

DERLEMELER

Lyme Hastalığı

Yard.Doç.Dr.Serap UTAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, KAYSERİ

Lyme Hastalığı, ilk kez 1970 yılı ortalarında Connecticut'daki Lyme kasabasında enflamatuvar artropati ve alışılmamış döküntüleri olan çocuklarda tarif edilmiş ve hastalığın tüm klinik özellikleri 1977 yılında tanımlanmıştır (1). Her iki cinste ve her yaşta görülebilen, deri, sinir sistemi, kalp ve eklemleri etkileyen multisistemik bir hastalıktır (2, 3, 4). Lyme hastalığı, kene ısırığı ile bulaşmakta olup, etkeni 1982 yılında izole edilen ve bir sproket olan *Borrelia burgdorferi*'dir (3). Hastalık, bugün Antartika hariç dünyadaki altı kıtada saptanmıştır (4).

ETKEN

Borrelia türü leptospira ve treponema gibi spiroketlerin eubakteriyel koluna mensuptur. Bütün spiroketler gibi içten dışa protoplazmik silindir, iç zar, flajel ve bunlarla gevşekçe bağlantılı bir dış zardan oluşmuştur. Diğer sproketlerden farklı olarak daha uzun ve gevşek sarmal yapısı vardır (5).

*Borrelia burgdorferi, Borrelia türleri arasında en uzun (20-30 um) ve en ince (02-03 um) tip olup, 7-11 flajell vardır. Guanin/sitozln oranı %28-30.5 arasındadır (3, 4, 5). En az 30 değişik proteine sahip olup bunların çoğunun işlevi bilinmemektedir. Bu proteinler arasında dış yüzeyde bulunan protein A (31 kd) ve kronik enfeksiyon seyriinden sorumlu olan protein B (34 kd) önemlidir (3, 4). Dış yüzeyde 66 kd'luk bir polipeptid ve flajellumda 41 kd'luk bir antijen bulunur. Hücre duvarında endotoksin özelliği taşıyan bir lipopolisakarid bulunmuş (6) ancak bu lipopolisakaridin endotoksin özelliği başka bir araştırma grubunda saptanamamıştır (7). Bütün *Borrelia burgdorferi* izolatlarında 4-9 parça ekstrakromozomal DNA plazmidi bulunmaktadır. Bu*

plazmidlerden sadece bir tanesinin işlevinin protein A ve protein B yapımını kodlamak olduğu saptanmış olup diğerlerinin işlevi bilinmemektedir (3). Yapılan pasajlarda mikroorganizmanın patojenitesiyle birlikte bazı plazmidlerin de ortadan kalkması, plazmidlerin patojenitede rolü olduğunu düşündürmektedir (8, 9).

*Borrelia türleri mikroaerofük ve zor üreyen bakterilerdir. *Borrelia burgdorferi* en iyi 33°C'da Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde 6-8 haftada ürer (10). Giemsa, acridine orange, gümüş boyaları ile boyanır ve immunohistolojik yöntemlerle saptanabilir ancak hastalarda izolasyonu güçtür (11-13).*

*Amerika ve Avrupa'da izole edilen *Borrelia burgdorferi* izolatları arasında morfoloji, dış yüzey proteinleri, plazmidler ve DNA yapısı bakımından bazı farklar bulunmaktadır. Bu farklar, değişik coğrafik bölgelerde mikroorganizmanın oluşturduğu klinik tabloda değişikliklere yol açmaktadır (14, 15).*

VEKTÖR VE KONAKÇI HAYVANLAR

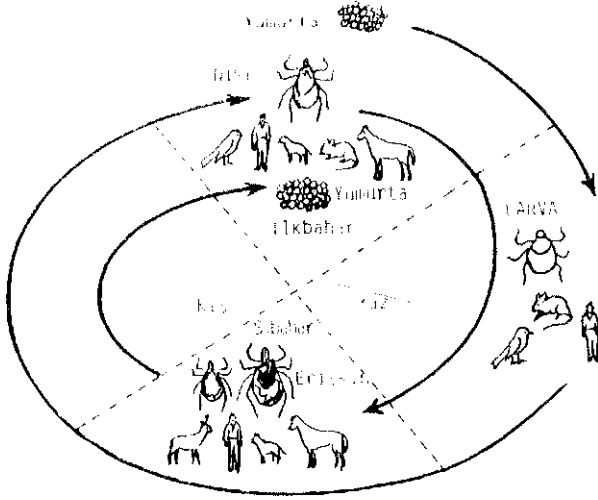
*Borrelia burgdorferi, hayvanlardan insanlara ortak adı zırlı keneler olan Ixodidae familyasından kenelerin ısırması yoluyla geçmektedir. *Ixodes dammini* Kuzeydoğu ve Ortabatı Amerika'da, *Ixodes pacificus* Batı Amerika'da, *Ixodes scapularis* Güney Amerika'da, *Ixodes ricinus* Avrupa'da, *Ixodes persulcatus* Asya'da hastalığı bulaştıran belli başlı kenelerdir (3, 4, 13, 16, 18). Bu kenelerin yanısıra diğer keneler, sivrisinek ve at sineklerinin de mikroorganizmayı taşıdığı gösterilmiştir (3, 4, 13, 19). Kenenin beslenmesi sırasında spiroketin geçişi, hem tükrük hem de regürjltasyon yolu ile olabilir (16).*

