

Lyme hastalığının epidemiyolojisi

Epidemiology of lyme disease

Ece Şen

Boğaziçi Üniversitesi Çevre Bilimleri Enstitüsü, Temel Çevre Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul

İletişim / Correspondence: Ece Şen, Adres / Address: Boğaziçi Üniversitesi Çevre Bilimleri Enstitüsü, Temel Çevre Bilimleri Anabilim Dalı Hisar Kampüsü, Bebek, İstanbul
Tel: 0216 337 51 33, Fax: 0216 347 05 84, E-mail: ece.sen@bou.edu.tr

ÖZET

Lyme hastalığı, kenelerle en hızlı yayılan, insan ve hayvanlarda hastalık yapan, yeni çıkan bir enfeksiyondur. Etkeni, *Ixodes* sp. genusundaki kenelerle bulaşan ve *Borrelia burgdorferi* sensu lato genotür kompleksinden spiroketlerdir. Yurdumuzda, Kuzey ve Kuzeybatı Marmara, İstanbul çevresi ve Karadeniz bölgelerinde yaptığımız çalışmalar, vektör kene türünün *I. ricinus* olduğunu göstermiştir ve bu kene ile taşındığı bilinen *B. burgdorferi* sensu lato genotür kompleksindeki tüm spiroketler (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valasiana*, *B. lusitaniae*) yurdumuzda bulunmaktadır. Türkiye'deki kökenlerin genomları sekanslanmış ve Avrupa kökenleriyle yüksek oranda (% 97- %100) benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Bu hastalıkla ilgili olgu bildirileri ve çalışmalar az sayıdadır; yurdumuzdaki epidemiyolojisi iyi bilinmemektedir. Derlemimizde, bu hastalığın etkeni, epidemiyolojisi ve yurdumuzdaki durumu ile ilgili bilgiler verilmektedir.

Anahtar kelimeler: : Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*, keneler

SUMMARY

Lyme disease is the fastest spreading tick-borne emerging infection which causes disease in humans and animals. The agents of this disease are spirochetes from the *B. burgdorferi* sensu lato genospecies complex. Our studies at the North and Northwestern Marmara, Istanbul area and Black Sea region have shown that *I. ricinus* was the vector tick species and all spirochetes (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valasiana*, *B. lusitaniae*) known to be carried by this tick were found in our country. Genomes of the Turkish strains have been sequenced and they had high similarity values (97 %- 100 %) with the European strains. Case reports and studies are scarce about this disease; its' epidemiology in our country is not well known. In our review, the agent, epidemiology and the situation in our country are presented.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*, ticks

GİRİŞ

Lyme hastalığı, *Ixodes* genusundaki sert kenelerle insanlara ve hayvanlara bulaşan, kenelerle taşınan hastalıklar arasında en hızlı yayılan enfeksiyondur (CDC) (Center for Disease Control) ve tüm dünyada araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu yüksek ilginin nedenleri, hastalığın bilinen klinik tabloların ötesinde az tanımlanan semptomları olmasına, romatoid artritten epilepsiye ve kalp rahatsızlığından menenjitte kadar pek çok hastalığı taklit etmesine, antibiyotik tedavisine rağmen hastalık etkeni olan *Borrelia burgdorferi*'nin vücutta kalma olasılı-

ğına, sağlıklı kişilerde aktif enfeksiyon veya immünizasyon sonucu gelişen antikorların patogenezin amplifikasyonuna yol açıp açmadığının henüz netlik kazanmamasına, otoimmün cevap nedeniyle hastalığın alevlenmesi veya kronikleşmesi teorisine dayanmaktadır. Hastalık etkeninin biyolojisi ve patogeneze mekanizmaları, etkenin izole edildiği 1981 yılından bugüne kadar yoğun araştırmalara konu olmuş, aşı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla, dikkate değer finansal yatırımlar yapılmasına rağmen açıklığa kavuşmamıştır. Bilinmeyen konular ilgi çeker, ancak, Lyme hastalığına duyulan bu ilginin, hastalıkla ilgili henüz bilinme-

yen gerçeklerin sağlık sektöründe ve kamuoyunda yarattığı korkudan kaynaklandığı da bir gerçektir.

Lyme hastalığı, özellikle ilk dönemde özgül olmayan semptomları, pek çok hastalığı taklit etmesi, hastaların %50 oranında kene ısırığını fark etmemesi, antikorların geç gelişmesi, etkenin ileri dönemlerde kandan izolasyonunun güçlüğü, spesifik ECM lezyonunun bazı hastalarda görülmemesi veya fark edilmemesi nedeniyle bu konuda deneyimi ve bilgisi olmayanların tanısını koymadıkları bir hastalıktır. Klinik semptomlar, üç döneme ayrılır, ancak ilk dönemin semptomları diğer dönemlerde de ortaya çıkabilir:

1.Dönem: Kene ısırıldıktan 3-30 gün sonra ECM, ateş (genellikle 37.6°C), gezici ağrılar ile ortaya çıkar. ECM ve kene ısırığı anamnezi olmaması durumunda özgül olmayan semptomlar soğuk algınlığını düşündürülebilir. Ender olarak borrelial lenfositoma hastalığının ilk belirtisi olarak görülebilir. ECM ile bağlantılı lokal lenfadenopati bulunabilir, splenomegaliye Avrupa'da az rastlanır.

