lenfositomayı 4 yaşında bir kız çocuğunda tanımlanmıştır. LABK, ACA ve E.M'li hastaların deri biopsi örneklerinden B.burgdorferi izolasyonu ve antibiotik tedavisi ile semptomların giderilmiş olması hastalığın bulaşıcılığı ile ilgili şüpheleri artırmıştır (13).

Lyme borreliosisinin klinik dağılımını ve patolojisini anlamak için aşağıdaki mikrobiyolojik özelliklerin açıklanması gerekmektedir.

1-Farklı bölgelerden izole edilen B.burgdorferi suşlarında görülen antijenik farklılaşmaların nedeni

2- B.burgdorferi'nin farklı kültürlerinden izole edilen etkenlerin antijenik farklılıkları

3- Hastalığın dönemine göre değişen antijenik farklılıklar

Lyme borreliosisinin erken ve geç dönem sınıflandırması arasında farklılaşmalar görülebilir. Keza lokalize ve generalize infeksiyon semptomlarında deri tutulumu, sinir sistemi ve eklem tutulumları L.borreliosisi'nin kliniğini oluşturan ana şekillerdir. Bunlar her dönemde görülebilir. Hastalığın gerçek seyri her ne kadar monoseptomatik ise de oldukça çeşitli klinik formlarda görülür.

**Erytema Migrans (E.M):** Lyme borreliosisinin erken döneminde en çok görülen semptomudur. Kene ısırığından sonra inkübasyon süresi primer olgularda (1-15 gün) ortalama 11 gün, sekonder olgularda ise (8-24 gün) ortalama 18 gündür. Geç olgularda inkübasyon değerlendirilmeden yapılan çalışmalarda E.M ile birlikte olan döküntülere rastlanmıştır (1, 13, 17, 31).

Kene ısırığını takiben 1-3 haftalık inkübasyon döneminden sonra oluşan lezyonlar merkeze doğru yayılır. Bu merkezi belirti yanında maviye çalan renk değişikliği gelişir (13). Merkezi çap (15-20 cm), çevresi 3-68 cm genişliğinde çevresi berrak yapıdadır. Aktif lezyonlar sıklıkla parlak kırmızıdır. Daha dış kenarlar düz bazende yüksektir. Erken lezyonların merkezi bazen keskin, erytematöz, katılaşmış veziküllü veya nekrotiktir. Lezyonlar belirli bir bölgeye lokalize olmamasına rağmen, uyluk, kasık, axilla gibi bölgelerde sıktır. Spiroketler bu lezyonların kenar bölgesinden kolayca üretilir. E.M ile birlikte ateş, eklem ağrısı, yorgunluk ortaya çıkabilir. Kendiliğinden iyileşmeler sıktır. Değişik tutulmaları çok odaklı belirtilerle kendini gösterir. Lezyonların dağılımı çocuklarda ve erişkinlerde farklı bölgelerdedir. Bu farklılık kene ısırığının yaşa özgü dağılımı ile açıklanabilir (13, 22, 29, 36, 52, ).

a- Çocuklarda yüz en sık etkilenen bölgedir. Erişkinlerde ise sıklıkla alt ekstremelerde bulunur (13).

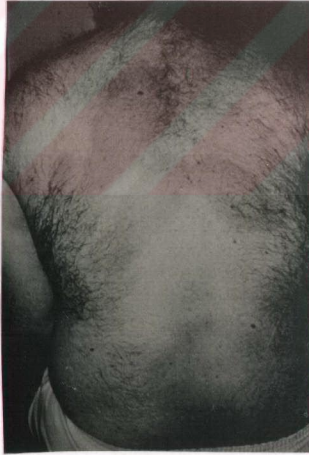
*Borrelia burgdorferi* VS461 grubu, deri biopsi numunelerinde ilk izole edilen bakteri grubudur. *B.burgdorferi sensu stricto* ve *B.garinii* BOS (CSF)'de ilk izole edilen ajandır. Amerika'da deri biopsi örneklerinden *B.burgdorferi sensu stricto* izole edilebilmiştir (9).

b- Eritema migrans'a grip veya menenjitis benzeri semptomlar eşlik edebilir (36). Klinik Lyme hastalığı belirtileri hayvanların geniş bir bölümünde görülür (Köpek, at, sığır, tavşan, v.b) E.M tipik olarak bir kaç haftada son bulur fakat tekrarlayabilir (25, 55).



Resim 2: Eritema migrans (EM) lezyonunun omuzdaki görünümü.

Principle and Practice of Infectious Disease (Third Edition) 1990'dan alınmıştır (36).



Resim 3: Eritema migrans (EM) lezyonunun sırtta görünümü.

Principle and Practice of Infectious Disease (Third Edition) 1990'dan alınmıştır (36).

**Acrodermatitis Chronica Atropicans (ACA):** Enfeksiyonun geç döneminde gözlenen Lyme borreliosisinin karakteristik diğer bir dermatolojik belirtisidir. En sık görüldüğü bölgeler ekstremitelerin distal kısımları ve büyük eklemlerin ekstansiyon yüzlerindeki deride olup, genellikle iki fazda görülür (15, 32).

a) Akut şişme fazı

b) Eklemi tutan kronik faz

**a) Akut Şişme Fazı**

Başlangıç bulguları ödemli deri ve mavimsi kırmızı renk değişiklikleridir. Bu seyir esnasında epidermis derece derece atrofiye uğrar. Böylece kıvrılmış, buruşturulmuş sigara kağıdı görünümünü alır (13, 18, 29, 32, 55). Bu lezyonlar ellerin ön yüzünde, dizde parlaklık şeklindedir (8). E.M'ye karşılık ACA'da kendiliğinden gerileme olmaz. Kronikleşen ve ilerleyen hastalık yıllarca sürebilir (13). E.M ile birlikte morumsu nodüller görülür (32).

**b) Eklemi Tutan Kronik Faz**

Bu dönemde eklem bozuklukları, ACA'lı hastaların % 50'sinde görülebilir. Mononeuritis multiplex formları olarak gösterilen polinöropati'de bulunabilir. Deri ve nörolojik belirtiler arasındaki farklılıklardan dolayı ACA; nöropati sonucu oluşan bağımsız bir dermatoz olarak değerlendirilebilir (13). Atrofik deride nadiren squamöz hücreli karsinom gelişir (32).

Her iki klinik ve karakteristik özelliklerdeki histopatolojik değişiklikler ACA'nın teşhisine destekleyici olabilir (13, 18, 29, 32, 55).

Bazı hastalarda deri lezyonları skleroderma benzeri deri lezyonlarına eşlik eder (29, 32, 55).

Deri biopsi örneklerinde spiroketler western blot'la gösterilemez, kültürden izole edilemez fakat infekte ve zedelenmiş dokuda PCR'la borrelia DNA'sı gösterilebilir (32).

Avrupa'da ACA en sık orta Avrupa'da ve genellikle VS461 türü ile birlikte görülür. B31 türü Artrit ile 20047<sup>T</sup> türü meningoradioclitle birlikte görülür (32).

ACA olguları ile birlikte lenfoma olgularıda kaydedilmiştir (32). Benign lenfatik tutulma ve Shulman's sendromu, ilerleyici fasial hemiatropi'nin B.burgdorferi infeksiyonu ile görülebileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (32).

**Borrelial lenfositoma [Borrelial lymphocytoma (BL)]** : L. borreliosisinin daha nadir görülen dermatolojik belirtisi olup enfeksiyonun erken dönemindeki görünümünden farklıdır. Lymphocytoma lenforetiküler hücre proliferasyonuna karşı histopatolojik olarak kopya edilebilen, kızarmış, yayılmış, deri tutulması şeklinde ortaya çıkar. Şimdiye dek sadece tek olguda borrelial lymphocytoma biopsisinden B.burgdorferi'yi izole edip üretmek mümkün olmuştur (13).

Lymphocytoma E.M ile birlikte görülebildiği gibi, E.M'yi takibeden haftalar ve aylarda da görülebilir. E.M'nin aksine lymphocytoma haftalar ve aylarca inatçı bir şekilde devam eder. Borrelial lymphocytoma, genel semptomlar yada fasial palsy gibi nöroborreliosis belirtileri ile birlikte görülebilir (13, 55).

Borrelial lymphocytoma çocuklarda kulak memesini, erişkinlerde ise en çok meme başını tuttuğu gerek E.M'li gerekse lymphocytomalı hastalarda B.burgdorferiye karşı benzer antikor titrelerinin olduğu gösterilmiştir (5, 13).

**Nörolojik Semptomlar:** Lyme borreliosisine öncülük eden nörolojik sendrom Garin Bujodoux-Bannwarth lymphositic meningoneuritisdir, Meningitis, radiculitis, cranial nöropati triadı bu hastalığın karakteristik özelliğidir. Lyme borreliosisi ve nörolojik tutulumu spesifik antikor teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi ile belirginleşmiştir. Nörolojik belirtilerin aşağıdaki semptom komplekslerinden oluşabileceği savunulmuştur (29, 36).

- 1- Kranial ve periferik sinir infeksiyonları.
- 2- Meninks ve beyin infeksiyonları
- 3- Spinal ip tutulması.

Acut periferel facial palsy; nin bilateral belirtilerinin ardışık olması kranial sinüs bozukluklarından ayrılan özelliğidir. Bu tabloya meningeal semptomlar refaket edebilir. Acut periferel facial palsy'nin sebep olduğu Lyme borreliosisi genç erişkinlerde % 20 dolayındadır. Facial sinirlerle birlikte kranial sinüslerden biri tamamen nöroborreliosis tarafından etkilenmiş olabilir.

**Radiculit**, facial palsy ile birlikte Nöroborreliosisin ikinci ana semptomudur. Extremitelerdeki radiculitler ağda mononeuritis multiplex tipinin farklı parezi göstermesi radiculit'in belirtici özelliğidir (13, 54, 56).

Avrupa'daki Lyme olgularında ilk gözlenen nörolojik belirtidir. BOS'ta pleositosis gelişimini takiben ortaya çıkar. Meningeal ve ensefalik bulguları ile birlikte değildir.

**Menengitis**, Nöroborreliosisin 3. esas semptomudur. Acut meningeal irritasyon gibi başlayabilir yada subakut seyredebilir, hatta psiko patolojik dağılımlarla birlikte kronik olabilir.

Nöroborreliosis'de inflamatuvar BOS değışiklikleri daima görülebilir. Genellikle yüksek protein ve lenfositik pleositoz en önemli bulgulardır (13, 29, 33, 52, 55).

Beyin dokuları etkilenmiş vakalarda demiyelinoz yada iskemik ensefalopati bildirilmiştir. Buradaki görünüm klinik özelliğinden dolayı multiple sklerozisle karışabilir (13). Uyuklama, hafıza kaybı, karakter değışikliği belli başlı semptomlardır (54, 55, 56).

Spinal tip tutulumunda, ise acut veya kronik myelit şeklindedir. Hatta transvers miyelit belirtisinde ortaya çıkabilir.

Nöroborreliosis'de, neural hücrelerdeki Borreliaların dokulara doğru kan akımı ile hızlı olarak yayıldığı gösterilmiştir. Tekrarlıyan ateşli borreliosisde ise parazit yayılımı ile uyumlu yayılım gösterdiği bildirilmiştir (57).

Lyme'in nörolojik komplikasyonları Avrupa'da daha sıktır. A.B.D'de ise HLA-DR<sub>2</sub> histocompatibilite testi pozitif bireylerde kranial belirtiler meningo ensefalit, periferel nöropati, eklem ağrıları ve artropati daha sıktır (32).

**Eklemler Semptomları:** Eklemleri tutan klinik tablo, artraljiler, akut artritler ve kronik artritler şeklinde ayrılabilir.

Gezici artralji, periartiküler (tendon kasları) yapıları tutar. L.borreliosisi'nin erken fazı esnasında sıkça görülür.

Akut Lyme artrit aralıklı bir seyirle monoartrit yada oligoartritisten oluşur. En sık tutulan yerler büyük eklemler, en tipik bölge ise dizlerdedir. Kronik artritli hastaların % 10'unda gelişen eklem inflamasyonu ve effüzyonu genel klinik semptomlar olarak görülür. Dönüşüm suşlarının eklem bozukluklarının yıkıcı erozyonları ve fonksiyon bozukluklarına yol açtığı gözlenmiştir. Eklem sıvısı (sinovya)'ndan B.burgdorferi'nin izolasyonu ve üretilmesi sadece Lyme artritli bir hastada sonuç vermiştir.

Lyme artrit ya monosemptomatiktir ya da diğer eklem hastalıkları ile birlikte gono artrit şeklindedir (13, 36, 55).

Romatizmal hastalıkların çoğunda olduğu gibi kronik Lyme artritinde de major histocompatibilite complex (MHC)'in D-locus alelleri tutulur. Kronik eklem tutulması görülen Lyme artritli hastaların %80'i HLA-DR<sub>4</sub>'e sahiptir. Daha az oranda HLA DR<sub>3</sub> ve HLA DR<sub>4</sub> ile birlikte bulunur. Bu bulgular antibiotik tedavisine cevap vermeyen LB'li hastalarda siktir (27, 36, 55).

Lyme borreliosisin'de myositis ve osteomyelitis de bildirilmiştir (55).

**Kardiak Semptomlar:** Lyme borreliosisis'li genç hastalarda kardiak semptomlar % 03-%10 arasındadır. Miyokardit ve perikardiyal effüzyonlu 60 vakada; Lyme karditi, senkop, baş dönmesi, çarpıntı gibi klinik şikayetler gözlenmiştir. Çocuklar üzerine böyle bir çalışma yapılmamıştır (13).

Gözlenen en sık bozukluk atrioventricüler bloktaki değişikliklerdir (I.derece wenkebach veya koplet dal bloğu) bazı hastalarda diffuz kardiak tutulma, EKG değişiklikleri ve akut myoperikardit görülmektedir (36). Orta şiddette sol ventrikal disfonksiyonu ve nadiren kardiomegali yada fatal pankardit görülür (36, 52, 55).

Tüm olgularda kalp murmurunu yoktur (36). Kardiak tutulmanın süresi genellikle 3 gün ile 6 hafta arasında değişir. Kardiak tutulum tekrarlıyabilir (36, 55). Kopleit dal bloğu nadiren 1 haftadan daha uzun sürebilir ve pacemaker insersiyonu genellikle lüzumsuzdur (55).

