

**BORRELIA BURGDORFERI İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK
SEMPTOMLARI OLAN HASTA GRUBUNUN
LYME SEROLOJİSİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**THE EVALUATION OF LYME SEROLOGY
IN PATIENTS WITH SYMPTOMS WHICH MAY BE
RELATED WITH BORRELIA BURGDORFERI**

Serap UTAŐ*, Yıldız KARDAŐ, Mehmet DOĞANAY*****

zet: Nisan-Temmuz 1992 tarihleri arasında, muhtemel Lyme hastalığı belirtileri ve/veya Borrelia burgdorferi ile etiyolojik ilişkisi olduğu ileri sürülen hastalıkları bulunan 33 kadın, 17 erkek toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Anamnez ve fizik muayenenin yanısıra her hastada rutin olarak sedimentasyon, Romatoid Faktör (RF), ANA, VDRL çalışıldı ve Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikorları araştırıldı. Hastaların yaş ortalaması 41 ± 2 yıl olup, VDRL çalışmaya alınan hastaların hepsinde negatif idi. RF 5 hastada normal değerlerin üzerinde, ANA sadece bir hastada pozitif, sedimentasyon ise 13 hasta dışında normal sınırlarda idi. Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikorlarının her ikisi 5 hastada (% 10) pozitif olarak saptandı. Bu hastaların hepsi kadın idi. Antikor pozitifliği ile cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Çalışma, bir n çalışma niteliğinde olduğu için kontrol grubu oluşturulmadı. % 10 oranında saptanan antikor pozitifliği, klinik semptomları Lyme hastalığı ile uyumlu olan veya etiyolojide Borrelia burgdorferi'nin rol aldığı ileri sürülen hastalıkları bulunan hastalarda, Borrelia burgdorferi antikor pozitifliğinin araŐtırılmasını ve ülkemizde sağlıklı kiŐilerde Borrelia burgdorferi antikor prevalansının belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymuŐtur.

Summary: From April 1992 to July 1992, 33 female, 17 male totally 50 patients whom had probable Lyme disease symptoms and/or diseases that may have aetiological relation with Borrelia burgdorferi were included into the study. Besides anamnesis and physical examination Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), Romatoid Factor (RF), ANA,

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

VDRL, *Borrelia burgdorferi* IgG and IgM antibodies were investigated in all patients. The mean age of the patients were 41 ± 2 years. VDRL was negative in all patients. ANA was positive in only one patient. ESR was normal except 13 patients. We detected *Borrelia burgdorferi* IgG and IgM antibodies in 5 patients (10%) and all of them were female. There was no statistically significant difference between antibody positivity and sex or age groups ($p > 0.05$). As this was a preliminary study, we did not include a control group into the study. The detection of 10% seropositivity indicates that *Borrelia burgdorferi* antibody prevalence should be detected in healthy subjects and patients, whom had probable Lyme diseases symptoms and diseases that may have aetiological relation with *Borrelia burgdorferi* in our country.

GİRİŞ

Lyme hastalığı, ilk kez 1970 yılı ortalarında Connecticut'daki Lyme kasabasında çocuklarda görülen epidemik atrit için kullanılmış, hastalığın tüm klinik özellikleri ise 1977 yılında tanımlanmıştır (1, 2). Nadir görülen ve karakteristik deri lezyonu olan "eritema kronikum migrans" yanısıra nörolojik, kardiyak ve romatolojik belirtileri de içeren multisistemik bir hastalıktır (3, 5). Etkeni 1982 yılında izole edilen ve bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi*'dir. *Borrelia burgdorferi*, hayvanlardan insanlara ortak adı *zırtlı 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 persulcans* Asya'da hastalığı bulaştıran belli başlı kenelerdir. Bu kenelerin yanısıra diğer keneler, sivrisinek ve at sineklerinin de mikroorganizmayı taşıdığı gösterilmiştir. Kenenin beslenmesi sırasında spiroketin geçişi, hem tükrük hem de regürjitasyon yolu ile olabilir (4, 6-9). Enfeksiyon genellikle nimfal kenelerin beslendiği Mayıs-Temmuz ayları arasında kazanılır, ancak hastaların çoğu kenenin küçükliğünden dolayı ısırımı hatırlamazlar. Nadir olarak erişkin kenelerin beslendiği sonbahar aylarında da hastalığın bulaştığı bildirilmiştir (4, 10, 11).