2.Dönem: Antibiyotiklerle sağıtımı yapılmayan olguların bazılarında birkaç hafta ile üç ay sonra kalp, sinir sistemi, deri bozuklukları; endomiyokardit, perikardit, iletim bozukluğu meninjit, meningoradiculonevrit (Bannwarth sendromu), meningoensefalit, Bell's palsy, artralji, miyalji, miyozit, genel lenfadenopati, hepatit, korioidit, lenfositoma, ECM benzeri lezyonlar gelişebilir. Nörolojik sendrom özellikle Avrupa'daki hastalarda görülür; Amerika Birleşik Devletleri'ndeki olgularda %10 oranında ortaya çıkar, hepatomegali de bulunabilir. Avrupa'da en önemli oküler semptom koroiditdir. Amerika'da iki hastada orşit gelişmiştir, Avrupa'da ise bu semptomla rastlanmamıştır.

3.Dönem: Hastalık başladıktan 6-12 ay bazen birkaç yıl sonra görülebilir. ACA ve bağlantılı geç miyozit ile kemik iliğinde reaktif hiperplazi, kronik artrit, dizlerde şişme, kıkırdak ve kemik erozyonu, kardiomiopati, kronik lenfadenopati, kronik ensefalit/ensefalomyelit, serebral vaskülit, periferik nöropati, spastik parez gelişebilir.

Latent Dönem: Hastaların serumunda yüksek titrede IgG görülmesine karşılık asemptomatiklerdir. Rast-

lantı sonucu veya genel taramalarda serolojik olarak teşhis edilirler (1).

Batı yarımkürede Britanya adaları, İskandinavya, Doğu, Batı, Orta Avrupa, Rusya ve Kuzey Avrasya'nın ılıman ormanlık bölgeleri, Pasifik kıyıları, Çin, Kore, Japonya, Avusturalya, Kuzey Afrika'da görüldüğü bildirilen bu hastalığa Türkiye'de de rastlanmıştır. Ancak, yurdumuzda Lyme hastalığının rapor edilmesi zorunlu olmadığından, klinik ve laboratuvar bulguları ile onaylanan olgular ancak bölgesel Tıp Kongrelerinde veya "ender rastlanan olgu" sunumları olarak bildirilmiştir ve kesin hasta sayısı bilinmemektedir. Ayrıca sağlık personeli ve kamuoyu Lyme hastalığı konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmadığı için klinik olguların tanısı ve sağıtımı sırasında Lyme hastalığının da düşünülmesi gerektiği bilinmemektedir. Amacımız, bu hastalığın etkenini ve patolojisini, klinik semptomlarını, yurdumuzdaki durumunu açıklamaktır.

LYME HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Lyme hastalığının küresel dağılımı. Lyme hastalığına ait bilinen en eski kayıtlar, 1883 yılında Almanya'da Alfred Buchwald'ın kene ısırmasından sonra oluşan yaygın idiyopatik deri atrofi olarak bildirdiği, 1902 de Herxheimer ve Hartman'ın acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) olarak adlandırdığı olgulardır (2,3). 1909 yılında İsveç'te Arvid Afzelius, *I. ricinus* ısırıldıktan sonra oluşan, 0.2-2 mm çaplı, yer değiştiren, ortası açık renkli, halka şeklindeki erythema chronicum migrans (ECM) lezyonunu, 1922 de Fransa'da Garin ve Bujadoux, ECM ile bağlantılı ağrılı meningoradikülit (kene felci) bildirmişlerdir (4,5). Ancak, kene ısırması ile ortaya çıkan bu hastalıkların etkeni izole edilememiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960 yılından beri Connecticut eyaleti Lyme kasabasında nedeni bilinmeyen bir hastalık görülüyor ve romatoid artrit olarak teşhis ediliyordu, ancak tedaviye yanıt alınamıyordu. Yale Üniversitesi'nden Dr. Alan Steere ve arkadaşları, ağrı ve eklemelerde asimetrik şişme, %30 olguda ECM ile seyreden 50 vakayı Lyme Artriti, semptomların diğer organları da etkilemesi nedeniyle daha sonra Lyme hastalığı olarak adlandırmışlardır(6). Hastalığın etkeni olan

spiroket, 1981 yılında New York Eyaleti'nden toplanan *I.scapularis* kenelerinden Kelly'nin *Borrelia* besiyerinin bir modifikasyonu olan BSK vasatı kullanılarak Dr.Willy Burgdorfer tarafından izole edilmiştir (7). New York'daki Lyme hastalarından alınan serumlar, IFA (İndirek floresans antikor) tekniği ile incelendiğinde Lyme hastalarının serumları ile pozitif reaksiyon vermiş, böylelikle bu spiroketin hastalık etkeni olduğu kanıtlanmıştır.

