

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ BİLİM DALI
İZMİR

**BEHÇET HASTALIKLI OLGULARDA
BORRELIA BURGDORFERİ SEROPREVALANSI**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

111402

ROMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatoş ÖNEN

111402

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nurullah AKKOÇ

Eylül 2001

Eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, özellikle beni Romatoloji ile tanıştışıp, onu sevmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Gürbüz Gümüşdiş ve Sayın Prof. Dr. Eker Doğanavşargil'e çok Őey borçluyum.

Tez danışmanlığımı yapan ve her konuda bana destek olan Sayın Prof. Dr. Nurullah Akkoç'a, tezimde emeği geçen kardeşim Sayın Uzm. Dr. Dilek Tuncer, Sayın Uzm. Dr. Servet Akar ve Sayın Uzm. Dr. Merih Birlik'e teşekkür ederim.

Beni dünyaya getiren ve yetiştiren sevgili anne ve babama, onlardan çaldığım zamanı anlayış ve sabırla karşılayan sevgili eşim ve küçük kızıma da sonsuz teşekkürler...

Doç. Dr. Fatoş ÖNEN
İzmir, 2001

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. BEHÇET HASTALIĞI	4
4.1.1. Klinik Bulgular	4
4.1.1.1 Oral Ülserler	4
4.1.1.2. Genital Ülserler	4
4.1.1.3. Deri Lezyonları	4
4.1.1.4. Göz Tutulumu	4
4.1.1.5. Nörolojik Tutulum	5
4.1.1.6. Vasküler Tutulum	5
4.1.1.7. Artrit	5
4.1.1.8. Böbrek Tutulumu	5
4.1.1.8. Kardiyak Tutulum	5
4.1.2. Tanı	6
4.1.3. Ayırıcı Tanı	6
4.1.4. Patogenez	7
4.1.4.1. Çapraz Reaksiyon Veren Antijenler	7
4.1.4.2. Hemotopoetik Hücreler	8
4.1.4.3. İmmün Kompleksler Ve Otoantikolar	8
4.1.4.4. Sitokinler	8
4.1.4.5. Genetik	8
4.1.5. Patoloji	9
4.1.6. Tedavi	9
4.2. LYME HASTALIĞI	10
4.2.1. Hastalık Etkeni	10
4.2.2. Vektör Ve Konak Hayvanlar	10
4.2.3. Epidemiyoloji	11
4.2.4. Patogenez	12
4.2.5. Klinik Bulgular	13
4.2.5.1 Evre I (Erken Lokal Hastalık)	13
4.2.5.1.1. Deri Bulguları	13
4.2.5.1.2. Nonspesifik Bulgular	14

4.2.5.2. Evre II (Erken Yaygın Hastalık)	14
4.2.5.2.1. Deri Bulguları	14
4.2.5.2.2. Kas-İskelet Sistemi Bulguları	14
4.2.5.2.3. Kardit	14
4.2.5.2.4. Nörolojik Bulgular	14
4.2.5.3. Evre III (Geç Hastalık)	15
4.2.5.3.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları	15
4.2.5.3.2. Tersiyer Nöroborelyozis	15
4.2.5.3.3. Deri Bulguları	15
4.2.5.4. Fibromiyalji (Post-Lyme Hastalığı Sendromu)	15
4.2.6. Ayırıcı Tanı	16
4.2.6.1. Erken Hastalık	16
4.2.6.2. Geç Hastalık	17
4.2.7. Tanı	17
4.2.7.1. Konağın Bağışık Yanıtını Gösteren Tanı Testleri	17
4.2.7.1.1. İmmünofloresan testi (IFA)	18
4.2.7.1.2. ELISA	18
4.2.7.1.3. Pasif hemaglutinasyon testi (PHA)	18
4.2.7.1.4. Borreliasidal antikor testi	18
4.2.7.1.5. Western blot	18
4.2.7.2. Spiroketin İzolasyonuna Yönelik Tanı Testleri	19
4.2.7.2.1. Direkt Boyama Yöntemleri	19
4.2.7.2.2. Antijenlerin Saptanması	20
4.2.7.2.3. DNA Prob Yöntemleri	20
4.2.7.2.4. <i>Polimerase chain reaction</i> (PCR)	20
4.2.7.3. Borrelianın Üretilmesi	20
4.2.7.3.1. In vivo üretme	20
4.2.7.3.2. Kültür yöntemleri	21
4.2.8. Tedavi	21
4.2.8.1. Medikal tedavi	21
4.2.8.2. Cerrahi tedavi	22
4.2.9. Korunma Yöntemleri	22
4.2.9.1. Çevresel Kontrol	22
4.2.9.2. Profilaktik antibiyotik kullanımı	22
4.2.9.3. Aşılama	22

4.3. ROMATOİD ARTRİTİN EKLEM BULGULARI	23
4.3.1. Eklem dağılımı	24
4.3.1.1. Eller	24
4.3.1.2. Üst ekstremitte	24
4.3.1.3. Alt ekstremitte	24
4.3.1.4. Aksiyel iskelet	24
4.3.1.5. Krikoaritenoid eklem	24
4.4. ROMATOİD ARTRİT ETİYOPATOGENEZİNDE İNFEKSİYONUN ROLÜ	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM	27
5.1. Hastalar	27
5.2. Hasta kontrol grubu	27
5.3. Sağlıklı kontrol grubu	27
5.4. Serolojik incelemeler	31
5.5. İstatistik	32
6. BULGULAR	33
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇ	46
9. KAYNAKLAR	47

1. TÜRKÇE ÖZET

Türkiye'nin bazı kırsal bölgelerinde %36'ya varan sıklıkta Lyme infeksiyonu seroprevalansı saptanmıştır. Üveitli hastalarda *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) seropozitifliğinde artış olduğu bilinmektedir. Üveit, ülkemizde oldukça yaygın bir hastalık olan Behçet hastalığının da sık görülen bir bulgusudur. Bu çalışmada Behçet hastalıklı olgulardaki *B. burgdorferi* antijenlerine karşı seroreaktivite araştırılmış ve sonuçlar, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Araştırma, yurdumuzun batısında yer alan İzmir'de yapılmıştır. Behçet hastalıklı (n=30), RA'li olan hasta kontrol (n=31) ve sağlıklı kontrol (n=31) olgularının serumlarında *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorları, kantitatif mikroELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Pozitif sonuçlar Western blot ile doğrulanmıştır.

B. burgdorferi seropozitifliği yönünden, gruplar arasında, her 2 yöntemle de anlamlı fark bulunmamıştır. *B. burgdorferi* antijenlerine karşı seroreaktivite mikroELISA yöntemiyle, Behçet hastalıklı olguların %26.7'sinde, RA'lilerin %35.5'inde ve sağlıklı kontrollerin %19.4'ünde saptanmıştır. İmmunoblot sonuçlarının ise Behçet hastalıklıların %13.3'ünde, RA'lilerin %22.6'sında ve sağlıklı kontrollerin %13.3'ünde pozitif olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar, *B. burgdorferi*'nin Behçet hastalığının etiyopatogenezinde rolü olmadığını düşündürmüştür. Ancak hem hasta, hem de kontrol gruplarındaki yüksek *B. burgdorferi* antikor sıklığı, Türkiye'nin bu bölgesinde, uyumlu klinik bulguları olan hastalarda Lyme hastalığının akla getirilmesi gerektiğini göstermektedir.

2. İNGİLİZCE ÖZET

Seroprevalence of *B. Burgdorferi* In Patients With Behcet's Disease

Seroprevalence of Lyme disease has been found to be as high as 36 % in some rural areas of Turkey. Increased seropositivity for *B. burgdorferi* has been reported in patients with uveitis. Uveitis is a frequent finding in Behçet's disease which is relatively common in Turkey. In this study we investigated the seroreactivity to *B. burgdorferi* antigens in patients with Behçet's disease and compared it with healthy and disease controls.

The study was conducted in Izmir located in the western part of Turkey. *B. burgdorferi* IgM and IgG antibodies were tested by quantitative micro ELISA in the sera of patients with Behçet's disease (n=30), healthy controls (n=31) and rheumatoid arthritis (RA) patients as disease controls (n=31). Positive results were confirmed by Western blotting.

The difference in *B. burgdorferi* seropositivity between the groups was not significant by any method. Seroreactivity to *B. burgdorferi* antigens by the micro ELISA system was detected in 26.7 % of patients with Behçet's disease, 35.5 % of patients with RA and 19.4 % of healthy controls. Immunoblots were positive in 13.3 % of Behçet's disease patients, 22.6 % of RA patients, and 13.3 % of healthy controls.

These results does not suggest a role for *B. burgdorferi* in the etiopathogenesis of Behçet's disease . However high prevalence of *B. burgdorferi* antibodies in both patient and control groups suggests that Lyme disease should be considered in patients with appropriate clinical findings in this area of Turkey.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet Hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler, göz bulguları ve deri lezyonlarına neden olan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tipik diğer bulguları; artrit, damar ve sinir sistemi tutulumlarıdır. Doğu Asya'dan Akdeniz'e kadar uzanan tarihi "İpek Yolu" üzerinde yer alan ülkelerde Behçet hastalığına sık olarak rastlanmaktadır. Hastalığın en çok görüldüğü yerlerden biri de Türkiye'dir. Ülkemizdeki sıklık 80-370/100 000 olarak bildirilmiştir (1).

Behçet hastalığının nedeni bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde, infeksiyöz ajanların tetiği çekerek aşırı bir immün yanıtı neden olabileceği ve bu şekilde hastalığı ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir (2).

Sistemik, inflamatuvar bir başka hastalık olan Lyme hastalığında ise etiyoloji bilinmektedir: Spiroket grubundan bir bakteri, *Borrelia burgdorferi*... *B. burgdorferi* insanlara enfekte *Ixodes* keneleri yoluyla bulaşır ve Lyme hastalığının klasik olarak 3 dönemde ortaya çıkan klinik bulgularına neden olur. Hastalığın önemli bulguları arasında, eritema migrans, lenfadenopati, kardit, intermittant artrit atakları, kronik monoartrit ve çeşitli nörolojik bulgular yer almaktadır (3). Lyme hastalıklı olgularda, sık olmamakla birlikte göz tutulumu da bildirilmiştir (4). Ayrıca değişik nedenlere bağlı veya nedeni bilinmeyen üveiti olan hastalarda *B. burgdorferi* antikor pozitifliğinin önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (5). Bilindiği gibi, üveit ve intermittant artrit, Behçet hastalığının da tipik bulgularındandır.

Lyme hastalığının Türkiye'deki seroprevalansını araştıran çalışma sayısı çok fazla değildir. Bu çalışmalarda %35.9'a varan seropozitiflik oranının bildirilmiş olması (6), hastalığın Türkiye'de de sık olarak ortaya çıkıp, tanınma aşamasında bazı karışıklıkların yaşanabileceği olasılığını akla getirmektedir.

Elimizdeki bu veriler, Behçet hastalığı ile *B. burgdorferi* arasında bir ilişki olup olmadığını araştırma konusunda yönlendirici olmuş ve aşağıdaki sorulara yanıt alabilmek amacıyla bu çalışma düzenlenmiştir:

1. Behçet hastalıklı olgulardaki *B. burgdorferi* antikor sıklığı nedir?
2. Behçet hastalığının etiyopatogenezinde, *B. burgdorferi* antijenlerinin yeri olabilir mi?
3. Behçet hastalığının ayırıcı tanısı yapılırken *B. burgdorferi* serolojisi de değerlendirilmeli midir?

4. GENEL BİLGİLER

4.1 BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserlere ve göz, deri, sinir sistemi, damar ve eklem tutulumu gibi çeşitli sistemik bulgulara neden olan bir vaskülitir (1). Hastalık 1936'da Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (7).

4.1.1. KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığının en sık görülen bulgusu, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan tekrarlayıcı, ağrılı aftöz ülserlerdir.

4.1.1.1. Oral ülserler

Behçet hastalığının oral aftları, idiyopatik olanlara göre daha yaygın ve daha çok sayıda olmaya eğilimlidir. Çapları birkaç mm'den 2 cm'ye kadar değişebilir. Bir cm'den küçük olanlar minör, büyük olanlar majör ülser olarak adlandırılır. Ülserler 1-3 haftada kendiliklerinden iyileşirler. Tipik olarak hastalığın ilk ortaya çıkan ve en son kaybolan bulgularıdır; 20 yaşından sonra görülme sıklıkları azalır (8).

4.1.1.2. Genital ülserler

Behçet hastalıklı olguların %75'inde ortaya çıkar. Görünümleri oral aftlara benzer. Erkeklerde sıklıkla skrotumda, kadınlarda da vulvada görülür; ama tüm mukoz membranlarda ortaya çıkabilirler. Oral ülserlere göre daha seyrek gelişirler. Skar oluşumuna neden olabilirler (8). Epididimit, salpinjit ve üretrit gibi diğer genitoüriner inflamatuvar lezyonlar da ortaya çıkabilir (9).

4.1.1.3. Deri lezyonları

Hastaların yarısından fazlasında püstül, papül, vezikül, akneiform lezyonlar, eritema nodozum, piyoderma gangrenosa tipi lezyonlar ve palpabl purpuralar ortaya çıkabilir. Paterji testi, lokal deri hasarına karşı eritematöz bir papül veya püstül yanıtını gösterir. İğne ucu ile deriye girildikten 24-48 saat sonra oluşan 5 mm'den daha büyük lezyon paterji pozitifliğini gösterir. Paterji testi pozitifliği, Japon ve Türk hastalarda, Kuzey Amerika'lı ve İngiliz hastalara göre daha sık ortaya çıkmaktadır (10).

4.1.1.4. Göz tutulumu

Behçet hastalarının yarısından fazlasında göz tutulumu vardır; Japon ve İran'lı hastalarda daha sık ve daha ciddi tutulum görülmektedir (11). Kadınlardaki göz hastalığı daha seyrek ve daha hafif derecede ortaya çıkmaktadır. Hastaların %90'ında tutulum iki taraflıdır. Genellikle Behçet hastalığının başlangıcından sonraki 2-3 yıl içerisinde göz bulguları ortaya çıkar. Kronik, tekrarlayıcı ön ve arka üveit tipik bulgulardır. Tek başına ön üveit, göz tutulumu olan hastaların sadece %10 kadarında görülmektedir. Konjunktivit nadirdir. Seyrek olarak episklerit ve konjunktiva ülserasyonu gelişebilir. Hipopiyonlu üveit, Behçet hastalığı için tipik bir göz bulgusudur; ancak Reiter sendromlu hastalarda da görülebilir. Hipopiyon, göz

hastalığı olanların %20'sinde ortaya çıkar ve hemen her zaman önemli derecedeki retina hastalığı ile birliktelik gösterir. Temel retina lezyonu, vaskülitir. Eksüda, hemoraji, venöz tromboz, papilödem ve makula hastalığına neden olabilir. Sıklıkla görme alanı defekti ile sonuçlanır. Sekonder glokom da gelişebilir (2).

4.1.1.5. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum, Behçet hastalıklı olguların 1/3'ünden azında ve genellikle erkeklerde ortaya çıkar (12). Aseptik menenjit, ensefalit, kraniyal sinir felçleri ve paralizisi veya ataksi şeklindeki fokal kayıplar şeklinde kendini gösterir (13). Fokal kayıplar, bazal ganglia, kortikospinal yol, beyin sapı, periventriküler beyaz cevher, serebellum ve spinal korddaki lezyonlara bağlıdır (12). Parankimal lezyonlarda belirgin vaskülit bulguları gözlenmemesine karşın, büyük serebral damarlarda, hem arter, hem de venlerde vaskülit saptanabilir. Arterit, iskemik ataklara, disseksiyona, anevrizmal dilatasyona ve subaraknoid kanamaya yol açabilir. Serebral venöz trombozlar sonucunda baş ağrısı, papil ödemi ve beyin-omurilik sıvı basıncında yükselme ortaya çıkabilir. Serebral arter trombozu da görülebilir (12).

4.1.1.6. Vasküler tutulum

Behçet hastalıklı olguların yaklaşık 1/3'ünde görülür. Vaskülit sonucunda farklı bölgelerde değişik bulgular ortaya çıkar (14): Aorta ve büyük damar anevrizmaları, akut miyokard infarktüsü, Takayasu benzeri nabızsızlık hastalığı, pulmoner arter anevrizması, periferik yüzeyel ve derin ven trombozları, vena kava superior ve inferior oklüzyonu, Budd-Chiari sendromu ve çeşitli nörolojik bulgular...

Damar tutulumu, erkeklerde ve pozitif paterji testi ya da göz lezyonu olanlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Venöz tutulum, arteriyel tutulumla göre daha siktir (2).

4.1.1.7. Artrit

Hastaların yaklaşık yarısında, nonerozif, asimetric, çoğunlukla deformasyona neden olmayan inflamatuvar oligoartrit görülür. Artrit, özellikle hastalığın aktif dönemlerinde ortaya çıkar. Genellikle diz, ayak bileği, el bileği gibi orta büyüklükteki ve büyük eklemler simetric veya asimetric olarak tutulur (15). Küçük eklemlerde erozif artrit de bildirilmiştir (16). Özellikle HLA-B27 pozitif hastalarda sakroiliit gelişebilir. Dilşen ve arkadaşları (17), Behçet hastalarının %10'unda sakroiliit saptamışlardır.

4.1.1.8. Böbrek tutulumu

Diğer vaskülitlerle karşılaştırıldığında, Behçet hastalığındaki böbrek tutulumu daha seyrek ve daha hafiftir. Proteinüri, hematüri veya hafif derecede böbrek yetmezliği gelişebilir. Aktif hastalık sırasında glomerüllerde immün depozit birikimi de gösterilmiştir (18).

4.1.1.8. Kardiyak tutulum

Nadirdir. Perikardit, miyokardit, koroner arterit, ileti bozuklukları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardial fibrozis ve kalp kapak yetmezlikleri bildirilmiştir (19).

4.1.2. TANI

Behçet hastalığının tanısı, klinik bulgulara göre konulmaktadır. Günümüze değin çeşitli klinik kriterler geliştirilmiştir. O'Duffy kriterlerine (20) göre; Behçet hastalığı tanısı için, oral aftlar ve ek olarak genital ülser, sinovit, posterior üveit, paterji pozitifliği veya meningoensefalit bulgularından ikisinin varlığı gerekmektedir.

1990'da tanımlanan Uluslararası Kriterler (21) ile, tekrarlayan oral aftlara eşlik eden genital ülser, göz lezyonları, deri lezyonları ve pozitif paterji testi bulgularından ikisinin varlığında Behçet hastalığı tanısı koyulabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Behçet Hastalığının Tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri

Tekrarlayan oral ülseler	Yılda en az 3 kez ortaya çıkan, hekim veya hasta tarafından gözlenen, minör, major aftlar veya herpetiform ülseler
+ Aşağıdaki kriterlerden ikisi	
Tekrarlayan genital ülseler	Hekim veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülseler veya skarları
Göz lezyonları	Ön üveit, arka üveit veya yarık-lamba incelemesinde vitre içerisinde hücreler Veya Oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hasta veya hekim tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofollikülit, veya papulopüstüler lezyonlar Veya Kortikosteroid tedavi görmeyen erişkin hastada, hekim tarafından gözlenen akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24 veya 48 saatte hekim tarafından okunan sonuç

*Bulgular yalnız diğer klinik açıklamalar dışlandığında uygulanabilir.