**Diğer belirtiler:** Konjunktivit ve göz anormallikleri yanında gözdeki daha derin dokular da hastalanabilir. Panoftalmiyi izleyen iritis körlükle neticelenebilir. Vitreöz sıvıdaki spiroket, iskemik optik nöropati yapabilir (36). Koreidit exudatif retina ayrılması ve myositis görülebilir. Nodüler tarzdaki myosit, histopatolojik olarak teşhis edilmiş ve myaljinin sık görülen generalize semptomundan ayrılmıştır. Kreatinfosfokinaz aktivitesi hafif yüksek olup hepatit de görülebilir, dalak bozukluğu da saptanabilir. Hepatite bağlı olarak yüksek glutamik oksalasetik asit transaminaz görülür (13, 29, 36, 52, 55). Fatal akut solunum yetmezliği sendromu ve pannicülit de bildirilmiştir.

Lyme'lı 7 hastada Ekim 1988 - Aralık 1991 arasında hastalığın üriner disfonksiyonu incelemiş ve mesaneye direk invaze olmayan lyme spiroketi bulunmuştur. ELİSA ve western blot incelemelerinde idrarda antijenüri saptanmıştır. Hastalarda üriner septik retansiyon, steril piuri, nocturi ve enüresis görülebilir. Antijenüri borrelianın üriner sistem enfeksiyonunu araştırmada kullanılabilir (12).

**Fibromyalji sendromu:** Tedavi edici antibiyotik küründen sonra inatçı semptomlar devam eder. Kronik baş ağrısı anlama güçlüğü, zayıflama, yorgunluk ve parastezi bulguları vardır. Bu sahadaki çalışmalarda bazı araştırmacılar;

1- Sınırlı antibiyotik kullanımını kabul etmişler ve B.burgdorferi'yi BOS ve deri içinden üretebilmişlerdir.

2- Bazı araştırmacılar ise, uzun süre yüksek doz antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra hastalardan tekrar bakteriyi izole edebilmişlerdir.

3- B.burgdorferi'nin insan endotel hücrelerinde ve fibroblastlarda dokuya inatla penetre olduğu görülmüştür (6).



*Borrelia burgdorferi* sarkoidozun sebebi olarak da gösterilmiştir. Lyme sarkoidozlu hastalarda görülen serum Serum Anjiotensin I, Converting Enzim Activitiy (SACE) seviyesindeki yükselme tedaviden sonra normale düşmüştür (5, 24).

**Konjenital İnfeksiyon:** Doğum esnasında lyme borreliosisi sonucu, *B.burgdorferi* bulaşma riski olgudan olguya değişir.

İki neonatal olguda gebeliğin ilk trimestrinde annenin EM'ye sahip olduğu ve doğumdan kısa bir süre sonra, her iki bebeğin öldüğü görülmüştür. Bu iki neonatal olgunun otopsisinde sonuç olarak; doku inflamasyonları bulgusu olmamasına rağmen farklı organlarda (kalp, karaciğer, dalak, böbrekler, kemik iliği ve beyin) *B.burgdorferi* infeksiyonunun varlığı gösterilmiştir (29, 55).

Dieterle'nin Silver boyası ile boyanan fetal dokularda spiroketler görülmüştür (29, 36, 55).

Gebeliği esnasında lyme borreliosisi tespit edilen annelerin doğumlarında prematürelilik veya solunum durması, kardiyo vaksüler bozukluklar ve gizli displastik stigmata gibi lyme borreliosisi'ni düşündüren belirtilerin varlığı gözlenmiştir. Konjenital sifilizde olduğu gibi lyme infeksiyonunun süresi, tipi yada anormalliklerinin sıklığı arasında ilişki yoktur.

Mc Donald kardiyovasküler defekt gösteren infeksiyonlu 4 düşürülmüş fetusun 3'ünde *B.burgdorferi* bulguları tespit etmiş, hiçbirinde *B.burgdorferi*ye karşı IgM antikorunu saptanamamış ve olgular infeksiyonun klinik semptomlarını göstermemiştir (13, 29, 55).

Başka bir çalışmada 19 gebenin 5'inin çocuğunda, syndaktili kortikal körlük, intrauterin fetal ölüm, prematürelilik, yenidoğanda kırmızı döküntü gibi bulgular saptanmış gebeliğin ilk trimestrinde E.M'li bir hastaya oral penicillin uygulanmış ve *B.burgdorferi*li infantların normal görünümde doğduğu gözlenmiş, ancak 23 saat sonra ölmüş, otopside beyin ve akciğerlerin bozuk olduğu kaydedilmiştir (36).

Borrelia burgdorferi ile reinfeksiyon da, Lyme borreliosis'li hastalarda gecikmiş immunité görülmüş, E.M, artrit ve menenjit B.burgdorferi hastalarında, infeksiyon belirtisi olarak kabul edilmiş, bu tip hastalara 2-20 yıl süreyle Lyme borreliosisi için antibiyotik tedavisi uygulanması gerektiği bildirilmiştir (13). Lyme'in kan transfüzyonu ile bulaştığına dair olgu bildirilmemiştir (4,42).

#### H) TANI

Lyme borreliosis tanısında; hastanın anamnezi, klinik seyri ve B.burgdorferiye karşı hastanın kan, BOS ve eklem sıvısında gösterilebilen antikor cevabının önemi vardır. Bu tanı kriterleri, hastalığın farklı dönemlerinde değişik değerler taşır. Kene ısırığı ve E.M'nin görünüşü, Lyme tanısına öncü olarak gösterilirse de hastaların en az yarısı, bu iki belirtiyi göstermezler. L.borreliosisi'nin dermatolojik semptomları karakteristik olup klinik tanıyı destekler, E.M'de spesifik antikorlar hastaların yarısında negatiftir. B.burgdorferi'ye karşı oluşan IgG antikorları borreliyal lymphocytomalı ve ACA'lı hastaların kanında bulunabilir (55).

Nörolojik semptomlar da, değişebilir ve spesifik değildir. Lyme borreliosisi teşhisinde serum antikorlarının araştırılmasında CSF bulgularının da kaydedilmesi önemlidir. Dermatolojik belirtilere benzemez. İşte bu noktada spesifik antikorların araştırılması önem kazanır. Aynı durum Lyme eklem semptomları içinde geçerlidir. Teorik olarak aşağıdaki yöntemler B.burgdorferi infeksiyonunun tanısı için kullanılabilir.

- 1- Örneklerde B.burgdorferi'nin mikroskopik araştırılması.
- 2- Örneklerden B.burgdorferi'nin kültürü (üretilmesi)
- 3- Kan, BOS veya sinovyal sıvıda B.burgdorferiye karşı spesifik IgM ve IgG antikorlarının niceliksel gösterilmesi.
- 4-Western blotting kullanarak IgM ve IgG antikorlarının niteliksel araştırılması.
- 5- Polymerase Chain Reaction (PCR)

Lyme tanısında mikroskopik inceleme veya *B.burgdorferi*'nin kültürü rutin tanıda çok kullanılan bir yöntem değildir. Organizmanın mikroskopik ayırımı, morfolojik özelliklerinden dolayı özel bir boyama tekniği gerektirir ve organizmanın sayısal azlığından dolayı biopsiden, BOS yada sinoviyadan üretilmesi güçtür. *B.burgdorferi* kültürünün pozitifleşmesi bakterinin uzun üreme periyodundan dolayı ancak bir kaç haftada gerçekleşir (13, 55).

Lyme borreliosisinin (LB) rutin tanısı kanda, BOS'ta, sinoviyada (eklem sıvısı) *B. burgdorferi*ye karşı spesifik IgM ve IgG antikorlarının niceliksel araştırılması temeline dayanır. Genellikle test yöntemleri ya indirekt immun floresan yada ELİSA'dır. ELİSA tekniğinde tercihen birden fazla suşun tüm hücre sonikatları antijen olarak kullanılmaktadır (13). Flagella proteinlerinin diğer borrelia ve spiroketlerle cross olması sebebiyle ya flagella proteini ile absorbe edilmiş serumların kullanılması veya well-cell antijenlerinin anti flagella antijen-antikorları ile absorbe edildikten sonra kullanılması önerilmiştir.

Spesifik olmayan çapraz reaksiyonlardan korunma; flagellin proteinini kullanmak suretiyle gerçekleştirilebilir.

Flagella proteinine karşı oluşan IgM antikorları için yalancı pozitif tepkimeler Romatoid faktör (RF)'lü hastalarda veya akut Epstein-Barr viruslu hastalarda sık görülür. Çapraz reaksiyonlar, diğer spiroketlerce oluşturulan Rocky-Mountain Spotted Fever, sifiliz, otoimmun hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda da görülebilir (55).

Western blot analizleri, ELİSA'dan daha spesifiktir ve yalancı pozitif sonuçları istisnadır.

Polymerase chain reaction (PCR) kullanımı; mikroorganizmaların serolojik teşhisinde son zamanlarda en ilgi çekici yöntem olmuştur. Bu yöntem örneklerdeki *B.burgdorferi*'nin düşük sayılarının bile araştırılmasına olanak tanır. Buna rağmen Lyme borreliosisi tanısında uygulanması şimdiye kadar sınırlı kalmıştır (13).

İmmunoblot sonuçları tekrarlıyan ateşli hastalıkta B.burgdorferi'nin 41 ve 60 KDa'na karşı gelişen IgM ve IgG antikorlarını gösterir (50).

İnfeksiyonun akut fazında serum örnekleri alınan çoğu hastada standart indirekt ELİSA testleri negatiftir (55).

Değişik antikor testlerinin duyarlılık yada spesiflik karşılaştırmaları aşağıdaki nedenlerden dolayı sınırlıdır:

1- Test metodları standardize edilmemiştir.

2- Cutoff değerleri değişik şekilde tespit edilmektedir.

3- Çalışma grupları farklıdır.

4-Kontrol örnekleri farklıdır. Bunlar cutoff değerlerinin tespitinde son derece önemli kriterlerdir.

Yalancı negatif sonuçlara infeksiyonun erker döneminde sık rastlanır (13,29,36,55) Nöroborreliosis'de antikorlar sadece BOS'ta sık görülür, antikor testlerinin duyarlılığını artırmak için iki yol önerilmiştir.

1- Spesifik IgM antikorlarını araştırmak için Capture ELİSA.

2- Hassaslaştırılmış tüm hücre lizat antijenleri yerine test antijenleri olarak sipesifik B.burgdorferi proteinlerinin kullanımı (13, 55).

Borrelia burgdorferi tanısında kullanılan bir başka test yöntemi de T.Cell proliferatif cevap testidir (8, 29).

**Western blott tekniği:** a) Western blott tekniğinin yalancı sero pozitifliğinin bir problem olduğu semptomatik ve enfekte edilmiş şahısların serolojik ayırımında faydalı olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada Lyme kliniği gösteren 20 hasta, 23 sağlam ve nörolojik, romatolojik hastalıklı 18 hasta incelenmiş; sonuçta ELİSA pozitif 35 hasta tespit edilmiştir. Serumlarında ELİSA ile antikor cevabı belirlenen hastaların çoğunda Western blott testi negatif bulunmuştur. Western blott negatif, seropozitif hastaların genellikle diğer inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklardan olduğu saptanmıştır. Bu çalışma Western blott tekniğinin Lyme borreliosisi'nin tanısında son derece konfirmasyon testi olduğunu göstermiştir.

b)Western blott, B.burgdorferi'ye özgü immun cevabın klinik araştırılmasında ELİSA ve IFA ile birlikte kullanılan bir yöntemdir. Ancak L. borreliosisi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir tanı testi değildir.

c) Birçok infekte bireyin, Western blott tekniğinde, B.b'nin 18, 23, 41, 60 ve 66 KDa proteinlerine karşı bandlara sahip olduğu gösterilmiştir (45).

Lenfomeningoradiculit (LMR)'li hastalarda B.burgdorferi spesifik oligoklonal band örnekleri NB'li hastaların BOS'unda gösterilmiştir. Aseptik menejit, Guillan Baerre ve multiple sklerozisli hiçbir hastada bu özel tepkime gösterilememiştir. Nöroborreliosis'de intratekal sentezlenen ve BOS'ta gösterilen B.burgdorferi spesifik antikorları ELİSA'da yüksek absorbans gösterir. Bu nedenle bu hastalarda ELİSA'nın güvenli olduğu ileri sürülmüştür.

Lenfomeningoradicülitli hastaların BOS'larında B.burgdorferi spesifik oligoklonal IgG, oligoklonol total IgG'den daha duyarlı bulunmuştur. B.burgdorferiye spesifik oligoklonal bandlar, BOS'ta (CSF) sadece nörosifilizli hastada artmaktadır. İlginç olan yönü LMR'lı hastaların BOS'larında ki oligoklonal IgG bandları treponemal antijenlerle etkilenmemesidir (36).

Western blott çalışmaları E.M'li hastaların ilk cevabının spiroketin 41 KDa flagellar antijenine karşı oluştuğunu göstermesine rağmen, IgM cevabının E.M'li hastalarda 21 KDa polypeptidine karşı geliştiğini göstermiştir. Antijen preparatlarında bu protein spiroketlerin Osp C proteini için spesifik olan L 32, IF 8 monoklonal antikorları ile tepkimeye girer (16).

**İndirekt Floresan Antikor Testi (IFA):** Örnekler 1/32'den 1/2048'e kadar seyretilerek B.burgdorferi'ye karşı oluşan IgM ve IgG antikorları araştırılır. Wisconsin süzgeci kullanılarak (3) antijen preparatının ve antikorla kaplı floresceinin yoğunluğundan dolayı 256  $\geq$ 'den büyük IgM ve IgG titreleri pozitif kabul edilmektedir. Bu testin özelliği, asemptomatik hastalardaki seroprevelans çalışmaları araştırmalarında kullanılan indirek bir serolojik teşhis yöntemi oluşudur. Tipik E.M ve eklem belirtilerine sahip hastaların, olduğu endemik bölgelerde çalışma yapılırsa değerler yüksek olur. Tam aksine bir endemik

sahadan gelmiyen iskelet kas ağırlı yada yorgun bir hasta grubunda inceleme yapılırsa, IFA testi sonuçları, aktif lyme titresini düşük gösterir. Bu sebepten lyme hastalığı bulunmayanlarda da pozitif sonuç görülebilir (1).