Lyme hastalığının, yalnızca Avrupa ve Amerika'da değil, Antarktika, Asya ve Afrika'nın kurak bölgeleri dışında dünyanın tüm bölgelerinde görülen global bir enfeksiyon olduğu anlaşılmış, geçtiğimiz 10 yıl içinde epidemiyolojik araştırma tekniklerinin gelişmesi, moleküler tekniklerin; özellikle ribotipleme; 16S rRNA analizi ve PCR ürünlerinin Southern Blotting ile incelenmesi, restriksiyon enzimi parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yönteminin mikroorganizma kökenlerinin epidemiyolojik incelemesine uygulanması ile bu konudaki araştırmalar hız kazanmıştır. Yaptığımız çalışmalarda da, bu yöntemler kullanılarak İstanbul çevresi ve Trakya bölgesinde soyutladığımız *B.burgdorferi* kökenlerinin genomları incelenmiş ve filogenetik ağaç çizimleri yapılarak Asya, Avrupa, Amerika'da soyutlanmış diğer kökenlerle karşılaştırılmıştır. Bu yöntem, kenelerden ve hastalardan izole edilen *Borrelia* genotüplerinin saptanması için kullanılır. *Borrelia* kökenlerinin ribotiplemesi iki aşamada gerçekleşir:

1) RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ve PCR. 5S rRNA ve 23S rRNA'nın 3' ve 5' uçlarına uygun primerler kullanılır. Kültürler 1000C de 10 dak.kaynatılır, PCR uygulanır. Amplifikasyon ürünleri MseI, DraI enzimleri ile sindirilir ve ürünlerin analizi %16 poliakrilamid jel elektroforezi yöntemi ile yapılır.

2)Amplifikasyon ürünlerinin sekanslanması. PCR ürünleri pCRTMII plazmid vektöründe klonlanır, rekombinant plazmidler, E.coli INVαF' kökeninde transformasyon ile üretilir, DNA izole edilir ve saflaştırıldıktan sonra dideoxy zincir terminasyonu yöntemi ile ve Taq siklus sekanslama kiti kullanılarak DNA sekanslayıcı ile incelenir. DNA restriksiyon

enzimi kesit parçalarının dağılımı diğer kökenlerle karşılaştırılarak izole edilen yeni kökenin genotürü belirlenir.

Hastalardan ve kenelerden izole edilen *B.burgdorferi* sensu lato genotüplerinin incelenmesi sonucunda, 5 genotürün insanlarda hastalık yaptığı bulunmuştur; *B.burgdorferi* sensu stricto, *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valasiana*, *B.lusitaniae*. Uzakdoğu ülkelerinden Çin, Kore ve Japonya'da kenelerde farklı genotürler olduğu bulunmuş ancak bunların insanlarda hastalık yaptığı henüz gösterilmemiştir. Genel olarak, Lyme hastalığını insanlara *Ixodes* altgenusundan *I.ricinus*/*I.persulcatus* tür kompleksi üyeleri olan sert keneler bulaştırır. Bu tür kompleksi ve Lyme borreliozu Kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde bulunur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1907-1996 yılları arasında yapılan kene kayıtlarına göre, 32 Doğu Eyaletinde *I.scapularis*, beş Batı eyaletinde *I.pacificus* türlerinin yerleşmiş kene popülasyonları olduğu görülmektedir. Bu kenelerin vektör potansiyeli coğrafi bölgelere göre değişir ve bu değişiklikler, insanlarda olgu taraması sonuçları ve bulaşma riskinin ekolojik parametreleri ile korelasyon gösterir. Avrasya'da (Avrupa ve Batı Rusya) *I.ricinus*, Baltık ülkelerinde, Doğu Rusya'da ve Uzak Doğu'da *I.persulcatus* Lyme hastalığı vektörüdür. Bu güne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, genel olarak *I.ricinus*, *B.burgdorferi* sensu stricto, *B.afzelii*, *B.garinii*; *I.persulcatus* ise *B.afzelii*, *B.garinii* genotüplerinin vektörleridir. Orta ve Güney Avrupa'da *I.ricinus* türü kenelerden ayrıca *B.lusitaniae* ve hastalardan *B.valasiana* (genotip VS116) genotüpleri izole edilmiştir, ancak bu kökenlerin yaygınlık oranı ve Lyme hastalığı etkeni olarak önem dereceleri henüz saptanmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Doğu kıyılarında North Carolina-Pennsylvania-New York-New Jersey-Connecticut-Rhode Island eyaletleri ve Orta Batı'da Wisconsin'de Lyme hastalığı yüksek oranda endemiktir ve vektör *I.scapularis*, Batı kıyısı- California'da ise *I.pacificus* türü kenelerdir. Birleşik Devletler'de izole edilen Lyme hastalığı etkenleri, *B.burgdorferi* sensu stricto, *B.bisesettii* (CAL.)(variant

DN127), *B.andersoni* (Doğu kıyısında *I. dentatus* türü kenelerden izole edilmiş ve yaygın olmayan bir genotür) olarak saptanmıştır (8).