Kenelerin yaşam siklusunda üçü hareketli olmak üzere dört dönem bulunur (Şekli 1). Keneler iki yıllık yaşamlarının hareketli dönemleri olan larva, nımf ve erişkin dönemlerinde bir kez beslenirler. Tipik olarak larvalar yaz sonunda, nimfler baharda ve yaz başında, erişkin keneler ise sonbaharda kan emerler (3, 4, 20).

Geliş Tarihi: 29.5.93

Kabul Tarihi: 28.7.93

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Serap UTAŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, KAYSERİ



Şekil 1. Kenenin yaşam siklusu

Amerika Birleşik Devletleri'nde *Ixodes dammini* larva ve nimflerinin tercih ettiği konakçı beyaz ayaklı farelerdir. Bu iki gelişim döneminde vektörün aynı konakçıyı seçmesi spiroketin nimf-fare-larva sırasını izleyerek kuşaktan kuşağa geçişini sağlamaktadır, beyaz ayaklı fare *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonuna karşı dayanıklıdır ve bu nedenle de aldığı spiroketi uzun süre taşıyabilir (3). Yumurtalar hariç kenenin diğer tüm evreleri özellikle nimfler, insanlar için potansiyel olarak enfeksiyözdür (3, 4). *Ixodes dammini*'nin erişkin dönemde tercih ettiği konakçı beyaz kuyruklu geyiktir. Lyme hastalığının ilginç bir yönü vahşi hayvanlarda hastalık görülmemesine rağmen köpek, at, sığır gibi evcil hayvanlarda hastalık oluşabilmesidir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık Kontrol Merkezleri'ne göre Lyme hastalığı Amerika'da günümüzde vektörlerle taşınan en yaygın enfeksiyondur. 1980-1988 yılları arasında 13.795 olgu bildirilmiştir. Kuzeybatı'da Massachusetts'den Maryland'a kadar olan bölge, Ortadoğu'da Wisconsin ve Minnesota, Batı'da California ve Oregon olmak üzere Amerika'da başlıca 3 bölgede sık görülmektedir. Avrupa'da özellikle Almanya, Avusturya, İsviçre, Fransa ve İsveç'ten her yaz binlerce Lyme olgusu bildirilmektedir. Sovyetler Birliği'nde olgular Baltık Cumhuriyetleri'nden Pasifik Okyanusuna kadar olan bölgede tanınmaktadır. Hastalık Çin, Japonya ve Avustralya'da da bulunmaktadır (3, 4, 21, 23)

Enfeksiyon genellikle nimfal kenelerin beslendiği Mayıs-Temmuz ayları arasında kazanılır. Bu aylarda hem keneler en yüksek aktivitelere sahiptir, hem de kenelerin bulunması muhtemel olan kum tepeleri, uzun otluklar, çalılıklar ve orman kenarları daha sık ziyaret edilmektedir. Ancak hastaların çoğu kenenin küçüklüğünden dolayı ısırılmayı hatırlamazlar. Nadir olarak

erişkin keneler, beslendikleri sonbahar aylarında haşığı bulaştırabilirler (3, 4, 24). Yapılan deneysel çalışmalarda spiroketin insanlara geçebilmesi için kenenin az 24 saat yapıştığı bölgede kalması gerektiği gösterilmiştir (25).

KLİNİK BELİRTİLER VE PATOGENEZ

Lyme hastalığı her bir evresinde farklı klinik belirtiler görülen çeşitli dönemlere sahiptir. Sınıflamada en önemli problem hastalıkta erken veya geç bir dönemde her sistemin tutulabilmesidir. Asbrink (26) tarafından önerilen sınıflandırma sifilizdeki sınıflandırmaya benzer olarak halen en geçerli olan sınıflandırmadır. Buna göre hastalık şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Erken enfeksiyon
- Evre 1: Lokalize enfeksiyon
- Evre 2: Erken dissémine enfeksiyon
- Geç enfeksiyon
- Evre 3: Kronik enfeksiyon

Lyme hastalığının klinik belirtileri Tablo 1'de verilmektedir.