Bu değerlendirmeler IFA testi ile yapılan IgM ölçümünün yavaş çalışmasına rağmen geç lyme ile erken lyme'in ayırdedilmesinde faydalı olacağını göstermektedir (1).

IgM antikorlarının varlığının en sık değişen tanı kriteri olduğu açıklanmıştır. Çocuklardaki akut L.borreliosis'inin tanısı için oldukça kıymetlidir.

Prospektif çalışmalar IgM ELİSA duyarlılığının erken lyme'li hastalıkda % 40, spesifikliğinin % 94 iken, Western blotting'de % 100'e yükselmektedir. İnfeksiyonun ilk haftasında IgG ELİSA'nın duyarlılığı % 89 ve spesifikliğı % 72 iken, Western blottla türe özgü cevap % 95'e yükselmiştir (1, 45).

Lyme borreliosisis'li hastaların BOS'undaki B.burgdorferi DNA'sının, PCR'la araştırılmasında, az sayıdaki hastanın asemptomatik BOS pleositozonu erkenden geliştirdiğine, periferal nervöz sistemin (MSS) CNS tutulumunda genellikle indirek yöntemlerle teşhis edildiğine ve bu olayın spesifik intratekal antikorların yapımını gösterdiğine değinilmiştir.

**Polymerase Chain Reaction (PCR):** Patojen DNA varlığını gösteren basit ve duyarlı bir testtir. Hem bakteri, hemde viral ajanları araştırmada kullanılır. PCR genellikle kan ve diğer dokulara karışmış hücre, materyal ilişkisini göstermede kullanılır. Diğer CNS infeksiyonlarında BOS genellikle infekte olan organizmaları ihtiva eder. Bunun için neuraxis ile serbest ilişki sağlamak yeterlidir. Bu sebeplerden dolayı Nöroborreliosis için PCR kullanılmaktadır. Bu çalışmaların hedefi

1-Geçerli yöntemler ile B.burgdorferi DNA'sının araştırmasının PCR'la karşılaştırılması.

2-Spesifik nörolojik anormalliklerde (BOS'ta PCR'la doğrulanan) B.burgdorferi infeksiyonu olduğunu belirlemek.

3-Tedaviye cevabın mikrobiyolojik değerini sağlamak

Bu işlemler için, DNA ekstraksiyonunda E.coli'nin plato fazı kullanılır.

**Lomber puncture (LP)** vasıtası ile alınan her bir örnek tanıda kullanılır. PCR deki tanımlamalar hem CNS bozukluklarının bir çeşidi olan NB'de B.burgdorferi'nin rolünü değerlendirmede hem de inatçı semptomların varlığında yada yokluğunda antibiyotik tedavisine şahsın yanıtını değerlendirmede kullanılır.

Pachner ve Keller arasında PCR üzerine bir bilimsel tartışma yapılmıştır;

Pachner; amplifiye DNA'nın B.burgdorferi'de gerçekten türetildiğini ve geniş spektrumla sahip Lyme hastalığında PCR'in tam olarak etkili olmadığını, çalışmaları sınırladığını bu anlamda spektrum tanımlıyamayacağını söylemiştir (28).

Keller ve Halperin ise, B.burgdorferi'nin kromozomal DNA'sına karşı bağımsız PCR analizlerinde direk olarak yuvalanan primerlerin kullanıldığını pozitif kriterlerin ve yalancı pozitifliğin kendileri için yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmaların net pozitif BOS, PCR ve aktif CNS hastalığı arasındaki yakın ilişkiyi kurmak için gerekli olacağını ifade etmişlerdir (28).

Borrelia burgdorferi'ye karşı oluşan spesifik immün cevabı uyaran proteinlerin kodlandığı B.burgdorferi plazmidleri PCR'la amplifiye edildikten sonra restriksiyon endo nükleazlar kullanılarak parçalanmış ve proteini kodlayan bölgeler uygun bir taşıyıcı (PTPM 210, PTB 210) içinde klonlanarak E.coli K-12 suşu içine transforme edilmiştir. Sonuçta bol miktarda hedef protein ekspresyonu sağlanmıştır (49).

Bazı PCR çalışmaları, B.burgdorferi B<sub>31</sub> türü total genomic DNA'sı kullanılarak, idrar ve kanda yapılmış ve epidemiyoloji ile patogenezi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda faydalı olacağı gösterilmiştir.

Çünkü B.burgdorferi'nin hedef DNA'sı, spesifik PCR genişliğini izlemek için uygulanan klinik örneklerde bulunabilir. PCR kan sıvıları ile dokuların

spiroket içeriğini ve hastalığın farklı dönemlerdeki seyrini, araştırmada faydalıdır (23).

Rekombinant DNA tekniği ile elde edilen protein antijenlerinin kullanıldığı ELİSA testleri *Borrelia burgdorferi*'ye karşı oluşan IgM ve IgG türü antikörlerin araştırılmasında daha kolay, standardize edilmesi mümkün otomatize edilebilen ve sonuçları istatistiki olarak değerlendirilebilen bir metod olması sebebiyle IFA'ya tercih edilir ve bu sebeplede epidemiyolojik çalışmada daha sık kullanılır. Çapraz reaksiyonlar için sifilizli, veremli, bit ısırığı, tekrarlayan ateşli (louse-borne relapsing fever), leptospirosisli, Rocky-Mountain spotted feverli, romatoid artritli, morphealı hastalar değerlendirilmiştir. Serum örnekleri üzerine kaynak açıklamaları klinik anemnezle total immun globulinler için serolojik test sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmalar türe özgü alkalın fosfatazla düzenlenir, yaban turpundan elde edilen peroxidaz kullanılmaz.

ELİSA'da değişik immunglobulinler kullanılır (ABD'de insanlardan başka, yaban keçisi total immunglobulin, IgM, IgG ve IgA'sı kullanılmaktadır) Bu konjugatlar, goat antihuman total immün globulin goat antihuman IgM ve goat antihuman IgG'tir. Bu karıştırıcılar 1:1000 ve 1:200'e kadar fosfatla kapatılmış solüsyonları standardize edilir ve titrasyonla seyreltilir. İnsan immunglobulin Gsi ile kaplı antikörlerin testi için belirli optik yoğunluk derecesi 0,35-0,24 ve  $\geq 0,17$ 'dir.  $0,08 \geq$ 'in net emilim olarak okunması IgM antikörleri analizlerinde tüm serum dilusyonlarında pozitif kabul edilir. Bu kesik değerler spiroketal hastalık hikayesi göstermeyen normal şahıslara ayrı ayrı serum dilusyonları, için net emilin değerlerinin (3 standard sapma + ortalama değer) istatistik analizi ile belirlenir. Pozitif kontroller normal serolojik gruplarda değerlendirilir. Eğer etiket değerlerini taşııyorsa seyrelteçlerle tekrar standardize edilir.

Testler pozitif, negatif kontrolleri, antijenleri, konjugatları, tampon solüsyonlarını diluentleri içerir. ELİSA duyarlılığı veya tekrarlanabilir olması her bir plak üzerine aynı değerde titre edilen kontrolleri ve tekrar standardize edilmiş negatif kontroller vasıtası ile yazılır plateler 405 nm'de okunur (4, 34).



Yalancı pozitif reaksiyonlar IgM'de IgG'den 2 kat fazladır. Homolog IgM ve IgG titreleri heterolog titrelerden 2 kat daha büyüktür. 3-4 ay aralıkla yapılan incelemelerde IgG antikoru incelenen Lyme'li hastalarda 2 katı kadar bir değişiklik gözlenmiştir. Aynı sonuçlar polyvalan ELİSA'da değerlendirilmiş ve aynı neticeler elde edilmiştir. Yine polvalan ELİSA'da IgM antikoru incelenmesinde seropozitiflik yüksek bulunmuş ve total Ig'ler sonuçlarda bu bulgularla paralellik göstermiştir. Oysa aynı değerlendirme IgG pozitif örneklerde daha düşük bulunmuştur.

Yüksek IgM antikor seviyesi IgG titreleri ile karşılaştırılmış, lezyonlar başlangıcından sonraki 4 hafta içinde değerlendirilmiştir. Başlangıçtan sonraki 7 haftada IgM seviyesi, IgG ve total immunglobulin seviyesi oldukça yüksek bulunmuş, yalancı pozitif sonuçların Epstein Barr virusu, mononükleosis ve parvovirustan ileri geldiği bildirilmiştir (13, 24).

Son zamanlarda Craft ve ark. Lyme hastalığının artritik fazında immunoblott teknikleri uygulayarak bazı hastalarda ikinci bir IgM cevabının geliştiğini göstermişlerdir. Hastalığı uzamış olanlarda da benzer bulgular elde edilmiştir (34).

Artrit esnasında gelişen yeni IgM cevabı bazen 34 KDa polypeptidine karşı oluşur. Böylece IgM antikoru için test sonuçlarının epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılabilir.

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'ta IFA ve ELİSA ile B.burgdorferi'nin sebep olduğu merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tanısı kolaylaşabilir.

Lyme nöroborreliosisli çocuklarda intratekal IgM antikor yapımını ELİSA gösterir. Spesifik IgG testi ise çocuklarda hastalığın kısa sürmesinden dolayı negatiftir (34).

Daniels ve ark; Dressler ve ark'nın WB'nin LB'de spesifikliği artırdığına ilişkin düşüncelere karşılık Lyme kliniği gösteren ve WB pozitif ELİSA belirsiz hastalar ile klinik bulguları iyi incelemiş sonuçların birbirleri ile uyuşmadığını

bildirmişler. Ancak kesin tanının klinik kriterlere göre olması gerektiğini söylemişlerdir (15).

James ve ark, (1992) beyaz kuyruklu geyiklerin serolojik Lyme incelemelerini yapmış ve Western immunoblotting le ELİSA arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (20).

*Borrelia burgdorferi*'nin flagellin proteininin Lyme antikorunun deney performansını yükselttiği gösterilmiştir. Flagellinin merkez bölgesinin kuvvetli bir IgM cevabı sağladığı savunulmuştur (26, 49).

**Kültür:** Lyme'li hastalarda *B.burgdorferi* izolasyonu şu şekilde yapılır. Kan örnekleri steril olarak 10 ml heparinize veya antikoagülsüz alınır. Antikoagülsüz tüpler serumu ayırtmak için 10 dak 500 devirde santrifüje edilir. Heparinize kan ise çalkalanır, karıştırılır ve 24 saat içinde modifiye Barbour-Stoenner-Kelly (BSK II) vasatının 6 ml'sine, ya serum yada heparinize kanın 0,2-0,4 ml ilavesi ile ekilir. Oluşuma nalidixic asit ve 5 fluorourasil her birinden 100 µg/ml olarak ilave edilir, 32-33 °C'de 12 haftanın üzerinde bekletilir. Vasatın rengi değiştiğinde veya kültürler 8-12 haftalık olunca bakteri yönünden incelenir. Değerlendirmede floresan mikroskopi tekniğinin bir modifikasyonu kullanılır. Spiroketler acridin orange boyası fluorochrom ile boyandıktan sonra ultraviyole aydınlatma altında gözlenir.

Kan örneklerinden üretilen spiroket kültürlerinin ilk ayrımı taze BSK vasatı içine haftada bir subkültür yapılmak suretiyle korunur (4, 42).

*Borrelia burgdorferi* kültürü için Barbour-Stoenner-Kelly vasatı (BSK II medium) aşağıdaki şekilde hazırlanır:

1-Deterjanlarla tüm cam gereçler temizlenir, distile su ile çalkalanır ve otoklava konur.

2- Distile suyunun 900 ml'si içine 100 ml glutaminsiz CMRL 1066 vasatının 10x yoğunluğundan ilave edilir.

3- Aşağıdaki sırasıyla yapılan oluşum içine 1xCMRL 1066 ilave edilir.

5 g Neopeptone (Difco laboratuvarları, Detroit, Mi)

60 g sığır serum albumini, Fraction V (Miles laboratuvarları, Elkhart, İN, No 81-003)

29 Yeastolote (Difco)

69 N-2- hydroxy ethyl piperazine-N-2 ethane sulfanic aside (HEPES)  
Sigma Chemical Co. Stlouis, mo)

5 g Glukoz

0,7 g Sodyum sitrat

0,8 g Sodyum piruvat

0,4 g N-asetil glukozamin (Sigma)

2,2 g Sodyum bikarbonat

4- Vasatın pH'sı 20-25 °C'de 1 N NaOH ile 7,6'ya ayarlanır.

5- Kaynamış suda çözülmeyen % 7 gelatin (Difco)'den 200 ml ilave edilir.

6- Milipor filtre yardımı ile (0,2 µm nitrocellulose, Milli Pore Corp. Bedford, MA) sterilize edilir ve (4 °C'de) tutulur.

7- Kullanmadan önce ılık tavşan serumu (Pel-Freez Biologicals, Inc, Rogers, AR)'nın % 6'lık son yoğunluğuna eklenir.

8- Camlara polystyrene tüplere yada şişelere dağıtılır. % 90 kapasiteye kadar % 50'sine muhtevaları doldurulur ve sıkıca kapatılır (29).

**Gümüş boyama yöntemi:** B.burgdorferi ve kedi sıyrığı hastalığı ile birlikte olan küçük basil organizmalar geleneksel metodlarla boyanamaz. Bu organizmalar karanlık alan mikroskopisi ile görüntülenebilir.

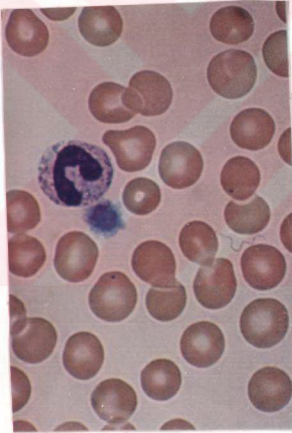
Gümüşleme tekniği, doku içerisinde bu organizmaları görüntülemek için kullanılmaktadır.