Asya'da Lyme hastalığı taşıyan *I.persulcatus* kenelerinin *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.japonica*, *B.myamotae* genotürlerini bulaştırdıkları bulunmuştur. Japonya'da, bu tür kenenin *B.garinii*, *B.afzelii* vektörü, ayrıca *Ixodes* altgenusundan *I. ovatus*, *B.japonica*; *I.tanukii*, *B.tanukii*; *I.turdus* ise *B.trudae* kökenlerinin vektörleri olduğu bildirilmiştir. Doğu Rusya'nın ve Kuzey Çin'in epidemiyolojik vektör haritası Batı Rusya ve Avrasya'dan farklı olup Asya tipine uyar; *I.persulcatus* kenelerinden *B.garini* ve *B.afzelii* izole edilmiştir. Kuzey Çin'de *B.burgdorferi* sensu stricto genotürünün *Haemaphysalis longicornis* türü kenede bulunduğu bildirilmiştir. Güney Kore'de *Ixodes* altgenusundan *I.persulcatus*, *I.granulatus*, *I.nipponensis* taramaları sonucunda *B.garini* ve *B.afzelii* izole edilmiş, ancak Lyme hastalığının bu ülkedeki durumu saptanmadığı için bu kenelerin vektör potansiyeli belirlenmemiştir. 16 S rRNA ribotiplemesi ve PCR-RFLP analizi, *B.garinii*, *B.afzelii* ve farklı bir *B.burgdorferi* sensu lato genotürü (Hae-nam kökeni) bulunduğunu göstermiştir (8).

Kuzey Afrika'da ise Tunus'da *I.ricinus* kenelerinden izole edilen *B.garini* ve *B.lusitaniae* kökenleri olduğu bildirilmiştir. Afrika ülkelerinde Lyme hastalığının durumu bilinmemektedir (9).

Bir ülkede Lyme hastalığı etkeni *Borrelia* bakterilerinin izole edilmiş olması, bu hastalığın endemik olduğunu gösteren bir kanıt değildir, hastalığın prevalansını ve insidansını etkileyen ve epidemiyolojide önemli olan faktörler vardır:

- 1) Yabani hayvanların çok sayıda olması
- 2) Taşıyıcı konak hayvanların bulunması
- 3) Çok sayıda hayvan yetiştirilmesi
- 4) Riskli iş gruplarında çalışanların olması (park ve orman korucuları, avcılar, çobanlar, ormancılar, hay-

vancılıkla uğraşanlar, tarım yapanlar)

- 5) Kırsal bölgelerde çok sayıda yerleşim merkezi bulunması
- 6) Vektör kenelerin *B.burgdorferi* sensu lato enfeksiyonu oranının yüksek olması
- 7) Vektör-konak oranı
- 8) Vektörlerin bulunduğu bölgelerin insan aktivitesine yakın olması
- 9) Vektör dağılımı ve beslenme şekilleri
- 10) Bölgedeki insanların seroprevalansları

Bu faktörlerin etkisi ve coğrafi bölgenin iklim, yağış, arazi şartları da göz önüne alındığında, Lyme hastalığının özellikle Kuzey yarımkürenin ılıman bölgeleri ve yağış alan, ormanlık alanlarında endemik olduğunu göstermektedir. Lyme borreliozu olguları, insanları enfekte eden *B.burgdorferi* sensu lato genotürlerinin enzootik dağılımına bağlıdır. Bununla birlikte, insidans oranları Amerika ve Avrupa'nın yüksek derecede endemik bölgelerinde benzerdir ve bir yılda 100.000 kişide 500 Lyme hastası bulunduğu hesaplanmıştır (NIH istatistikleri).

NIH-NIAID istatistiklerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1992 yılında, bildirilen Lyme hastalığı olgularının sayısı, 9896'dır ve 1996 yılında bu sayı yükselerek 16.455 olmuştur. Olguların %91 Kuzey Doğu-Orta Atlantik kıyısındadır. Amerika'da Lyme borreliozu genellikle ECM, ve artrit ile karakterize edilir; nöroborrelioz Avrupa'dan daha az rastlanır.