Her iki cins ve her yaş grubu hastalığa tutulabilir (4, 11). Lyme olguları dünyanın altı kıtasındaki çeşitli bölgelerden bildirilmiştir (11). Hastalık her bir evresinde farklı klinik belirtiler görülen çeşitli dönemlere sahiptir. Asbrink (12) tarafından önerilen sınıflandırma sifilisteki sınıflandırmaya benzer olup halen en geçerli olan sınıflandırmadır. Buna göre hastalık şu şekilde sınıflandırılmıştır:

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

Lokalize enfeksiyon, spiroketin inokülasyon yerinde görülen eritema kronikum migrans ve borrelyal lenfositoma ile karakterizedir. Bölgesel lenfadenopati ve hafif

konstitüsyonel belirtiler bulunabilir. Erken dissemine enfeksiyonda, multipl eritema, kronikum migrans benzeri deri lezyonları, erken nöroborrelyozis, artrit, kardit ve diğer organ tutulumları görülür. Kronik enfeksiyonda ise, akrodermatitis kronika atrofikans, nörolojik, romatolojik ve diğer organ belirtileri bulunabilir (12).

Günümüzde *Borrelia burgdorferi* ile ilişkili olduğu ileri sürülen çok sayıda hastalık bildirilmiştir (13, 14). Laboratuvar tanısında yeni gelişmeler Lyme hastalığı hakkındaki bilgilerin artmasına neden olmuştur. Erken tanı ve tedavi ile kronik romatolojik, kardiyak ve santral sinir sistemi bulgularının gelişimi önlenabilmektedir (14).

Biz bu ön çalışmamızda *Borrelia burgdorferi* ile etiyolojik ilişkisi olduğu ileri sürülen çeşitli hastalıklarda ve Lyme hastalığının belirtisi olabilecek lezyonları bulunan hastalarda, serumda *Borrelia burgdorferi* immunglobulin G (IgG) ve immunglobulin M (IgM) antikor pozitifliğini saptamak ve daha sonra bu konuda yapmayı planladığımız seroepidemiolojik çalışmaya bir temel oluşturmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalları'nda 33 kadın, 17 erkek toplam 50 hasta ile gerçekleştirildi.

Hastalar Lyme hastalığı semptomları açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Sistemik muayeneleri dışında dermatolojik ve romatolojik muayeneleri yapıldı. Bulgular hazırlanan özel bir forma kaydedildi. Her hastada sedimentasyon, romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve VDRL testi rutin olarak yapıldı. Çalışmanın yapıldığı dönemde RF (Turbox, Orion Diagnostica, Espoo, Finland) nefelometrik yöntemle, ANA (Dialab, Wien, Austria) ticari kit kullanılarak ELISA yöntemiyle, VDRL ise (Biotrol, Paris, France) lam aglütinasyon yöntemiyle çalışıldı. Serumlar Nisan-Temmuz 1992 tarihleri arasında toplandı. Çalışmaya alınan hastalardan steril koşullarda 10 ml kan alındı, serumları ayrıldı ve steril tüplerde derin dondurucuda (-20°C) saklandı. Serolojik çalışmanın yapılacağı gün serumlar oda ısısında çözüldü. *Borrelia burgdorferi* IgG ve IgM antikorları (Virotech, Rüschelsheim, Germany) ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile araştırıldı. Çalışma işlemi ve sonuçların değerlendirilmesi kit prospektüsüne göre yapıldı. Serum IgG ve serum IgM için ölçülen optik dansite cut-off değerinin üstündeki değerler pozitif kabul edildi. Antikor pozitifliği saptanan serumlar aynı kit ile ikinci defa çalışıldı. İkinci çalışma ile de pozitif olan serumlar Lyme serolojisi yönünden pozitif kabul edildi. Antikor titresi araştırılmadı.