4.1.3. AYIRICI TANI

Tekrarlayan oral ülselerin ayırıcı tanısında; herpes simpleks, inflamatuvar barsak hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarının oral ülseleri yer alır. Reiter sendromunda da oral ülseler, gözde inflamasyon ve genital lezyonlar ortaya

çıkılmaktadır. Ancak Reiter sendromunun oral ve genital lezyonları daha az ağırlıdır; Behçet hastalığında, skrotum tutulumu daha sıktır ve konjunktivit ve üretrit, Behçet hastalığında Reiter sendromunda görülenden çok daha fazladır. Büyük damar vaskülitine, hem Takayasu arteriti, hem de tekrarlayıcı polikondritte rastlanabilmektedir. Behçet hastalığında venöz tutulum sıktır, oysa Takayasu arteritinde venöz tutulum görülmez. Kondrit varlığı, tekrarlayıcı polikondrit, genital ülser ise Behçet hastalığı lehine güçlü bir kanıttır. Ülseratif kolitte, Behçet hastalığındakinden çok daha sık olarak transvers ve inen kolon tutulumu vardır. Behçet hastalığındaki deri ve mukoza bulguları bazen Stevens-Johnson veya Sweet sendromlarıyla çakışabilir. Göz ve sinir sistemi bulguları olan hastalarda da mutlaka Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ve sarkoidoz ayırıcı tanısı yapılmalıdır (11).

4.1.4. PATOGENEZ

Behçet hastalığının nedeni bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, genetik yatkınlığı olan kişilerde, belki de infeksiyöz olan herhangi bir ajanla karşı karşıya kalma sonucunda tetiklenen immün yanıtın hastalığı ortaya çıkardığı düşünülebilir (2). Behçet hastalıklı olgularda saptanmış olan çeşitli bulgular bu düşünceyi dolaylı olarak desteklemektedir:

- Self antijenlerle çapraz reaksiyon veren epitoplara sahip mikroorganizmaların sıklığındaki artış,
- Hematopoetik hücre populasyonlarındaki değişiklikler,
- İmmün kompleks ve otoantikörlerin varlığı ve sitokin düzeylerindeki artış,
- Bazı HLA antijenlerinin sıklığındaki artış.

Varsayılan tetikleyici ajanlar arasında, viral ve bakteriyel antijenler veya kimyasal madde ve ağır metaller gibi çevresel faktörler yer almaktadır. Etkilenen dokularda direkt infeksiyon gözlenmemiştir.

4.1.4.1. Çapraz reaksiyon veren antijenler

Yeni çalışmalarda, insan peptidleriyle çapraz reaksiyon veren bazı bakteriyel antijenlerin Behçet hastalığının patogeneğinde yeri olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Bu antijenler arasında strese yanıt olarak birçok hücre tarafından yapılan 60-90 kDa ağırlığındaki proteinlerin oluşturduğu ısı şoku proteinleri (heat shock proteins=HSP) yer almaktadır. Behçet hastalıklı olgularda, mikobakteriyel HSP epitoplarına karşı oluşmuş yüksek düzeyde antikörler saptanmıştır. Göz hastalığının aktif olduğu dönemlerde, bu antikörlerin da düzeyi yükselmektedir (22). Ayrıca bu peptidler Lewis ratlarına injekte edildiklerinde üveite yol açmışlardır (23). Mikobakteriyel HSP'lerine gamma-delta T hücreleri tarafından verilen yanıt ta etyopatogeneinde rol oynayabilir (9).

Behçet hastalarında yapılan diğer çalışmalarda, streptokokların da çapraz reaksiyon yanıtına neden olduğunu düşündüren bazı sonuçlar elde edilmiştir:

- Streptokok antijenleriyle yapılan deri testleri sıklıkla aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olmakta ve bu reaksiyon bazen hastalığın sistemik bulgularının alevlenmesi ile sonuçlanmaktadır (24)
- Behçet hastalıklı olgularda *Streptococcus sanguis*'e karşı antikor titresinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu (25) ve bu mikroorganizmanın, özellikle de sık görülmeyen bazı serotiplerinin Behçet hastalarının ağız boşluklarında arttığı görülmüştür (26).
- Benzatin penisilin ve kolşisin tedavisinin tek başına kolşisine göre mukokutanöz lezyonları ve artriti iyileştirmede daha etkili olduğu, prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28).

4.1.4.2. Hemotopoetik hücreler

Çeşitli çalışmalarda, Behçet hastalıklı olgularda hücre aktivasyonu kanıtlarıyla birlikte, dolaşımda ve inflamasyon alanlarında gamma-delta T hücrelerinde rölatif artış olduğu gösterilmiştir (9, 22, 29). Ayrıca, özellikle hastalığın aktif dönemlerinde süpresör T hücre ve CD8/CD4 oranında rölatif artış gözlenmektedir (29).

İn vitro çalışmalarda, Behçet hastalarının nötrofillerinin motilitesinde ve endotelyal hücrelere adezyon yeteneğinde artış saptanmıştır. Bu özellikler kısmen hücre yüzey reseptörleri olan CD11a, CD18 ve intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1'in ekspresyonundaki artışla ilişkilidir (30). Ayrıca, hastaların serumlarında nötrofil aktivasyonu ile ilişkili bir sitokin olan IL-8'in arttığı saptanmıştır (31). Adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonundaki artış ile birlikte monosit aktivasyonunda da artış vardır (32).

4.1.4.3. İmmün kompleksler ve otoantikolar

Behçet hastalarında serum immün kompleks (İK) düzeylerinde artış ve bazı lezyonlarda lokal İK birikimleri saptanmıştır (33). Dolaşan İK'lerin nötrofilik bir vasküler reaksiyonu presipite edebileceği ve bu şekilde deri-mukoza lezyonlarına yol açabileceği düşünülmüştür (34). Ayrıca hastalarda ağız mukozası antijenleri ile reaksiyon veren otoantikolar (35) ve anti-endotelyal hücre antikoları (36) izole edilmiştir.

4.1.4.4 Sitokinler

Behçet hastalıklı olguların serumlarında IL-10 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesinin serum IL-12 ve TNF-alfa düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (37). Sitokin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalardan bazılarında TH2 (38), diğerlerinde (39) ise TH1 yanıtının baskın olduğu saptanmıştır.

4.1.4.5. Genetik

Birçok araştırmanın sonucu, Behçet hastalığı için genetik yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir. Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerindeki Behçet hastalıklı hastalar arasında HLA-B5, İsrail'de HLA-B51 ve HLA-B52 doku uygunluk antijenlerinin sıklığında artış saptanmıştır (20). Seyrek olarak ailesel Behçet olguları da bildirilmektedir (9).

4.1.5. PATOLOJİ

Hastalardaki tutulan dokulardan alınan biyopsilerde sıklıkla vaskülit ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmaktadır; ancak vaskülitin saptanamadığı lezyonlar da vardır. Mukokutanöz lezyonların histopatolojik incelemesinde, nekroz ve ülser oluşumuna dermo-epidermal bileşkedeki likefaksiyon-dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu eşlik etmektedir. Hücre infiltrasyonu perivasküler yayılım gösterebilir ve bazen endotelial şişme, eritrositlerin damar dışına çıkışı, damar duvarlarının fibrinoid nekrozu ile birlikte belirgin lökositoklastik vaskülit bulguları gözlenebilir. Akut lezyonlarda ve paterji testinde nötrofil infiltrasyonları saptanmaktadır (40).

4.1.6. TEDAVİ

Behçet hastalığında tedavi bireysel bulgulara göre ayarlanır. Kolşisinin Behçet hastalığının hemen tüm bulgularını kontrol altına almada yararlı etkilerinin olduğu iddia edilmektedir (2); ancak kontrollü bir çalışmada ilacın sadece eritema nodosum ve artralji tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (41).

Oral ve genital ülserler ve ön üveitin tedavisinde topikal ajanlar kullanılmaktadır. Deri ve mukoza lezyonlarının tedavisi için kolşisin denenebilir. Tedaviye yanıtız olgularda, dapson, levamisol ve talidomid düşünülebilir. Talidomidin kullanımı ciddi yan etkileri nedeniyle son derece sınırlıdır. Dirençli ve ciddi oral ve genital ülserlerin tedavisinde steroid ve sitotoksik ilaçlara başvurulmaktadır (2).

Yapılan yeni çalışmalarda mukokutanöz lezyonların ve artritın penisilin tedavisine iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (27, 28). Bu çalışmaların sonuçları, Behçet hastalığının patogenezinde bir bakterinin rolü olduğunu düşündürmesi açısından da son derece önemlidir.

Arka üveiti olan hastalarda, topikal ajanlar ve sistemik kortikosteroid tedaviye ek olarak azatiyoprin, siklofosamid gibi sitotoksik ilaçlar veya sitokin sentez inhibisyonuna neden olan siklosporinin kullanılması önerilmektedir. Azatiyoprinle ilgili deneyimler, diğer iki sitotoksik ajana göre daha fazladır. Siklosporinin yan etkilerinden, özellikle nefrotoksik etkilerinden korunmak amacıyla dozun daha düşük düzeylerde tutulabilmesi, birlikte verilen prednizon ile sağlanabilir (2).

Behçet hastalığının deri-mukoza lezyonlarında ve göz tutulumunda, IFN-alfa tedavisi olumlu sonuçlara neden olmuştur (42, 43). Ancak toksisite nedeniyle kullanım sınırlıdır.

Santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner arter anevrizması veya büyük ven trombozunun ortaya çıkışı, prednizon ile birlikte siklofosamid veya klorombusil kombinasyonunu gerektirir. Tekrarlayan trombozların tedavisinde tek başına antikoagulanlar etkili olamaz. Fatal hemoptizi riski nedeniyle pulmoner arter anevrizması olan hastalarda ise antikoagulan tedaviden kaçınılmalıdır (11).

4.2. LYME HASTALIĞI

Lyme hastalığı, *B. burgdorferi* denen spiroketler tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Spiroketin bulaşması infekte Ixodes keneleriyle olmaktadır. Hastalık ilk kez, Connecticut'ta juvenil idiopatik artrit olgularının çok sık görülmesi nedeniyle yapılan araştırmalar sırasında tanımlanmıştır (44).

4.2.1. HASTALIK ETKENİ

B. burgdorferi, spiral şekilli, uzun (20-30 µm boyunda), ince (0.2-0.3 µm çapında), 7-11 flajellalı ve hareketli bir mikroorganizmadır. Borrelia'lar linear kromozoma sahiptirler; birçok linear ve sirküler plazmid içerirler (45).

B. burgdorferi dış membranında antijenik önemi olan dış yüzey proteinlerini (Osp A, Osp B, Osp C, Osp D, Osp E ve Osp F) taşır. Bunlar arasında en iyi tanınanları, Osp A (31 kDa), Osp B (34 kDa) ve Osp C (23 kDa) proteinleridir. Kırkbir kDa flajella proteini bakterinin flajellası ile ilişkilidir. Doksanüç kDa immünojenik protein ise periplazmik aralıkta yer almaktadır. *B. burgdorferi*'nin diğer önemli protein içerikleri; ısı şoku proteinleri (60 ve 66 kDa) ve 39, 75 ve 83 kDa proteinleridir (46).

Çeşitli moleküler ve immünolojik çalışmalar sonucu *B. burgdorferi* türleri içerisinde genetik varyasyonların çokluğu dikkati çekmiştir. Lyme hastalığı spiroketleri, *B. burgdorferi sensu lato* türü altında; *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* gibi farklı genotiplere ayrılmaktadır. Amerika'da yalnız *B. burgdorferi sensu stricto* görülürken, Avrupa'da her üçü de ortaya çıkmaktadır (47). *B. burgdorferi*'nin Amerikan ve Avrupa izolatları arasında morfoloji (48), dış yüzey proteinleri (49), plazmidleri (50) ve DNA homolojileri (51) açısından belirgin farklılıklar vardır. Avrupa suşları arasındaki antijenik farklılık Amerikan suşlarından daha fazladır (48). *B. burgdorferi* türleri arasındaki antijenik kompozisyon farklılıkları, Lyme hastalığının kliniği ve immün yanıtında bölgesel varyasyonlarla sonuçlanmaktadır. Amerika'da en yaygın tür olan *B. burgdorferi sensu stricto* ile en sık kas-iskelet sistemi belirtileri ön plana çıkarken, en yaygın Avrupa türleri olan *B. garinii* nörolojik bulgulara, *B. afzelii* ise dermatolojik bulgulara neden olmaktadır (52-54).

4.2.2. VEKTÖR ve KONAK HAYVANLAR

B. burgdorferi taşıyıcısı olan birçok Ixodes türünün vektörlüğü saptanmıştır. Amerika'daki keneler *Ixodes persulcatus* kompleksi adı altında, *Ixodes pacificus* ve *Ixodes scapularis* olmak üzere başlıca iki türden oluşmaktadır. Avrupa'da *Ixodes ricinus*, Asya'da ise *Ixodes persulcatus* sorumlu vektör kenelerdir (55).

Lyme hastalığı spiroketlerini taşıyan Ixodes keneleri "üç konak keneleri" olarak adlandırılmaktadır. Larva, nimf ve erişkin olmak üzere her yaşam evresini farklı konakta geçirmekte ve her biri diğer evreye dönüşmeden önce yalnız bir kez beslenmektedir (47, 55).

Hastalığın insanlara taşınmasından infekte nimfler ve az oranda da erişkin keneler sorumludur. Nimfler, genital organları oluşmamış, olgun olmayan dişilerdir. Erişkinlerin erkeği dişiden daha küçük ve yassıdır; dişisi ise büyüdükçe şişer ve yuvarlaklaşır. Yaklaşık iki yıl süren yaşam siklusları vardır. Kan emerek şişmiş dişiler yumurtalarını küme halinde toprağa bırakır. Birinci yılın ilkbaharında larvalar yumurtadan çıkarlar. Bir ayda gelişen larvalar kuşlardan ve kemirgenlerden kan emerek üç-beş gün beslenirler ve doğada uyuma evresi geçirip ikinci yılın baharında nimfe dönüşürler. Nimfler bahar sonunda, yaklaşık dört-yedi gün beslenerek şişer ve yere düşerek erişkin haline dönüşür. Erişkin dişiler sonbaharda, konak hayvanlarında (geyik, koyun, keçi, sığır, köpek ve at) 8- 10 gün boyunca beslenip erişkin erkeklerle çiftleşirler. Erkekler konak üzerinde kalır; kan emerek iyice şişmiş dişi keneler ise yumurtalarını bırakmak üzere toprağa düşer (56).

B. burgdorferi ile infekte *Ixodes* kenelerinin beslenmeleri sırasında spiroketler çoğalır ve daha sonra tükrük bezine yayılır. Kenenin beslenmesi sırasında tükrük yoluyla ve barsak sıvısındaki spiroketlerin yeniden ağza gelmesi ile keneden konağa *B. burgdorferi* geçişi olmaktadır (45).

4.2.3. EPİDEMİYOLOJİ

B. burgdorferi spiroketinin 1981'de keşfinden sonra, Lyme hastalığı, Avrupa ve Amerika'da giderek en önemli kene kaynaklı enfeksiyon haline gelmiştir. Endemik bölgelerde yıllık insidans yüzbinde 50-100 arasında değişmektedir (57-59). Amerika'da Atlantik kıyılarında yıllık insidans %0.1-1'e kadar ulaşmaktadır (60). Amerika'daki birçok olgu, kuzeydoğu (Massachusetts'den Maryland'e dek), ortabatı (Wisconsin ve Minnesota) ve batıdaki endemik bölgelerde (California ve Güney Oregon) ortaya çıkmaktadır (56).

Hastalık Avrupa'da hemen her ülkeden (58, 61-65); Asya'da Çin ve Japonya'dan oldukça sık bildirilmektedir (56).

Lyme hastalığının vektörlüğünü yapan *Ixodes* cinsi keneler daha çok ormanlık alanlarda bulunmakta ve doğa ile iç içe yaşayan insanlar risk taşımaktadır (66).

Endemik alanlarda nimfal *Ixodes*'lerdeki *B. burgdorferi* prevalansı %20-60 arasında değişmektedir (56). Lyme hastalığı epidemiyolojisi açısından, nimflerin erişkinlere üstünlüğü, küçük vücutları sayesinde farkedilmemeleri, sayıca daha çok oluşları, beslenme aktivitelerinin pik zamanı ile insanların doğadaki faaliyetlerinin eş zamanlı oluşu ve bu dönemde açık ve ince giysiler giyilmesi ile açıklanabilir (55). Enfeksiyon genellikle Mayıs-Haziran aylarında nimfal kenelerin beslenme zamanlarında alınır; erişkin keneler de sonbaharda beslenirken hastalığı bulaştırırlar. Hastalıktan etkilenen insanlar arasında yaş ve cins bakımından farklılık yoktur (67).

4.2.4. PATOGENEZ

B. burgdorferi kenelerin ısırmasıyla konak derisinden bulaşır. Mikroorganizmanın konağa geçebilmesi için kenenin deride, sıkıca yapışmış bir biçimde, en azından 48 saat kalması gerekir. Bu nedenle kene infekte olsa bile her zaman Lyme hastalığına yol açmamaktadır. Üç-32 günlük inkübasyon periyodu sonrası çoğalan mikroorganizmalar, derinin dışına doğru ilerleyerek EM gelişimine neden olur. Hematojen yolla ikincil deri bölgelerine ve diğer organlara yayılırlar (B).

Bakteriyel yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar, etkili konak savunmasının önemli bir parçasıdır. Flajella antikoru ve diğer *B. burgdorferi* protein antikorları, erken dönemde hızlı olarak ortaya çıkarlar, ancak yüzeye bağlanamadıkları için bakterisidal değildirler. Dış yüzey proteinlerine ve diğer yüzey determinantlarına karşı bakterisidal antikorlar daha sonra ortaya çıkar. Bakteri yüzey antijenlerine karşı antikor yanıtının yavaş ortaya çıkışı, konak dokusunu istila eden bakterilerin temizlenmesini geciktirir. Osp A ve Osp B antikor yanıtının geç ortaya çıkışları, bu proteinlerin bağışık sistem tarafından tanınmalarını engelleyecek bir şekilde dış membrana gömülü ya da konak proteinleri ile kaplanmış olmaları ile açıklanmaktadır. Mikroorganizmanın dolaşımdan ayrılarak endotel içine yerleşmesi, virülansı arttıran önemli bir faktördür. İnternal flajella sarmal hareketinin ve Osp B proteininin, bakterinin yayılmasını, özellikle kan-damar duvarını geçmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. *B. burgdorferi* kan-beyin bariyerini geçer, sinovyal sıvıda toplanır ve transplasental olarak fetüse geçer (56).

Lyme hastalığının semptomları, spiroket tarafından oluşturulan inflamasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Dış membran lipoproteinleri Osp A, Osp B ve Osp D inflamatuvar yanıtın sorumludur. Bu lipoproteinler, sitokin salınımı ve nitrik oksit gibi diğer inflamatuvar mediyatörleri artırma yeteneğindeki aktif lipit formu içerirler (68).

Lyme hastalıklı olguların serumlarında ve diğer vücut sıvılarında çeşitli sitokinlerin varlığı saptanmıştır. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), sinovyal sıvı (69) ve serumda (70) gösterilmiştir. TNF-alfa yapımı in vitro olarak, *B. burgdorferi* antijenleri (70) ve OspA (69) tarafından indüklenebilir. Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1'in yapımı da, hastalık sırasında artmaktadır. Lyme artritli hastalarda eklem sıvısında IL-1'in saptanması ve *B. burgdorferi*'nin in vitro koşullarda IL-1 yapımını arttırması bunun kanıtlarıdır (71). Bunun dışında, mikroorganizmanın glia (72) ve glioma hücrelerinde (73) IL-6 yapımını uyardığı gösterilmiştir.