Avrupa'da Lyme borreliozunun epidemiyolojisi incelendiğinde, insanlarda kene infestasyonu oranlarının, %4-%16 arasında olduğu görülür. Kenelerin ısırıldığı kişilerin %2 sinde klinik hastalık gelişir; sıklıkla karakteristik lezyon (ECM) ile ortaya çıkar. Eski ve yeni epidemiyolojik çalışmalar karşılaştırıldığında, ECM olgularının arttığı, nöroborrelioz ve akrodermatit olgularının ise azaldığı görülmektedir. Yıllık insidans oranının Çekoslovakya'da (3/100.000), Avusturya'da ve Güney Almanya'da (300/100.000) en yüksek olduğu bulunmuştur. Orta Avrupa ortalaması ise 100/100.000 olarak hesaplanmıştır. Güney İsveç'te de dikkati çeken yüksek insidans oranı vardır

(69/100.000). İngiltere ve İrlanda'da bu oran 0.3-0.6/100.000 olarak bildirilmiştir. İngiltere'de 1986-1992 yılları arasında Lyme hastalığı insidansı 0.06/100.000 olmasına rağmen 1992-1996 yıllarında artış göstererek 0.32/100.000 oranına yükselmiştir (10). Bulgaristan'da Lyme borreliozu olguları 1999 yılı için 4-5/100.000 oranında bildirilmiştir. Bu ülkede izole edilen *Borrelia sp.* genotürleri, *B.burgdorferi* sensu stricto (%35), *B.garinii* (%44), *B.afzelii* (%21) olup 1999 yılına kadar bildirilen olgu sayısı toplam 457 dolayındadır. Yugoslavya'da ilk kez 1987 de bildirilmiştir ve insidans oranı 10-18/100.000/yıl olarak saptanmıştır. İtalya'da ilk olgu 1983 yılında görülmüştür ve hastalık özellikle Kuzey İtalya'da endemiktir.

Kuzey Rusya'dan gelen verilere göre yalnızca bu bölgede, 1992-1998 yılları arasında 947 olgu görülmüştür ve bu sayı diğer bölgelerden beş kat daha fazladır. Olguların %85 ECM, %100 ateş ile görüldüğü, hastaların %16 oranında (1:16 titre) seropozitiflik gösterdiği bildirilmiştir. Kuzey Rusya'da, 5 milyonluk popülasyonda, 13 yılda toplam 3211 olgu görülmüştür. Rusya genelinde yılda 10.000-12.000 yeni olgu bildirilmektedir (11).

Avrupa ülkelerinin çoğunda, Lyme borreliozunun bildirilmesi zorunludur. Bu nedenle epidemiyolojik veriler hastalığın bu ülkelerdeki durumunu yansıtmaktadır. İnsidans ve prevalans oranlarında yanlışlık görülebilir; bu yanlışlıklar, hastaların uzun süre izlenmesinden ve serolojik tanı kriterlerinin laboratuvarlar arasında değişmesinden ortaya çıkmaktadır.

Türkiye'de Lyme hastalığının durumu. Türkiye'de Lyme hastalığı ilk kez 1990 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Çakır ve arkadaşları ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr.Köksal ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (12,13). Bu olgularda hastaların genel şikayetleri, şiddetli halsizlik, baş ağrısı, gezici kas ve eklem ağrıları, ateş, ECM benzeri eritematöz lezyonlardır. Hastalar fenoxymetil penisilin veya tetrasiklin (4x250 mg/10 gün) tedavisiyle iyileşmişlerdir.

Bu güne kadar yayınlanan Lyme hastalığı olgularının

sayısı 20 dolayındadır. Vakalar, bölgesel tıp konferanslarında veya kongrelerde olgu sunumu olarak yayınlanmaktadır. Lyme hastalığı ülkemizde az bilinen ve bildirilmesi zorunlu olmayan bir enfeksiyondur; bu nedenle bu hastalığın az görüldüğünü veya insidansının ve prevalansının düşük olduğunu ileri sürmek yanlış olur. Epidemiyolojik verilerin artması, değişik bölgelerde serolojik taramaların yapılmasını, endemik bölgelerin tespit edilmesini, hastalık etkeninin hastalardan izole edilmesini gerektirmektedir. Bu veriler alındıktan sonra Lyme hastalığının durumu konusunda yorum yapılmalıdır.

Yurdumuzda son on yılda yapılan az sayıdaki serolojik taramaların sonucunda, özellikle Karadeniz, Akdeniz, Ege bölgelerinde ELISA yöntemi ile seropozitif kişiler bulunmuştur. Seropozitif sonuçlar IFA veya Western blot ile onaylanmamıştır, bununla birlikte anti-Borrelia antikorlarının özellikle Akdeniz ve Marmara bölgelerindeki risk grubunda yaygın olduğunu düşünülmektedir. Mutlu ve ark (14) riskli grupta %19-44 , düşük risk grubunda %2-6; Gökfidan (15) Adana yöresinde %26; Aydın ve ark (16) Karadeniz bölgesinde risk grubunda ve düşük riskli popülasyonda eşit olmak üzere %6.6; Tünger ve Büke (17) İzmir yöresinde dağ köylerinde %7.8; Erensoy (18) Elazığ yöresinde risk grubunda %6; Göral ve ark (19) Bilecik dolaylarında risk grubundakilerde %35.8, risk grubunda olmayanlarda %1.4 seropozitiflik bulmuşlardır. Riskli gruplarda ülkemiz genelinde seropozitiflik %7.8-%35.9 arasındadır ve bölgelere göre değişmektedir. Bu sayılar Lyme hastalığının endemik olmadığını göstermez; taranan popülasyonların kısıtlı kalması, çalışmaların tekrarlanmaması ve takip edilmemesi, eldeki verilerin azlığı nedeniyle bu konuda bilgilerimiz eksiktir. Ancak, bu olguların çoğunda ELISA pozitif sonuçlar IFA veya Western blotting ile onaylanmamıştır ve testlerde standardizasyon yoktur. Yapılan taramalar, Lyme seropozitifliğinin ülkemizde bulunduğunu gösterir; epidemiyolojik araştırmaların başlangıcını oluşturmaları ve toplumumuzda Lyme hastalığı bulunabileceği düşüncesini geliştirmeleri nedeniyle değerli çalışmalardır.