EVRE 1 (LOKALİZE ENFEKSİYON)

Kenenin ısırmasından sonra *Borrelia burgdorferi* deride lokal olarak yayılır ve hastaların %60-86'sının eritema kronikum migrans (EKM)'a neden olur (EKM; Lyme hastalığının spesifik deri belirtisidir. Spiroketin inokülasyon yerinde başlar. Hastaların yaklaşık yarısında kene ısırması hikayesi vardır (27-29). İnokülasyon süresi genellikle 1-3 hafta olup birkaç gün ile ay arasında değişebilir, yaz ve sonbaharda pik yatar (27-29). Herhangi bir yaşta görülebilir. Avrupa'da kaç hastalarda daha fazla görülürken Amerika'da cinsiyet eşitliği tesbit edilememiştir (30). Maküler veya papüler olarak başlayan annuler eritem ortasından solarak oluşurlar. Genellikle 1-2 cm genişliğinde periferik sınırlıdır, bazen hedef tarzında lezyonlar görülebilir (4, 3). Purpurik, skuamli, veziküller ve ortası indüre atıp formlar da bildirilmiştir (13). EKM 1-68 cm arasında değişen boyutlarda ve genellikle asemptomatik olup fiziksel hastalarda kaşıntı, yanma hissi ve lokal ısı artışı bulunabilir (4, 30). Vücudun herhangi bir yerinde görülen lise de erişkinlerde en sık alt ekstremitelerde, çocuklarda ise yüzde görülmektedir (30). Bazen subfebril ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, yorgunluk gibi semptomlar olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında bölgesel lenfadenopati vardır (3, 30). Bu başlangıç semptomlarından birkaç gün sonra %50 hastada EKM'a benzer küçük annuler lezyonlar gelişir. Daha az görülen deri lezyonları malar döküntü, ürtiker, periorbital ödem, septal pannikülit ve geçici eritemlerdir (30).

Hastalığın herhangi bir zamanına kıyasla deri lezyonundan spiroketin kültürü bu evrede çok daha kolaydır.

Tablo 1. Lyme Hastalığının Klinik Belirtileri (3)

SİSTEM	ERKEN ENFEKSİYON		GEÇ ENFEKSİYON
	Evre 1 Lokalize	Evre 2 (Dissémine)	Evrke 3 (Kronik)
Deri	Eritema Kronikum Migrans	Sekonder annüler lezyonlar, malar döküntü, diffüz eritem veya ürtiker, lenfositoma	Akrodermatitis kronika atrofikans lokalize skleroderma benzeri lezyonlar
Kas-iskelet sistemi		Eklem, tendon, bursa, kas ve kemiklerde gezici ağrılar, kısa artrit atakları miyozit**, osteomyelit**, pannikülit*	Uzamış artrit atakları, kronik artrit, periferik anthesopati, Akrodermatit lezyonlarının altında periostit veya eklem subluksasyonları
Nörolojik sistem		Menenjit, kranial nörit, Belp's paralizisi motor veya sensoriyel radikülo-nörit, gizli ensefalit, mononöritis multipleks, myelit**, kore**, cerebellar ataksi	Kronik ensefalomyelit, spastik paraparezi, ataksik yürüyüş, gizli mental hastalık, kronik aksonal poliradikülopati, demans"
Lenfatik Sistem	Bölgesel lenfadenopati	Bölgesel veya yaygın lenfadenopati, splenomegali	
Kalp		Atrioventriküler nodal blok, myokardit, perikardit, pankardit	
Gözler		Konjonktivit, irit", koroldit**, reüinal hemoraji** veya dekolman**, panoftalm**	Keratlit
Karaciğer		Hafif veya tekrarlayıcı hepatit	
Solunum sistemi		Noneksudatif boğaz ağrısı, nonprodüktif öksürük, erişkin solunum sıkıntısı sendromu**	
Böbrek		Mikroskobik hematüri veya proteinüri	
Genitoüriner Sistem		Orşit	
Konstitüsyonel Hafif semptomlar		ileri derecede halsizlik	Yorgunluk

*Sistemlerin sıralaması tutulum sıklığına göre yapılmıştır.

"Oldukça nadir görülen belirtilerdir.

yapılabilir (31). Yine bu evrede hastanın mononükleer hücreleri *Borrelia burgdorferi* antijenlerine minimal cevap verir (32) ve spirokete spesifik antikor genellikle yoktur. Tedavi edilmese bile EKM genellikle 3-4 haftada (ortalama 1 gün-14 ay) spontan iyileşir, %5-9 oranında bazı hastalarda tekrarlayabilir (3, 30).

EVRE 2 (ERKEN DISSÉMINE ENFEKSİYON)

İnokülasyondan sonraki günler veya haftalar içinde sproket kan ve lenf yoluyla yayılır. Bu evrede kanda (11, 12) ve daha küçük miktarlarda beyin, menenjer, karaciğer, dalak, sinovyum, kemik, kas, myokard ve retinada spiroketler görülebilir (3). Hastaların yaklaşık yarısında EKM lezyonlarına benzer ancak daha küçük ve daha az gezici sekonder annüler deri lezyonları görülür (3, 29, 30). Şiddetli başağrısı ve hafif ense sertliği sıktır, fakat bunlar tipik olarak saatler içinde sonlanan kısa ataklar şeklindedir. Bu semptomların ilk günlerinde beyin omurilik sıvısı (BOS) genellikle normaldir. Bursa, tendon, kas kemik ve eklemlerde gezici ağrılar, yorgunluk ve halsizlik sık görülen diğer bulgulardır (3, 4, 13).