B. burgdorferi'nin inflamatuvar yanıtta yer alan hücre trafiğini düzenleyen yüzey proteinleri üzerindeki etkilerine örnek olarak, *B. burgdorferi*'ye maruz kalmış kültür insan umbilikal ven endotelyal hücrelerinin (HUVEC), E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve ICAM-1 ekspresyonunu arttırmaları verilebilir (74).

İnflamatuvar yanıt sırasında, antibiyotiklerle tedavi, bakteriyi temizleyerek bulguların kaybolmasını sağlar. Ancak kronik Lyme hastalığı olgularında antibiyotik tedavisi hastalığın ilerlemesini durduramamakta, bulgular bakteri uzaklaştıktan sonra bile ilerlemektedir. Bu nedenle kronik Lyme hastalığı bulgularının (artrit, kalp hasarı ve nörolojik bulgular) bakteri tarafından tetiklenen otoimmün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir. *B. burgdorferi* flajella antikorları, sinir hücreleri ve kalp kasındaki antijenlerle çapraz reaksiyon verir. Çapraz reaksiyon veren antikorların yapımı, aynı antijene duyarlılaştırılmış T hücrelerinin de artması anlamına gelir (75). Böylece otoimmün hastalık oluşturarak konak antijenine karşı T hücre ve antikor yanıtı gelişebilir. Otoimmün yanıtta karışan diğer proteinler artritojen özellikleri olduğu düşünülen Osp A, Osp B ve ısı şoku proteinleridir (56).

Yapılan bir araştırmada, tedaviye dirençli Lyme artritli hastaların serumlarının pürifiye lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ile çapraz reaksiyon verdiği görülmüştür. Bu sonuç, *B. burgdorferi*'nin OspA proteininde yer alan ve T helper hücreler için immunodominant olan epitopun, insan LFA-1'in kısa bir peptid zinciri ile güçlü bir benzerlik göstermesiyle açıklanmıştır (76).

Nörolojik bulguları olan Lyme hastalıklı olgularda, sinir dokusuna karşı antikorların varlığı saptanmıştır. Bazı hastalarda oluşan IgM antiaksonal antikorlar flagellin ile çapraz reaksiyon vermişlerdir. Monoklonal anti-flagellin antikor, H9724 de hasta serumundakine benzer bir paternde insan sinir aksonları ile reaksiyona girmiştir (77). Bu immünolojik reaksiyonların nörolojik bulgulara neden olan primer olay mı olduğu, yoksa nörolojik hasara katkısı olmayan sekonder bir immün yanıtı mı gösterdiği tam olarak bilinmemektedir.

Hastanın immünogenetik yapısı, hastalığın klinik paternlerini değişikliğe uğratan hangi çeşit bağışık yanıt gelişeceğini belirler. Kronik artrit gelişen ve tedaviye yanıt alınamayan çoğu hastada, otoimmün hastalık riskini arttıran genetik bir yatkınlık söz konusu olup, HLA-DR4 ve HLA-DR2 doku uygunluk antijenleri vardır. Bu kompleksler ile *B. burgdorferi*'nin artritojenik epitopu arasında moleküler benzerlik söz konusudur (75).

4.2.5. KLİNİK BULGULAR

4.2.5.1. EVRE I (ERKEN LOKAL HASTALIK)

4.2.5.1.1. Deri Bulguları

Kene ısırığından birkaç hafta sonra hastaların yaklaşık %90'ında eritema migrans (EM) ortaya çıkar (78). EM, kenenin ısırıldığı bölgede kırmızı makül ya da papül şeklinde başlar. Birkaç gün sonra lezyon giderek büyür. Deri lezyonu, merkezde soluklaşıp çapı 15 cm'ye ulaşan bir halka şeklini alabilir veya tümüyle kırmızı olarak kalabilir. Lyme hastalığı için tipik olan "boğa gözü" bulgusu (halkasal eritem), hastaların yalnız küçük bir bölümünde ortaya çıkmaktadır. EM, genellikle başka bir semptomaya yol açmaz, bazen kaşıntı veya yanmaya

neden olabilir. Uyluk, kasık ve koltuk altı gibi sıcak ve nemli bölgeler, en sık tutulan bölgelerdir (56).

Hastaların yaklaşık %10'unda multipl deri lezyonları ortaya çıkar. Bunun nedeni, çok sayıdaki kene ısırığı değil, spiroketemidir. Histolojik incelemede vasküler endotel hücre hasarının kanıtları saptanır (3).

4.2.5.1.2. Nonspesifik bulgular

Bu evrede yorgunluk, halsizlik, ateş, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları ve lenfadenopati gibi viral infeksiyon benzeri nonspesifik bulgular EM'a eşlik edebilir (67).

4.2.5.2. EVRE II (ERKEN YAYGIN HASTALIK)

Hastalığın bu dönemi, kene ısırığından günler veya aylar sonra ortaya çıkar.

4.2.5.2.1. Deri bulguları

İkincil eritemli deri lezyonları EM'ı andırmakta, ancak daha küçük ve kalıcı olmaktadır. Benign lenfositoma kutis ve malar raş da bu dönemde ortaya çıkabilir. İkincil lezyonlar tedavi edilmedikçe üç-dört hafta içinde geriler; ancak yinelenme olasılığı yüksektir (56)

4.2.5.2.2. Kas-iskelet sistemi bulguları

Bu dönemde gezici eklem, kas ve kemik ağrıları, intermittant artrit atakları, tendinit, bursit ve miyozit görülebilir. İntermittant artrit atakları, EM'dan birkaç gün sonra ortaya çıkabileceği gibi bu süre birkaç yıla da uzayabilir. Olguların yarısında artrit öncesi dönemde gezici poliartralji vardır. Monoartiküler veya asimetric oligoartiküler artrit atakları genellikle birkaç hafta sürer. Primer olarak büyük eklemler, özellikle diz tutulur. Ataklar tipik olarak aniden başlar. Monoartrit yoğun sıvı birikimine ve Baker kistine neden olabilir. Artrit atakları yıllar boyunca yineleyebilir, ancak her yıl yinelenme sıklığı %10-20 oranında azalır. Eklem tutulumuna yorgunluk dışında ateş ve diğer sistemik semptomlar eşlik etmez (3).

4.2.5.2.3. Kardit

Tedavi edilmemiş Lyme hastalıklı olguların %8-10'unda kardit gelişmektedir. Kalp blokları ve hafif derecede perikardit ve sol ventrikül disfonksiyonu oluşabilir. Hastaların çoğunda antibiyotik tedavi sırasında, hatta tedaviden önce kalp bulgularında düzelme gözlenmektedir (3).

4.2.5.2.4. Nörolojik bulgular

Tedavi edilmemiş hastaların %10'unda, lenfositik menenjit, kranial sinir felçleri (özellikle bilateral fasial sinir paralizisi) ve radikülonörit ortaya çıkar. *Bannwarth* sendromu olarak adlandırılan bu triad, Avrupa'da Amerika'ya göre daha sık görülmektedir. Menenjit kendiliğinden düzelebilir. Ancak tedavi ile diğer nörolojik bulguların düzelmesi hızlanır ve hastalığın geç döneme ilerlemesi engellenir (79).

4.2.5.3. EVRE III (GEÇ HASTALIK)

Geç hastalık infeksiyonunun başlamasından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkar. Bazen hastalığın ilk 2 dönem bulguları görülmeden, doğrudan geç infeksiyon bulguları gelişebilir (80).

4.2.5.3.1. Kas-iskelet sistemi bulguları

Daha önceden tedavi edilmeyen hastaların %80'inde kas-iskelet sistemi bulguları ortaya çıkar. Bu bulgular içerisinde, artralji (%20), intermittant artrit atakları (%50) ve kronik artrit (%10) yer almaktadır. Üçüncü dönemin tipik artrit bulgusu; klasik olarak dizi tutan kronik monoartritir. Monoartrit birkaç yıl sürebilir; ama nadiren destrüktif değişikliklere neden olur Romatoid artrite benzer şekilde küçük eklem tutulumu da görülebilir (80).

4.2.5.3.2. Tersiyer nöroborelyozis

Ensefalopati, bilişsel disfonksiyon ve periferik nöropati şeklinde ortaya çıkar. Hastalarda genellikle güçlü bir antikor seropozitifliği saptanır (81).

4.2.5.3.3. Deri bulguları

Akrodermatitis kronika atrofikans ve lenfositoma şeklindeki deri bulguları, Avrupa'da Amerika'ya göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Akrodermatitis kronika atrofikans, özellikle ekstremitelerin akrall bölgelerinin dış yüzeylerinde morumsu infiltrate plak ve nodüller halinde başlar. Epidermal ve dermal atrofi gelişir. Kronik ve ilerleyici lezyon sonucu kıl kaybı ve damarların belirginleşmesi ile deri parşomen kağıdına benzer görünüm alır. Akrodermatitis kronika atrofikans, *B. burgdorferi*'ye karşı antikorların mutlaka pozitif bulunduğu tek Lyme hastalığı bulgusudur (82).

4.2.5.4. FİBROMİYALJİ (Post-Lyme Hastalığı Sendromu)

Lyme hastalıklı olgularda antibiyotik tedavisi öncesinde veya sonrasında fibromiyalji gelişebilir. Fibromiyaljinin aktif infeksiyonla ilişkili bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Ancak fibromiyalji belirtileri, yanlılıkla dirençli Lyme artrit (inflamasyon kanıtı olmamasına karşın) veya tersiyer nöroborelyozis tanılarının konmasına neden olabilmektedir. Tedavi idiyopatik fibromiyaljideki gibidir (80).

Tablo 2. Lyme Hastalığının Klinik Bulguları**1. Erken Lokalize Hastalık**

- ❖ EM (%90)
- ❖ Yorgunluk, letarji
- ❖ Baş ağrısı
- ❖ Myalji
- ❖ Artralji
- ❖ Lokal/generalize lenfadenopati

2. Erken Yaygın Hastalık

- ❖ Kardiyak bulgular: Kardit (%8-10), ileti defektleri, hafif derecede kardiyomiyopati
- ❖ Nörolojik bulgular (%10-12): Menenjit, kraniyal nöropati, periferik nöropati/radikülopati, ensefalit, miyelit
- ❖ Kas-iskelet sistemi bulguları (%50): Gezici poliartralji/poliartrit
- ❖ Diğerleri: Lenfositoma, lenfadenopati (lokal/generalize), konjunktivit, koroidit, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, hepatit, mikrohematüri, proteinüri

3. Geç Hastalık

- ❖ Kas-iskelet sistemi bulguları: Gezici poliartrit (%50), kronik monoartrit - özellikle dizde (%10)
- ❖ Nörolojik bulgular: Kronik ensefalopati, kronik periferik nöropati, ataksi, demans, uyku bozukluğu
- ❖ Deri bulguları: Akrodermatitis kronika atrofikans, ?Morfea/lokalize skleroderma benzeri lezyonlar

4.2.6. AYIRICI TANI**4.2.6.1. Erken Hastalık**

EM, klasik formda bulunduğu zaman karıştırılacağı çok az durum söz konusudur. Ancak bazı hastalarda oluşan EM fark edilemez, bazılarında ise atipik görünümlü olabilir (3). İkincil deri lezyonları, eritema multiforme ve eritema marginatum ile karışabilir. Hastalarda sistemik

lupus eritematozusu düşündüren malar raş, nadiren de serum hastalığı ile karışabilen ürtiker gelişebilir (56). Ateş, miyalji, artralji gibi erken semptomlar, EM'in olmadığı veya geç ortaya çıktığı durumlarda, hastada viral infeksiyon düşünülmesine neden olur. Şiddetli baş ağrısı ve ense sertliği, aseptik menenjit; yaygın hassas lenfadenopati ve splenomegali, infeksiyöz mononükleoz ile karışıklığa yol açabilir (56, 67).

4.2.6.2. Geç Hastalık

Boğaz ağrısını izleyen gezici poliartrit ve kardit, romatizmal ateşe benzese de, streptokokkal infeksiyon kanıtının olmamasıyla ayırıcı tanıya gidilebilir. Tendon ve eklemlerdeki gezici ağrı gonokokkal hastalığı, tek başına fasial paralizi, Bell paralizisini düşündürebilir. Transvers myelit, multipl skleroz ile, simetrik periferal nöropati de Gullian Barre sendromu ile tanı karışıklığına neden olmaktadır. Çeşitli bulgular primer psikoz veya beyin tümörünü akla getirebilmektedir (83). Lyme artriti erişkinlerde, Reiter sendromu veya romatoid artrit; çocuklarda juvenil idiyopatik artrite benzer bulgulara neden olabilmektedir (80).

4.2.7. TANI

Erken dönem Lyme hastalığının tanısı, klasik EM varlığında tek başına klinik bulgularla konulabilir. Lyme hastalığı için klasik diğer bir bulgu Bannwarth sendromudur. Ancak yakında geçirilmiş veya halen geçirilmekte olan EM yoksa ve hasta, sinir sistemi, kardiyak bulgular ya da artrit ile karşımıza gelirse tanıda zorluk yaşanmaktadır. Hatta daha önce geçirilmiş EM veya Lyme hastalığı öyküsünün olması bile yeni ortaya çıkan sorunların önceki *B. burgdorferi* infeksiyonu ile ilişkili olduğunu kesin olarak gösteremez (84).

Günümüzde Lyme hastalığı tanısını desteklemek amacıyla *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) ve Western blot yöntemleri, en sık kullanılan testlerdir. Serolojik testlerde standardizasyonu sağlamak için *Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors* (ASTPHLD) ve CDC tarafından ikili test protokolüne uyulması önerilmektedir (85). Buna göre, duyarlı ELISA veya IFA tarama testini izleyerek, kuşkulu ve pozitif sonuç verenlerde, hastalığın başladığı zamana bağlı olarak spesifik IgM ve IgG antikörlerini saptayan özgül Western blot testinin yapılması gerekmektedir. Bunun dışında bazıları deneysel aşamada olan, bazılarının da kullanımları değişik nedenlerle sınırlı olan çeşitli inceleme yöntemleri vardır (84):

4.2.7.1. Konağın Bağışık Yanıtını Gösteren Tanı Testleri

Spiroketlerin doğrudan saptanması güç olduğu için tanı genellikle serolojik testlerle antikor yanıtının saptanmasıyla konulmaktadır.

B. burgdorferi'ya karşı spesifik IgM antikor yanıtı genellikle erken ve baskın olarak 41 kDa flajella proteinine karşı gelişmektedir (54). Spesifik IgG antikor titresi ise daha yavaş

yükselir; aylar-yıllar sonra en yüksek düzeye ulaşır (54). Antikor yanıtı daha çok 31 kDa, 34 kDa ve 39 kDa proteinlerine karşı oluşmaktadır.

Hastalığın erken döneminde yeterli antikor yanıtının olmayışı, yalancı negatif test sonuçlarına yol açmaktadır. Diğer bakteriler ve patojenik spiroketlerin flajellar epitoplarına karşı çapraz reaksiyon veren antikorlar yüzünden ise yalancı pozitiflik oluşmaktadır (86).

4.2.7.1.1. İmmünofloresan testi (IFA)

B. burgdorferi tanısında serolojik testler arasında ilk kullanılan yöntemdir. Geniş örneklerde kullanım kısıtlılığı, kantitatif ölçüm yapılamaması ve oluşan çapraz reaksiyonların sıklığı yüzünden IFA, primer tarayıcı test olarak yerini ELISA'ya bırakmıştır (45).

4.2.7.1.2. ELISA

En çok kullanılan serolojik testtir. IFA'dan üstünlüğü birçok örnekte birden uygulama kolaylığı, istatistiksel analiz ve kantitatif spektrofotometrik ölçüm yapılabilmesinden kaynaklanmaktadır (87). Bu testte spiroketlerle ya da spiroket antijenleriyle kaplı kuyucuklar bulunan mikrotitrasyon plakları kullanılır. Sonikasyon yolu ile borrelialar parçalanarak kuyucukların dibine fikse edilir. Hızlı ve çoğu örnek için elverişli bir test olan ELISA ile yapılan ölçümlerde hata payı azdır; ancak çapraz reaksiyonlar nedeniyle özgüllüğü düşmektedir (85).

4.2.7.1.3. Pasif hemaglutinasyon testi (PHA)

Hızlı ve kolay bir test olup Lyme hastalığının tanısında tarama testi olarak kullanılabilir. Antikorların saptanmasında 1/160 ve üzeri titreler pozitif kabul edilmektedir. Özgüllüğü düşük olduğu için pozitif sonuçların doğrulanması gerekmektedir (88).

4.2.7.1.4. Borreliasidal antikor testi

Antikorlar ile *B. burgdorferi*'nin üremesinin durdurulması ya da öldürülmesinin ölçümüne dayanır. Yalancı pozitifliğin olmadığı ve yüksek özgüllüğe sahip bir testtir. Günümüzde daha çok deneysel olarak ya da antikorların saptanamadığı kritik durumlarda kullanılmaktadır (89).

4.2.7.1.5. Western blot

IFA ve ELISA testlerinin düşük özgüllüğü yüzünden, Western blot testi günümüzde "Altın standart" olarak kabul edilmektedir. *B. burgdorferi* anahtar immunodominant proteinlerine karşı antikor yanıtını saptama yolu ile, tanı laboratuvarlarında ELISA ve IFA sonuçlarını doğrulamak için kullanılır (84).

Western blot testinde antijenler poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrılır; molekül ağırlıklarına göre dizilen proteinler nitrosellülöz kağıtlara transfer olup, hasta serumları ile reaksiyona girer. Antijen antikor reaksiyonu enzim işaretli ve radyoimmün işaretli anti-immunoglobulinler kullanılarak görülebilmektedir (90).

Lyme hastalığının tanısında, pozitif bant sayısı ve molekül ağırlıkları gözönüne alınarak test sonuçları yorumlanır (91). Bir ya da daha fazla antijene bağlanan antikorlar yüzünden çoğul bant oluşumu gerçek pozitiflik olasılığını arttırmaktadır (45).

Hastalığın evresine bağlı olarak farklı molekül ağırlıklı bantlar oluşmaktadır. İlk olarak 41 kDa flajella antijeni ve 18-25 kDa arası düşük molekül antijenlere, geç dönemde ise 31 kDa, 39 kDa ve 83-100 kDa arası büyük molekül antijenlere karşı oluşan antikör bantları ortaya çıkmaktadır (90). Sağlıklı kontrol gruplarında ise bantlar ya hiç oluşmamakta ya da çok zayıf olarak görülmektedir.

İmmunoblot yöntemleri ELISA ile ortaya çıkan yalancı pozitif reaksiyonların ayırt edilmesinde yardımcıdır. Bu yöntem pahalı ve oldukça emek gerektirmektedir. Ancak, özellikle hastalığın endemik olmadığı bölgelerde yaşayan, atipik klinik bulgulu hastaların tanısında özgül bir test olarak önem taşımaktadır. Uygun olarak yapıldığında negatif serum için sonuç güvenilirdir (84).

Laboratuvarlar arasında ne ELISA ne de Western blot yöntemleri, yönünden standardizasyon sağlanamamıştır. Western blot incelemesinin yorumu için geliştirilmiş kriterler Tablo 3' de görülmektedir.

Tablo 3. *Borrelia Burgdorferi* İnfeksiyonu Tanısını Doğrulamada, Pozitif Western Blot Sonuçlarının Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Kriterler

Hastalığın süresi	İzotip	Değerlendirilecek bantlar
İnfeksiyonun ilk birkaç haftası	IgM	18, 21, 28, 37, 41, 45, 58, 93 bantlarından ikisi veya ospC(23), 39, 41 bantlarından ikisi*
İnfeksiyonun ilk birkaç haftasından sonra	IgG	18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93 bantlarından beşi

"Dressler F, Whalen JA, Reinhardt Bn, Steere AC: Western blotting in the serodiagnosis of LD. J Infect Dis 167: 392, 1993"den alınmıştır.