Warthin-Starry ve Steiner-Steiner gümüşleme boyası formalin emdirilmiş doku bölümlerinde sproketleri tanımlamak için yıllardır kullanılmaktadır. Kontoff ve ark. histolojik boyamanın karanlık alan incelemelerinden, lyme hastalığı ile birlikte olan spiroketleri tanımlamada daha etkili olabileceğini ve deri biopsilerinin tanı için güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Duray ve ark. lyme'lı

hastaların doku bölümlerinde *B.burgdorferi* spiroketlerini tanımlamak için modifiye Dieterle boyasının kullanılmasını önermektedirler (29).

Bu tekniğin çabuk yapılması gerektiği bildirilmiştir. Çünkü diğer gümüşle boyama metodlarına göre ısıya hassasiyeti ve çözeltilerin dayanıklılığı daha azdır.

Boyama sonucu *B.burgdorferi* spiroketleri güneşte yanmış gibi sarımsı kahverengi, siyah yada kahverengi siyah boyanır, uzunluğu 4-39  $\mu\text{m}$  arasında değişir.



Resim 4: Wrightle boyanmış kanda Borrelia.

Lyme disease. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia 1992'den alınmıştır (29).

Streptavidin-alkaline fosfataz'a birleşen

Osp A proteinine karşı monoklonal anti-

kortlarla boyanan kültürde *B.burgdorferi*

## I) AYIRICI TANI

En büyük tanı problemi Lyme hastalığının geç nörolojik anormalliklerinin spektrumunun henüz yeterince tanımlanmamış olmasıdır. B.burgdorferi'nin, multiple sklerozis, amyotrophic lateral selerosis yada Alzheimer's hastalığının klasik klinik görünümüne neden olmadığı bildirilmiştir.

Bir diğer problem, Lyme borreliosisi'nin subklinik hastalardaki, kişisel semptomlarıdır. Baş ağrısı, kas-eklem ağrıları, yorgunluk Lyme hastalığının sık görülen semptomlarından. Bu belirtiler, antibiotik tedavisine rağmen bile devam edebilir.

Lyme hastalığında fibromiyalgi sendromu veya kronik yorgunluk sendromları, tek başına görülmez (55).

Erken Lyme enfeksiyonu, hepatit, Akut sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi multiple hastalıklarla mononucleosis, ilaç reaksiyonları, serum hastalığı, erytema multiforme ve Erytema marginatumla karıştırılabilir. Daha derin doku tutulumları, hem sekonder hastalıkta, hem tersier hastalıkta; SLE, polyarteritis nodosa, juvenil romatoid artrit, romatoid artrit, ARF, septik artrit, mononeurit, özellikle idyopatik fasial sinir felci (Bells Palsy), viral menenjit, radiculopaty, cardit, glomerulo nefrit ve hepatitden ayırdedilmiş olmalıdır (8, 13, 29). Likensiderosus atrophicus (LSA) ile ACA'nın karıştığı bildirilmiştir (32). Özellikle tendon reflekslerinin ve posterior sütun fonksiyonlarının yokluğunda transvers myelopatinin seyri kötüdür (51).

Progresif facial hemiatrofi, benign lenfositik infiltrasyon ve Shulman's sendromu ile B.burgdorferi'li hastalar karışabilmektedir (32).

## J) TEDAVİ

Kene ısırığından sonra profilaktik olarak antibiyotik tedavisi tavsiye edilmez. Çünkü, kene ısırığından sonra L.borreliosisi riskinin, fenoksimetil penicillinin alerjisinden daha yüksek olmadığı gösterilmiştir (36, 55).

Erken Lyme'li hastalarda genellikle 10 günlük antibakteriyel tedavi başarılıdır. Geç Lyme'li olguların % 10'u 3-5 haftalık antibakteriyel tedaviye rağmen iyileşmeyip tekrar tedaviye ihtiyaç göstermiştir.

Klinik olarak eski haline dönen hastalara İ.V. penicillin-G günde 10 milyon ünite uygulanarak 2-3 hafta verilir. Daha sonra 2 hafta 2g/ seftriasone ile tedavi edilir. seftriaksone oldukça etkilidir (1, 13, 36, 56).

Yüksek doz penicillin G pediatrik Lyme olgularında oldukça etkili bulunmuştur. Benzathin penicillin uygulanan olgularda semptomlar gerilemiştir (13).

Dermatolojik semptomların tedavisinde oral phenoxsymethyl penicillin, amoxicillin veya doxycillin 10-30 gün süre ile uygulanabilir.

Günde çift doz phenoxymethyl penicillin uygulanan hastalarda geç dönem komplikasyonların görülmediği bildirilmiştir.

Doksisiklin bozukluklara daha az sebep olduğundan tetrasiklinlere nazaran daha uzun süre kullanılabilir. Tetrasiklin, penicillin ve eritrosin ile erken ve uygun tedavi, hastalığı çabuk iyileştirir (13, 29, 36, 55).

İnvitro antibakteriyel çalışmalar, eritrosin, ampicilin, tetrasiklin, imipenem ve setriakson'un B.burgdorferi'ye etkinliğinin yüksek, penicillin-G, oksasilin, kloramfenikol'un orta şiddette, aminoglikozidler ile rifampinin etkisiz olduğunu göstermiştir (29, 36, 55, 56).

Nöroborreliosis tedavisi, i.v. penicillin G 500.000 Ü/k/gün olarak 10-14 gündür. Tedavinin ilk birkaç gününde ağrı semptomları geriler. Ancak felçler birkaç hafta daha sürer. İlave kortikosteroid uygulamanın tek başına antibiotik tedavisine karşı net avantajı gösterilmemiştir.

Üçüncü Jenerasyon sefalosporinler penicilin G'ye bir alternatif olarak L.borreliosisi'nde kullanılmaktadır. Avantajları yarılanma sürelerinin uzun olmasındandır. Kan beyin engelini daha iyi geçerler, MIC değerleri daha düşüktür. Ancak akut nöroborreliosis'in tedavisindeki yeri klinik olarak henüz açıklanamamıştır (13). Erken dönemde 250-500 mg tetrasiklin 4 defa/gün en

az 10 gün süreyle verilir , semptomlar devam ederse 20-30 gün devam edilir, erythrocin 250 mgx4/gün 10 gün süreyle, oksasilin 500 mgx4/gün/10 gün süre ile uygulanır (36).

Lyme'in tedavisinde en büyük problemler Lyme artritli hastaların tedavisinde karşılaşılr. Genel tedavi için 30 gün süre ile oral tetrasiklin veya amoksilin veya i.v. penicillin G yahutta sefalosporin 14 gün süre ile kullanılır (13). Tetrasiklinle yapılan uygun tedavide lyme artriti gelişmez (36, 55). Doksisiklin 30 gr'lık kürü ile başarılıdır. 1 gün 2 kez 100 mg amoksilin ve probenecid'le herbiri 4 defa 500 mg uygulanır. Bazı hastalar oral antibiotiklerle tedaviye yeniden ihtiyaç gösterirler. i.v. penicillin G 20 milyon Ü/gün veya seftriakson 2 gr/gün 14 gün süreyle uygulanır. Sinovektomi antibiyotik tedavisine inatçı hastalarda başarılı olmaktadır (27, 60).

Kardiak komplikasyonlar, antibiyotikler ve kortikosteroidlerle tedavi edilir (13). Tetrasiklinle yapılan tedavilerde kardiak komplikasyon gelişmez. Penicillin G'de % 8, eritrosinde % 14 komplikasyonun gelişme riski vardır (29). Yüksek derecede atrio ventriküler blok 0,3 sn'de daha büyük, 1 derece blokta i.v. penicillin G 10-20 milyon Ü/gün yada seftriakson 2 gr/gün en az 10 gün süreyle uygulanır ve kardiak minitang tavsiye edilir. Komplet kalp bloklu hastada veya myocardial fonksiyon bozukluğunda kortikosteroidler, antibiotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda intraartiküler steroidler tercih edilmelidir (36, 56).

**Lyme Borreliosis'li gebelerin tedavisi:** Yerber ve arkadaşları tarafından konjenital L.borreliosis'li olguda, hamileliğin ilk trimestrinde oral penicillinle E.M tedavisi yapılmış (600 mg/gün) ancak hasta lyme encefaliti ile ölmüştür (55).

Yapılan bir çalışmada E.M ve semptomların tedavisi için penicillin veya tetrasiklinin eritrosin uygulanmasına kıyasla başarılı olduğu bulunmuştur (36). E.M ve lenfositoma cutis (LC)'in tedavisinde tetrasiklin (250 mgx4/gün) minosiklin yada doxyciline (100 mg x2/gün), penicillin ( 1000 mgx3/gün) yada

eritrosin (250x4/gün) her birinden en az 10 gün süre ile kullanılmasının gerektiği bildirilmiştir. Minosiklinle (100x2 /gün 3 ay süreyle) inatçı tekrarlayıcı EM'nin tedavisinin mümkün olduğu bildirilmiştir (33).

Oniki yaşın altındaki çocuklarda amoksilin yada fenoksimetil penisilin (50 mg/kg/gün) penicillin allerjisi olan olgularda eritromisin (30 mg/kg/gün) dozlarının bölünerek uygulanmasının faydalı olduğu bildirilmiştir.

Uygulanan tedavi yöntemlerine rağmen hastaların % 50'sinde minör geç komplikasyonlar görülebilir (baş ağrısı, eklem ağrısı, tendonların, bursanın uyuşukluğa eşlik eden kas ağrıları). Ağrı tek yada çift taraflı olabilir, yada daha az şiddetli ve daha kısa süreli olup gezicidir ve sık sık atak yapar (36, 55, 56).

Frank menenjitli gelişen hastalarda (spinal sıvı pelesitozu, kranial ve periferik nöropati) i.v. penicillin G 20 milyon Ü/gün eşit şekilde bölünerek 10 gün süreyle uygulanır. Baş ağrısı, ense sertliği radikulöz ağrı (tedavinin 2. gününde alt taraftan başlar) 7-10 gün sürer. Motor bozuklukların tedavisi ise 7-8 hafta sürer. seftriakson 28/gün 14 gün süreyle etkilidir. Allerjiye karşı tetrasiklin alternatif olarak kullanılabilir (36, 55). Allerjik hastalarda seftriakson veya penisiline karşı doksisiklin veya kloramfenikol uygun bir alternatif olarak kullanılabilir (36, 55).

Acrodermatitis chronica atropica (ACA) tedavisinde penicillin G (10 milyon Üx2/gün en az 10 gün süre ile) Benzatin penisilin (2.4 milyon Ü/hafta en az 3 hafta süreyle), doksisiklin (100 mgx2/gün 30 gün süreyle) seftriakson (2 gr/gün 14 gün süreyle) uygulanmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (32, 36, 48).

**Jarish-Herxheimer reaksiyonu**, ACA'nın tedavisi sırasında görülür. Yüksek ateş, daha kırmızı döküntü, daha büyük bir ağrı ile karakterizedir. Doksisiklin tedavisinden sonra (100 x2gün), 6 saat içinde görülür (33).

Başka bir çalışmada, ACA'nın tedavisinde penicillin ve tetraksiklinin eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (32). Hastaların hiçbirinin tedaviye tam cevap vermediği ve hastaların % 10'unda görülen Jarish-Herxheimer reaksiyonunun endotoksin benzeri substansların salınımının bir cevabı olduğu bildirilmiştir. Bu



işlemin antibiyotik tedavisi sırasında, hücre lysis'inin bir sonucu olduğu açıklanmıştır (32).

İncelemelerin sonuçları olarak geç Lyme'lı bir olguda uzun süreli tedaviye başlarken i.v. seftriaksonla başlanmalı (14 gün süreyle) , amoksisilin plus/probenesid yada sefadroksille 100 gün devam edilmesi gerektiği savunulmuştur (60).

Seftriakson'la fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, PCR pozitif olan BOS ve sinovyal sıvıda antibiotik tedavisinin değerlendirilmesi, olumlu sonuçlar vermiştir (35).

*Borrelia burgdorferi*'nin yol açtığı üriner infeksiyonların tedavisinde 2-4 haftalık oral tetrasiklin uygulanmış detrüör areflexi intermittant kateterizasyonla ve detrüör hiper reflexi antikolinergiklerle tedavi edildiği bildirilmiştir.

Lyme sistitinin tedavisinde etkili bir antibiyotik henüz bulunamamıştır, aşı uygulamasının faydalı olabileceği tartışmalıdır (12, 55).

## MATERYAL VE METOT

Bölgemizdeki Lyme hastalığı dağılımının serolojik olarak araştırılması amacı ile 182 kan örneği Mayıs 1994 ve Nisan 1995 tarihleri arasında inceleme toplandı. Çalışmada kullanılan kan örnekleri, hayvanlarla yakın ilişkileri olan, genellikle su kenarındaki köylülerden temin edilmiştir. Kan örneklerinin alındığı köylerde oturanlar genellikle inek, öküz, keçi, koyun gibi büyükbaş ve küçükbaş hayvanlarla ve dolayısıyla da kenelerle yakın ilişki içinde idiler. Yalnızca Sarıkamış Keban baraj gölüne uzaktı. Serumların alındığı köyler Baskil ilçesine bağlı Alangören ve Kadıköy ile İçme'ye bağlı Elmapınarı, Koçkale, Sarıkamış, Korucu, Alatarla'dır. Serumlar kullanılıncaya kadar -20 °C'de deepfreeze de saklanmıştır. Ayırıştırma işlemleri F.Ü. mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Serumlar Immunowell Borrelia (Lyme) Test Kiti ELİSA ile değerlendirilmiştir. Ayrıca ELİSA (+) pozitif şahıslarda RPR, RF çalışılarak çapraz reaksiyon yönünden araştırılmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan ELİSA test kiti Immunowell firması tarafından Borrelia (Lyme) Test Kiti (produc No 3110) ticari adıyla temin edilmiştir. Pürifiye B.burgdorferi hücre lizatı ile 39 KD'luk rekombinant B.burgdorferi proteinlerinin birlikte antijen olarak kullanıldığı bu yöntemle serumdaki total Borrelia burgdorferi antikorlarının (IgM, IgG, IgA) niteliklerini veya kısmi niceliklerini araştırmak mümkündür.