Dissémine enfeksiyon Amerika'da Avrupa'dan daha sık görülmektedir. Bu evrede hastaların mononükleer hücreleri *Borrelia burgdorferi* antijenlerine karşı cevaplarını arttırmaya başlarlar (32). Baskılayıcı T hücre aktivitesi normalden azdır (33) ve doğal öldürücü hücre aktivitesi de azalmıştır (34). Spiroketlerin 41 kd'luk flajella antijenlerine karşı gelişen spesifik immunoglobulin (Ig) M antikor cevabı 3-6, haftalar arasında pik yapar, sonra giderek azalır (11, 13). Spesifik IgM antikor cevabı, genellikle B hücrelerinin poliklonal aktivasyonu, total serum IgM seviyesinde artış, kriyopresipitatların, dolaşan immun komplekslerin ve bazen de romatoid faktör, antinükleer antikor ve antikardiolipin antikorların bulunması ile birlikte. Primer olarak IgG1 ve G3 alt gruplarını içeren spesifik IgG antikor cevabı yavaş yavaş gelişir (3, 34).

Histopatolojik olarak etkilenen tüm organlarda lenfosit ve bol plazma hücrelerinden oluşan bir infiltrasyon görülür. Plazma hücre öncülleri geniş olup immunoblastlara veya Reed-Steinberg hücrelerine benzer. Kan damarları çevresinde immun kompleksler veya spiroketlerin bulunduğu telkin eden vasküler hasar görülebilir (3).

Lokalize enfeksiyonun başlamasından birkaç hafta veya aylar sonra Amerika'daki hastaların %15-20'sinde belirgin nörolojik tutulum olurken, Avrupa'daki hastalar-

da ilk nörolojik belirti karakteristik olarak BOS'da pfeositozu takiben gelişen radiküler ağrıdır. Menenjit veya ensefalit belirtileri genellikle görülmemektedir (35). **Menenjitli hastalarda** BOS'da tipik olarak normal glikoz ve artmış protein seviyeleri, lenfositik pleositoz (100 hücre/mm³) saptanır. Tek veya çift taraflı yüz felci sık görülür ve bazen fek nörolojik bulgu olabilir (3, 35). Periferik nörit, gövde ve ekstremelerde genellikle **asimetrik**, motor, sensoryal veya mikst radikülönöropati şeklinde olabilir (35). **Borrelia burgdorferi'ye** karşı oluşan IgM antikollarının normal insan aksonlarına bağlandığı gösterilmiş olup, spiroket ve konakçı proteinleri arasındaki moleküler benzerliğin periferik sinir lezyonlarında rolü olabileceği ileri sürülmüştür (3). Evre 2 nörolojik lezyonlar haftalar veya aylar içinde **sonlanır** ancak tekrarlayabilir veya kronikleşebilir (35).

Kalp tutulumu, hastalığın başlangıcından haftalar sonra %4-8 hastada saptanmıştır (36). En sık **değişik derecelerde atrioventriküler** blok görülür. Akut myokardit ve perikardit, hafif derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, nadiren kardiomegali veya fatal pankardit görülebilir. Kalp lezyonlarının süresi genellikle kısa olup 3 gün ile 6 hafta arasındadır (36, 37).

Hastalığın seyri sırasında fatal erişkin solunum sıkıntısı sendromu, tekrarlayan hepatit, **myozit**, osteorneyelit, pannikülit, gözde; konjonktivit, irit, keratit, optik nöropati, panoftalmi, koroidit, **eksudatif** retina **dekolmanı** bildirilmiştir (3, 4).

Borrelyal lenfositom (BL), kene ısırmasından 6-10 ay sonra görülen, koyu kırmızı-viole renkte, tümör benzeri nodüler lezyonlardır 1-5 cm boyutlarında olabilir. **Karakteristik lokalizasyonu çocuklarda** kulak memesi, erişkinlerde meme başı veya areoladır (30). FKM'dan daha uzun süre devam eder. Bazen lokal hassasiyet ve bölgesel lenfadenopati bulunabilir, Histopatolojisinde malign lenformaya benzeyen lokalize dermal lenfositik infiltrasyon vardır (4, 30). **Hastalığın başlangıcından** ortalama 6 hafta sonra %60 hastada sıklıkla ataklar halinde kas iskelet sistemi ağrıları görülür (38, 39). Özellikle diz ve büyük eklemlerde yerleşen, asimetrik, oligoartiküler artrit vardır. Eklem sıvısındaki lökosit sayısı 800-110.000 hücre/mm³ olup polimorf nüveli lökositler çoğunluktadır (3, 4). Kronik artrit hastalığın başlangıcından ortalama 12 ay sonra %10 hastada gelişir. Bazı hastalarda sporitan iyileşme görülebilir (4, 38).