*IgM reaktivitesi için *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) konferansında (Dearborn, MI, Ağustos 1994) önerilen alterne kriter.

IgM kriterleri birkaç haftadan daha uzun süreli görünen infeksiyonun doğrulanması için kullanılmamalıdır.

4.2.7.2. Spiroketin İzolasyonuna Yönelik Tanı Testleri

4.2.7.2.1. Direkt Boyama Yöntemleri

Doku kesitlerinde, değişik boyama yöntemleri ve ışık mikroskou kullanılarak *B. burgdorferi* saptanabilir. Bu türün ve genusun diğer üyelerinin asit boyalara afinitesi vardır ve hemen tüm anilin boyalar ile boyanır (92).

4.2.7.2.2. Antijenlerin Saptanması

Klinik örneklerdeki azlığı yüzünden Lyme hastalığı spiroketini saptamada değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında idrar, kan ve diğer dokulardan dot blot immün assay ve kolloidal altın-immün elektron mikroskopi kullanılarak antijen saptanması yer almaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksektir (86).

4.2.7.2.3. DNA Prob Yöntemleri

Borrelia türlerinin saptanması için son zamanlarda spiroket türüne özgü DNA varlığını göstermeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Probların özgüllüğü yüksek olduğu halde, saptanmaları için en az 2800-10000 spiroket gerektirdikleri için duyarlılığı düşüktür (84).

4.2.7.2.4. Polimerase chain reaction (PCR)

Bu yöntemle, spinal veya sinovyal sıvıdaki veya kandaki *B. burgdorferi* genomu araştırılabilir. Seronegatif Lyme hastalarında PCR duyarlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Tedavi etkinliğinin izlenmesinde de PCR'ın önemli bir yeri vardır. Çünkü erken Lyme hastalığının başarılı rezolusyonu sonrası bile serolojik testler yıllarca pozitif kalabilmektedir.

Bununla birlikte PCR kullanımı bazı sınırlamalar getirmektedir (84):

- Geç hastalık döneminde mikroorganizma kanda bulunmamaktadır. Bu nedenle PCR ile sadece spinal veya sinovyal sıvılarda bakteri araştırması yapılabilir. Ayrıca *B. burgdorferi*'nin devamlı olarak bu sıvılarda kalmayıp dokulara da yerleşebileceği bilinmektedir. Bu nedenle gerektiğinde doku örneğinde (örneğin sinovya biyopsisi) çalışmak daha uygun olabilmektedir.
- PCR yöntemiyle elde edilen sonucun doğruluğu, örneğin toplanmasına, saklanmasına ve kullanılan tekniğe bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kontamine nükleik asitlerin, özellikle PCR ürünlerinin (amplikon) yol açtığı yalancı pozitifliğe sık rastlanır.
- Borrelial DNA'nın değişken doğası ve hedef gendeki farklı sıralar yüzünden oluşan yalancı negatiflik de söz konusudur.
- PCR, örnekteki DNA'yı tanımlar; ama bunun canlı mikroorganizmaya mı, yoksa önceden oluşmuş ve eradike edilmiş infeksiyondan kalan DNA'ya mı ait olduğunu söyleyemez.

4.2.7.3. Borrelianın Üretilmesi

Hastalığın tüm evrelerinde tutulan organa göre *B. burgdorferi*'nin izolasyonu olasıdır. Erken dönemde kan (93), geç dönemde ikincil deri lezyonları (94), menajitlerde BOS (95) ve artritlerde eklem sıvısından (96) kültürü yapılabilir.

4.2.7.3.1. İn vivo üretme

Borrelia türlerinin embriyonlu tavuk yumurtasında üretilmesi başarılıdır. Vertebralı konaklarda, özellikle fare, rat gibi küçük kemiricilerde kolaylıkla üretilirler.

4.2.7.3.2. Kültür yöntemleri

Borrelia sıvı besi yeri olan Barbour-Stoenner-Kelly II (BSK II) besiyeri ve modifikasyonlarında üretilmektedir (97).

4.2.8. TEDAVİ

4.2.8.1. Medikal tedavi

Lyme hastalığının tedavisi genellikle ayaktan yapılan antibiyotik tedavisi şeklindedir. Karditli hastalarda, atrioventriküler bloklara bağlı senkopların önlenmesi için hastaneye yatış gerekebilir. Bu hastalarda acilen antibiyotik tedavisine başlanması uygun olur. Seyrek olarak geçici pace-maker gerekebilir.

Oral yolla tedavi edilecek tüm hastalarda, tedavi süresi 30 gün olmalıdır; bu şekilde bulguların tekrarlaması önlenir. Hastalık bulgularına göre tedavi, değişik şekillerde planlanabilir (98, 99):

- ❖ Kene ısırığı: Endemik alanlarda bile tedavi endikasyonu doğurmamaktadır.
- ❖ Deri bulguları: Otuz günlük oral tedavi
- ❖ Artrit: Otuz günlük oral tedavi; ilk kür başarısız olursa 30 günlük oral tedavinin tekrarı veya 14-30 gün süreyle iv seftriakson
- ❖ Nöroboreliozis:
 - Fasiyal paralizi: Otuz günlük oral tedavi
 - Parestezi/radikülopati: Ondört günlük iv tedavi. Otuz günlük oral doksisisiklin tedavisinin de başarılı olduğu görülmüştür.
 - Ensefalit/ensefalopati: Yirmisekiz günlük iv tedavi

Önerilen antibiyotikler:

- Doksisisiklin: Gebe ve emziren kadınlar ve 8 yaşın altındaki çocuklar dışında oral tedavide seçilecek ilk ilaçtır (Yetişkinlerde ve 8 yaşın üstündeki çocuklarda 2x100 mg/gün).
- Amoksisilin: Gebe ve emziren kadınlar ve 8 yaşın altındaki çocuklarda, oral tedavi için seçilebilir (Yetişkinlerde 8 saatte bir 500-1000 mg; çocuklarda günde 3 kez, 20 mg/kg)
- Eritromisin: Yukarıdaki ilaçları alamayan hastalarda oral antibiyotik tedavisinde kullanılabilir.
- Seftriakson: İv tedavi için önerilen 3. kuşak sefalosporindir Yetişkinler ve çocuklardaki dozu, 2 g/ün).
- Kloramfenikol: Seftriaksona allerjisi olan hastalarda iv tedavi için bir seçenek olabilir (98).

4.2.8.2. Cerrahi tedavi

Intravenöz antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik artritli hastalarda sinovektomi gerekebilir (98).

4.2.9. KORUNMA YÖNTEMLERİ

4.2.9.1. Çevresel Kontrol

Yüksek riskli bölgelerde kişisel korunma, infekte kenelerle olası teması azaltacaktır. Bu amaçla, ormanlık ve çalılık alanlarda dolaşan kişiler kapalı ve kalın giysiler giymeli, pantolon paçalarını çoraplarının içine sokmalıdır. Eve döndüklerinde de, vücutlarını kene yönünden kontrol etmelidir. İnsektisid uygulaması da riski azaltır. Ancak yan etkiler nedeniyle kullanım sınırlıdır (80).

4.2.9.2. Profilaktik antibiyotik kullanımı

Özellikle endemik bölgelerde, kene ısırığını izleyerek profilaktik antibiyotik önerilebilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yan etkileri, toplumda antibiyotik dirençli bakteri gelişimi ve profilaksinin etkisiz olabileceği akılda tutulmalıdır (100).

Kenenin konakta kalış süresi 48-72 saati geçtiği zaman *B. burgdorferi* infeksiyon riski artmaktadır. Kenenin konakta kalış süresini hesaplayabilmek için, kenenin vücut uzunluğunun skutal genişliğe bölünmesi ile bulunan skutal indeksten yararlanılır. Bu indeks sayesinde antibiyotik profilaksisi verilmesi gereken yüksek risk altındaki kişiler belirlenebilmektedir (100).

4.2.9.3. Aşılama

Geniş çaplı iki klinik çalışma ile, rekombinant OspA preparatının kullanıldığı aşının 16 yaş ve üstündeki kişilerdeki etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Yüksek veya orta dereceli riskli bölgede oturan ya da çalışan insanlarda veya yüksek riskli ve kenelere uzun süreli maruziyetin söz konusu olabileceği bölgelere gidecek kişilerde aşılama önerilmektedir. Aşının 15 yaş altındaki ve 70 yaş üstündekilerde, immün yetmezliği olanlarda ve gebelerdeki güvenilirlik ve etkinliği bilinmemektedir (101).

Aşılama 0, 1 ve 12. aylarda yapılmaktadır. Otuz µg OspA lipoproteini, ilkbaharda bir ay arayla 2 injeksiyon şeklinde yapılmakta ve 12 ay sonra 3. doz uygulanmaktadır. Üçüncü dozdan sonra, Lyme hastalığı için %76 ve asemptomatik infeksiyon için %100 koruyucu etkinlik sağlanmaktadır (101).

4.3. ROMATOİD ARTRİTİN EKLEM BULGULARI

Romatoid artrit, tipik olarak periferik eklemlerde simetrik poliartrite neden olan kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Artrit, kemik ve kıkırdakta erozyonlara, eklemlerde deformite ve destrüksiyona neden olabilmektedir. Eklem tutulumu dışında, romatoid nodül, plöroperikardit, nöropati, sklerit, splenomegali, Sjögren sendromu ve vaskülit gibi eklem dışı bulgular da ortaya çıkabilir (102).

Hastalık tipik olarak eklemlerde ağrı, şişlik ve tutukluk ile sinsi bir şekilde başlar. Başlangıçta sıklıkla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), el bileği, başparmak interfalangeal ve metatarsfalangeal eklemler etkilenir. Dirsek, omuz, ayak bileği ve diz eklemleri de tutulabilir. Bir saatin üzerinde süren sabah tutukluğu aktif RA için tipik bir belirtidir. RA bunun dışında değişik şekillerde de başlayabilir (102):

- Hastaların 1/3'ne yakın kısmında, belirgin miyalji, yorgunluk, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve depresyonun eşlik edebildiği akut poliartrit şeklinde başlangıç olmaktadır.
- Seyrek olarak polimiyaljia romatika veya palindromik romatizma ile başlayabilir.
- Özellikle diz, omuz, kalça veya ayak bileği gibi büyük bir eklemi tutan monoartrit tek bulgu olabilir veya poliartiküler hastalığa öncülük edebilir.
- Hastaların bir bölümünde yaygın ağrı, katılık, iki taraflı karpal tünel sendromu, kilo kaybı, depresyon ve yorgunluk gibi eklem dışı bulgularla başlangıç söz konusudur. Bu semptomların başlamasıyla poliartritin ortaya çıkışı arasındaki süre bazen ayları bulabilir.
- Nadiren plörezi, perikardit, episklerit, vaskülit veya romatoid nodüllerle hastalık başlayabilir.

RA, hemen hemen tüm hastalarda, sonunda periferik eklemleri etkiler. İnterfaset eklemler ve atlantoaksiyel eklem gibi aksiyel eklem ve akromiyoklaviküler, sternoklaviküler, temporamandibüler, krikoaritenoid eklemler, omuz ve kalça eklemi gibi santral eklemlerin tutulumu daha az sıklıkta (hastaların %20-50'sinde) ortaya çıkmaktadır. Simetrik tutulum karakteristiktir; ancak hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir (102).

Erken romatoid inflamasyondaki tipik özellikler, etkilenen eklemlerde ağrı ve şişliktir. Ağrı, eklem hareketleri veya eklem üzerine basınç uygulamakla ortaya çıkan lokal duyarlılık ile gösterilebilir. Şişliğin nedeni sinovya hipertrofisi veya eklem içi sıvı olabilir. Sinovya hipertrofisi hamur kıvamında şişliğe, sıvı ise fluktuasyona neden olur. RA'de etkilenen eklemlerde genellikle ısı artışı ve kızarıklık saptanmaz. Hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan deformiteler tipiktir (102).

4.3.1. Eklem dağılımı

4.3.1.1. Eller

RA'in en çok yerleştiği yerlerin başında elin küçük eklemleri gelmektedir. Tipik olarak MKF ve PİF eklemlerde simetrik effüzyonlar ve yumuşak doku şişlikleri oluşur. Distal interfalangeal eklem (DİF) tutulumu hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar. Eklemler basmakla hassastır ve hareket kısıtlılığı vardır. Ellerde görülebilen diğer bulgular; palmar eritem, fleksör tenosinovit, yumruk yapma gücünde azalma, elde yaygın ve gode bırakan ödem (akut RA'de) ve karpal tünel sendromudur. Hastalığın ileri dönemlerinde, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği deformiteleri ortaya çıkabilir. Her hastanın tırnakları ve parmak uçları dijital infarkt yönünden muayene edilmelidir (102).

4.3.1.2. Üst ekstremit

En sık etkilenen eklem el bileğidir. Dirsek ve geç dönemlerde omuz eklemleri de simetrik olarak tutulabilir. Romatoid nodüller en sık dirsekte, olekranon altı bölgede yerleşirler (102).

4.3.1.3. Alt ekstremit

Hastalığın erken dönemlerinde eldekine benzer ayak ve ayak bileği tutulumu görülebilir. Diz ve hastalığın ilerlemiş dönemlerindeki kalça tutulumu tipik bulgulardandır (102).

4.3.1.4. Aksiyel iskelet

Servikal omurga tutulumu, daha çok hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür (103). C1-2 tutuluşu, atlantoaksiyel subluksasyona ve sonuçta oksiput bölgesinde ağrı ve medulla spinalis bası belirtilerine yol açabilir (102).

4.3.1.5. Krikoaritenoid eklem

RA'li hastaların %25 kadarında görülür; ses kısıklığı ve inspiratuar stridora neden olur (104).

4.4. ROMATOİD ARTRİT ETİYOPATOGENEZİNDE İNFEKSİYONUN ROLÜ

RA'in nedeni bilinmemektedir; ama suçlu olabilecek bazı faktörler tanımlanmaktadır. Genetik risk faktörlerinin hastalığın etyopatogenezinde önemli bir yeri vardır. Ancak hastalığın ortaya çıkışında, genetik yapı tek başına yeterli olmamaktadır. İmmünojenetik olarak RA'e yatkın bireyde çok sayıda farklı faktörün poliartriküler sinoviti başlattığı düşünülebilir (105).

Günümüzde hastalığı başlatacak, tetik çekici bazı çevresel faktörlerin varlığına inanılmaktadır. Tetik çekici faktörün de, infeksiyöz bir ajan olduğu üzerinde durulmaktadır (105). Yapılan çalışmalarda, canlı mikroorganizma ile hastalık arasında doğrudan ilişkiyi gösteren bir sonuç elde edilememiştir; ancak mikroorganizmaların patogenezde rolü olduğunu düşündüren dolaylı kanıtlar elde edilmiştir:

- RA'li hastaların serumlarındaki *Proteus mirabilis*'e karşı oluşmuş spesifik antikor titrlerinin normallerdekine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca antikor titreleri CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (106).
- Bazı hastaların lenfositleri *Cytomegalovirus* antijenleriyle kolayca aktive olabilmektedir (107).
- *Ebstein Barr virus* (EBV) ile RA arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır:
 - ❖ RA'li hastaların serumlarında *Ebstein Barr* nükleer antijeni ile reaksiyona giren bir antikor bulunmuştur (108)
 - ❖ EBV, bir B lenfosit poliklonal aktivatördür (105).
 - ❖ RA'li hastalarda, RA ile ilişkili HLA-DR allelinde bulunan QKRAA dizisi ile aynı diziyi içeren EBV, *Brucella ovis* ve *Lactobacillus lactis* antijenlerine karşı hücrel ve humoral yanıtta artış gözlenmektedir (109).
 - ❖ Özellikle HLA-DR4 pozitif RA hastalarında sinovyumda, RA dışı artritlerdekine göre daha fazla miktarda EBV RNA'sı barındırılmaktadır (110).
- Japon RA'lilerin sinovyal dokularında, osteoartrit ya da travmatik artrittekine oranla çok daha yüksek sıklıkta insan *parvovirus B19* DNA'sı saptanmıştır (105).
- *Retrovirus*ların kronik inflamatuvar ve proliferatif sinovit oluşturabilmek için gerekli mekanizmaları sağlayabildikleri gösterilmiştir. Japonya'da RA'li kadınlarda, erişkin T hücreli lenfoma/lösemi nedeni olan HTLV-1'in seroprevalansının normallere göre 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (111).

i) Süperantijenler ve Isı Şoku Proteinleri

Süperantijenler, büyük bölümünü MHC'den bağımsız olarak gerçekleştirdikleri olaylarla, çok sayıdaki T hücre klonunu (10 hücrede 1) aktive edebilir. Karşılaştırılacak olursa, HLA

sınıf II eşliğinde sunulan spesifik bir antijen sadece 10 000'de 1, T hücrelerini aktive edebilir (105).

Süperantijenlere örnek olarak stafilokok endotoksinleri ve HSP verilebilir.

Ratlarda adjuvan artrit yapmak için Freund adjuvanı ile birlikte kullanılan *Mycobacterium tuberculosis* komponentinin bir 65 kD HSP olması; HSP, infeksiyon ve RA arasındaki olası ilişkiyi gösteren ilk bulgulardandır (112). Bu birlikteliği destekleyen iki gözlem daha vardır:

- 65 kD protein RA'li hastaların lenfositlerini aktive etmektedir (113).
- EBV ile transforme olmuş romatoid sinovyal doku B lenfositleri, insan HSP'ne karşı antikor üretmektedir (114).

RA etiopatogenezinde HSP'lerin yerini gösteren en mantıklı hipotez; bu proteinlerin diğer konak proteinleri ile aynı antijenik determinantları paylaşması nedeniyle çapraz reaksiyon veren antikor oluşumuna ve böylece otoimmün yanıtı yol açmasıdır (moleküler benzerlik). Örnek olarak, HLA-DRB1*0404 üzerindeki "yatkınlık epitopu" (QKRAA)'nu içeren iki protein verilebilir: EBV gp 110 ve *Escherichia coli* dnaJ. İkinci molekül güçlü antijenik yapısı olan bir HSP'dir. DnaJ'ye karşı oluşan spesifik antikorlar DRB1*0401 (Dw4) eksprese edip diğer allelleri eksprese etmeyen hücreler ile çapraz reaksiyon verir (115).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Hastalar

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi İmmunoloji-Romatoloji polikliniğinde izlenen ve Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine (21) göre tanı almış 30 Behçet hastalıklı olguda anti-*B. burgdorferi* IgM ve IgG antikolar araştırıldı.

Çalışmaya alınan Behçet hastalarının (16 kadın, 15 erkek) ortalama yaşları, 36.8 (20-59), ortalama hastalık süreleri 7.6 (0.5-25) yıl idi (Tablo 4).

Hastaların hepsinde oral aft, 25'inde genital ülser, 14'ünde göz tutulumu, 15'inde artrit, birinde nörolojik tutulum, 2'sinde lenfadenopati, 5'inde gezici yüzeysel tromboflebit, 4'ünde derin ven trombozu, 13'ünde eritema nodoza benzeri lezyonlar, 21'inde püstüler lezyonlar ve test yapılan 25 hastanın 11'inde (%44) paterji pozitifliği şeklindeki klinik bulgular önceden saptanmıştı veya yeni bulgu olarak gözlemlendi; 22'sinin hastalığı aktif dönemdeydi. Bir hastada ailesel Akdeniz ateşi, diğerinde Sweet sendromu Behçet hastalığına eşlik etmekteydi (Tablo 4).