Deneyde kullanılan Immunowell Borrelia (Lyme) testinde; pürifiye B.burgdorferi hücre lizatı ve rekombinant 39 KD'luk B.burgdorferi proteini birlikte antijen olarak kullanılır. Bu nedenle herhangi bir B.burgdorferi antijeni (Osp A, Osp B ve flagelli'ne karşı oluşan antikorlar) bu test kiti ile araştırılabilir. 39 KD 'a karşı oluşan antikorlar B.burgdorferi'ye spesifiktir. Çünkü 39 KD proteini organizma'daki proteinlerin küçük bir kısmını teşkil etmesine rağmen,

yüksek derecede antijeniktir. 39 KD ile zenginleştirilmeyen, (Western blotting, EIA; İFA v.b gibi) diğer deney sistemlerinde bu antijen, araştırılmaz.

Deney ilkesi; test edilecek serumlar deneyden önce sistemde antijen olarak kullanılan ve E.coli'den elde edilen 39 KD'luk rekombinant B.burgdorferi proteinleri ile birlikte olması muhtemel E.coli proteinlerine karşı nonspesifik reaksiyonların önlenmesi yönünden standart E.coli suşları ile absorbe edilir. Daha sonra absorbe edilen serum, antijenle kaplı mikrotitrasyon plaklarının kuyularına konur ve reaksiyon başlatılır. Sistemde ikinci antikor olarak peroksidaz konjuge antihuman keçi antikorları kullanılmıştır. Sistemin kromojeni 2-2-azino-di[3-ethyl benzotiasoline sulfonate] (ABTS) olup boyanın redüksiyonu sonucu pozitif örneklerde yeşilimsi-mavi renk oluşur. Redüksiyon işlemi kuyulara oksalik asit ilavesi ile durdurulmuş açığa çıkan renkli ürünler 405 nm'de spektrofotometresiyle değerlendirilmiştir.

### **Çözeltiler**

Reaksiyon Çukurları: B.burgdorferi P<sub>39</sub> rekombinant proteini ve hücre özü (B<sub>31</sub>)türü ile kaplıdır.

Örnek Sıvısı: Tuzla zenginleştirilmiş 0,01 M fosfat (PBS,pH 6,2-7.6) ve ‰ 1 NaN<sub>3</sub> bulunduran taşıyıcı proteinlerden oluşur.

Lyme pozitif Kontrol: İçinde 0,1 M PBS (pH 6.2-7.6) ve ‰ 1 NaN<sub>3</sub> ihtiva eden taşıyıcı proteini olan, insan anti B.burgdorferi serumundan (1/20 sulandırılmış) oluşur.

Lyme negatif kontrol: İçinde 0,01 M PBS (pH 6.2-7.6) ve ‰ 1 NaN<sub>3</sub> bulunduran proteini olan (1/20 sulandırılmış yan tesiri olmıyan insan serumu içerir.)

Borrelia Blocker: İçinde 0,01 M PBS (pH 6.2-7.6) ‰1 NaN<sub>3</sub> ve taşıyıcı proteini olan E.coli proteininden oluşur.

Yoğunlaştırılmış yıkama tamponu: 0,01 M PBS (pH 6.2-7.6) 20 defa yoğunlaştırılmış ve ‰0,5 Tweenden oluşur.

Konjugat: PBS (pH 6.2-7.6) içinde (IgG, IgM, IgA) peroxidase ile birlikte olan yabancı antihuman antikorları ve % 0,1 thimerosal bulandıran taşıyıcı proteinlerden oluşur.

Substrat tamponu: 0,1 M sodyum sitrat (pH 4.4-4.6) ve %0,1 hidrogen peroksit'ten oluşur.

Substrat Yoğunluğu: % 1; 2,2-azino-di- [3-ethyl benzthiazoline sulfonate] (ABTS), 0,1 M Sodyum Citrat'ten (pH 4.4 - 4.6) oluşur.

Durdurma Solüsyonu: 0,25 M oksalik asit yapısındadır. Deneyde kullanılan immunowell çözeltileri bir bütünlük içerisinde. Diğer firmaların çözeltileri ile kullanılmaz. Renk gösterici hazırlandıktan sonra 1 saat içinde kullanılmalıdır. Ele alındığında, azid birikintilerini önlemek için bol su ile yıkanmalıdır.

Örnek biriktirme: Immunowell Borrelia (lyme) testi serum ile yapılır. Hemolize olmuş ya da lipemik serum tercih edilmez. Test çalışmaları için serumun 10 µl'sine ihtiyaç duyulur. Serum standard uygulamalara göre biriktirilir ve 5 günlük bir süre için 2-8 °C'de, daha uzun süreler içinse -20 °C'de saklanır.

Testte kullanılan reaksiyon çukurları, ayrı ayrı kurşunla kaplı ve köşelidir. Kullanılmıyan çukurlar ağız fermuarlı kurşun kese içinde saklanır.

Yıkama Tamponu: (pH 6.2-7.6) 1 lt deiyonize/distile edilmiş su içine yoğunlaştırılmış yıkama tamponu (x20) nun eklenmesi ile hazırlanır. Yeniden gözden geçirilen solüsyon (1x) 2-8 °C'de saklanır. Şayet görünebilir bulanıklık varsa atılır.

Bazı durumlarda konsantre yıkama tamponu (x20) 2-8 °C'de saklanırken üzerinde kristaller birikir. Yoğunluk sulandırılmadan önce bu kristaller tamamen eritilmelidir. Bu işlem 37 °C'deki bir su kabında arasıra karıştırmak suretiyle yapılmalıdır.

Renk Geliştirici: Substrat tamponu'nun 1 ml'sine, substrate consantrate'ın 1 damlasının eklenmesi ile hazırlanır. Renk geliştiricinin 1 ml'si 8 kuyucukluk bir şeride yeterlidir. Bir saat içinde kullanılır.

### **Deney İşlemi:**

#### Hazırlanan Materyaller

- Taşıyıcı içinde mikrotitreli kuyucuklar
- Seyreltme numunesi
- Lyme pozitif kontrol
- Lyme negatif kontrol
- Borrelia Blocker
- Konsantre yıkama tampon (x20)
- Karıştırıcı (Conjugate)
- Tampon tabaka
- Yoğunlaştırılmış substrate
- Durdurma Solusyonu

#### İhtiyaç Duyulan Diğer Materyaller

- Distile/deiyonize edilmiş su
- Pipetler
- Micro çukur yıkayıcı (microwasher)
- Test tüpleri
- Micro çukur spektrometre (405 nm)
- Tepkime çukur fıskırtıcı.

İşleme Hazırlama: Deneyin yapılabilmesi mikroçubukların yıkanması ile büyük ölçüde bağlantılıdır. Ön görülen yıkama ve ardarda gelen işlemler dikkatlice takip edilir.

### **Deney Kontrolleri**

Pozitif ve negatif kontroller: (İlk önce seyreltilir 1:20) Bu serolojik kontroller test tekniğini artırmak için kullanılır.

Tampon Boşluğu: Serum hariç bütün çözeltiler, tampon boş çukurlarına eklenir. Bu boş çukurlar mikroçukur spektrofotometrede sıfır'a ayarlanır.

### **Deney İşlemleri**

1- Seyreltilmiş yıkama tamponu içeren tüm içerik ısıtılmak için oda sıcaklığına alınır.

2- Çalışma için örneklerin tüm sayıları araştırılır. Örnekler ayrı olarak 1 boşluk, negatif kontrol ve pozitif kontrolün her biri çalışmaya eklenir.

3- Her bir örnek için 200 µl örnek sıvısı bulunduran temiz tüpün içine 10 µl serum pipetle konur ve karıştırılır (1:20 seyreltme).

4- 200 µl Borrelia blocker bulunduran temiz tüpün içine 1/20 seyreltilmiş örneğin herbirinin 10 µl'si pipetle konur ve karıştırılır.

400 µl Borrelia blocker bulunduran temiz bir tüp içine herbiri önceden seyreltilmiş kontrollerden 20 µl pipetle konur ve karıştırılır.

5-Oda sıcaklığında (22-27 °C) 30-60 dakika süreyle bekletilir (Bu durdurma işlemleri olabilecek çapraz reaksiyonları önler).

6- Boşlukları kapsıyan çalışmalarını yapmak için, çukurların toplam sayısını hastaları ve kontrolleri araştırmak gerekir. Kuyucuk şeritleri, yoğun çözelti çukurlarına gerekli olan sayıda olmayabilir. Kırılmış olabilir.

7- İlk substrat boşluğu içine Borrelia blocker'in 100 µl'si eklenir. Bir pipet kullanılarak her biri numaralandırılmış çukura bloke edilmiş örneklerin 100 µl'si birinden diğerine aktarılır (seri dilüsyon).

8- Oda sıcaklığında (22-27 °C) 30-35 dakika süreyle bekletilir.

9-Çukurların dışındaki örnekler aspire edilip çukurlar kurutulmamalıdır.

10- Çukurlar yıkama tamponu ile tam olarak doldurulmak suretiyle 3 defa yıkanır ve tamamen boşaltılır.

11- 100 µl Konjugat tüm çukurlara pipetle konur.

12- Oda sıcaklığında (22-27 °C) 30±5 dakika süreyle bekletilir.

13- Konjugat boşaltılır (çukurlar kurutulmamalıdır).

14- Çukurlar 3 kere 10. bölümde belirtildiği şekilde yıkanır.

15- Daha önce anlatıldığı gibi hazırlanmış renk geliştiriciden her bir çukura 100 µl pipetle konur.

16- Oda sıcaklığında (22-27°C) 30±5 dakika bekletilir.

17- Herbir çukura 100 µl durdurma solüsyonu eklenir.

18- Yoğunlaşma derecesi için, mikro çukurlar dıştan incelenir. Kurutulan tampon tuzlar yada spektrofotometrede yalnız sonuç verebilecek olan yıkama solüsyonları yumuşak bir doku ile temizlenir.

19- Spektrofotometreyi sıfırlamak için substrat boşluğu kullanılır.

20- Yukarıda (18'inci şıkda)'ki sonuç 30 dakika içinde 405 nm'de her bir çukurun yoğunluğu okunmak süretiyle değerlendirilir.

Serolojik Kontrollerde ortalama emilim değeri beklenen değerler içinde olablir. Pozitif kontrollerdeki bu değerler etiket ve lot numaralarına göre değişir.



## BULGULAR

Elazığ yöresinde *Borrelia burgdorferi* (lyme hastalığı) insidansını belirlemek için toplanan 182 serum örneği EİA yöntemi ile araştırıldı. Hayvancılıkta uğraşan 7 köyden alınan bu örneklerin, nemli ortam ve hayvanlarla yakın ilişkisi olan bireylerden alınmasına dikkat edildi.

Örnek alımında vücudunda ürtiker şeklinde döküntüleri, eklem yakınmaları, sinir sistemi hastalıkları olanlara özellikle dikkat edildi. Asemptomatik anamnez veren bu insanlardan alınan örnekler kullanılıncaya kadar -20 °C'de bekletildi.

Kan alınan 182 kişinin, 140 kadın 42'si erkek idi. Çalışma yapılan örnekler 0-4; 5-19; 20-39; 40-57; 60 ve üstü diye 5 yaş grubuna ayrılmıştır. Yoğunluk kadınlarda 46 hasta (% 32) ile 20-39 yaş grubundaydı. Ayrıca 34 kadın (%24) ve 11 erkek (%26)'da ikinci derece yoğunlukta olup 60 yaş üstü gruptaydı (Tablo 1).

cinsiyet grubu	Yaş Grupları											
	0 - 4		5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	-	-	28	21	46	33	32	22	34	24	140	100
Erkek	1	-	12	29	9	22	9	22	11	27	42	100

Tablo - 1 : Örneklerin yaş gruplarına dağılımı



İncelenen olguların klinik yakınmaları değerlendirilmiş: Allerji belirtilerinin en çok gövde, sırt ve karında olduğu, ayrıca baş, boyun, el ve bacaklarda da görüldüğü kaydedilmiştir (Tablo 2).

Yaş Grubu	5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +	
Cinsiyeti	K	E	K	E	K	E	K	E
Baş boyun allerjisi	3	2	14	5	8	2	12	6
Gövde, sırt, karın allerjisi	9	4	14	-	12	4	16	7
El, kol, ayak, bacak allerjisi	6	2	6	1	2	1	2	1

Tablo -2: Allerjik şikayetli hastalarda allerjinin dağılımı.

Allerjik şikayetli hastaların (Kadın-Erkek) organlarına allerjinin  $\chi^2$  (khi kare) analizi sonucunda farklılığın önemli olmadığı ( $P > 0.05$  göre) saptanmıştır.

Romatizma benzeri şikayeti olanlarda ilk sırayı diz ağrıları ikinci sırayı ise el ve dirsek ağrıları almıştır. Sadece 1 hasta kene ısırığını hatırlayabilmiştir. Ayrıca 1 hasta boynunda çıkan yara nedeni ile 5 ay hastanede yattığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Yaş Grubu	0 - 4		5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +		Toplam
Cinsiyeti	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	
Diz	-	-	19	6	28	5	30	3	24	8	123
Boyun	-	-	1	-	6	1	10	1	7	-	26
El ve Dirsek	-	-	8	5	13	4	24	3	17	3	73
Bel	-	-	1	-	7	1	-	1	1	1	12

Tablo -3: Romatizmal şikayetlerin dağılımı.

Romatizmal şikayetli erkek hastaların organlar arası şikayetleri sonucunda yapılan  $\chi^2$  analizine göre farklılığın önemsiz olduğu ( $P > 0.05$ ), kadın hastalarının analizinde ise farklılığın önemli olduğu ( $P < 0.05$ ) gözlenmiştir.

Kan örneği alınan olguların diğer klinik yakınmaları değerlendirildiğinde; bel ağrısı, uyuşma, baş ağrısı ve böbrek şikayeti hakim yakınmalardandı (Tablo 4).