Klinik olarak tanı koyulan ve ELISA ile seropozitif olduğu bulunan Lyme hastalığı olguları, vaka

sunumu olarak yayınlanmaktadır, ancak bu sayı çok azdır. Hastalarda genel olarak görülen bulgular, ECM benzeri eritematöz lezyonlar (%100), ateş (ortalama 37.6°C) (%100), eklem ağrısı (%50), şiddetli halsizlik(%50), gezici kas ağrıları(%40), kene ısırığı anamnezi (%50) olmakla birlikte ender olarak ise ense sertliği, sinirlilik, maküler kanama, hepatomegali, meningoensefalit, ensefalomiyelit, polynöropati; Guillain Barre sendromu da bildirilmiştir (20,21,22). Genel olarak hastaların II.dönemde başvurdıkları ve semptomların nörolojik ağırlıklı olduğu düşünülmektedir. Ancak, tanı konulan ve bildirilen hasta sayısının az olması nedeniyle, epidemiyolojik verilerin toplanması, Lyme enfeksiyonunun bildirilmesi zorunlu hastalık olarak kabul edilmesini, sağlık personelinin bilgilendirilmesini ve olguların bildirilmesinin öneminin vurgulanmasını gerektirmektedir.

B.BURGDORFERİ : MİKROBİYOLOJİSİ VE PATOGENEZ MEKANİZMALARI

Lyme hastalığı etkeni *B.burgdorferi* sensu lato. Virülans determinantları ve patogeneze mekanizmaları: *B.burgdorferi*, Gram-negatif, 10-30 µm uzunlukta, 0.18-0.25 µm çapında, düzensiz kıvrımlı bir spirokettir. Bakterinin dış yüzeyinde, S-tabakası adı verilen mukopolisakkarit örtü bulunur. Bu örtünün altında, 6-14 adet iç kamçının bulunduğu periplazmik boşluğu çevreleyen üç katmanlı dış zar vardır. İç kamçılar, spiroketin burgu hareketi ile yer değiştirmesini sağlar (23). Spiroketin dış zarının kese veya balon benzeri, plazmid DNAsı ve dış yüzey proteinleri içeren çıkıntılar yaptığı görülür, patogeneze ve gen transferindeki rolleri bilinmemektedir (24).

B.burgdorferi, kenelerle taşınan spiroketlerin ürettiği Kelly besiyerinin bir modifikasyonu olan ve serum albümini, tavşan serumu, jelatin, N-asetil glukozamin içeren Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) ortamında, 30-35°C ısıda mikroaerofil olarak ürer (25). Deney hayvanı olarak ada tavşanı, SCID fareleri, rat, gerbil (*Meriones unguiculatus*), kedi, ve maymun kullanılır. C3H/HeJ fareleri, yeni doğmuş LEW/N ratlar deneysel Lyme artritinin klinik belir-