Onbir hastada hayvancılık veya evcil hayvan besleme öyküsü vardı. Hastaların hepsi şehir merkezinde yaşamaktaydı; 9'u daha önce kırsal bölgede yaşamıştı. Olgulardan 5'i kene ısırığı öyküsü verdi; 20'si hiç ısırılmadığını, 5'i de ısırılıp ısırılmadığını hatırlayamadığını söyledi. Üç hastada şüpheli EM öyküsü vardı. (Tablo 4).

5.2. Hasta kontrol grubu

Aynı dönemde, aynı poliklinikte izlenen ve ARA kriterlerine göre (116) tanı almış 31 romatoid artritli olgu, hasta kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların 25'i kadın, 6'sı erkek, ortalama yaşları 57.5 (40-72), ortalama hastalık süreleri 8.9 (1-30) yıl idi (Tablo 5).

Olguların tümünde kronik simetrik poliartrit, 9'unda romatoid nodül, 2'sinde göz tutulumu (1 sklerit, 1 kuru göz) saptandı; 23'ünde (%74) romatoid faktör (RF) pozitifliği (Tablo 5).

Onbeş hastada hayvancılık veya evcil hayvan besleme öyküsü vardı. Hastaların 28'si şehir merkezinde, 3'ü kırsal alanda yaşamaktaydı; 13'ü daha önce kırsal bölgede yaşamıştı. Olgulardan 6'sı kene ısırığı öyküsü verdi; biri hatırlayamadı; 24'ü ise hiç ısırılmadığını söyledi. Bir hastada EM öyküsü vardı (Tablo 5).

5.3. Sağlıklı kontrol grubu

Sağlıklı kontrol grubundaki 18'i kadın, 13'ü erkek 31 kişinin ortalama yaşları 45.8 (23-74) idi. Sekiz kişi hayvancılık veya evcil hayvan besleme öyküsü verdi. Tümü şehir merkezinde yaşıyordu; 5'i daha önce kırsal bölgede bulunmuştu. İki kişi kene ısırığı öyküsü verdi; 2 kişi hatırlayamadı; geri kalan 27 kişi kene tarafından hiç ısırılmamıştı. Bir kişide şüpheli EM öyküsü vardı. (Tablo 6).

Tablo 4. Behçet Hastalıklı Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Adı	Yaş/ Cins	YY/ ÖY	HS (yıl)	H B	Kene Isırığı	E M	Artrit Tipi (Akt)	Göz Tutulumu (Akt)	Diğer Klinik Bulgular	Has Akt.
1.A.D	26/K	Ş/Ş	6	+	?	-	IA (+)	Bil. ön üveit (+)	OU, GÜ, GYT, püs.	+
2.A.Ç	29/E	Ş/Ş	10	-	-	-	Sl, A.oligo (+)	-	OU, GÜ, GYT	+
3.U.M	20/K	Ş/Ş	2	-	-	-	IA (+)	-	OU, GÜ, GYT, P(-)	+
4.A.H	34/K	Ş/D	14	+	-	-	-	Bil ön+arka üveit (-)	OU, GÜ, ENBL, P(+)	-
5.A.S	36/K	Ş/Ş	0.5	-	-	?	K.oligo (+)	-	OU, GÜ, ENBL,püs, P(-)	+
6.N.K	25/K	Ş/D	3	+	?	-	-	-	OU, GÜ, püs., P(+)	-
7.R.O	40/E	Ş/Ş	20	-	?	-	-	Bil. Ön üveit (-)	OU, GÜ, ENBL, DVT, püs.,P(+)	+
8.R.A	26/E	Ş/D	3	+	-	-	Sl?, K. oligo(+)	Bil.arka üveit R.vask.(+)	OU, püs	+
9.Ü.Ş	36/K	Ş/D	8	+	+	-	IA (-)	-	OU, GÜ,ENBL,püs, P(+)	+
10.S.A	31/E	Ş/Ş	0.5	-	-	-	-	R.vaskülit(+)	OU,püs,P(-)	+
11.Ş.D	40/K	Ş/Ş	3	-	-	-	-	-	OU, GÜ, püs,P(-)	+
12.F.D	55/E	Ş/D	2	+	-	-	A.mono (-)	-	OU, ENBL, püs, P(+)	+
13.N.K	32/E	Ş/Ş	8	-	+	?	-	-	OU, GÜ,ENBL,DVT, püs	+
14.R.Ü	58/K	Ş/Ş	16	-	-	-	-	-	OU, GÜ, P(+)	+
15.H.D	41/E	Ş/D	10	-	-	-	Bil.Sl(+)	-	OU, GÜ, ENBL, P(+),FMF	+
16.T.K	25/E	Ş/Ş	5	-	-	-	A.mono (-)	Tek ön üveit (-)	OU, GÜ, ENBL, püs,P(-)	-
17.Ş.T	22/E	Ş/Ş	8	-	-	-	-	-	OU, GÜ; püs,P(-)	+
18.J.K	25/K	Ş/Ş	0.5	-	?	-	A.mono (+)	Bil.ön üveit(+)	OU, GÜ,püs,P(-)	+
19.H.M	30/E	Ş/Ş	2	-	-	-	-	-	OU, GÜ, püs,P(-)	+
20.G.Ş	47/K	Ş/Ş	2	-	-	-	Bil.Sl+IA (+)	Tek ön üveit (+)	OU, ENBL, GYT, püs, P(-), Sweet sendr.	+
21.S.K	59/K	Ş/Ş	25	-	-	-	-	Bil.arka üveit(-)	OU, GÜ, ENBL,DVT, püs, LAP	-
22.A.K	29/E	Ş/Ş	5	-	-	-	A.oligo(-)	Bil.arka üveit(-)	OU,GÜ,püs,P(-),Nörolojik tut.	-
23.S.D	44/K	Ş/Ş	10	-	-	-	IA (-)	-	OU,GÜ, ENBL,P(-)	+
24.H.E	31/E	Ş/D	7	+	+	-	IA (-)	Tek ön üveit(-)	OU, GÜ, ENBL, DVT, püs, P(+), LAP	+
25.A.D	57/K	Ş/Ş		+	-	-	-	-	OU,GÜ,püs,P(+)	+
26.E.Y	47/E	Ş/Ş	20	-	+	-	-	Tek arka üveit (-)	OU, GÜ, püs, P(+)	(-)
27.H.G	34/E	Ş/Ş	5	+	-	-	-	-	OU,GÜ,GYT,püs,P(+)	(-)
28.S.Y	49/K	Ş/D	2	+	+	?	-	Bil.arka üveit(-)	OU, P(-)	-
29.F.I	46/K	Ş/D	11	+	?	-	-	-	OU,GÜ,GYT,P(-)	+
30.S.A	29/K	Ş/Ş	11	-	-	-	IA(+)	Bil.ön üveit (-)	OU, GÜ, ENBL,P(-)	+

YY:Yaşadığı yer; ÖY: Önceden yaşadığı yer; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme, EM: Eritema migrans; Ş:Şehir merkezi; D: Şehir dışı; IA: İntermittant artrit; Bil.: Bilateral; OU: Oral ülser; GÜ: Genital ülser; GYT: Gezici yüzeysel tromboflebit; DVT: Derin ven trombozu; püs.: püstüler lezyon; P:Paterji, A.: akut; K.: kronik; oligo: oligoartrit; mono: monoartrit; ENBL: eritema nodoza benzeri lezyon; Sl: sakroiliit; LAP: lenfadenopati, R.: Retinal, Akt.: Aktivite

Tablo 5. Romatoid Artritli Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Adı	Yaş/ Cins	YY/ ÖYY	HS (yıl)	HB	Kene Isırığı	EM	Kronik Poliartrit Dışındaki Klinik Bulgular	RF	Hast. Akt.
1. N.O	59/K	Ş/Ş	10	-	-	-		+	-
2. C.K	55/E	Ş/Ş	3	-	-	-		-	+
3. Y.K	67/E	Ş/D	16	+	+	-	Romatoid nodül, Raynaud fenomeni		+
4. N.D	53/K	Ş/D	30	+	+	-	Ürtiker, romatoid nodül, Raynaud fenomeni	-	+
5. G.B	63/K	Ş/Ş	2	+	+	-		+	+
6. F.A	71/K	Ş/	1			-		+	+
7. N.Ç	67/K	Ş/D	10	+	?	-	Ürtiker	+	+
8. A.Ç	49/E	D/D	8	+	+	+	Romatoid nodül, Raynaud fenomeni	-	+
9. F.Ç	63/K	D/D	9	+	-	-		-	+
10. M.A	70/E	Ş/	16			-	Romatoid nodül	+	+
11. F.A	72/K	Ş/Ş	9	-	-	-		+	+
12. Ş.A	37/K	Ş/D	8	+	-	-	LAP	+	-
13. F.A	54/K	Ş/Ş	30	-	-	-		+	+
14. G.B	59/K	D/D	15	+	-	-	Romatoid nodül	+	+
15. A.B	62/K	Ş/Ş	2.5	-	-	-		-	+
16. Ö.Ç	58/K	Ş/D	3	+	+	-		+	+
17. H.K	56/E	Ş/Ş	5	+	-	-	LAP, kardit, romatoid nodül	+	+
18. A.K	62/K	Ş/Ş	9	-	-	-	Raynaud fenomeni	+	+
19. S.U	51/K	Ş/Ş	5	-	-	-	Raynaud fenomeni	-	+
20. Z.Y	71/K	Ş/D	1	+	-	-		+	+
21. F.U	61/K	Ş/Ş	8	-	-	-	Kuru göz	+	+
22. Y.A	40/K	D/D	3	+	-	-		+	-
23. R.A	46/K	Ş/Ş	15	-	-	-	Romatoid nodül	-	+
24. U.E	63/K	Ş/Ş	10	-	-	-		+	+
25. M.D	50/K	Ş/D	15	+	-	-	Romatoid nodül	+	+
26. N.O	58/K	Ş/Ş	5	-	-	-	Sklerit	+	+
27. G.K	60/K	Ş/Ş	9	-	-	-		+	+
28. N.S	40/K	Ş/Ş	1	-	-	-		+	+
29. H.K	57/K	Ş/D	3	+	-	-	Romatoid nodül, Raynaud fenomeni	+	+
30. H.A	58/E	Ş/D	9	+	+	-	Ürtiker	+	+
31. R.E	49/K	Ş/Ş	6	-	-	-		+	+

YY:Yaşadığı yer, ÖYY: Önceden yaşadığı yer; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme; Ş:Şehir merkezi;

D:Şehir dışı; RF: Romatoid faktör; LAP:Lenfadenopati

Tablo 6. Sağlıklı Kontrol Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri

Adı	Yaş/cins	YY/ÖYY	HB	Kene ısırığı	EM
1. B.D	39/K	Ş/Ş	-	-	-
2. A.D	45/K	Ş/D	+	+	?
3. H.K	55/K	Ş/Ş	-	-	-
4. U.K	56/E	Ş/Ş	-	-	-
5. E.B	53/K	Ş/Ş	-	-	-
6. H.Ç	50/K	Ş/Ş	-	-	-
7. F.Ö	36/K	Ş/Ş	-	-	-
8. S.A	28/K	Ş/Ş	-	-	-
9. G.Ş	24/K	Ş/Ş	-	-	-
10. H.A	30/E	Ş/Ş	-	-	-
11. B.K	24/K	Ş/Ş	-	-	-
12. S.K	28/E	Ş/D	+	?	-
13. N.A	36/E	Ş/Ş	-	-	-
14. H.K	25/E	Ş/Ş	+	-	-
15. E.A	23/K	Ş/Ş	-	-	-
16. V.A	33/E	Ş/Ş	+	-	-
17. F.D	48/K	Ş/D	+	-	-
18. R.O	64/E	Ş/Ş	-	-	-
19. M.Ç	49/E	Ş/Ş	-	-	-
20. Z.Ö	52/K	Ş/Ş	-	-	-
21. H.Y	63/E	Ş/Ş	-	-	-
22. G.H	56/K	Ş/D	+	-	-
23. N.Ö	42/K	Ş/Ş	-	-	-
24. A.G	66/K	Ş/Ş	-	-	-
25. M.B	33/E	Ş/Ş	-	-	-
26. T.N	50/E	Ş/Ş	+	-	-
27. M.O	55/E	Ş/D	+	?	-
28. Ü.I	57/K	Ş/Ş	-	+	-
29. H.A	74/K	Ş/Ş	-	-	-
30. N.P	72/K	Ş/Ş	-	-	-
31. C.Y	53/E	Ş/Ş	-	-	-

YY:Yaşadığı yer; ÖYY: Önceden yaşadığı yer; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme; EM: Eritema migrans; Ş:Şehir merkezi; D: Şehir dışı

5.4. Serolojik incelemeler

Serolojik incelemeler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Her 3 gruptan elde edilen serumlar ikiye bölünerek çalışılan güne kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Daha sonra serumlarda, mikroELISA yöntemi ile *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikoları araştırıldı. *B. burgdorferi sensu stricto* ve *B. afzelii* suşlarından seçilmiş çoklu antijenlerin karışımından hazırlanmış Borrelia IgG, IgM (Gull, Germany) kiti kullanıldı. Kit içeriğindeki yöntem göre, ilk olarak hasta serumları 1:51 oranında sulandırıldı ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. IgG tayini için yeni bir sulandırılma işlemi yapılarak oran 1:204'e getirildi. IgM tayini için 1:51 oranında sulandırılmış serum örneğine IgG absorbant eklenerek 1:102 sulandırımında oda ısısında 15 dakika beklendi. Serum sulandırım örnekleri ve kontroller, ayrı ayrı IgM ve IgG mikrotitre plaklarındaki kuyucuklara konularak $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de, 30 dakika inkübe edildi. Pozitif örneklerde spesifik antikoların *B. burgdorferi* antijenine bağlanması sağlandı. Ardından üç kez yıkama işlemi yapıldı. Peroksidaz işaretli antihuman IgM ve IgG kullanılarak 30 dakikalık ikinci inkübasyona geçildi. Yeniden yıkama işlemi yapılarak kromojen substrat solüsyonu (kromojen: tetramethyl benzidine, substrat: hidrojen peroksit) konuldu ve 30 dakika karanlıkta bekletildi. Son olarak stop solüsyonu (1 M H₂SO₄) eklendi ve 450 nm. dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Cut off değerinin $\pm 5\%$ arası borderline, üstü pozitif, altı ise negatif sonuç olarak değerlendirildi.

ELISA ile pozitif bulunan serumlar, sonuçların doğrulanması amacıyla Borrelia Western blot IgM ve IgG (Gull, Germany) ile çalışıldı. Kit, poliakrilamid jel elektroforezi ile *B. burgdorferi* proteinlerinin ayrıldığı ve nitrosellüloz membran üzerine transfer edildiği antijen striplerini içermektedir. İlk aşamada hasta serumları 1:100 oranında sulandırıldı ve ayrı ayrı antijen stripleri ile inkübasyon kanalında çalkalanarak, bir saat oda ısısında inkübe edildi. Ardından üç kez yıkama işlemi yapıldı. Serumda *B. burgdorferi* antikoları bulunuyorsa striplerdeki antijenlerle bağlanması sağlandı. İkinci aşamada alkalen fosfataz işaretli antihuman IgM ve IgG enzim konjugatı ile 30 dakika inkübasyon kanalında çalkalandı. Yıkamadan sonra substrat solüsyonu (Nitroblue tetrazolium chloride/5-bromo-4-kromo-3-indol phosphate;NBT/BCIP) ile inkübasyon yapıldı. Test stripleri distile su ile yıkanarak kurutuldu ve çizgisel renklenmeler antijen bantı olarak değerlendirildi.

Sonuçlar, kit içeriğinde yer alan pozitiflik kriterlerine uyularak, serumların hangi çalışma grubuna ait olduğunu bilmeyen araştırmacı tarafından değerlendirildi. IgM için, 23 (Osp C) ve 39 kDa bantlarından bir ya da ikisinin olması pozitif, hiç olmaması negatif olarak yorumlandı. Otuzaltı, 37, 45 ve 93 kDa bantları özgül bantlar olduğu halde duyarlılığı arttırmadığı için kesin kriter bantı sayılmadı. IgG için ise; 21, 23 (Osp C), 37, 39, 41, 45 ve 93 kDa bantlarından dört ya da daha fazlasının varlığı pozitif, dörtten daha az olması ise

negatif olarak değerlendirildi. Onsekiz, 36, 58 ve 66 kDa bantları özgül bantlar olmalarına karşın duyarlılığı arttırmadıkları için kesin kriter bantı olarak sayılmadı.

5.5. İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 8.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. MikroELISA ve Western blot yöntemleriyle saptanan antikor pozitiflikleri yönünden, çalışma ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı ve antikor pozitiflikleri ile hasta özellikleri ve klinik bulguları arasında ilişki olup olmadığı χ^2 testi ile araştırıldı. Western blot sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi yapılırken, mikroELISA ile negatif bulunan sonuçların bu yöntem ile de negatif olduğu kabul edildi (85, 117). Her bir grupta, Western blot ile pozitif bulunan ortalama bant sayılarının karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. P değerlerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.



6. BULGULAR

MikroELISA yöntemiyle araştırıldığında; anti-*B. burgdorferi* Ig M, Behçet hastalıklı olguların 7'sinde (%23.3); RA'lilerin 6'sında (%19.4) ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerin 3'ünde (%9.7) pozitif saptandı. Anti-*B. burgdorferi* IgG antikorları ise, Behçet hastalarının 3'ünde (%10); RA'lilerin 6'sında (%19.4) ve sağlıklı kontrollerin 3'ünde (%9.7) pozitif. IgM ve/veya IgG tipindeki antikorların varlığı (total pozitiflik) değerlendirildiğinde; Behçet hastalığı olanların 8'inde (%26.7), RA'li hastaların 11'inde (%35.5) ve sağlıklı olguların 6'sında (%19.4) seropozitiflik bulundu (Tablo 7).

Behçet hastalıklı, RA'li ve sağlıklı olgulardaki, *B. burgdorferi* IgM, IgG ve total pozitif antikor sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p değeri sırasıyla; 0.82, 0.64 ve 0.50), (Tablo 7).

MikroELISA yöntemiyle elde edilen pozitif sonuçların doğrulaması, Western blot yöntemiyle yapıldı. Behçet hastalarında pozitif bulunan 7 serumun 2'sinde, RA'li hastalarda pozitif bulunan 6 serumun 3'ünde ve kontrol grubunda pozitiflik saptanan 3 serumun 2'sinde, bu yöntemle de *B. burgdorferi* IgM antikorlarının pozitif olduğu görüldü. *B. burgdorferi* IgG antikorları yönünden değerlendirme yapıldığında ise, Behçet hastalarında pozitif bulunan 3 serumun 3'ünde de, RA'li hastalarda pozitif bulunan 6 serumun 4'ünde ve kontrol grubunda pozitiflik saptanan 3 serumun 2'sinde yine pozitiflik saptandı (Tablo 7).