Verilerin istatistiksel analizi Fisher kesin ki kare testi ile yapıldı.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan 50 hastanın 33'ü kadın 17'si erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 41 ± 3 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 40 ± 3 yıl idi. Tablo 1'de cinsiyetlere göre yaş ortalaması ve standart sapmaları gösterilmiştir.

Tablo 1
Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalamaları ve Standart Saptamalar

Cinsiyet	n	X±Sx	SD
Kadın	33	41±3	17
Erkek	17	40±3	15
Toplam	50	41±2	16

VDRL bütün hastalarda negatif olarak bulundu. RF, 5 hastada normal değerlerden yüksek bulunurken, ANA sadece 1 hastada pozitif idi. Sedimentasyon ise 13 hastada normal değerlerin üstünde idi.

Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikorlarının her ikisi 5 hastada (% 10) pozitif olarak saptandı. Antikor pozitifliği olarak saptanan 5 hastanın hepsi kadın olup, bu olguların tanıları, geldikleri yerler ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2
Borrelia burgdorferi IgG ve IgM Antikorları Pozitif Olarak Saptanan
5 Olgunun Özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cins	Sedimentasyon (mm/saat)	RF	ANA	VDRL	Tanı	Geldiği Yer
1	45	K	2	-	-	-	Sklerotik deri lezyonu	Kayseri
2	23	K	5	-	-	-	Annüler eritem	Kayseri
3	28	K	13	-	-	-	Artralji	Kayseri
4	30	K	1	-	-	-	Artrit	Kayseri
5	32	K	3	-	-	-	Annüler eritem	Kırşehir

Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikor pozitifliğinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Antikor pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 3
Borrelia burgdorferi IgG ve IgM Antikorlarının Cinslere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Borrelia burgdorferi IgG ve IgM Antikorları				Toplam	
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%	n	%
Kadın	5	(15.2)	28	(84.8)	33	(100.0)
Erkek	0	(0)	17	(100.0)	17	(100.0)
Toplam	5	(10.0)	45	(90.0)	50	(100.0)

$p>0.05$

Olguların yaş gruplarına göre, *Borrelia burgdorferi* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı ise Tablo 4'de verilmiştir. Olguların % 88'i 19-64 yaş grubunda olup, antikorları pozitif olarak saptanan 5 olgu da bu yaş grubunda idi. Antikor varlığı ve yaş grupları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4
Olguların Yaş Gruplarına Göre *Borrelia burgdorferi*
IgG ve IgM Antikorlarının Dağılımı

Yaş Grupları	Borrelia burgdorferi IgG ve IgM Antikorları				Toplam	
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%	n	%
15.64	5	(11.4)	39	(88.6)	44	(100.0)
65 +	0	(0)	6	(100.0)	6	(100.0)
Toplam	5	(10.0)	45	(90.0)	50	(100.0)

$p>0.05$

Olgularımızın 35'i Kayseri ve çevre ilçelerinden, 7'si Nevşehir'den, 4'ü Niğde'den, biri Yozgat'tan, biri Aydın'dan, biri Kahraman Maraş'dan ve biri de Kırşehir'den gelmişti. 11 hastada kesin böcek veya kene ısırması anamnezi vardı. Ancak bu 11 hastada *Borrelia burgdorferi* IgG ve IgM antikor varlığı tesbit edilmedi.