tilerini gösterir; patojen, az pasajlı *B.burgdorferi* enjeksiyonundan 21 gün sonra tibiotarsal eklemlerde şişme görülür. Diğer hayvanlarda enfeksiyonun klinik belirtisi yoktur ancak, spiroketler iç organlardan aylar sonra tekrar izole edilebilir. Hastalarda kan (erken dönemde), sinir sistemi, çizgili kas, kalp, damarlar, lenf düğümleri, karaciğer, dalak, testis, deri ve diz ekleminde *B.burgdorferi* bulunmasına karşılık mide, bağırsak, akciğer, böbrek, adrenal bezi, idrar kesesinden spiroketler izole edilememiştir (26). *B.burgdorferi*, düşük G+C içeriği (%30 mol) 910.7 kb uzunluğunda lineer kromozomu ve lineer veya yuvarlak plazmidleri ile diğer bakterilerden farklı bir genomu sahiptir (27). *B.burgdorferi* dış yüzey lipoproteinleri (OspA,B,C,D,E,F,G) plazmidler üzerindeki genler tarafından kodlanır. rRNA, flagellin genleri kromozomda, guaA, guaB (house-keeping) genleri 26 kb yuvarlak plazmid (minikromozom) üzerinde bulunur. *B.burgdorferi* proteinleri yoğun araştırmalara konu olmuştur. Bu proteinler özellikle serolojik tanı, patogeneze mekanizmalarının anlaşılması ve aşı hazırlanmasında önemlidir. SDS-PAGE (Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi) kullanılarak otuzdan fazla polipeptid bandı bulunmuştur; başlıca 60 kD, 40 kD, 30 kD, 20 kD bölgelerinde yer alırlar. İmmünolojik olarak baskın, 100 kD bölgesinde bulunan birkaç protein tüm *Borrelia* izolatlarında sentezlenir, p100 proteinine karşı gelişen antikorlar türe özgü ortak bir epitopu tanırlar. Bu protein, dönek ateş borreliaları ve treponema ile zayıf reaksiyon vermektedir. 83 kD membran vezikül proteinini, p100 proteininin yıkım ürünüdür ve yüksek derecede türe özgüdür. 60 kD (ısı şoku) ve 41 kD (flagellin) proteinlerinin sabit moleküler ağırlıkta olup değişik coğrafi bölgelerden ve farklı biyolojik kaynaklardan izole edilen *B.burgdorferi* suşlarında bulunduğu, diğer borrelialar ve treponemalar ile çapraz reaksiyon verdikleri görülmüştür.

B.burgdorferi Osp dış yüzey lipoproteinleri, 30 kD (OspA), 36 kD(OspB), 25 kD(OspC) bölgelerindedir ve genleri lineer plazmidler üzerinde bulunmaktadır. OspA ve OspB zayıf immünojenlerdir ve bu proteinlere karşı antikorlar geç gelişmektedir. Bu

lipoproteinler, antijenik farklılık gösterirler ve genetik olarak heterojendir. Özellikle Avrupa izolatlarında OspA oldukça değişkendir. OspC proteini 25 kD ağırlığındadır, sentezi ısıya ve spiroket sayısının yüksek olmasına bağlıdır. OspC proteinine karşı diğerlerinden daha erken bağışıklık cevabı görülür, diğer *Borrelia* türleri ile çapraz reaksiyon vermemektedir. PAGE yöntemi ile yapılan analizlerde, Avrupa'da izole edilen kökenler ve Amerikan kökenleri arasında Osp proteinleri yönünden farklılıklar vardır; Avrupa izolatlarında OspA 32 kD, OspB 36kD, Amerikan izolatlarında OspA 31 kD, ve OspB 34 kD moleküler ağırlıktadır. OspA ve OspC proteinleri kenede, konakta ve in vitro ortamda farklı oranda sentezlenirler. Çalışmalarımızda, 2002 yılında yurdumuzdaki kenelerden soyutladığımız kökenlerin genetik yönden homojen olduklarını ve Avrupa kökenleriyle % 97-% 100 benzerlik gösterdiklerini bulduk. Bu bulgular, yurdumuza *B.burgdorferi* genotürlerinin Avrupa'dan geldiğini, Asya tipi spiroket bulunmadığını göstermiştir.

Kenelerin beslenmeden önce mide bölümündeki spiroketlerin çoğu OspA sentezler, OspC ekspresyonu olmamaktadır, beslenme sırasında, spiroket sayısının arttığı, OspA proteinlerinin yüzeyden atıldığı ve OspC sentezinin başladığı bulunmuştur (28). *In vitro* çalışmaların verilerine göre, ısı 35°C dolaylarına yükseldiğinde OspC sentezi başlamaktadır, 27°C de ise sentezlenmediği görülmüştür.

BSK besiyerinde pasajı yapılan *B.burgdorferi* kökenlerinin patojenitelerini kaybettikleri görülmüştür. Patojenite kaybı, deney hayvanlarına yüksek sayıda pasajlanmış spiroketlerin şırınga edilmesinden sonra deneysel Lyme artritinin belirtisi olan tibiotarsal eklemlerde şişme görülmemesi ile kanıtlanmıştır (29,30).Laboratuvarımızda, *B.burgdorferi* nin patojenliğini kaybetmeden *in vitro* üretilmesini sağlamak, patojenite ile bağlantılı olabilecek protein antijenlerini saptamak, immünolojik olarak baskın proteinlerin sentezini patojen olan ve attenüe spiroketlerde belirlemek amacı ile yapmış olduğumuz çalışmalarda, iki günlük LEW/N ratlarının tibiotarsal ekleminden serum (FBS) kullanmadan primer doku kültürü hazırlanarak kenelerden izole

ettiğimiz pasajlanmamış bir köken (Freehold kökeni) bu doku kültüründe üretilmiştir. Spiroketler, besleyici doku tabakasına yapışmışlar ve kordonbenzeri kümeler oluşturmuşlardır. Doku kültüründe 10 gün ara ile 41 pasaj yapılmış, yeni doğmuş LEW/N ratlarında periton içine 10⁵ (0.1 cc.) *Borrelia* şırınga edilmiştir. Kontrol olarak, aynı izolat BSK besiyerinde 10 gün ara ile pasajlanmış, ratlara enjekte edilerek patojenitenin korunması izlenmiştir. Doku kültüründe üretilen *B.burgdorferi*, 41 pasajdan sonra deney hayvanlarında artrit neden olmuş ancak, BSK kültürleri patojenitelerini yedinci pasajdan sonra kaybetmişlerdir. Spiroketlerin konak dokularından salgılanan ve patojenitelerini korumak için gerekli biyomolekülleri sağladıkları düşünülebilir.