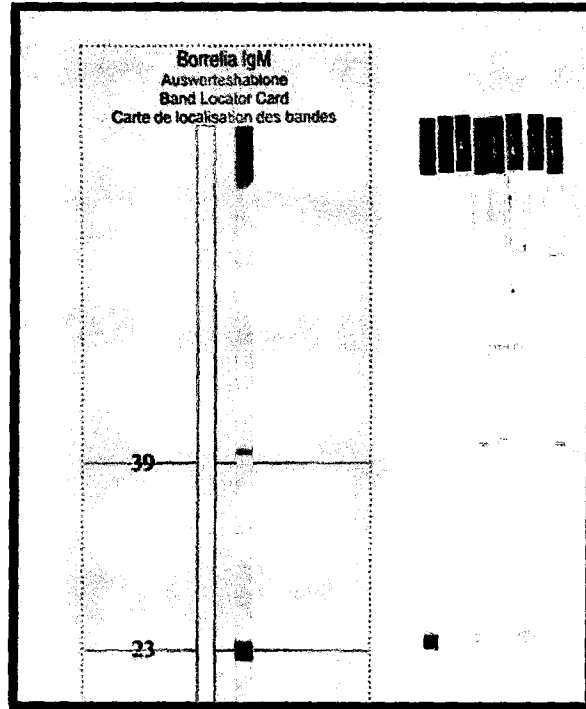
Sonuç olarak, *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorları sırasıyla, Behçet hastalarının %6.7 ve %10'unda, RA'li hastaların %9.7 ve %12.9'unda pozitif. Sağlıklı olgulardaki hem IgM, hem de IgG antikor sıklığı %6.5 idi. Behçet, RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

IgM ve/veya IgG antikor pozitifliği (total pozitiflik) yönünden değerlendirme yapıldığında, Behçet hastalıklı olguların 4'ünde (%13.3), RA'li hastaların 7'sinde (%22.6) ve sağlıklı olguların 4'ünde (%13.3) seropozitiflik saptandı ve gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo 7).

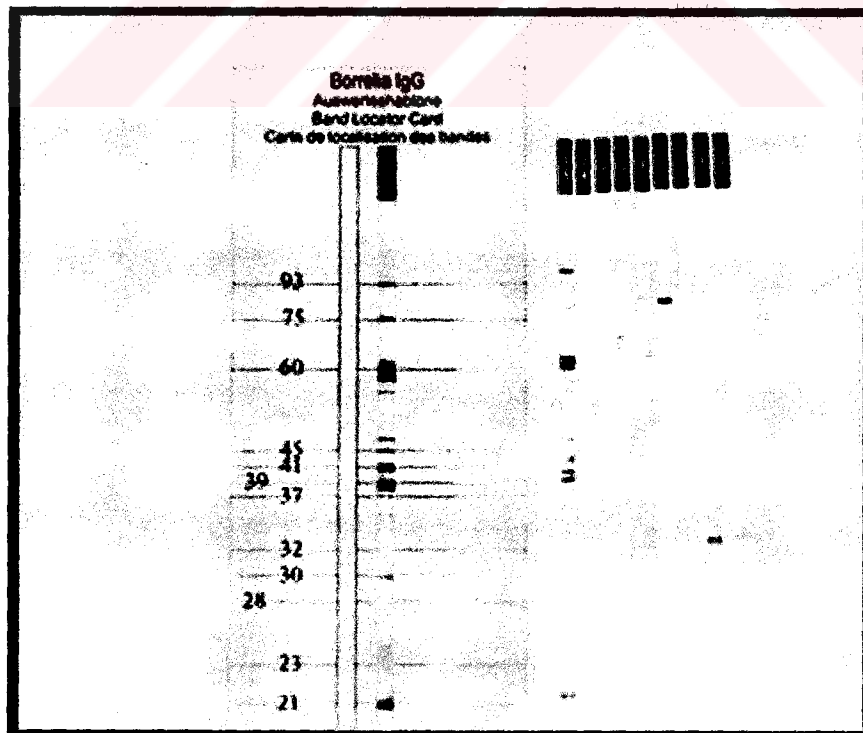
Tablo 7. Pozitif Serolojik Test Saptanan Behçet, Romatoid Artrit (RA) ve Sağlıklı Kontrol Olguları

Serolojik Test	Behçet (%) (n=30)	RA (%) (n=31)	Kontrol (%) (n=31)
MikroELISA			
IgM	7 (23.3)	6 (19.4)	3 (9.7)
IgG	3 (10)	6 (19.4)	3 (9.7)
Total pozitif	8 (26.7)	11 (35.5)	6 (19.4)
Western blot			
IgM	2 (6.7)	3 (9.7)	2 (6.5)
IgG	3 (10)	4 (12.9)	2 (6.5)
Total pozitif	4 (13.3)	7 (22.6)	4 (13.3)

P>0.05



Fotoğraf 1. Behçet, Romatoid Artrit ve Sağlıklı Kontrol Olgularında Western Blot IgM Pozitif Bantlar



Fotoğraf 2. Behçet, Romatoid Artrit ve Sağlıklı Kontrol Olgularında Western Blot IgG Pozitif Bantlar

Tablo 8. B. Burgdorferi Serolojisi Pozitif Behçet Hastalıklı Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Adı	Yaş/ Cins	YY/ ÖYY	HS (Yıl)	HB	Kene İsırığı	EM	Artrit Tipi (Akt)	Göz Tutulumu (Akt)	Diğer Klinik Bulgular	Hast. Akt.	ELISA IgM	ELISA IgG	Western Blot IgM	Western Blot IgG
A.D	26/K	Ş/Ş	6	+	?	-	IA (+)	Bil. ön üveit (+)	OU, GU, GYT, püs.	+	+	+	+(39,60,93)	+(23,30,32,37,39, 41,45,60)
U.M	20/K	Ş/Ş	2	-	-	-	IA (+)	-	OU, GU, GYT, P(-)	+	+	+	+(23,32,37,39,41, 60)	60)
Ü.Ş	36/K	Ş/D	8	+	+	-	IA (-)	-	OU, GU, ENBL, püs, P(+)	+	+	-	-	-
Ş.D	40/K	Ş/Ş	3	-	-	-	-	-	OU, GU, püs, P(-)	+	-	+	-	+(23,32,37,39,41, 45)
F.D	55/E	Ş/D	2	+	-	-	A.mono (-)	-	OU, ENBL, püs, P(+)	+	+	-	-	-
N.K	32/E	Ş/Ş	8	-	+	?	-	-	OU, GU, ENBL, DVT, püs	+	+	-	+(39,60,93)	-
J.K	25/K	Ş/Ş	0.5	-	?	-	A.mono (+)	Bil. ön üveit(+)	OU, GU, püs, P(-)	+	+	-	-	-
S.A	29/K	Ş/Ş	11	-	-	-	IA(+)	Bil. ön üveit (-)	OU, GU, ENBL, P(-)	+	+	-	-	-

YY: Yaşadığı yer; ÖYY: Önceden yaşadığı yer; Ş: Şehir merkezi; D: Şehir dışı; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme öyküsü; EM: Eritema migrans;

Akt.: Aktivite; Hast.: Hastalık; IA: İntermittant artrit; Bil.: Bilateral; OU: Oral ülser; GÜ: Genital ülser; GYT: Gezici yüzeyel tromboflebit; püs: Püstüler lezyon; ENBL: Eritema nodoza benzeri lezyon; DVT: Derin ven trombozu; A.: Akut; mono: Monoartrit.

Tablo 9. B. burgdorferi Seropozitif Romatoid Artrit Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri ile Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Adı	Yaş/ Cins	YY/ ÖYY	HS (yıl)	HB	Kene ısıngığı	EM	Kronik Poliartrit Dışı Klinik Bulgu	RF	Hast. Akt.	ELISA IgM	ELISA IgG	Western Blot IgM	Western Blot IgG
C.K	55/E	Ş/Ş	3	-	-	-		-	+	-	+		+(21,23,28,30,32,37,39,41,45, 60,75,93)
N.D	53/K	Ş/D	30	+	+	-	Ürtiker, Romatoid nodülü, Raynaud fenomeni	-	+	+	-	-	60,75,93
N.Ç	67/K	Ş/D	10	+	?	-	Ürtiker	+	+	-	+		-
A.Ç	49/E	D/D	8	+	+	+	Romatoid nodülü, Raynaud fenomeni	-	+	+	-	+(39)	
Z.Y	71/K	Ş/D	1	+	-	-		+	+	-	+		+(21,23,28,32, 37,39,41,45,60,75,93)
Y.A	40/K	D/D	3	+	-	-		+	-	-	+		+(21,23,32,39,41,60,75)
R.A	46/K	Ş/Ş	15	-	-	-	Romatoid nodülü	-	+	-	+		+(30,32,37,39,45,60,75,93)
Ü.E	63/K	Ş/Ş	10	-	-	-		+	+	+	-		
H.K	57/K	Ş/D	3	+	-	-	Romatoid nodülü, Raynaud f.	+	+	+	-		
H.A	58/E	Ş/D	9	+	+	-	Ürtiker	+	+	+	+	+(39,60)	-
R.E	49/K	Ş/Ş	6	-	-	-		+	+	+	-	+(23,60,93)	

YY: Yaşadığı yer; ÖYY: Önceden yaşadığı yer; Ş: Şehir merkezi; D: Şehir dışı; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme öyküsü; EM: Eritema migrans;

Akt.: Aktivite; Hast.: Hastalık; RF: Romatoid faktör.

Tablo 10. *B. burgdorferi* Serolojisi Pozitif Sağlıklı Kontrol Olgularının Demografik Özellikleri ile Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Adı	Yaş/ cins	YY/ ÖYY	HB	Kene ısırtığı	EM	ELISA IgM	ELISA IgG	Western Blot IgM	Western Blot IgG
F.Ö	36/K	Ş/Ş	-	-	-	-	+		-
B.K	24/K	Ş/Ş	-	-	-	+	-	+(23,60)	
S.K	28/E	Ş/D	+	?	-	+	-	+(39,60,93)	
H.K	25/E	Ş/Ş	+	-	-	-	+		+(23,28,32,37,39,41,45,60,93)
E.A	23/K	Ş/Ş	-	-	-	+	-	-	
V.A	33/E	Ş/Ş	+	-	-	-	+		+(23,32,37,39,41,60)

YY: Yaşadığı yer; ÖYY: Önceden yaşadığı yer; Ş: Şehir merkezi; D: Şehir dışı; HS: Hastalık süresi; HB: Hayvancılık ve evcil hayvan besleme öyküsü; EM: Eritema Migrans

B. burgdorferi serolojisi pozitif Behçet, RA ve sağlıklı kontrol olgularının demografik, klinik ve serolojik özellikleri, sırasıyla Tablo 8, Tablo 9 ve Tablo 10'da görülmektedir.

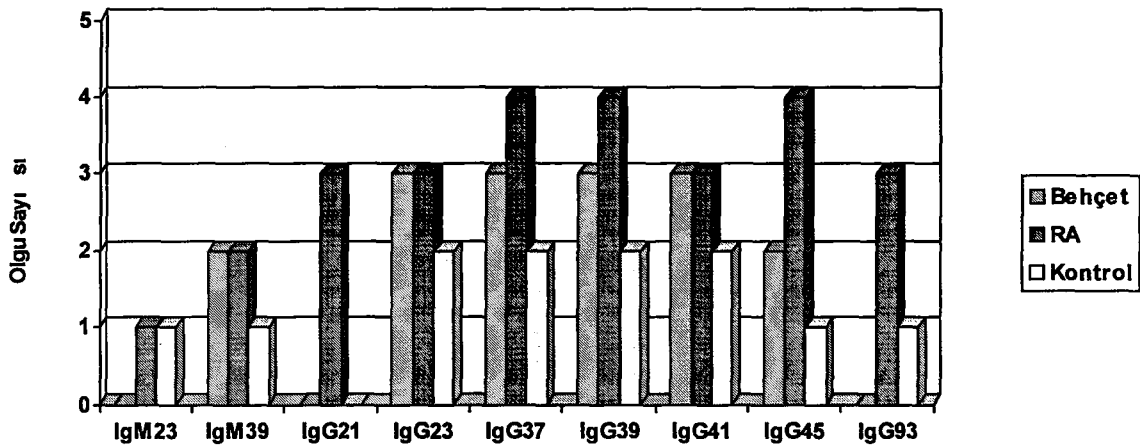
IgM antikoru pozitif serumlarda (7 adet) en sık saptanan spesifik bantların, 60kDa (Behçet grubunda 5, RA grubunda 5 ve sağlıklı kontrol grubunda 2, toplam 12), 93 kDa (Behçet grubunda 3, RA grubunda 2 ve sağlıklı kontrol grubunda 1, toplam 6) ve 39 kDa bantlar (Behçet ve RA gruplarında ikişer, kontrol grubunda bir olmak üzere toplam 5 adet) olduğu görüldü (Tablo 11).

IgG antikoru pozitif serumlarda (9 adet) ise en sık saptanan spesifik bantlar; 41 kDa (Behçet grubunda 3, RA grubunda 4, kontrol grubunda 3; toplam 10), 60 kDa (Behçet grubunda 2, RA grubunda 5, kontrol grubunda 3; toplam 10) ve 32 kDa (Behçet grubunda 3, RA grubunda 4, kontrol grubunda 2; toplam 9), 39 kDa (Behçet grubunda 3, RA grubunda 4, kontrol grubunda 2; toplam 9) idi (Tablo 11).

Kriter sayılan *B. burgdorferi* IgM ve IgG bantların dağılımı da Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 11. Western Blot İncelemesi ile Araştırılan *B. Burgdorferi* IgM ve IgG Bantlarının Sıklığı

Spesifik protein (kDa)	Total	Behçet	RA	Kontrol
IgM				
23	2	0	1	1
39	5	2	2	1
60	12	5	5	2
93	6	3	2	1
Toplam	25	10	10	5
IgG				
21	3	0	3	0
23	8	3	3	2
28	3	0	2	1
30	4	1	2	1
32	9	3	4	2
37	8	3	3	2
39	9	3	4	2
41	10	3	4	3
45	7	2	4	1
60	10	2	5	3
75	4	0	4	0
93	4	0	3	1
Toplam	79	20	41	18



Şekil 1. Western Blot İncelemesinde *B. Burgdorferi* IgM ve IgG Kriter Bantlarının Sıklığı

Behçet, RA ve sağlıklı kontrol olgularındaki ortalama IgM bant sayıları, sırasıyla, 2.2, 1.8 ve 2.5; ortalama IgG bant sayıları ise 6.7, 8.2 ve 6.0 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte RA grubundaki seroreaktif bant sayısının daha fazla olduğu görüldü.

Western blot ile Behçet grubunda 3, RA grubunda 4, sağlıklı kontrol grubunda 2 olguda, 5'ten fazla IgG antikoru saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Behçet, Romatoid Artrit (RA) ve Sağlıklı Kontrol (SK) Olgularında Western Blot ile Pozitif Bulunan Bant Sayısı

Bant Sayısı	IgM			IgG*		
	Behçet	RA	SK	Behçet	RA	SK
≥5	0	0	0	3	4	2
4	0	0	0	0	0	0
3	3	1	1	0	0	1
2	0	3	1	0	0	0
1	2	2	0	0	0	0

*P>0.05

B. burgdorferi Western Blot IgM ve/veya IgG antikollarının pozitifliği ile cinsiyet ve yaş arasında, Behçet (p=0.60 ve p=0.80), RA (p=0.11 ve p=0.70) ve sağlıklı kontrol (p=0.27 ve p=0.60) gruplarından hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Behçet ve RA gruplarında, IgM ve/veya IgG pozitifliği ile hastalık yaşı arasında ilişki yoktu (p değeri sırasıyla; 0.86 ve 0.72).

B. burgdorferi Western Blot IgM ve/veya IgG antikollarının pozitifliği ile daha önce kırsal bölgede yaşama öyküsü arasında, Behçet (p=0.53), RA (p=0.37) ve sağlıklı kontrol (p=0.17) gruplarından hiçbirinde anlamlı ilişki bulunmadı.

Üveiti olan Behçet hastalıklı 13 olgunun 3'ünde (%23) mikroELISA IgM, birinde (%7.7) mikroELISA IgG antikolları pozitif bulundu. Onüç üveitli hastadan yalnız birinde (%7.7) Western Blot ile *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikolları pozitifliği ve incelemenin yapıldığı dönemde hastanın üveiti aktif değildi.

B. burgdorferi Western Blot IgM ve/veya IgG antikollarının pozitifliği ile Behçet (p=0.56) ve RA (p=0.21) gruplarındaki artrit aktivitesi arasında ilişki olmadığı görüldü.

RA grubunda, her 2 inceleme yöntemi ile saptanan *B. burgdorferi* IgM ve/veya IgG antikor pozitiflikleri ile RF pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

7. TARTIŞMA

Bu tek-kör kontrollü çalışmada, Behçet hastalıklı olgularda mikroELISA ve Western blot yöntemleriyle saptanan *B. burgdorferi* antikor sıklığının, RA'li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanandan farklı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, Behçet hastalığı ile *B. burgdorferi* seropozitifliği arasında nedensel bir ilişki olmadığını düşündürmüştür. Literatürde; Behçet hastalığı ile *B. burgdorferi* ilişkisini araştıran yalnız bir çalışmaya rastlanmıştır. Değişik nedenlere bağlı üveiti olan hastalarda, ELISA ve IFA yöntemleriyle yapılan bu araştırmada, Behçet hastalığına bağlı üveiti olan olguların %14.3'ünde *B. burgdorferi* IgM, %17.1'inde *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, üveiti olan sarkoidoz ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromlularında da antikor sıklığı benzer düzeylerde bulunmuş, ancak sağlıklı kontrol grubunda seropozitifliğe rastlanmamıştır. Bu durum, bu hastalıklardaki immün anormallikler sonucu ortaya çıkan çapraz reaksiyonlar ile açıklanmıştır (5). Bizim çalışmamızda, Behçet hastalarında mikroELISA yöntemiyle araştırılan *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikor seroprevalansları sırasıyla %23.3 ve %10 bulunmuştur. Western blot ile saptanan IgM pozitifliği, %6.7 ve IgG pozitifliği %10'dur. Üveiti olan Behçet hastalıklı 13 olgunun %23'ünde mikroELISA IgM, %7.7'sinde mikroELISA IgG antikorları pozitifdir. Onüç üveitli hastadan yalnız birinde Western Blot ile *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorları pozitif bulunmuştur ve incelemenin yapıldığı dönemde hastanın üveiti aktif değildir. Behçet hastalıklı olgulardaki üveit ve üveitin aktivitesi ile *B. burgdorferi* ilişkisini araştırabilmek için daha çok hasta sayısı içeren çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

RA'li hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda, hem mikroELISA hem de Western blot ile değerlendirilen *B. burgdorferi* seroprevalansları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önce ELISA ve IFA ile yapılan çalışmalarda, RA'de *B. burgdorferi* seropozitifliğinde artış gözlenmiş (118-120) ve bakterinin RA'in etiyolojisinde rol oynayabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Western blot yöntemiyle doğrulama yapılan RA çalışması ise çok fazla değildir. Western blot araştırmalarının sonuçları, bu çalışmada olduğu gibi RA ile *B. burgdorferi* arasında nedensel ilişki olabileceği düşüncesini desteklememektedir. Onyediy RA hastasında yapılan bir araştırmada, yalnız bir olguda IgM ve IgG antikorlar saptanmıştır (121). Hastalık süreleri beş yılın altında olan 57 RA'linin değerlendirildiği çalışmada da, sadece bir pozitif IgG immunoblot sonucu elde edilmiştir (122). Weiss ve arkadaşları (120), uzun süreli RA'i olan 26 olgudaki seroreaktiviteyi SLE ve spondiloartritli hastalarinki ile karşılaştırmışlar; sonuçta, IgG Western blot ile seropozitiflik saptanmamış, ancak RA'in çok sayıda *B. burgdorferi* antikoruna ile birliktelik gösterdiğine dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamızda da RA grubunda, sağlıklı kontrollere ve Behçet hastalarına göre daha fazla sayıda *B. burgdorferi* IgG antikoruna saptanmıştır (Tablo 11). Elde edilen bu bulgunun nedeni, RA'deki immunolojik anormalliklerin çeşitli nonspesifik *B. burgdorferi*

antijenleri ile çapraz reaksiyona yol açması olabilir. Ancak, romatoid faktör pozitifliği ile hem mikroELISA hem de Western blot yöntemleriyle değerlendirilen *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliği arasında ilişki bulunmaması, bu açıklamayı desteklememiştir. Western blot sonuçlarının romatoid faktör aktivitesinden etkilenmediği, daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (123). Chary-Valckenaere ve arkadaşlarının (122) çalışmasında da ilginç olarak, RA'lilerde kontrollere göre daha az IgG seroreaktivitesi saptanmıştır. Bu bulgu, sağlıklı kontrol olgularının daha fazla kırsal bölge aktivitesinde bulunup, geçmişte asemptomatik Lyme hastalığı geçirmeleri ile açıklanmıştır. Aynı durum bizim RA'li hastalarımız için de söz konusu olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'nın endemik bölgelerinde ELISA ve IFA ile yapılan çalışmalarda, *B. burgdorferi* antikor prevalansının %5.7 ile %35 arasında değiştiği görülmüştür (124-126). *B. burgdorferi* IgG antikor sıklığı Fransa'da, kırsal bölgedeki çiftçilerde %25, şehirde yaşayan kan donörlerinde %10 (63); İsveç'te sağlıklı kişilerde, endemik bölgede %11.5, endemik olmayan bölgede ise %2.9 olarak bulunmuştur (53). İsviçre'de, risk altındaki nüfusta ELISA ile araştırılan *B. burgdorferi* IgG antikor sıklığı %26.1, risk altında olmadığı düşünülen iki farklı kontrol grubundaki oranlar ise sırasıyla; %3.9 ve %6'dır (126). Asya'dan da yüksek antikor sonuçları bildirilmektedir. Çin'deki orman işçilerinde IFA ile %26.2 (127), Japonya'daki orman işçilerinde ise ELISA ile %23.8, Western blot ile %20 sıklığında *B. burgdorferi* antikor pozitifliği saptanmıştır (128).