T A R T I Ş M A

Lyme hastalığı dışında *Borrelia burgdorferi*'nin etiyolojisinde rol aldığı düşünülen hastalıklar; liken sklerotifik, morfea, maküler anetoderma, B hücreli deri lenfoması, Schulman sendromu, atrofoderma Pasini-Pierini, Jessner'in lenfositik infiltrasyonu, progressif fasyal hemiatrofi, Henoch-Schönlein purpurası ve granüloma annulare'dir (13-17). Çalışmamızda, serum örnekleri *Borrelia burgdorferi*'nin etken olabileceği hastalık semptomları veren hasta grubundan toplandı.

Borrelia burgdorferi enfeksiyonlarında tanı yöntemi olarak, serumda antikor aranması, doku kesitlerinde *Borrelia burgdorferi* tesbiti ve *Borrelia burgdorferi* kültürü kullanılmaktadır (14, 18). Ancak kültürü ve direkt gösterilmesi oldukça zor olduğundan, tanıda seroloji en önemli yardımcıdır. *Borrelia burgdorferi*'ye karşı antikor cevabının tayininde ilk olarak indirekt immunofluoresan testi kullanılmışsa da, günümüzde daha sensitif ve spesifik olması nedeniyle ELISA yöntemi tercih edilmektedir (4, 10, 11, 14, 18).

Erken enfeksiyonda serolojik tanının değeri azdır. *Borrelia burgdorferi* IgM antikor seviyeleri enfeksiyonun alınışından 2-4 hafta sonra yükselmeye başlar, 6-8 haftada pik

yapar ve düşmeye başlar. IgG antikorları ise aylar sonra yükselmeye başlar. Akut enfeksiyonu olan hastalarda hemen başlanan antibiyotik tedavisi humoral cevabın çıkışını engelleyebilir (4, 10, 11, 18). Yalancı negatif sonuçlar enfeksiyonun ilk haftalarında sıktır. Yalancı pozitif sonuçlar, sağlıklı bireylerde, sifilis, yaws, pinta, kayalık dağlar humması, bazı nörolojik bozukluklar, menenjit, enfeksiyöz mononükleoz, kabakulak ve otoimmün hastalıklarda bildirilmiştir (4, 15).

ELISA ile yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda sağlıklı insanlarda % 5 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır (18). İsviçre'de risk altındaki bir bölgede 1991 yılında yapılan çalışmada bahar aylarında 950 kişiden kan örnekleri alınarak *Borrelia burgdorferi* IgG antikorları ELISA ile araştırılmıştır. Pozitif IgG antikorları % 26.1 oranında saptanırken, iki kontrol grubunda pozitiflik oranı % 3.9 ve % 6.0 olarak bulunmuştur (19). Hastaların yaklaşık % 3'ünde muhtemel veya kesin klinik Lyme hastalığı hikayesi tesbit edilmiştir. Altı ay sonra, 755 kişi yeniden tetkik edildiğinde, % 73.9'u seronegatif bulunmuş ve % 8.1'inde daha sonra seropozitif cevap saptanmış ve sadece bir hastada (% 2.2) klinik Lyme hastalığı gelişmiştir. Bu nedenle pozitif Lyme serolojisi sık olsa bile klinik hastalığın nadir görüldüğü sonucunda varılmıştır (19).

İsveç'in güneyinde bulunan Aspö adasında yapılan başka bir çalışmada ise 480 serum örneği toplanmış ve *Borrelia burgdorferi* IgG antikorları 90 serumda (% 19) pozitif bulunmuştur. Seropozitifliğin yaşla ve bu bölgede yaşama süresi ile anlamlı olarak arttığı tesbit edilmiştir (20). İsveç'de endemik olmayan bölgelerde yapılan bir çalışmada ise seroprevalans % 2 olarak bulunmuştur (21).