Evre 3 (Geç enfeksiyon)

Haftalar veya aylar süren artrit **atakları** hastalığın 2. ve 3. yıllarında daha uzun sürmeye başlar ve kronik artrit karakteristik olarak bu dönemde **görülür** (38). Özellikle diz **eklemi** olmak üzere bir veya birkaç eklem tutulur. Ciddi kronik artritli olgularda **kıkırdak ve kemik** erezyonu olabilir ve nadir de olsa eklemde kalıcı hareket kısıtlılığı görülebilir (38). **Eklem sıvısında Borrelia burgdorferi** tarafından **uyarılan** interlökin 1 yapımı artışı,

kollajenaz ve prostoglandin G2 seviyelerinde artmış; **vardır**. Bu lenfokinin sinovyal poliferasyonu ve kollajenazı aktive eden mediatörlerden biri olması muhtemeldir (3, 38). Her yıl nüksler %10-20 oranında azalmakta; ve nadiren kronik artritli hastalarda eklem enflamasyonu birkaç yıldan daha uzun süre devam etmektedir (38).

Birçok romatolojik hastalıkta olduğu gibi kronik Lyme artritinde de majör histokompatibilite kompleksinin D loküsü atollerini içeren immunojenetik bir temel olduğu ileri sürülmüştür (3). **Çeşitli çalışmalarda Lyme artritli hastalarda** HLA DRA4, DR2 grupları **tesbit edil**irken, bazı çalışmalarda ise bu **birliktelik** gösterilememiştir (39). Kronik eklem tutulumu olan hastalarda HLA DR4 sıklıkla DR3 ve DR2 ile birlikte bulunmakta ve bu hastalar **antibiyotik tedavisine iyi** cevap vermemektedir (40).

Enfeksiyondan aylar veya yıllar sonra bazı hastalarda **ciddi**, geç santral sinir sistemi (SSS) hastalığı görülür. Bu viral ensefalitler, psikiyatrik hastalıklar, multipl skleroz veya SSS neoplazileri ile karıştırılabilir (4, 35). Spinal veya serebral para ve tetrapareziler, kraniyal sinir felçleri, **ataksi**, **organik** mental hastalık ve mesane disfonksiyonu gelişebilir (35). BOS'da mononükleer pleositoz, oligoklonal IgG bantları ve anti Borrelia antikolları saptanabilir. Ayırıcı tanıda nükleer manyetik rezonans yardımcı olabilir (3, 4, 35).

Uzamış lateral hastalığın en önemli bulgularından birisi de geç deri lezyonu olan akrodermatitis kronika atrofikans (AKA)'dır. Yaşlı kadın hastalarda daha çok görülen AKA. sıklıkla alt ekstremitelerde ve olekranon bölgesinde yerleşir (3, 4, 30) Mavi-kırmızı renk değişimi, şişlik, özellikle eklemlere yakın fibrotik nodüller görülebilir. Yıllar veya dekadlar süren inflamatuvar fazını deri ve subkutan dokunun atrofisi izler (4, 30). Erken deri lezyonlarının aksine AKA spontan iyileşmez, atrofi, skleroz ve ülserasyona yol açabilir (30). Hastaların %30-45'inde polinöropati, %20'sinde diz artrit bulunur. Olekranon bursiti, epikondilit, Aşil tendiniti gibi periartriküler bulgular da eşlik edebilir (30). Bazı hastalarda ise skleroderma benzeri deri lezyonları görülür (3, 4). **Histopatolojisinde** özellikle plazma hücrelerinin hakim olduğu dermal lenfositik infiltrasyon saptanır. Yıllar veya dekadlar sonra bu bulgular değişir. Epidermal atrofi, elastin ve kollajende dejenerasyon görülür (30).

KONJENİTAL ENFEKSİYON

Borrelia burgdorferi'nin transplasental geçişi, gebeliğin birinci trimestirinde annelerinden Lyme borrelyozisi alan 3 infanta bildirilmiştir ve üçüde yaşamlarının ilk haftasında ölmüştür (4).

TANI

Lyme hastalığının tanısı, günümüzde hastanın kliniğine, epidemiyolojik faktörlere ve serolojik bulgulara

Tablo 2. Lyme Hastalığı Tanı Kriterleri (4)

Endemik Bölgelerde

-EKM

•Bir veya daha fazla sistem* tutulumu ve EKM yokluğunda pozitif antikor testi

Nonendemik Bölgelerde

•EKM ile iki veya daha fazla sistem tutulumu

•EKM ile pozitif antikor testi

dayanılarak konulmaktadır (3, 4, 13, 41, 42). Hastalık Kontrol Merkezleri'nin Lyme hastalığı için önerdiği tanı kriterleri (4) Tablo 2'de verilmiştir.