Yaş grubu	0 - 4		5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +		Toplam
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	
Soğuk Allerjisi	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2
Varis	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2
Baş Dönmesi	-	-	-	-	4	1	1	-	-	3	9
Belde Ağrı	-	-	-	-	6	-	2	-	-	3	11
Uyuşma	-	-	2	3	10	1	8	1	6	3	34
Baş Ağrısı	-	-	1	3	8	3	4	-	1	2	22
Yabancı Cisim Allerjisi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Nefes Darlığı	-	-	1	-	2	-	2	-	1	1	7
Bahar Allerjisi (1 ay)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Siklus Bozukluğu	-	-	4	-	6	-	1	-	-	-	11
Uterus Kisti	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Hipertansiyon	-	-	-	-	-	-	2	1	5	-	8
Kene Isırığı	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Guatr	-	-	2	-	5	-	2	-	1	-	10
Böbrek Rahatsızlığı	-	-	2	1	4	1	3	1	2	1	15
Boyunda Yara 5 ay hasta yatmış	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Şeker	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2
Gizli Sarılık	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Gece Ateşi	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Gelişme Geriliği	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1

Tablo -4: Diğer Klinik yakınmaların dağılımı.

Tablo 5'de nörolojik yakınmaların yaş gruplarına ve cinsiyete dağılımı verilmiştir.

Yaş grubu	5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +	
	K	E	K	E	K	E	K	E
Başdönmesi	-	-	4	1	1	-	-	3
Belde ağrı	-	-	6	-	2	-	-	3
Uyuşma	2	3	10	1	8	1	6	3
Baş ağrısı	1	3	8	3	4	-	1	2

Tablo -5: Nörolojik yakınmaların dağılımı.

Yüzsekseniki kan örneğinde Lyme ELİSA ile yapılan total Immunglobulin ölçümlerinde 11 hastada sero pozitif sonuç elde edildi. Seropozitif. 11 olgunun örneklere ve yaş gruplarına dağılımı (Tablo 6).

Örnek çalışma grubu	Total antiborrelia burgdorferi antikoru					
	Ig pozitif		Ig negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	9	6.43	131	93.57	140	100
Erkek	2	4.8	40	95.2	42	100
Toplam	11	6	171	94	182	100

Tablo -6: 182 kan örneğinde total immunglobulin ölçümleri.

Total Immunglobulin pozitif hastaların 9'u kadın (%6.43) 2'si erkek (% 4.8). Pozitif olguların toplam 182 örnekteki dağılımı ise % 6 olarak bulundu (Tablo 7)..

Yapılan inceleme sonucu 182 örnekten total anti borrelia burgdorferi antikoru saptanan 11 örneğin (%6.04) dökümünde; kadınlar (n=9 kişi)'in 2'si

(%18) 5-19 yaş grubunda, 2'si (% 18) 20-39 yaş grubunda, 3'ü (% 23) 40-59 yaş grubunda 2'si (%18) 60 yaş üstü grubundaydı. Erkekler de (n=2) saptanan pozitifliğin 1'i (%9) 20-39, 1'i (%9) 40-59 yaş grubundaydı

Ayrıca çapraz reaksiyonları gidermek için RF ve RPR analizleri yapıldı. Bu işlemler için RF labkit (lot 151194); RPR Card antigen suspension macro-Vue 18 m circle qualitative set kit no 115 kullanıldı. Çalışılan 8 hastada da test sonuçları negatif (-) bulundu 3 hasta ise tekrar kan vermek istemediklerinden çalışılmadı.



Yaş grubu	0 - 4			5 - 19			20 - 39			40 - 59			60 +			Toplam								
	K		E	K		E	K		E	K		E	K		E	K		E						
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%						
Örnek sayısı ve Yüzdesi	-	-	1	0.7	28	20	12	28	46	32	9	21	32	22	9	21	34	24	11	26	140	100	42	100
Total antiborrelia burgdorferi antikorü	-	-	-	-	2	7	-	-	2	4.3	1	11	3	9	1	11	2	5.9	-	-	9	6.4	2	4.8

TABLO 7 - Lyme pozitif 11 olgunun yaş gruplarına göre dağılımı

Lyme anti B.burgdorferi antikorü pozitif (+) 11 hastanın klinik yakınmaları, tablo 8'de verilmiştir.

Yaş grubu	5 - 19		20 - 39		40 - 59		60 +	
Cinsiyeti	K	E	K	E	K	E	K	E
Alerji deri döküntüsü	-	-	2	-	2	1	1	-
Elde, dizde, belde ağrı	1	-	2	1	3	-	2	-
Uyuşma, sıkıntı	-	-	1	-	-	1	2	-
Mide de ağrı	1	-	1	-	1	-	1	-
Kalp de çarpıntı	-	-	-	-	1	-	1	-

Tablo 8: Lyme pozitif olgularda klinik yakınmalar



## TARTIŞMA

Lyme; dünyada son yıllarda üzerinde ençok çalışma yapılan hastalıklardan, dolayısıyla B.burgdorferi'de üzerinde ençok çalışma yapılan etkenlerden biri olmuştur.

Yurdumuzda yapılmış olan sınırlı sayıdaki çalışmalar dışında geniş çaplı yapılmış sero-epidemiolojik çalışma mevcut değildir.

Yurt dışında yapılan çalışmaların çoğunluğu ABD'dedir. Son yıllarda kuzey-orta Avrupa ülkeleri ile diğer ülkelerden yayınlara rastlamak mümkündür (52).

İnnsburk Dermatoloji bölümünde 1980-1987 arasında Lyme'in değişik klinik belirti ve komplikasyonlarını taşıyan 82 hastada IFA, 3 farklı ELİSA, Immunoblotting yöntemleri kullanılarak IgM ve IgG antikorları araştırılmış, ayrıca 126 sağlıklı örnek, kontrol grubu olarak alınmıştır. (Immunoblott testinde 29/31 KD. Osp A ve Osp B'ye karşı antikor sıklığı, 55-58 KD ve ACA'lı hastalarda ise 41 kD proteinlerine karşı antikor oluştuğu gösterilmiştir). Test sonuçlarına göre E.M'li hastalarda % 59, lenfositoma kutisli (LABK) hastalarda % 69, ACA'lı hastalarda % 100 pozitif sonuç elde edilmesine karşın kontrol örneklerinde % 31 pozitif sonuç elde edilmiştir (48).

B.burgdorferi flagellum ve aktif antijen, enzim immuno assay (EİA) yöntemi ile Lyme borreliosisi teşhisi için yapılan karşılaştırmada, flagellum antijenlerinin daha yüksek yoğunlukta olduğu belirtilmiştir. Flagellum EİA deneylerinde E.M'li hasta gruplarında (n=70) IgG antikorlarının % 13-31 arasında değiştiği NB'li (n=77) olgularında % 34'den % 55'e yükseldiği, ACA'lı olgularda ise (n=20) IgG olduğu gösterilmiştir. EİA'da % 90, flagellum EIA'da % 95 bulunmuştur (13).

Tracy ve arkadaşları Mayıs 1985 ile Ekim 1990 arasında inceledikleri 850 hastanın 350'sinin BOS örneğini PCR tekniği ile ve Osp A proteinleri kullanarak araştırmışlar ve 4 grupta incelemiştir. Ayrıca klinik yakınması

olmayan 45 olgu da kontrol olarak incelenmiştir. Lyme nöroborreliosis (LNB)'li bu vakaların 38'i (%4.4) PCR (+) bulunmuş, araştırmacılar pozitif değerleri B.burgdorferiye karşı serolojik olarak yada B.burgdorferiye karşı Cell-Mediated Immun (CMI: B.burgdorferi'nin hücre aracılığı ile immun tanımlama deneyi) cevabı şeklinde yorumlamışlardır (28, 46).

Gundersen klinikte 1985-1987 arasında B.burgdorferinin Wisconsin türü (WISC IS 49) kullanılarak 557 örnekte IFA testi ile yapılan çalışmada serumlar 1/32-1/2048'e kadar dilue edilmiştir. IgM ve IgG antikör titreleri araştırılmış erken E.M'li 2-12 haftalık serolojik gruplar ile 42 kontrol birlikte değerlendirilmiştir.

Spesifik anti-Borrelia IFA test sonuçlarının değerlendirildiği 95 hasta (50'si erkek, 45'i kadın) da; Erkek Lyme belirtili 82 (primer 61, sekonder 21) hastanın IgM pozitifliği % 73, IgG pozitifliği % 64 bulunmuş geç Lyme olgularında ise (13 kişi) IgG anti-borrelia antikör titresini sürekli pozitif bulunmuştur. IgM anti borrelia titreleri olguların % 15'inde pozitif olarak saptanmış, E.M'si bilinen 42 olgunun IFA test duyarlılığı % 83 bulunmuş, bu sonuçlar IFA testinin, erken Lyme'la, geç Lyme'ın arımında faydalı bir test olduğunu göstermiştir (8).

Yüzdört hastadan Nisan 1987 ve Ağustos 1987 arasında alınıp incelenen kan örneklerinden spiroket izolasyonu amacıyla yapılan 142 işlem için Modifiye Barbour-Stoenner-Kelly besiyerine (BSK) (heparinize kan yada serum örnekleri) ekimi yapılmış, ayrıca yapılan serolojik incelemede ELISA, IgM ve IgG deneyleri, F.İ.A. ve microhemaglutinasyon testleri kullanılmıştır. İnceleme sonucu: B.burgdorferi kültürü pozitif 7 hastanın 4'ü E.M'li, 2'si fasyal sinir felçli, 1'i flu-like sendromu döküntülerine sahip olduğu görülmüş, toplam 5 sinir felçli hastanın 2'sinde kültür pozitif bulunmuş (%40), deri lezyonlu 19 hastanın 4'ünde seropozitiflik saptanmış, tedaviden sonra kültürlerin negatifleştiği, 7 hastanın 5'inde ise tedaviye rağmen inatçı şikayetlerin devam ettiği bildirilmiştir (42).



Hansen ve ark. tarafından Ağustos 1987, Aralık 1992 arasında 85 EM'li hastada ELİSA işlemleri yapılmış B.burgdorferi'den hazırlanan PKo, antijenleri ve bazı modifikasyonları kullanılarak (23 KD Osp C ve 41 KD flagellin protein kullanılmış) 77 hastanın % 80'inde E.M saptandığı bildirilmiştir (23).

Magnerelli L.A ve arkadaşları 1985-1986 yıllarında Connecticut da incelenen ve Lyme hastalığı bulunan 135 kan örneğinden (Lyme'in E.M ve diğer klinik belirtilerine sahip) ELİSA testi ile inceleme yapmışlar. Yüzaltı hastada (% 79) IgM pozitif olduğu ayrıca IgG antikoru test edilen 128 numunenin 106'sında (% 83) IgG pozitif olduğu görülmüştür. Heterolog IgM antikoru 77 örneğin 32'sinde (%42) araştırılmış IgG antikoru belirli olan 69 serolojik grubun 17'si (% 25) 'nde ise çapraz reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu çapraz reaksiyonların B.burgdorferi ile Treponemalar arasında olduğu, nörolojik bozukluklarda merkezi sinir sistemi'ndeki IgG pozitifliği, diğer serumlara nazaran daha kuvvetli bulunmuştur (34).

Klaus Hansen ve arkadaşları Ağustos-Aralık (1989) ayları arasında lenfositik meningoradicülitli 45 hastanın CSF ve serumlarını incelemiş; B.burgdorferiye özgü oligoklonal IgG varlığı, immunoblottingle birlikte izo elektrik focuslama (İEF) yapılarak gözlenmiştir. İncelenen örneklerin 35'inde (%78) B.burgdorferi'ye özgü oligoklonal IgG tespit edildiği bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcından itibaren 2 haftalık kliniğe sahip 12 hastanın 5'inde (%42); 3-6 klinik haftalı 24 hastanın 21'inde (%88); 6 haftadan daha uzun kliniğe sahip 9 hastanın hepsinde (%100) oligoklonal IgG bandının mevcudiyeti gösterilmiştir.

Araştırmacılar 41 KD flagellar antijenin, intratekal immün cevapta major antijen olduğunu, ayrıca BOS'ta B.burgdorferiye özgü oligoklonal IgG mevcudiyetinin nöroborreliosis'li hastalarda önemli bir gösterge olduğunu vurgulamışlardır (23).

Her hangi bir test sonucu seropozitiflik gösteren 34 hastanın serumu, Temmuz-Kasım 1989 arasında Western blott tekniği ile doğrulanmış, serolojik

duyarlılığın % 13-%73 arasında değiştiği gösterilmiş, hastaların % 27'sinde yalancı pozitif sonuçlar görülmüş, bu çalışmalar sonucunda; Lyme hastalığının teşhisi için iyi sonuç veren serolojik testlere ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (20).

B.burgdorferi antikor yaygınlığı'nın, keresteci, uzun yol yrycleri ve diğer risk gruplarındaki prevalansın %33 - %57 arasında değiştiği gösterilmiştir (13).

Frank Dressler ve ark. Temmuz 1990-Haziran 1991 arasında 237 Lyme kliniği gösteren hastayı incelemiş, daha önceden çalışılmış 225 hasta ve kontrol grubunun analizinde erken Lyme tanısı koymak için 8 IgM bandından en az ikisinin (18, 21, 28, 37, 41, 45, 58, ve 93 KDa); 10 IgG bandından ise 5'inin (18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 53, 66 ve 93 KDa) olması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu kriterlere göre test edilen 237 hastanın E.M'li 74'nde yaz giribi de saptanmış erken Lyme hastalığında, IgM blott'un % 32 duyarlılık ve % 100 seropozitiflik taşıdığı gösterilmiştir. Enfeksiyonun ilk haftasından sonra IgG blott % 83 duyarlılık ve % 95 spesifikte bulunmuştur. Aktif Lyme klinikli IgG pozitif 9 hasta ELİSA ile incelenmiş pozitif bulunan 9 hastanın, diğer hastalık semptomları veren 34 hastadan 2'si ile birlikte pozitif blottlara sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar Western blotting'in Lyme hastalığının serolojik testlerinde, spesifikliği geliştirmek için kullanılabileceğini göstermektedir (16).