Ülkemizde Lyme seroprevalansını araştıran çalışma sayısı çok fazla değildir. Antalya'nın kuzeydoğu bölgesinde, kırsal alanda ELISA yöntemiyle yapılan araştırmada, *B. burgdorferi* antikor sıklığı %35.9 bulunmuştur (%2.2 IgM, %30.3 IgG, %3.3 IgM+IgG) (6). Aynı ilimizde yapılan bir başka çalışmada ise, şehrin kuzeybatısında yer alan ve hayvancılık ile uğraşan orman köylerinde, ELISA yöntemiyle saptanan *B. burgdorferi* IgG sıklığının (%22.1), şehir merkezinde saptanandan (%6.4) önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmadaki sonuçlar Western blot yöntemiyle de doğrulanmıştır (129). Kırsal bölgelerde yapılan diğer taramalarda, Elazığ'da %6 (130), Trabzon'da ise %6.6 (131) seropozitiflik bildirilmiştir. İzmir'de, Torbalı'nın üç dağ köyünde IFA yöntemiyle saptanan *B. burgdorferi* total antikor pozitifliği ise %7.8'dir (132).

Çalışmamızda yer alan olguların çoğunun şehir merkezinde yaşamasına karşın, mikroELISA yöntemiyle araştırılan antikor sıklıkları, Torbalı'nın dağ köylerinin sonuçlarına göre daha yüksek bulunmuştur. IgM ve/veya IgG antikor pozitifliğine göre değerlendirme yapıldığında; Behçet hastalıklı olguların %26.7'sinde, RA'li hastaların %35.5'inde ve sağlıklı kontrollerin %19.4'ünde seropozitiflik olduğu görülmüştür. Western blot yöntemiyle doğrulanan sonuçlar da, dünyanın endemik bölgeleri ve Antalya bölgesinden bildirilen sonuçlara benzer şekilde, oldukça yüksek düzeydedir. *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorlarının sıklığı, Behçet hastalarında %6.7 ve %10, RA'li hastalarda %9.7 ve %12.9

bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda hem *B. burgdorferi* IgM hem de IgG antikorlar olguların %6.5'inde pozitifdir. IgM ve/veya IgG antikor pozitifliğine göre değerlendirme yapıldığında; Behçet hastalıklı olguların %13.3'ünde, RA'li hastaların %22.6'sında ve sağlıklı olguların %13.3'ünde seropozitiflik saptanmıştır.

Western blot yöntemiyle *B. burgdorferi* seropozitifliği saptanan olguların daha önce almış oldukları tanılar yeniden gözden geçirilmiş; hiçbirinde Lyme hastalığı düşünülmemiştir. Seropozitif Behçet hastalarından sadece biri yıllar önce olan bir kene ısırığı ve şüpheli bir EM öyküsü vermiştir. Eski kene ısırığı ve EM öyküsü, hastadaki IgM antikor pozitifliğini açıklayamamaktadır. Lyme hastalığındaki IgM antikorlar, tipik olarak EM'dan 2-4 hafta sonra belirir, 6-8 haftalarda pik düzeye ulaşır ve 4-6 ay sonra düzeyleri düşer. Altı-sekiz haftadan sonra da IgG antikorlar ortaya çıkar, 4-6 aylarda pik düzeye ulaşır tedaviye ve semptomların kaybolmasına karşın belirsiz süre serumda kalmayı sürdürür (84). Hastadaki IgM antikor pozitifliği, bu koşullar altında *B. burgdorferi* antijenleriyle son zamanlarda karşılaşma sonucu ortaya çıkan, yeni bir subklinik infeksiyon ile açıklanabilir. Bu hastada, IgG'ye serokonversiyon olup olmadığını değerlendirebilmek için, serolojik incelemenin yinelenmesi planlanmıştır.

Kene ısırığı olup olmadığını hatırlayamayan diğer seropozitif Behçet hastasında, hem IgM, hem de IgG antikorlar pozitifdir. İntermittant artrit ve bilateral ön üveit, Lyme hastalığı ile açıklanabilen bulgular olmasına karşın, birlikte tekrarlayan oral ve genital ülserlerin, gezici yüzeysel tromboflebit ve püstüler lezyonların olması, hastada Behçet hastalığı tanısından vazgeçilmemesini sağlamıştır. Lyme infeksiyonlu olgularda, başlangıçtaki infeksiyondan uzun süre sonra bile, olasılıkla yeni *Borrelia* antijenleri ile karşılaşma sonucunda IgM antikorları yapılmaya devam edebilir. Böylece hastalarda aynı anda hem IgM, hem de IgG antikorlar pozitif olabilir (98). Bu hastadaki antikor serolojisi de, yineleyen subklinik Lyme infeksiyonu ile açıklanmıştır.

RA grubunda da, seropozitif hastalardan ikisinde kene ısırığı ve iki hastadan birinde eritema migrans öyküsü alınmıştır. Kene ısırığı ve EM öyküleri geçmiş yıllarla ilgilidir. Oysa her 2 hastada da pozitif saptanan antikorlar IgM tipindedir. Seropozitif 7 hastada da, Lyme hastalığında sık görülmeyen bir bulgu olarak tanımlanan kronik poliartrit (3) dışında bu hastalık ile uyumlu olabilecek başka bir bulgu saptanmamıştır.

Lyme hastalığı tanısı, hastalığa özgü öykü ve objektif klinik bulgularla konulmaktadır. Serolojik incelemelerin pozitifliği yalnızca tanıyı destekler. Tek başına EM saptanması, Lyme hastalığı tanısını koydurabilir; ancak tek başına seropozitiflik tanı için yeterli değildir (84). Bu arada, Lyme hastalıklı olguların yaklaşık %10 kadarında EM'in ortaya çıkmayabileceği unutulmamalıdır (78). Boğa gözü şeklindeki tipik halkasal eritem ise hastaların yalnız küçük bir bölümünde görülmektedir (3). Ayrıca, hastalardan her zaman kene ısırığı öyküsü alınmayabilir. ABD'deki Lyme hastalarının % 30'unun, Avrupa'dakilerin ise % 64'ünün kene

ısırtığı öyküsü vermediği görülmüştür (98). Oysa Lyme infeksiyonunun gelişebilmesi için, kenenin en azından 48 saat boyunca deride kalıp beslenmesi gerekmektedir. Hastalardan bazıları kene ısırığını saklayabilir, bazıları hatırlamayabilir, bazıları da gerçekten farketmeyebilir. Nimfal keneler çok küçük oldukları için farkedilmeyebilirler (84).

Hiçbir olguda Lyme hastalığı düşünülmemesine karşın mikroELISA ve Western blot yöntemleriyle saptadığımız yüksek *B. burgdorferi* seropozitifliğinin anlamı nedir?

ELISA yöntemiyle yalancı pozitifliğin özellikle çapraz reaksiyonlar nedeniyle ortaya çıktığı bilinmektedir (84). Diğer Borrelia hastalıkları (*relapsing fever*), spiroket hastalıkları (sifiliz, leptospiroz), viral infeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus =SLE, RA) çapraz reaksiyona neden olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda nonspesifik immunoglobulin yapımı, çapraz reaksiyon veren antikor oluşumuna yol açabilmektedir. Ebstein-Barr virüsü ve bazı parazitler, özellikle malarya böyle bir aktivasyona neden olabilir (133-134). Non-spiroketal infektif endokardit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda da benzer fenomen görülebilir (135). Sonuç olarak, normal nüfusun %5 veya daha fazlasında, diğer infeksiyonlar veya normal floraya karşı immün yanıt sonucu ortaya çıkıp, çapraz reaksiyon veren antikorlar nedeniyle, Lyme ELISA pozitifliğinin saptanabileceği düşünülmektedir (133-134).

Çapraz reaksiyona neden olan *B. burgdorferi* antijenik yapıları daha çok 41 kDa flajella antijeni ve 60 kDa HSP'dir (80). Gerçekten ELISA ile IgM'i pozitif olup Western blot negatif saptanan 11 kişiden 6'sında 60 kDa bant, IgG'si pozitif Western blot negatif saptanan iki kişide de 41 ve 60 kDa bantların pozitif olduğu görülmüştür.

Çalışma ve kontrol gruplarında, Western blot yöntemiyle de, yüksek sıklıkta *B. burgdorferi* antikor pozitifliği ile karşılaşılması, subklinik infeksiyon sıklığındaki artış ile açıklanmıştır. Özellikle kene ısırığı yönünden yüksek risk taşıyan bölgelerde yaşayan insanlarda, subklinik infeksiyonun, bölgedeki antikor pozitifliğine katkısının olduğu bilinmektedir (125, 126, 136). ABD'de endemik bölgelerde yapılan araştırmalarda, sessiz Lyme infeksiyonunun beklenenden daha sık ortaya çıktığı görülmüş, asemptomatik/semptomatik infeksiyon oranı 1/1 olarak bildirilmiştir (125, 136). İsviçre'de ise, bu oranın çok daha yüksek olduğu, *B. burgdorferi* ile infekte kişilerin çoğunda klinik bulguların gelişmediği gözlenmiştir (126). Türkiye'de, tanı alan Lyme hastalığı olgularının çok fazla olmamasına karşın %35.9'a varan seropozitivitenin bildirilmiş olması (6) ülkemizde de bazı yerlerin endemi bölgesi olabileceğini düşündürmektedir. Antalya'nın orman köylerinde yaşayan olgularda yüksek sıklıkta saptanan *B. burgdorferi* IgG seropozitifliği ile birlikte, bu bölgedeki keçi ve koyunlardan toplanan kenelerin %80.4'ünün *Ixodes ricinus* olması, bu bölgenin Lyme hastalığı açısından endemik olabileceği düşüncesini desteklemektedir (129). Bu kenelerin barsağından *B. burgdorferi* izole edilmesi bu düşüncüyü daha da güçlendirmiştir (Yayınlanmamış bilgi).

Hastalarımızdaki *B. burgdorferi* IgM antikor sonuçları değerlendirildiğinde, Lyme hastalığının erken döneminde ortaya çıkan ve spesifik bir protein olan 23 kDa (Osp C) proteinine (121, 137) karşı yanıt, Western blot IgM pozitifliği olan 7 olgunun 2'sinde (1 RA'li, 1 kontrol) saptanmıştır. Lyme hastalığının geç dönemi için spesifik olan 39 kDa ve 93 kDa proteinlerden (138, 139) ilki, Behçet hastalarının 3'ünde, RA'li hastaların 4'ünde ve sağlıklı kontrol grubunun 2'sinde; ikincisi ise RA'li hastaların 3'ünde, sağlıklı kontrol olgularının birinde ortaya çıkmıştır (Tablo 11). *B. burgdorferi* için spesifik olan bu antikorların varlığı da, her 3 grupta yer alan olgulardaki subklinik infeksiyon düşüncesini desteklemektedir.

Bölgemizde çok fazla Lyme hastalığı ile karşılaşmamıza karşın, subklinik infeksiyon sıklığında artış saptanması, etken bakteri *Borrelia*'nın ve bölge insanının özellikleri ile ilişkili olabilir. *B. burgdorferi*'nin coğrafi bölgelere göre değişen antijenik yapısının ve konaklar arasındaki genetik yapı farklılıklarının, hastalığın ortaya çıkış şeklini etkilediği bilinmektedir. Amerika'da Lyme hastalığının kas-iskelet sistemi bulguları, Avrupa'da ise sinir sistemi ve deri bulguları ön plandadır (52-54). Kronik artrit gelişen ve tedaviye yanıt alınmayan hastalarda HLA-DR4 ve HLA-DR2 sıklıklarında artış gözlenmekte ve artrit patogenezinde otoimmünite suçlanmaktadır (75). Bölgemizde ve belki de ülkemizde infeksiyon etkeni olan *B. burgdorferi* türleri, diğerlerine göre daha az patojen olabilir. Sonuçta, Türk insanının genetik yapı özellikleri ile birlikte, infeksiyon subklinik veya silik ya da atipik hastalık şeklinde seyredebilir. Bu nedenle, Lyme hastalığı yönünden şüpheli klinik bulguları olan hastalarda, ayırıcı tanıda mutlaka bu hastalık da düşünülmeli ve Lyme serolojisi incelenmelidir.

Western blot yönteminin antikor yanıtını saptamada güvenilir bir yöntem olduğu bilinmektedir; ancak testin yorumlanmasında bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Dominant *B. burgdorferi* antijenlerine karşı gelişen antikorlara yönelik tanı kriterlerinin kullanımı, 2 sorun nedeniyle güçleşmektedir: Bunlardan birincisi; bantların molekül ağırlığını doğru olarak saptamadaki zorluk; ikincisi de, *B. burgdorferi* antijenik proteinlerinin molekül ağırlıklarının, türler arasında varyasyonlar göstermesi sonucunda, proteinlerin tanımlanmasında yaşanan karışıklıktır (121, 139, 140).

Lyme hastalığı tanısında, Western blot sonuçlarının yorumlanması amacıyla çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan kitteki sonuçların değerlendirilmesi, Avrupa'daki çeşitli bölgelerin serumlarının kullanıldığı çalışmalar sonucunda geliştirilen kriterlere (141) göre yapılmıştır. *B. burgdorferi* IgM için 23 (Osp C) veya 39 kDa bantlarından biri ya da ikisinin varlığı pozitif sonuç olarak yorumlanmıştır. Otuzaltı, 37, 45 ve 93 kDa bantları, yüksek özgüllük gösterdikleri halde duyarlılığı anlamlı düzeyde arttırmadıkları için kesin kriter sayılmamıştır. *B. burgdorferi* IgG için ise; 21, 23 (Osp C), 37, 39, 41, 45 ve 93 kDa bantlarından dört ya da daha fazlasının olması pozitif sonuç olarak tanımlanmıştır.

Onsekiz, 36, 58 ve 66 kDa bantları, özgüllüklerinin yüksek olmasına karşın duyarlılığı önemli ölçüde arttırmadıkları için kesin kriterler arasına alınmamıştır.

ABD'de CDC tarafından önerilen kriterlere (Tablo 3) göre ise; IgM pozitifliği için ospC (23), 39, 41 bantlarından ikisinin, IgG pozitifliği için de 18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93 bantlarından beşinin varlığı gerekmektedir. Bu kriterlerin yüksek özgüllük göstermesine karşın, dünyanın diğer bölgelerinde rutin kullanım söz konusu olduğunda, duyarlılığın düşebileceği dikkate alınmalıdır (142). Avrupa'da Lyme hastalıklı olgularda gözlenen antikör yanıtı genellikle daha sınırlıdır. Bu durum gözlenen bant sayısındaki düşüklükle gösterilebilir. Antikör yanıtı aynı zamanda ABD'dekinden daha değişkendir. Bunun nedeni, büyük olasılıkla patojenik türlerin daha geniş sınırlarda yer almasıdır (140). Bu durum, Avrupa'da seropozitiflik için hem özgül, hem de duyarlı kriterlerin tanımlanmasını güçleştirmektedir (139, 140).

Borrelia antijenleri arasındaki çeşitlilik nedeniyle, serolojik kriterlerin coğrafi bölge nüfuslarının seroepidemiolojik taraması temelinde geliştirilmesi en uygun olanıdır (143, 144). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde de yapılacak bu tür taramalar, daha önce yapılanlarla birlikte, ülkemiz için daha uygun olan tanı kriterlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu şekilde serolojik araştırmaların güvenilirliği artacaktır.

Western blot incelemesinde kullanılan *B. burgdorferi* suşuna göre proteinin molekül ağırlığı değişebilmektedir (84). Doksanüç bantı, ayrıca 83, 88, 94 ve 100 olarak da adlandırılmıştır. Kullandığımız kitteki 21 bantı, Dressler ve ark. tarafından (138) 18 nolu bant olarak anılmaktadır. Bu sorunu gidermek için protein bantlarının tanımlanmasında monoklonal antikörlerin kullanılması önerilmektedir (144).

Western blot bantlarının değerlendirilmesinde gözlemciler arasında farklılıklar yaşanabilir. Bazı araştırmacılar her zayıf bantın sayılmasından yanadır. Bant yoğunluğunun kantitatif ölçümü için dansitometrik çalışmalar yapılmaktadır; ancak henüz standartizasyon sağlanamamıştır (145).

İmmunoblot ile pozitiflik saptanan ve subklinik infeksiyonu olduğu düşünülen asemptomatik olgulara tedavi yönünden yaklaşım tartışmalıdır. Bazı hekimler tek başına seroreaktivitenin önemi olmadığını düşünerek böyle olguları izlemekte, diğerleri ise hastalara Lyme hastalığında kullanıldığı gibi bir aylık oral antibiyotik tedavisi önermektedirler. Tedavi önerilmesindeki amaç, geç dönem bulgularının ortaya çıkışını önlemektir. Ancak bu yaklaşım bilimsel bir çalışmaya dayanmamaktadır (84). Biz de bu nedenle, *B. burgdorferi* seropozitifliği saptanan olgularımızı, tedavi vermeden izlemeyi daha uygun bulduk

8. SONUÇ

1) Araştırmamızda Behçet, RA ve sağlıklı kontrol gruplarında, *B. burgdorferi* seropozitiflikleri arasında fark saptanmaması, Behçet hastalığı ve *B. burgdorferi* arasında nedensel bir ilişki olmadığını düşündürmüştür.

2) *B. burgdorferi* antikor sıklığının, çalışma ve kontrol gruplarında dünyanın endemik bölgelerine benzer düzeylerde yüksek saptanması, sublinik Lyme infeksiyonu sıklığındaki artış ile açıklanmıştır.