Borrelia burgdorferi'nin kültürü ve doğrudan gösterilmesi oldukça zor olduğundan tanıda seroloji en önemli yardımcıdır. Erken enfeksiyonda serolojik tanının değeri azdır. Borrelia burgdorferi IgM antikor seviyesi, enfeksiyonun alınışından 2-4 hafta sonra yükselmeye başlar. İlk IgM 42 kd'luk flajella antijenlerine yönelik olup diğer spiroket antijenlerine yönelik olup diğer spiroket antijenleri ile çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle spesifik değildir. Bu IgM antikor cevabı 3-6. haftalarda pik yaptıktan sonra düşmeye başlar. Daha sonra IgM bazı hastalarda düşük molekül ağırlıklı antijenlere karşı yükselir. IgG antikorları ise aylar veya yıllar sonra yükselir. Erken dönemde hemen başlanan antibiyotik tedavisi humoral cevabın çıkışını engelleyebilir (13, 42, 42).

İndirekt immunofluoresan test (IFT) ve ELISA Borrelia burgdorferi antikorlarını araştırmada en sık kullanılan testlerdir. EUSA, daha sensitif ve spesifik olması nedeniyle tercih edilmektedir (3, 4, 13, 42, 42). Ayrıca ELISA testinin otomasyon ve standardizasyon kolaylığı, test sonuçlarının daha objektif olması gibi avantajları vardır (13).

Lyme hastalığının serolojisinde karşılaşılan belli başlı sorunlar şunlardır (41):

1. Antikor cevabı yavaş gelişir, erken enfeksiyonda seroloji sıklıkla negatiftir.

2. Tüm hücre antijenleri kullanılmışsa diğer bakteri türleri ile çapraz reaksiyon görülebilir.

3. Antikor cevabı sürekli ve antikor cevabının varlığının ispatlanması gerçek hastalığın tam bir göstergesi değildir.

Yalancı negatif sonuçlar, enfeksiyonun ilk haftalarında sıklıkla görülür. Yalancı pozitif sonuçlar; sağlıklı bireylerde, sifilis, yaws, pinta, kayalık dağlar humması, menenjit ve bazı nörolojik bozukluklar, enfeksiyöz mononükleoz, kabakulak ve otoimmün hastalıklar da bildirilmiştir (3, 42).

Borrelia ve treponema sıklıkla aynı antijenleri bulundukları için IFT ve ELISA ile yalancı pozitiflik görülebilir.

Ancak Lyme hastalığında VÜRL ve rapid plazma reagin (RPR) testlerine karşı yalancı pozitiflik görülebilir (13).

ELISA ile yapılan seropidemiolojik çalışmalarda sağlıklı kişilerde %5 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır (41). Endemik bölgelerde ise seropozitifliğin yaşı ve bu bölgelerde yaşama süresi ile anlamlı olarak arttığı tesbit edilmiştir (43). Ülkemizde sağlıklı kişilerde Borrelia burgdorferi antikor prevalansı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Borrelia burgdorferi ile ilişki olabilecek semptomları olan 50 olguyu içeren ön çalışma çalışmada ELISA ile Borrelia burgdorferi IgG ve IgG antikorlarını 5 (%10) hastada pozitif olarak saptandı (44).

Laboratuvar tanısında bazı yeni tekniklerde kullanılmaktadır (41, 42). Immunoblot (Western blot), ELISA'dan daha sensitif ve spesifik olup, akut enfeksiyonda %50, iyileşme döneminde %80'in üzerinde pozitif (42). Polimeraz zincir reaksiyonu, T hücre testleri ve çeşitli örneklerde monoklonal antikorlar kullanılarak antijenlerin saptanması gibi yöntemlerde tanı kullanılmaktadır (41, 42).

Bu serolojik tanı yöntemlerinin yanısıra histopatoloji ve Borrelia burgdorferi kültürü de tanıya yardımcıdır. Borrelia burgdorferi, evre 1'de; deri veya kanda evre 2'de; deri, BOS ve kanda, evre 3'de; sinovyal sıvı ve AKA'ı olan hastaların derilerinden elde edilmiştir (41). Etkenin izolasyonu, hastalık ilerledikçe azdır. EKM'li hastaların deri biyopsilerinden %60-70 AKA'lı hastalardan %30-40, EKM'li hastaların kanında %3, nöroborrelyozisi olan hastaların BOS'undan %7-10 oranında Borrelia burgdorferi izole edilebilmiştir (41). Antikor negatif hastalardan da etkenin izole edildiği bildirilmiştir (41).

TEDAVİ

Lyme hastalığının erken tanı ve tedavisi ile kronik romatolojik, kardiyak ve SSS bulgularının gelişimi önlenmektedir. Hastalığın tedavisinde çeşitli antibiyotikler kullanılmakta olup (3, 4, 13, 45), bugüne kadar bunların birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (45). Hak tedavide kullanılan rejimler Tablo 2'de verilmiştir.