John M.Robinson ve ark. tarafından 1991'de, IgG pozitif Lyme'lı hasta serumu ile aynı özellikteki 1 sifilizli hasta serum rneği (26 sifilizli hasta içinde) incelenmiş, IgG pozitif Lyme'lı hastaların 64'den 311'e kadar aminoasit ihtiva eden flagellin protein bölgesinin IgM tarafından tanınmasının, erken Lyme'in belirlinmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. 26 sifiliz'li hastanın 12'sinde, 47 normal serum örneğinin ise 2'sinde, flagellin proteininin u aminoasit bölgesi ile tepkimeye girdikleri gösterilmiştir. Keza 26 sifiliz'li hastanın 4' ile 47 normal serum örneğinin 7'sinin carboxyl u noktası ile tepkimeye girdiği ve böylece merkezi bölgede bulunan 64 ve 311

aminoasitlerinin ise T.pallidum antikoru ile B.burgdorferi antikoruyla ayırtılmasında önemli olduğu gösterilmiştir (49).

Mc Guire ve ark. Nisan Mayıs 1991'de insan kan ve idrarında PCR'la B.burgdorferi DNA'sını araştırmışlar modifiye PCR, dot blott yada southern blott hibridizasyon'la incelemiş ve Lyme hastalığının teşhisi için yetersiz olacağı görüşü savunmuşlardır (39).

Romatoid artritli Romatoid Faktör (RF) pozitif 20 hasta 1991-1992 yılları arasında 15 Lyme klinikli hasta ile karşılaştırılmış, B.burgdorferiye karşı gelen antikolar ELİSA ve immunoblotting'le değerlendirilmiş B.burgdorferi'de görülen çapraz reaksiyonların nedeninin endocardit yapan mikroorganizmalar olabileceği bildirilmiştir (24)..

Ranich ve ark. 1992'de B.burgdorferi rekombinant flagellin (41 KD) ve flagellin triptik peptidi (14 KD fragmanı) ile hassaslaştırılmış, LNB'li 35 hasta ve 10 nörosifilizli BOS örneğinde yapılan çalışmada; Lyme nöroborreliosis'li 35 hastanın 31'i sonicate ELİSA'da intratekal IgG cevabı göstermiş, çapraz reaksiyonların giderilmesi sonucu ise 24 olguda pozitif sonuç alınmıştır. 35 hastanın 21'i 14 KD ELİSA'da pozitif sonuç vermiştir. 10 nörosifilizli hastanın sonicate ELİSA ile AI IgG'sinde 7 olguda yüksek değer bulunmuş çapraz reaksiyon antikoru emdirildikten sonra 10 olgunun hiç birinde yükselme tespit edilememiştir (25).

Erken Lyme belirtileri gösteren 52 hastadan (32 kadın, 20 erkek) alınan BOS (CSF) örneklerinde Haziran-Ağustos 1992 arasında orjinal B.burgdorferi antijeni hazırlanmış, yaşları 27-84 arasında değişen bu hastalardan 18'i erken lokalize Lyme hastalığı, 34'ünün erken yayılmış Lyme hastalığı özellikleri gösterdiği belirtilmiştir. Yirmi'sinde (% 38) B.burgdorferi'ye karşı antikolar bulunmuş, 3 hastanın ise hem IgM, hem de IgG antikoru 1 hastanın ise IgG antikor taşıdığı gösterilmiştir. Eritema migrans ve erken yayılmış Lyme hastalarının 3'ü 1987-1991 arasında başlangıçta antibiotik tedavisine alınmış ve geriye kalan 49 hastanın 32'sinin kanından spiroket üretilmiştir. Bu iki

olgunun da erken lokalize Lyme hastalığına sahip olduğu birinde reaktif IgM ELİSA'nın pozitifleştiği diğerinde ise negatifleştiği belirtilmiştir. B.burgdorferi için spesifik olan H5332 ve H3TS monoklonal antikoları ile pozitif tepkime her iki kültürde de görülmüştür. İki'sinin (%4) kanından B.burgdorferi üretilenmiştir.

D.Denee Thomas ve ark. 1992'de yaptıkları çalışmada, neural ve endodermal hücrelerde B.burgdorferi ile tekrarlayan ateş etkeni B.hermisii ve B.turicate tür ayrımı yapmak amacı ile üretmişler, her iki hücre tipine bağlanan Borrelia örnekleri test edilmiş, B.burgdorferi'nin insan nöron hücrelerinde daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (36).

Daniel S ve ark. 1993'te ELİSA pozitif Lyme'li 25 hastayı incelemişlerdir. Lyme ensefalopatili ve polinöropatili 2 hastanın şüpheli ELİSA'ya sahip olduğu, 2 olgunun ise negatif olduğu, Western blott sonuçlarının bu 4 hastada da negatif olduğu gösterilmiştir. Kontrol gruplarında ise 100 hastanın 25'i şüpheli sonuç vermiş ve western blottla 186 örneğin hepsinin negatif sonuç verdiği bildirilmiştir.

Bu çalışmalarda; şüpheli ELİSA + pozitif Western blott ve şüpheli ELİSA+ negatif western blotta sahip hastalar bulunmuş, seroloji'nin hastalığın teşhisinde minimal rolünün olacağı asıl değerlendirmenin ise klinik belirtilere göre olacağı gösterilmiştir (15).

Frank Dressler ve Ark. 1994'te Lyme borreliosisi belirtisi gösteren 97 Almanda, B.burgdorferi'nin genomik gruplarına karşı antikor cevabını araştırmışlar ve bu genomik grupların B.burgdorferi sensu scrito, B.garinii B.afzelii olduklarını belirtmişlerdir (17).

Ağaçfidan A ve ark. Lyme'in serolojik tanısı için, 1990-1992 yılları arasında ELİSA yöntemi uygulamışlar 102 olgunun (Lyme ön tanılı) hiç birinde pozitif sonuç almadıklarını bildirmişlerdir (2, 7).

Köksal ve ark. tarafından 1990 yılında Karadeniz T.Ü. Tıp Fakültesinde yapılan bir değerlendirmede; SLE düşünülen bir hastanın, kollagen doku hastalığı ile gelişen laboratuvar sonuçları vermesi üzerine, E.M, ateş ve eklem

ağrısı şikayetleri Lyme gibi düşünülüp değerlendirilmiş, laboratuvar sonuçlarında Lyme'ı desteklediği görülmüştür. Kemik iliği aspirasyonundan hazırlanan ve Wright ile boyanan preparatlarda spiroketler gösterilmiş. Fenoksi metil pericillinle hasta iyileşerek taburcu edilmiştir (30).

Gökfidan ve ark. tarafından Kasım 90- Aralık 91 arasında yurdumuzda en kapsamlı çalışma 253'ü hasta 91'i kontrol serumu olmak üzere 344 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların 107'si kadın, 146'sı erkek, kontrol gruplarının 38'i kadın, 53'ünün erkek olduğu bu olgular IHA ve ELİSA ile değerlendirilmiştir. 9 (% 26) hastada bu iki testten biri ile pozitif sonuç almış, Bir test ile pozitif 5 hastanın 2'si (%40) akut monoartrit yakınını göstermiş, E.M hiç birinde tespit edilememiş, kontrol grubunda ise her iki testle pozitif sonuç alınan 3 vakadan 2'si (%66) daha önce geçirilmiş E.M benzeri deri lezyonlarını tarif etmiş, 1 kadın kontrol yakın nörolojik konsültasyona tabi tutulmuştur (22).

Mutlu ve ark. Ekim-Kasım 1993 tarihleri arasında Antalya yakınlarındaki 3 ayrı bölgede 89 kan örneği incelenmiş ve ELİSA ile değerlendirilen bu örneklerden (60'ı kadın 29'u erkek) 32'sinde (%35-9) antikor pozitifliği bulunmuştur. Otuziki örneğin 2'sinde (% 2.2) IgM, 27'sinde (% 30.3) IgG ve 3'ünde (% 3.3) IgM + IgG pozitif bulunmuştur. Aynı bölgede *I. ricinus*'un varlığı gösterilmiş Lyme'ın Antalya çevresinde var olduğu bildirilmiştir (41).

Yeğenoğlu ve arkadaşları tarafından 1994 yılında 1'i kadın (36) diğeri erkek (10) 2 morphea olgusunda *B. burgdorferi* araştırılmış, lineer sklerodermalı erkek çocukta ve sklerodemli kadın hastada *B. burgdorferi*'ye karşı antikor gösterilmiş, ELİSA, Westen blott, VDRL, RPR, ANA; RF testleri çalışılmıştır. Western blottla yapılan değerlendirmede saptanan antikorların *B. burgdorferi*'ye ait olmadığı belirlenmiş ve antijen saflaştırmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (61).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmış ve değişik toplumlarda % 4.4 ile % 73 arasında değişen seropozitivite bildirilmiştir.

Yurdumuzda yapılan 2 epidemiyolojik çalışmadan birinde ELİSA ve IHA kullanılarak % 26, diğer bir çalışmada ELİSA ise; % 35 IgG, % 3,3 IgG+IgM pozitifliği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz total Immunglobulin pozitifliği % 6 olarak saptanmıştır. Elde edilen bu oran yurt dışındaki çalışmalara göre düşük sınırlardadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz oran yurdumuzda elde edilen diğer bulgulardan çok düşüktür. Ayrıca biz seropozitif sonuç elde ettiğimiz 11 olgunun 8'inde (3 hasta tekrar kan vermek istemediğinden çalışılmadı) RPR ve RF çalışarak kısmende olsa yalancı pozitif reaksiyonları ekarte ettik.

Dağılımı etkileyen faktörler göz önüne alındığında farklı sonuçların alınabileceği görülmektedir.

Sonuç olarak; ülkemizde ve Elazığ'da Lyme hastalığının görülebileceğini bu nedenle önemli bir sağlık problemi oluşturmadan gerekli tüm önlemlerin bir an önce alınmasının yararlı olacağı inancındayız.

## ÖZET

Elazığ yöresinde Lyme (Borrelia burgdorferi)'in yaygınlığının araştırılması amacıyla 182 kan örneği incelendi.

Kan örnekleri kullanılıncaya kadar -20°C'de deep-freez'de saklandı. EİA [immunowell Borrelia burgdorferi (lyme) testi] yöntemi kullanılarak yapılan incelemede toplam 11 hastada seropozitiflik (% 6) saptandı. Seropozitif 11 olgudan 8'inde Rapid Plasma Reagin (RPR) ve Romatoid faktör (RF) testleri negatif bulundu. 3 hasta yeniden kan vermek istemediğinden RPR ve RF testleri çalışılmadı.

Seropozitif 11 olgunun 9'u kadın 2'si erkekti. İncelemeler sonucu Lyme'in Elazığ yöresinde gelecekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkabileceği kanaatine varıldı.

Bu konuda daha geniş çaplı sero-epidemiolojik çalışmaların yapılması gereğine inanıyoruz.

## SUMMARY

182 blood samples were analysed with the purpose of searching lyme-spread (*Borrelia burgdorferi*) in Elazığ region.

The samples were kept at -20 °C in the deep-freeze until they were used. In the study done by using EIA Test (Immunowell *Borrelia burgdorferi* (lyme Test), 6 % sero-positivity was determined in 11 patients. In the 8 of the 11 sero-positive patients Rapid Plasma Reagin (RPR) and Romatoid Factor (RF) tests were negative. RPR and RF tests could not be analysed because 3 of the patients did not want to give blood.

9 of the 11 sero-positive patients were female and 2 were male. In conclusion, lyme could be an important public problem in Elazığ in the future. We think that more detailed sero-epidemiologic studies should be done.



**KAYNAKLAR**

- 1- Agger, W., Kayl. C. and Steven M.C: Lyme Disease: Clinical Features, Classification and Epidemiology in the Upper Midwest. Medicine. Vol. 709 no: 2 83-89, 1991.
- 2- Aaçfidan, A., Badur, S: Lyme hastalığı ve laboratuvar tanısı. Dirim, 97: 86-91, 1992
- 3- Barbour A.G.: Antigenic variation of a relapsing fever Borrelia species. Annual Reviews. Microbiology. 44:155-171, 1990.
- 4- Bernard W.B, Russel C.J Carrie K, And Lisa C: Cultivation of Borrelia burgdorferi from the blood of two patients with erytema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease. Journal of the American Academy of Dermatology 30: 48-51, January, 1994.
- 5- Bing H, Li P. Di, Fu-min W. A.Cheng-xu And Wei-ci. L. Borrelia burgdorferi infection may be the cause of sarcoidosis. Chinese Medical Journal. 105 (7): 520-563, 1992.
- 6- Brenner C. Lyme Disease: Asking tha Right Question (letters). Science. (Vol 257), 1845, 25 September, 1992.
- 7- Budak S: Keneler ve lyme hastalığı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 19 (1): 151-58, 1995.
- 8- Buechner, S.A, Ruffli T., and Erb, P. Acrodermatitis chronica atrophicans: A chronic T-cell-mediated immune reaction against Borrelia burgdorferi? Journal of American Academy of Dermatology. 28: 399-405. March 1993.
- 9- Burgdorferi W, Barbour A.G, Hayes S.F, Benach.J.L, Grunwalt E, and Davis J.P. Lyme Disease-A tick borne Spirochetosis? Science (Vol). (216) 18, 1317, June 1982.
- 10- Burkot T.R. Piesman J, And Wirtz R.A. Quantitation of the Borrelia burgdorferi outer surface protein A in Ixodes scapularis: Fluctuations

during the Tick Life Cycle, Doubling Times, and Loss while Feeding. *The Journal of Infectious Diseases* 170:883-9, 1994.

- 11- Callister S. M and Schell R.F. Importance of protective Borrelia antibodies in Lyme Disease immunity and serodiagnosis. *The Journal of Infectious Diseases* 170:499-500, 1994.
- 12- Chancellor M.B, Mc Ginnis D.E, Shenot, P.J, Kiilholm P. and Hirsch I.H. Urinary dysfunction in Lyme Disease. *The Journal of Urology* (Vol.149): 26-30, 1993.
- 13- Christensen H.J. Epidemiology and Clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. *Acta Paediatr Suppl.* 396: 1-76, 1993.
- 14- Corpuz L., Hilton E, Lardis P and, Singer C. Problem in the use of serologic Tests for the Diagnosis of Lyme Disease. *Arch Intern Med.* (Vol. 151): 1836-40, September 1991.
- 15- Daniels T.J., Fish D., Levine J.F, Greco M.A, Eaton A.T, Patgett, P.J and, la Pointe D. Canine exposure to *Borrelia burgdorferi* and prevalence of *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) on Deer as measure of Lyme disease risk in the North Eastern United States. *Entomological Society of America* (Vol 30. no 1): 171-178, 1993.
- 16- Dressler F, Whalen J.A, Reinhardt B.N and, Steere A.C. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *The Journal of Infectious Disease*: 167: 392-400, 1993.
- 17- Dressler F, Ackermann R and Steere A.C. Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme Borreliosis. *The Journal of Infectious Diseases.* 169:313-8, 1994.
- 18- Fikrig E, Huguenel E.D., Berland R, Rahn D.W., Hardin J.A and Flovell R.A. Serologic diagnosis of Lyme disease using recombinant outer surface proteins A and B and flagellin. *The Journal of Infectious Diseases.* 165:1127-32. 1992.