Bizim çalışmamızda ise Nisan-Temmuz 1992 aylarında, muhtemel Lyme hastalığı belirtileri ve/veya *Borrelia burgdorferi* ile etiyolojik ilişkisi olduğu ileri sürülen hastalıkları bulunan 50 hastadan toplanan serum örneklerinde hem *Borrelia burgdorferi* IgG hem de IgM antikorları pozitif olan 5 hasta saptandı (% 10). Bu bir ön çalışma niteliğinde olduğu için kontrol grubu oluşturulmadı.

Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikorları pozitif olarak saptanan bu olgulara Lyme hastalığı tanısı koyabilir miyiz? Burada önemli olan laboratuvar testleriyle bile yüksek pozitif değerlerin elde edilmesi tek başına aktif Lyme hastalığının göstergesi olmayıp, ancak klinikle birleştirildiği zaman tanısız açıdan değerli olmasıdır. Bu hastalarda hem klinik, hem de laboratuvar sonuçları Lyme tanısını desteklemektedir.

Bu ön çalışmada % 10 oranında saptanan antikor pozitifliği; *Borrelia burgdorferi*'nin etiyolojisinde rol aldığı ileri sürülen tüm hastalıklarda *Borrelia burgdorferi* antikorları prevalansının mutlaka belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu görüşümüzü destekleyen bir başka kanıt da Lyme hastalığının erken tanı ve tedavisi ile kronik romatolojik, kardiyak ve santral sinir sistemi bulgularının gelişiminin önlenmesidir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, et al: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med*, 86: 685-598, 1977.
3. Steere AC, Bartenhagen NJ, Craft JE, et al: The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*, 99: 76-82, 1983.
4. Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med*, 321: 586-596, 1989.
5. Berger BW: Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis*, II (Suppl 6): 1475-1481, 1989.
6. Steere AC, Grodzicki MS, Komblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med*, 308: 733-740, 1983.
7. Burgdorfer W, Hayes SF, Corwin D: The pathophysiology of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Ixodid ticks. *Rev Infect Dis*, II (Suppl 6): 1442-1450, 1989.
8. Anderson JF: Epizootiology of *Borrelia* in Ixodes tick vectors and reservoir hosts. *Rev Infect Dis*, II (Suppl 6): 1451-1459, 1989.
9. Anderson JF: Epizootiology of Lyme Borreliosis. *Scand J Infect Dis*, (Suppl 77): 23-34, 1991.
10. Duffy J: Lyme disease. *Ann Allergy*, 65: 1-13, 1990.
11. Buchstein SR, Gardner P: Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*, 5: 103-116, 1991.
12. Asbrink E, Hovmark A: Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis*, (Suppl 77): 41-43, 1991.
13. Serdaroglu S, Atilla G, Toksöz T, Tüzün Y: *Borrelia burgdorferi* antikorları ile asosiyelik len sklerozartrofik. *Deri Hast Frengi Arş*, 26: 187-191, 1992.
14. Berg D, Abson KG, Prose NS: The laboratory diagnosis of Lyme disease. *Arch Dermatol*, 127: 866-870, 1991.
15. Abele DC, Anders KH: The many faces and phases of borreliosis II: *J Am Acad Dermatol*, 23: 401-410, 1990.
16. Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Luger SW: Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Int Med*, 114: 490-498, 1991.
17. Lupoli S, Cutler SJ, Stephens CO, Wright DJ, Black CM: Lyme disease and localised scleroderma-no evidence for a common aetiology. *Br J Rheumatol*, 30: 154-156, 1991.
18. Stiernstedt G, Dattwyler R, Duray PH, et al: Diagnostic tests in Lyme Borreliosis. *Scand J Infect Dis*, (Suppl 77): 136-142, 1991.
19. Fahrner H, vander Linden SM, Sauvain MJ, et al: The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme Borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis*, 163: 305-310, 1991.
20. Berglund J, Eitrem R: Tick-borne borreliosis in the Archipelago of Southern Sweden. *Scand J Infect Dis*, 25: 67-72, 1993.
21. Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, Stiernstedt G, Forsgren M: Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis*, 22: 297-306, 1990.