ÖNLEMLER

Endemik bölgelerde kene nimflerinin bulunma olasılığı fazla olan uzun otlar, çalılıklar, kum tepelikler ve orman kenarlarından Mayıs ve Temmuz ayları arasında sakınmak gereklidir. Ayrıca açık renkli, kapalı giysilerin giyilmesi uygundur. Endemik bölgelerden cümle bütün vücut özellikle aksilla, kasık ve saçlı deriye kene yönünden araştırılmalıdır (13). Eğer kene saptarsa deriden mutlaka çıkarılmalıdır. Mekanik yollarla

Tablo 3. Lyme Hastalığında Tedavi Rejimleri

BELİRTİ	REJİMLER
Erişkinlerde	Tetrasiklin* 4x250 mg, Oral, 10-30 gün Doksisiklin* 2x100 mg, Oral, 10-30 gün, Amoksisilin 4x500 mg, Okal, 10-30 gün
8 yaş ve altındaki çocuklarda	Amoksisilin 3x250 mg, Oral, 10-30 gün Penisilin V 20 mg/kg/gün, Oral, 10-30 gün Penisilin allerjisi varsa; Eritromisin 3x250 mg veya 30 mg veya 30 mg/kg/gün, 10-
NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR (ERKEN veya GEÇ)	
Genel	Seftriakson 1x2 g IV, 14 gün Penisilin G 20 milyon Ü IV, 6 eşit dozda, 14 gün Penisilin veya Seftriakson allerjisi varsa; Doksisiklin 2x100 mg, Oral, 30 gün Kloramfenikol 4x250 mg, IV, 14 gün Oral rejimler yeterli
Sadece yüz felci varsa	
KARDİAK BOZUKLUKLAR*	
Birinci derece atrioventriküler blok (PR<0.3 sn)	Oral rejimler yeterli
Daha yüksek derece atrioventriküler blok	Seftriakson 1x2 g, IV, 14 gün Penisilin G 20 milyon, Ü, IV, 6 eşit dozda, 14 gün Doksisiklin 2x100 mg, Oral, 30 gün Amoksisilin ve probenesid 4x500 mg, Oral, 30 gün Seftriakson 1x2 g, IV, 14 gün Penisilin G 20 milyon Ü, IV, 6 eşit dozda, 14 gün 1 ay süreyle oral rejimlerden biri yeterli
ARTRİT (Geçici veya Kronik)*	
AKRODERMATİTİS	
"Tetrasiklin ve doksisiklin 8 yaşın altındaki çocuklarda, gebe ve emziren kadınlarda kullanılmaz, "Ciddi kardiyak tutulumu olan ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda orta veya yüksek dozda sistemik steroid verilebilir "Antibiyotiklere cevap vermeyen artritte nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması ve bazı olgularda da sinovektomi gerekebilir	

kene deriyi bırakmıyorsa, etrafı vazelinle çevrilerek kene deriyi havası bırakmak kenenin kendini bırakmasını sağlayacaktır. Kenenin ısırıldığı yer alkol veya iyot gibi antiseptik bir solüsyon ile temizlenmelidir (13).

Böcek ilaçlarının kullanılması da kene ısırıklarının önlemede etkilidir. N, N-Dietil-M-toluamit (DEET) keneleri uzaklaştıran ancak öldürmeyen bir böcek ilacıdır (13, 46). Çalılıklara, evcil hayvanlara, giysilere ve deriye püskürtülebilir. Ancak SSS toksisitesi nedeniyle özellikle çocuklarda deriye püskürtülmemesi daha uygundur (46). Giysilere uygulanan %0.5 permetrin'in keneleri öldürdüğü gösterilmiştir (4, 13, 46). Çimenlikler gibi daha küçük alanlarda permetrin emdirilmiş pamuklar, beyaz ayaklı farelerin tünelleri çevresine konarak, nimflerin sayısı azaltılabilir. Kenelerin biyolojik kontrolünde bir yabancı olan *Hunterellus hookeri*, nimfal keneleri öldürerek etkili olmaktadır (46). Tüm bu önlemlerin dışında endemik bölgelerde geyiklerin çitlerle çevrilmesi, kenelere dirençli hayvanların yetiştirilmesi, evcil ve vahşi hayvanların kenelere karşı aşılması, sistemik akahsidlerin kullanılması ve kenelerin genetik kontrolü de Lyme hastalığının geçişini azaltabilecek diğer önlemlerdir, insanlar için bir aşı yoktur ancak güvenilir ve etkin bir aşı geliştirilebilmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (46).