- 19- Fikrig E., Bockenstedt L.K., Barthold S.W., Chen M., Tao H., Salaam Pia Ali., Telford SR., and Flawell R.A. Sera from patients with chronic lyme Disease protect mice from lyme borreliosis. *The Journal Infectious Diseases*. 169:568-574, 1994.
- 20- Gill J. S., Mclean R.C., Neitzel D.F. and Johnson R.C. Serologic analysis of white tailed deer sera for antibodies to *Borrelia burgdorferi* by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Western Immunoblotting. *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 31. No 2): 318-322 Feb. 1993.
- 21- Golde T.W., Burkot T.R., Sviat S., Keen, M.G., Mayer L.W., Johnson B.J.B. and Piesman J. The major histocompatibility complex restricted response of recombinant inbred strains of mice to natural tick transmission of *Borrelia burgdorferi*. *The Journal of Experimental Medicine* (vol, 177): 9-17. January, 1993.
- 22- Gökfidan S. Osmaniye bölgesinde artritli ve asemptomatik populasyonda *B. burgdorferi* prevalansının ELİSA ve İHA teknikleri ile araştırılması. (Doktora tezi) Adana, 1992.
- 23- Hansen K., Cruz M and Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi* specific IgG antibodies in cerebro spinal fluid in lyme Neuroborreliosis. *The Journal of Infections Diseases* 161:1194-1202, 1990.
- 24- Kaell A.T., Redecha P.R., Elkon K.B., Golightly M.G., Schulman P.E., Dattwyler R.J., Kaell D.L., Inman R.D., Christian C.L., Volkman D.J. Occurrence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with nonspirochetal subacute bacterial endocarditis. *Ann Intern Medicine* 119: 1079-1083, 1993.
- 25- Kaiser R., Rasiah C., Gassmann G., Vogt A., and Lucking CH. Intrathecal antibody synthesis in lyme neuroborreliosis use of recombinant P41 and a 14-KDa flagellin fragment in ELİSA. *J. Med. Microbiol.* 39 (4): 290-297 October, 1993.

- 26- Karlsson M. Stiernstedt G. Granstrom M. Asbrink E. and Wretling B.  
Comparison of flagellum and sonicate antigens for serological  
diagnosis of lyme borreliosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 9 (3):  
March. 1990 (Abstract)
- 27- Kalish R. Leong J.M. and Steere A.C., Association of treatment-  
resistant chronic lyme arthritis with HLA-DR<sub>4</sub> reactivity to Osp A and  
Osp B of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun.* 61:2774-2779, 1993.
- 28- Keller T.L., Halperin J.J. and Whitman M. PCR detection of *Borrelia  
burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of lyme neuroborreliosis  
patient. *Neurology.* 32-42, January, 1992
- 29- Koneman E.W., Allen S.D., Janda. W.M., Schreckenberger P.C., and  
Winn W.C.: Lyme disease. *Color Atlas and Textbook of diagnostic  
Microbiology.* 768-771, J.B. Lippincott Company Philadelphia 1992.
- 30- Köksal İ, Saltoğlu N. Bingül T. Öztürk H., Bir lyme olgusu. *Ankem  
Dergi* 4 (No:2) 120. 1990.
- 31- Kriper H, Cairo I, Van Dam A., De jongh B., Ramselaar T., Spanjaard  
L., and Dankert J. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and  
epidemiological study of 77 Dutch patient. *British Journal of  
Dermatology.* 130: 466-472, 1994.
- 32- Leslie T.A., Levell N.J., Cutler S.J, Cann K.J., Smith M.E.F., Wright  
D.J.M., Gilkes J.J.H., and Robinson T.W.E., Acrodermatitis chronica  
atropicans: a case report and review of the Literature. *British Journal  
of Dematology* 131: 687-693, 1994.
- 33- Liegner K.B., Shapiro J.R., Ramsay R., Halperin A.J., Hogrefe W. and  
Kong L., Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic  
treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia  
burgdorferi* infection. *Journal of American Academy of Dermatology*  
28: 312-314, 1993.

- 34- Magnarelli L.A., and Anderson J.F., Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of class-specific immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi*. *American Journal of Epidemiology* (Vol. 127, No: 4): 818-825, 1988.
- 35- Malawista S.E., Barthold S.W., and Persing D.H.: Fate of *Borrelia burgdorferi* DNA in Tissues of infected mice after antibiotic treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 170: 312-16, 1994.
- 36- Mandel G.L., Douglas R.G., and Bennetis J.E: Principle and practice of infectious Disease. (Third Edition) 462, Churchill Livingstone, Inc, NewYork, 1990.
- 37-Marconi R.T., Samuels D.S., Schwan T.G., and Garon C.F., Identification of a protein in several *Borrelia* species which is related to Osp C of the Lyme Disease spirochetes. *Journal of Clinical Microbiology*. (Vol 31.) 2577-2583, October, 1993.
- 38- Maupin G.O., Gage K.L., Piesman J., Montenieri J., Sviat S.L., Zanden L.V., Happ C.M., Dolan M. and Johnson B.J.B. Discovery of an enzootic cycle of *Borrelia burgdorferi* in *Neotoma mexicana* and *Ixodes spinipalpis* from Northern Colorado an area where lyme disease is nonendemic. *The Journal of Infectious Diseases*. 170: 636-643, 1994.
- 39- Mc. Guire B.S., Chandler F.W., Felz M.W., Huey Lee O. and Field R.S., Detection of *Borrelia burgdorferi* in human blood and urine using the polymerase chain reaction. *Pathobiology*. 60: 163-167, 1992.
- 40- Montgomery R.R., Nathanson M.H., Malawista S.E., Fc-and non-Fc mediated phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* by macrophages. *The Journal of Infectious Diseases*. 170: 890-893, 1994.
- 41- Mutlu G., Gültekin M., Ergin Ç., Sayın F., ve Kurşun R.E. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 29:1-6, 1995.

- 42- Nadelman R.B., Pavia C.S., Magnerelli L.A. and Wormser G.P., Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patient with lyme disease. *The American Journal of Medicine* (vol.88): 21-26, 1990.
- 43- Nakao M. Miyamoto K., and Fukunaga M., Lyme disease spirochetes in Japan: Enzootic transmission cycles in birds, Rodents and *Ixodes persulcatus* ticks. *The Journal of Infectious Diseases*. 170: 878-82, 1994.
- 44- O'connell S., and Barbara J.A.J., Any Questions. *BMJ* (Vol 308): 711-712, 1994.
- 45- Pachner A.R., and Ricalton N.S. Western blotting in evaluating lyme seropositivity of a gel densitometric approach. *Neurology*. 42: 2185-2192, 1992.
- 46- Pachner A.R., Whitman M. Keller T. and Halperin J. CNS lyme disease. *Neurology*. 42: 1849-50. 1992.
- 47- Piesman J., Standart system for infecting ticks (Acari: Ixodidae) with the lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Medical Entomology* (Vol. 30. No:1): 199-203, 1993.
- 48- Plorer A., Sepp N., Schmutzhard E., Krabichler S., Trabos S., Schauer G., Pahl C., Stöffler G., Fritsch P. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. *The Journal of Investigative Dermatology* (Vol. 100. No 2): 103-109, 1993.
- 49- Rabinson J.M., Pilot-Matias T.J., Pratt S.D., Patel C.B., Bevirt T.S., and Hunt J.C., Analysis of the humoral response to the flagellin protein of *Borrelia burgdorferi*: Cloning of regions capable of differentiating lyme disease from syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*. (vol.3, No:3): 629-635, 1993.

- 50- Rath P.M., Röyle G., Schönberg A., Pohle H.D., and Fehrenbach F.J., Relapsing fever and its serological discrimination from lyme borreliosis. *Infection* 20. No 5: 283-286, 1992.
- 51- Salonen R., Rinne O.J., Halonen P., Puusa A. Marttila R., and Viljanen M.K. Lyme borreliosis associated with complete flaccid paraplegia. *Journal of Infection* 28: 181-184, 1994.
- 52- Satz N., Immunologie und diagnostische test verfahren bei der lyme-Borreliose schweiz. *Med. Wschr.* 122. Nr.47:1779-1791, 1992.
- 53- Spielman A. Marshall III W.F., Telford III S.R., Rys P.N., Rutledge B.J., Mathiesen D., Malavista S.E., and Persing D.H. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in museum specimens of *Peromyscus leucopus*. *The Journal of Infection Diseases.* 170:1027-1032, 1994.
- 54- Steere A.C., Hutchinson GJ. Rahn DW. Treatment of the early manifestations of lyme disease. *Ann Intern Med.* 99:22-26, 1983.
- 55- Steere A.C. Lyme disease. *The New England Journal of Medicine:* 31: 586-596, 1989.
- 56- Tatro J.B., Romero L.Í., Berasley D., Steere AC, and Reichlin S. *Borrelia burgdorferi* and *Escherchia coli* lipopolysaccharides induce nitric oxide and Interleukin-6 production in cultured rat brain cells. *The Journal Infectious Diseases.* 169:1014-1022, 1994.
- 57- Thomas D.D., Cadavid D., and Barbour A.G. Differential association of borrelia species with cultured neural cells. *The Journal of Infectious Diseases* 169: 445-448, 1994.
- 58- Tuffanelli D.L., Tuffanelli L.R., and Hoke A. False positive lyme antibody test in morphea. *Journal of American Academy of Dermatology,* (Volume 28. No:1): 112-113, 1993.
- 59- Unat E.K., Yücel A., Altaş K., ve Samastı M. Keneler ve parazitlikleri. *Unat'ın Tıp Parazitolojisi* 187-196, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1991.

- 60- Wahlberg P., Granlund H., Nyman D., Panelius J. and Seppälä I.,  
Treatment of late lyme borreliosis. Journal of Infection 29: 255-261,  
1994.
- 61- Yeğenoğlu Y. ve Saylan T., Borrelia burgdorferi ve Morphea.  
Mikrobiyoloji Bülteni 29:92-96, 1995.
- 62- [Immunowell, Borrelia (lyme test) Product No:3110 for invitro  
Diagnostic use] General Biometrics, Inc. 15222 Avenue of Science  
San Diego, CA 92128. in (Summary ve Explanation) undan test  
çalışırken faydalanılmıştır.





## ÖZGEÇMİŞ

1957 yılında Elazığ'da doğdum. İlk orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1974 yılında Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakültesine kaydoldum. 1980'de aynı üniversiteden tıp doktoru olarak mezun oldum. 1980 yılında Elazığ Sağlık Müdürlüğünde göreve başladım. Şırnakta askerlik görevimi bitirdikten sonra 1982 yılında tekrar Elazığ Sağlık Müdürlüğü Rüstempaşa Sağlık ocağı tabibi olarak göreve başladım. 1991 yılında F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji dalında Doktora çalışmasına başladım. Halen bu görevlerde çalışmaktayım. İngilizce biliyorum.



## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam sırasında konu seçimi, tez çalışma yöntemi ve sıralamasında bana yardımcı olan değerli öğretim üyesi Prof.Dr.Mustafa YILMAZ'a ayrıca Yrd.Doç.Dr.Sıtkı ORAK'a, Yrd.Doç.Dr.Zühal AŞÇI'ya, Yrd.Doç.Dr.M.Ziya DOYMAZ'a, laboratuvar çalışmalarında değerli katkılarından dolayı Dr.Adnan SEYREK'e, Dr.Ahmet KIZIRGİL'e, Bio.Dr.Selma AY'a, Bio.Ahmet YÜCEL'e, Serhat ÖZDEMİR'e, Faik KOÇAK'a. Kan örneklerinin toplanmasında büyük emekleri geçen Sağ.Mem.Hıdır DEVECİ'ye, Sağ.Mem.Ramazan SAYIN'a, Ebe Naime TÜRKÖĞLU'na, Ebe Nalan DEVECİ'ye, tezin düzenlenme ve basımında üstün gayretlerinden dolayı BİLKAY Bilgisayar'a teşekkür ederim.

NUMUNE ARAŐTIRMA FORMU

Adı :  
Soyadı :  
Cinsiyeti :  
Bulunduğu Yer :

Tarih.../.../1994

1) Sizi kene ısırđı mı?

Evet ( ) Hayır ( )

2) Kaç kere ısırđı?

a) 1 b) 2 c) 3 d) Daha fazla

3) Vücunuzda dabaz benzeri kabartı oldu mu?

Evet ( ) Hayır ( )

4) Vücudunuzdaki kabartı nerelerde dir?

a) Baş-boyun b) Göde-sırt-karın c) El-Kol-ayak-Bilek

5) Romatizma benzeri Şikayetleriniz var mı?

Evet ( ) Hayır ( )

6) Romatizma benzeri Şikayetleriniz en çok nerededir?

a) Boyunda b) El ve bileklerde c) Belde d) Dizde

7) Her hangi bir sinir hastalığına sahip misiniz?

Evet ( ) Hayır ( )

8) Mevcut sinir hastalığı belirtileriniz ne şekildedir?

a) Baş ağrısı b) Uyuşma c) Belden bacaklara kadar vuran ağrı

9) Ameliyat geçirdiniz mi?

Evet ( ) Hayır ( )

10) Kalp ve dolaşım sistemi ile ilgili şikayetleriniz var mı?

Evet ( ) Hayır ( )

11) Başka ne gibi şikayetleriniz var?

.....  
.....  
.....

Formu Dolduran

Dr.Ahmet ERENŞOY

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