3) Her üç grupta da, *B. burgdorferi* seroprevalansındaki artış ile birlikte bakterinin türleri arasındaki antijenik farklılıkların ve konağın genetik yapısının hastalığın ortaya çıkış şeklini değiştirebileceği göz önüne alındığında, ülkemizin bu bölgesinde, Lyme hastalığı yönünden şüpheli, silik veya atipik bulguları olan hastalarda serolojik incelemenin gerekliliğine inanılmıştır.



KAYNAKLAR

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. N Engl J Med 341: 1284-1291, 1999
2. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behçet's syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford Textbook of Rheumatology 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 1998 pp:1394-1402
3. Sigal LH: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme disease. UpToDate Vol.9, No.1, 2001
4. Winward KE, Smith JL, Culbertson WW, Paris-Hamelin A: Ocular Lyme borreliosis. Am J Ophtalmol 108: 651, 1989
5. Isogai E, Isogai H, Kotake S et al: Detection of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with uveitis. Am J Ophtalmol 112: 23-30, 1991
6. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Kurşun AE: Investigation of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Antalya region. Mikrobiyoloji Bülteni 29: 1-6, 1995
7. Behçet H: Über rezidivierende, aphtose durch ein virus verursachtegeschwure am mund, am auge und an der genitalen. Dermatologische wochenschrift 105: 1152, 1937
8. Schreiner DT, Jorizzo JL: Behçet's disease and complex aphtosis. Dermatol Clin 5: 760-768, 1987
9. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, et al: Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behçet's disease. J Rheumatol 19: 588-592, 1992
10. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y: A comparative study of the pathergy among Turkish and British Behçet's disease. Ann Rheum Dis 43: 74-75, 1984
11. Kastner DL: Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. In: Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions 14th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000 pp: 1401-1441
12. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain 122 (Pt 11): 2171-82, 1999
13. Serdaroğlu P: Behçet's disease and the nervous system. J Neurol 245: 197, 1998
14. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al: Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol 19: 402-410, 1992
15. Kim HA, Choi KW, Song YW, et al: Arthropathy in Behçet's disease. Scand J Rheumatol 26: 125-129, 1997
16. Benhamous CL, Dongados M, Amor B: Destructive arthritis and Behçet's syndrome. Ann Med Interne (Paris); 133: 576-579, 1982
17. Dilsen N, Konice M, Aral O: Why Behçet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In: Lehner T, Barnes CG (eds): Recent Advances in Behçet's

- Disease. International Congress and Symposium Series No. 103. London/New York, Royal Society of Medicine Services, 1986, pp 281-284
18. Benekli M, Haznedaroğlu IC, Erden Y: Glomerular involvement in Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1351-1354, 1998
 19. Goldeli O, Ural D, Komsuoğlu B, et al: Abnormal QT dispersion in Behçet's disease. *Int J Cardiol* 61: 55-59, 1997
 20. Arber N, Klein T, Meiner Z, et al: Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 50: 351-353, 1991
 21. International Study Group for Behçet's disease: Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335: 1078-1080, 1990
 22. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, et al: Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa heat shock protein in Behçet's disease. *Scand J Immunol* 43: 464-471, 1996
 23. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al: Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Experiment Immunol* 97: 226-231, 1994
 24. Behçet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease-a multicenter study. *J Rheumatol* 16: 506-511, 1989
 25. Yokota K, Hayashi S, Fujui N, et al: Antibody response to oral streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol* 36: 815-822, 1992
 26. Isogai E, Ohno S, Kotake S et al: Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol* 35: 43-48, 1990
 27. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al: Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 192: 125-128, 1996
 28. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al: The effect of prophylactic benzathine penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 39: 2062-2065, 1996
 29. Kahan A, Hamzaoui K, Ayed K: Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behçet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 19: 742, 1992
 30. Sahin S, Akoğlu T, Direskeneli H, et al: Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 55: 128-133, 1996
 31. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi, et al: Interleukin 8 secretion in Behçet's disease. *J Dermatol* 21: 397-404, 1994

32. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, et al: Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 35: 424-429, 1996
33. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R: Circulating immune complexes in various forms of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 34: 841-845, 1995
34. Williams BD, Lehner T: Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcerations. *Br Med J* 1: 1387-1389, 1977
35. Oshima Y: Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 22: 36, 1963
36. Aydınтуğ AO, Tokgoz G, D'Cruz, et al: Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 647: 157, 1993
37. Turan B, Gallati H, Erdi H, et al: Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biologic marker of disease activity. *J Rheumatol* 24: 128-132, 1997
38. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, et al: Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 25: 329-333, 1998
39. Sugi-ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, et al: Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing T cells in patients in active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 996, 1998
40. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 32: 968-976, 1995
41. Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A, et al: A double blind study of colchicine in Behçet's disease 65: 399-402, 1980
42. Kötter I, Eckstein AK, Stubiger N, et al: Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha-2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 82: 488-494, 1998
43. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 134: 1010-1016, 1998
44. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al: Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20: 7-17, 1977
45. Schwann TG, Burgdorfer W, Rosa PA: *Borrelia*. In: Murray PR (ed). 6th ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, ASM Press 1995: pp.626-635
46. Luft BJ, Jiang W, Munoz P, et al: Biochemical and immunological characterization of the surface proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 57: 3637-3645, 1989
47. Anderson JF. Epitiozoology of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis: Suppl* 77: 23-34, 1991

48. Hovind-Hougen K, Asbrink E, Stiernstedt G, Steere AC, Howmark A: Ultrastructural differences among spirochetes isolated from patients with Lyme disease and related disorders and from *Ixodes ricinus*. Zentrabl Bacteriol Microbiol Hyg 263: 103-111, 1986
49. Dekonenko EJ, Steere AC, Berardi VP, Kravchuck LN: Lyme borreliosis in the Soviet Union: a cooperative us-USSR report. J Infect Dis 158: 748-753, 1988
50. Barbour AG: Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme Disease agent. J Clin Microbiol 26: 475-478, 1988
51. Lefebvre RB, Perng GC, Johnson RC: Characterization of *Borrelia burgdorferi* isolates by restriction endonuclease analysis and DNA hybridization. J Clin Microbiol 27: 636-639, 1989
52. Anthonissen FM, Kesel MD, Hoet PP, Bigaignon GH: Evidence for the involvement of different genospecies of *Borrelia* in the clinical outcome of Lyme disease in Belgium. Res Microbiol 145: 327-331, 1994
53. Bunikis J, Olsen B, Westman G, Bergström S: Variable serum immunoglobulin responses against different *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in a population at risk for patients and with Lyme disease. J Clin Microbiol 33(6): 1473-1478, 1995
54. Steere AC: *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis). In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practise of Infectious Diseases, 3rd ed. Churchill Livingstone Inc 1990, pp1819-1827
55. Fish D: Environmental risk and prevention of Lyme disease. Am J Med 98 (4A): 2-9, 1995
56. Malawista SE: Lyme disease. In: Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions 14th ed. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins 2000 pp: 2629-2648
57. Barbour AG, Fish D: The biological and social phenomenon of Lyme disease. Science 260: 1610-1615, 1993
58. Berglund J, Effren R, Ornstein K, et al: An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. N Engl J Med 333 (20): 1319-1324, 1995
59. Williams CL, Curran AS, Lee AC, Sousa VO: Lyme disease: epidemiologic characteristics of an outbreak in Westchester country, NY. AJP 76(1): 62-65, 1986
60. Barbour AG: Does Lyme disease occur in the South? A survey of emerging tick borne infections in the region. Am J Med Scien 311 (1): 34-60, 1996
61. Angelov L, Rakadjieva T, Komitova R, Pishmisheva M, Hristova I: Marseilles fever and Lyme borreliosis. J Clin Microbiol Infect 3 (Suppl 2): 143, 1997
62. Anusz Z, Horban A, Marcin Kowska E, Poniewierski M: Lyme disease as an epidemiological in Poland. J Clin Microbiol Infect 3 (Suppl 2): 140, 1997

63. Arzouni JP, Laueran M, Beytout J, Ramousse O, Rault D: Comparison of Western blot and microimmunofluorescence as tools for Lyme disease seroepidemiology. *Eur J Epidemiol* 9(3): 269-273, 1993
64. Burek V, Mistic-Mayerus L, Maretic T: Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in various population groups in Croatia. *Scand J Infect Dis* 24: 683-684, 1992
65. Girardet K, Binet L, Peter O: Development and evaluation of confirmatory tests for Lyme disease using an extract of *B. garinii*. *J Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 146, 1997
66. Glass GE, Amerasinghe FP, Morgan JM, Scott TW: Predicting *Ixodes scapularis* abundance on white-tailed deer using geographic information systems. *Am J Trop Med Hyg* 51 (1): 538-544, 1994
67. Steere AC: Lyme disease. *New Engl J Med* 321 (9): 586-596, 1989
68. Dorward DW, Fischer ER, Brooks DM: Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. *Clin Infect Dis* 25 (Suppl 1): 2-8, 1997
69. Ma Y, Weiss JJ: *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoproteins ospA and ospB possess B-cell mitogenic and cytokine-stimulatory properties. *Infect Immun* 61: 3843-3853, 1993
70. Defosse D, Johnson RC: In vitro and in vivo induction of tumor necrosis factor alpha by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 60: 1109-1113, 1992
71. Beck G, Benach JL, Habicht GS: Isolation of interleukin 1 from joint fluids of patients with Lyme disease. *J Rheumatol* 16: 800-806, 1989
72. Tatro J, Romero LI, Beasley D, et al: *Borrelia burgdorferi* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides induce nitric oxide and interleukin-6 production in cultured rat brain cells. *J Infect Dis* 169: 1014-1022, 1994
73. Habicht G, Katona LH, Benach J: Cytokines and the pathogenesis of neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* induces glioma cells to secrete interleukin-6. *J Infect Dis* 164: 568-574, 1991
74. Sellati T, Burns MJ, Ficazzola MA, Furie MB: *Borrelia burgdorferi* upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro. *Infect Immun* 63: 4439-4447, 1995
75. Aberer E, Koszik F, Silberer M: Why is chronic Lyme borreliosis chronic? *Clin Infect Dis* 25 (Suppl 1): 64-65, 1997
76. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, et al: Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 281: 703-706, 1998

77. Sigal LH, Tatum A: Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* that cross-react with neuronal antigens. *Neurology* 38: 143-144, 1988
78. Walker DH, Barbour AG, Oliver JH et al: Emerging bacterial zoonotic and vector-borne disease. Ecological and epidemiological factors. *JAMA* 275 (6): 463-469, 1996
79. Pachner AR, Steere AC: The triad of neurological manifestations of Lyme disease. *Neurology* 35: 47-53, 1985
80. Sigal LH: Musculoskeletal manifestations of Lyme arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 24 (2): 323-351, 1998
81. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323: 1438-1434, 1990
82. Breier F, Klade H, Stanek G, Poitschek C, Kirnbauer R, Dorda E, Aberer E: Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in circumscribed scleroderma. *British J Dermatol* 134: 285-291, 1996
83. Halperin JF: Neuroborreliosis. *Am J Med* 98 (4A): 52-60, 1995
84. Sigal LH: Laboratory confirmation of the diagnosis of Lyme disease. *UpToDate Vol 9 No 1*, 2001
85. Ledue TB, Collins MF, Craig WY: New laboratory guidelines for serologic diagnosis of Lyme disease: evaluation of the two-test protocol. *J Clin Microbiol* 34: 2343-2350, 1996
86. Magnarelli LA: Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease. *Am J Med* 98 (4A): 10-14, 1995
87. Cooke WD, Bartenhagen NH: Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in the Lyme disease. *J Rheumatol* 21(1): 126-130, 1994
88. Hamann-Brand A, Flondor M, Brade V: Evaluation of passive hemagglutination assay as screening test and of a recombinant immunoblot as confirmatory test for serological diagnosis of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13(7): 572-575, 1994
89. Agger WA, Case KL: Clinical comparison of borreliacidal-antibody test with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of Lyme disease. *Mayo Clin Proc* 72(6): 510-514, 1997
90. Stiernsted G, Dattwyler R, Dway PH, et al: Diagnostic tests in Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 77: 136-142, 1991
91. Sood SK, Zemel LS, Ilowite NT: Interpretation of immunoblot in pediatric Lyme arthritis. *J Rheumatol* 22(4): 758-761, 1995
92. Granter SR, Barnhill RL, Hewins ME, Duray PH: Identification of *Borrelia burgdorferi* in diffuse fasciitis with peripheral eosinophilia: Borrelial fasciitis. *JAMA* 272(16): 1283-1285, 1994

93. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al: Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308 (13): 740-742, 1983
94. Berger BW, Johnson RC, Kodner, et al: Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 30: 359-361, 1992
95. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Pfister HW, Einhaupl KM: Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth. *Eur J Clin Microbiol* 3: 564-565, 1984
96. Syndman DR, Schenkein DP, Berardi VP, Lastavica CC, Pariser KM: *Borrelia burgdorferi* in joint fluids in chronic Lyme arthritis. *Ann Int Med* 104: 798-800, 1986
97. Campbell GL, Piesman J, Mitchell PD, Quan TJ, Reed KD, Dennis DT: An evaluation of media for transport of tissues infected with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Microbiol Infect Dis* 101(2): 154-156, 1994
98. Meyerhoff J: Lyme disease (Lyme borreliosis). In: Lohr KM (ed), *eMedicine Journals*, May 11, 2001
99. Shapiro ED, Gerber MA: Lyme disease. *Clin Infect Dis* 31: 533-542, 2000
100. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJB, et al: Duration of tick attachment as a predictor of the risk Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 175: 996-999, 1997
101. Evans J: Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 12: 311-317, 2000
102. O'Dell JR: Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions* 14th ed. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins 2000 pp: 1153-1186
103. Komusi T, Munro T, Harth M: Radiologic review: The rheumatoid cervical spine. *Semin Arthritis Rheum* 14: 187-195, 1985
104. Leicht MJ, Harrington TM, Davis DE: Cricoarytenoid arthritis: a cause of laryngeal obstruction. *Ann Emerg Med* 16: 885-888, 1987
105. Fox DA: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions* 14th ed. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins 2000 pp: 1086-1102
106. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al: Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: A nationwide study. *Br J Rheumatol* 32: 903-907, 1993
107. O'Dell JR, Nepom BS, Hoire C, et al: HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: Predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 57: 209-213, 1998
108. Cornelis F, Faure S, Martinez M, et al: New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 10746-10550, 1998

109. Fife MS, Fisher SA, John S, et al: Multipoint linkage analysis of a candidate gene locus in rheumatoid arthritis demonstrates significant linkage and association with the corticotropin-releasing hormone genomic region. *Arthritis Rheum* 43: 1673-1678, 2000
110. Ip WK, Lau YL, Chan SY, et al: Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in Southern Chinese. *Arthritis Rheum* 43: 1679-1687, 2000
111. Ford DK, de Roza DM, Schulzer M, et al: Persistent synovial lymphocyte responses to cytomegalovirus antigen in some patients with rheumatoid arthritis . *Arthritis Rheum* 30: 700-704, 1987
112. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al: Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 8227-8232, 1998
113. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, et al: Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. *Arthritis Rheum* 34:714-721, 1991
114. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, et al: High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:463-466, 1996
115. Yin W, Hasunuma T, Kobota T, et al: Synovial hyperplasia in HTLV-1 associated arthropathy is induced by tumor necrosis factor-alpha produced by HTLV-I infected CD68+ cells. *J Rheumatol* 27: 874-881, 2000
116. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis . *Arthritis Rheum* 31: 315-324, 1988
117. Cutler SJ, Wright DJ: Predictive value of serology in diagnosing Lyme borreliosis. *J Clin Pathol* 47: 344-349, 1994
118. Magnarelli LA, Anderson JF: Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of class-specific immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi*. *Am J Epidemiol* 127: 818-825, 1988
119. Lavoie PE, Burgdorfer W: Serologic reactivity to *Borrelia burgdorferi* in rheumatoid arthritis patients. *Ann NY Acad Sci* 539: 460-466, 1988
120. Weiss N, Sadock VA, Sigal LH, Phillips M, Merryman PF, Abramson SB: False positive seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in systemic lupus erythematosus: the value of immunoblot analysis. *Lupus* 4: 131-137, 1995
121. Engström S, Shoop E, Johnson RC: Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 33: 419-427, 1995
122. Chary-Valckenaere I, Guillemin F, Pourel J, Schiele F, Heller R, Jaulhac B: Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in early rheumatoid arthritis: a case-control study. *Br J Rheumatol* 36: 945-949, 1997
123. Cooke WD, Bartenhagen NH: Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in the absence of Lyme disease. *J Rheumatol* 21: 1126-1131, 1994

124. Lane RS, Lennette ET, Madigan JE: Interlaboratory and intralaboratory comparisons of indirect immunofluorescence assays for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 28 (8): 1774-1779, 1990
125. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A: Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 154: 295-300, 1986
126. Fahrner H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A: The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 163: 305-310, 1991
127. Ai CX, Zhang WF, Zhao JH: Seroepidemiology of Lyme disease in an endemic area in China. *Microbiol Immunol* 38 (7): 505-509, 1994
128. Ikushima M, Kawahashi S, Okuyama Y, Matsui K, Arai T: The survey of prevalence of Lyme borreliosis in forestry workers in Saitama prefecture. *Kansenshogaku-Zasshi* 67(2): 139-144, 1995
129. Tuncer D, Ögünç D, Çolak D, et al: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in urban and high risk areas. *Infeksiyon Dergisi* 13(3): 325-328, 1999
130. Erensoy A, Seyrek A, Yılmaz M, Açıcı Z, Kizirgil A: Elazığ yöresinde Lyme (*Borrelia burgdorferi*)'nin yaygınlığının araştırılması. 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 7-10 Mayıs, 1996, Antalya, S:149
131. Aydın K, Köksal İ, Karagüznel A ve ark.: Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 7-10 Mayıs, 1996, Antalya, S:149,
132. Tünger Ö, Büke M: Lyme hastalığı: İzmir ve çevresindeki durum. *Infeksiyon Dergisi* 9(4): 345-349, 1995
133. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR: Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol* 28: 1276-1279, 1990
134. Magnarelli LA, Anderson JF: Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of class specific immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi*. *Am J Epidemiol* 127: 818-825, 1988
135. Kaell AT, Redecha PR, Elkon KB, et al: Occurrence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with nonspirochetal subacute bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 119: 1079-1083, 1993
136. Hanrahan JP, Benach JL, Coleman JL, et al: Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J Infect Dis* 150: 489-496, 1984
137. Padula SJ, Dias F, Sampieri A, Craven RB, Ryan RW: Use of recombinant Osp C from *Borrelia burgdorferi* for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 32: 1733-1738, 1994

138. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167: 392-400, 1993
139. Zoller L, Burkard S, Schafer H: Validity of Western immunoblot band pattern in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 29: 174-182, 1991
140. Dressler F, Ackermann R, Steere AC: Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 169: 313-318, 1994
141. Norman GL, Hogrefe WR, Markley J, Antig J, Bigaignon G, Nadal D, Wretling B: Reactivity of European and US specimens to *Borrelia burgdorferi* strains by IFA, ELISA, and Western blot. Abstract. VI. International Conference on Lyme Borreliosis, 1994
142. Fawcett PT, Gibney KM, Rose Cd, Doughty RA: Evaluation of proposed Western blot interpretation criteria for pediatric Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 83: S362, 1995 (Abstract)
143. Hauser U, Krahl H, Peters H, FINDERLE V, Wilske B: Impact of strain heterogeneity on Lyme disease serology in Europe: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays using different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J Clin Microbiol* 36 (2): 427-436, 1998
144. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B: Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J Clin Microbiol* 35(6): 1433-1444, 1997
145. Kowal K, Weinstein A: Western blot band intensity analysis. *Arthritis Rheum* 37 (8): 1206-1211, 1994