KAYNAKLAR

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman Dr, et al. Lyme arthriti an epidemic of oligoarticular arthritis in children and ac in three Connecticut communities. *Arthritis Rhe* 1977;20:7-17.
2. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, et al. Erythema clinicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977; 86:685-9.
3. Steere AC. Lyme Disease. *N Engl J Med* 1989; 321:586-
4. Duffy J. Lyme Disease. *Ann Allergy* 1990; 65:1-13.
5. Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Micr Biol Rev* 1986; 50:381-400.
6. Beck G, Habicht GS, Benach JL, Coleman JL. Chemical and biologic characterization of a lipopolysaccharide extracted from the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*). *J Infect Dis* 1985; 152:108-17,
7. Takayama K, Rothenberg RJ, Barbour AG. Absence of lipopolysaccharide in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1987; 55:2311-13.
8. Schwan TG, Burgdorfer W, Garon CF: Changes in infectivity and plasmid profile of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, as a result of in vitro cultivation. *Infect Immun* 1988; 56:1831-36.

9. Hyde FW, Johnson RC. Characterization of a circular Plasmid from *Borrelia burgdorferi*, etiologic agent of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1988; 539:126-43.
10. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes *Yale J Biol Med* 1984; 57:521-25.
11. Steere AC, Grodzicki MS, Kornblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308:733-40.
12. Benach JL, Boster EM, Hanrahan JP, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308:740-2.
13. Buchstein SR, Gardner P. Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am* 1991; Vol 5, No 1:103-16.
14. Barbour AG. Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. *J Clin Microbiol* 1988; 26:475-8.
15. Barbour AG, Heiland RA, Howe TR. Heterogeneity of major proteins in Lyme disease borreliae. a molecular analysis of North American and European isolates. *J Infect Dis* 1985; 152:478-84.
16. Anderson JF. Epizootiology of Lyme Borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; 77:23-34.
17. Magnarelli LA, Anderson JF. Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1482-1486.
18. Schmid GP: The global distribution of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1985; 7:41:50.
19. Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AG: The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies and mosquitoes. *J Infect Dis* 1986; 154:355-8.
20. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme diseases in a defined population. *J Infect Dis* 1986; 154:295-300.
21. Macallan DC, Hughes CA, Bradlow A. Lyme arthritis in Southern England. *Br Med J* 1987; 294:1062-63.
22. Dekonenko EJ, Steere AC, Berardi VP, Kravchuk LN. Lyme borreliosis in the Soviet Union, a cooperative US-USSR report. *J Infect Dis* 1988; 158:748-53.
23. Kawabata M, Baba S, Iguchi K, Yamaguti N, Russell H. Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, *Ixodes perulcatus*. *J Infect Dis* 1987; 156:854.
24. Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983-1986. *Rev Infect Dis* II 1989; 5:1435-41.
25. Piesman J, Mather TN, Sinsky Rj, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25:577-8.
26. Asbrink E, Hovmark A. Comment on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; 77:41-43.
27. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia spirochetes*. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1985; 118:1-63.
28. Barger B. Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Arch Dermatol* 1984; 120:1017-21.
29. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease *Ann Int Med* 1983; 99:76-82.
30. Asbrink E: Cutaneous manifestations of Lyme Borreliosis *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:44-50.
31. Berger BW, Kaplan MH, Rothenberg IR, Barbour AG. Isolation and characterization of the Lyme disease spirochete from the skin of patients with erythema chronicum migrans *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:444-9.
32. Sigal LH, Steere AC, Freeman DH, Dwyer JM: Proliferative responses of mononuclear cells In Lyme disease: reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum* 1986;29:761-9.
33. Moffat CM, Sigal LH, Steere AC, Freeman DH, Dwyer JM: Cellular Immune findings in Lyme disease: Correlation with serum IgM and disease activity. *Am J Med* 1984; 77:625-32.
34. Benach JL, Fernandez Villar B, Szczepanski A, Garcia Monco JC: Lyme borreliosis: Non-specific interactions of the organism with the host. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:130-5,
35. Kristoferitsch W: Neurological manifestations of Lyme borreliosis: Clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:64-73.
36. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al: Lyme Carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease, *Ann Intern Med* 1980; 92:8-16.
37. Van der ün de MR: Lyme Carditis: Clinical Characteristics of 105 Cases. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:81-4.
38. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evaluation of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107:725-31.
39. Herzer P. Joint Manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:55-63.
40. Steere AC, Feld J, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with increased frequencies of DR4 and 3. *Arthritis Rheum* 1988; 31:98 abstract.
41. Stiernstedt G, Dattwyler R, Duray PH, et al: Diagnostic tests in Lyme Borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:136-42.
42. Berg D, Abson KG, Prose NS: The Laboratory diagnosis of Lyme disease. *Arch Dermatol* 1991; 127:866-70.
43. Berglund J, Eitrem R. Tick-borne borreliosis In the Archipelago of Southern Sweden. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:67-72.
44. Utaş S, Kardaş S, Doğanay M: *Borrelia burgdorferi* ile ilişkili olabilecek semptomları olan hasta grubunun Lyme serolojisi yönünden değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. Baskıda.
45. Philipson A: Antibiotic Treatment in Lyme Borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:145-50.
46. Jaenson TGT, Fish D, Ginsberg HS, et al: Methods for control of tick vectors of Lyme borreliosis *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 77:151-7.