Doku kültüründe üremeleri sırasında OspA ve OspB proteinlerinin varlığı SDS-PAGE, Western blotting ve immunogold elektron mikroskopi yöntemleri ile incelendiğinde, her iki proteinin, patojenliğini koruyan ve kaybeden kültürlerde sentezlendiği görülmüştür (31). BSK besiyerinde üretimi sırasında attenüe olan suşta Osp proteini kaybı olmaması, bu proteinlerin patojenitede doğrudan etkileri olmadığını düşündürmekle birlikte patojenite mekanizmasında fonksiyonları olmadığı anlamına gelmez; OspA proteini özgül ve antijenik bir proteindir, aşı yapımında kullanılmaktadır (32). Schwan ve ark., BSK besiyerinde pasajı yapılan *B.burgdorferi*'nin infektivitesini kaybettiğini ve bunun plazmidlerin kaybı nedeniyle olduğunu ileri sürmüştür (33). C3H/HeN farelerinde, indekse göre yüksek derecede artrit yapan ve tüm dokuları enfekte eden kökenlerde lp25, lp28-1 plazmidlerinin bulunduğu, yalnızca lp25 plazmidi içeren kökenlerin orta derecede artrit yol açtığı ve diğer dokularda enfeksiyon olmadığı bildirilmiştir (34,35). Doku kültüründe üretilen spiroketlerin konağın vücut ortamına benzer şartlarda plazmidlerini kaybetmedikleri ve patojenitenin korunduğu düşünülmektedir.

Dokular ile birlikte üretilen spiroketlerin ayrıca, antikora bağlı kompleman etkisine direnç kazandıkları görülmüştür. Doku ko-kültüründe üretilen

spiroketlere anti-Borrelia antikorları ve kobay komplemanı eklendiği zaman, 10 saat sonra canlı kaldıkları, BSK besiyerinde üretilenlerin ise altı saat içinde tamamen öldükleri görülmüştür. Eklem doku kültürü süpernatantının BSK besiyerinde üretilen *B.burgdorferi* kültürüne eklenmesinin de komplemandan koruyucu etkisi olduğu, spiroketlerin parçalanmadığı görülmüştür. Doku kültüründen salgılanan maddelerin, spiroketlerin antikorlar ve komplemandan korunmasını sağladıkları kanıtlanmıştır. Doku kültüründen salgılanan, Lyme hastalığı spiroketlerini koruyucu biyomolekülün veya biyomoleküllerin neler olabileceği de araştırılmıştır. Bu deneylerde, *B.burgdorferi*'nin BSK besiyeri kültürüne 50I fibronektin eklenmiş ve kültürdeki spiroketlerin %20 oranında canlı kaldığı bulunmuştur. 100 µg/ml albümin (BSA), komplemana karşı koruyucu etki göstermemiştir (36).

B.burgdorferi sensu stricto ve *B.afzelii* kökenlerinde konak hücre matriksinin proteinlerini tanıyan ve bağlayan MSCRAMM (Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) incelenmiş ve 52kD moleküler ağırlıkta, fibronektin bağlayan Fn-BA proteini bulunmuştur (37). Ayrıca, tipleme kökeni B31 suşunda 47 kD mol.ağırlıkta, *bbk32* ve *bbk50* genlerinin şifrelediği, fibronektin ligant proteini bildirilmiştir (38). Fibronektin bağlayan proteinlere karşı geliştirilen antiserum fareleri Lyme enfeksiyonundan korumuştur. Bu proteinlerin, *B.burgdorferi*'nin kene ve konak hücrelerine bağlanmasını ve/veya spiroket yüzeyinin fibronektin ile kaplanmasını sağlayarak komplemanın bağlanma bölgesindeki epitoplara gizlediği, MAC (membrane attack complex) oluşmaması nedeniyle komplemanın mikroorganizmayı parçalamadığı düşünülmektedir. Deney hayvanlarında, anti-fibronektin bağlama proteini antikorlarının geç gelişmesi nedeniyle (5 hafta), enfeksiyonun başlangıcında spiroketlerin yüzeyindeki bu ligandlar konak hücrelerinin matriksinden salgılanan fibronektini bağlayarak mikroorganizmayı bağışıklık sisteminden korumaktadırlar.

Patogeneizde adezyon, invazyon, dokulara dağılım. *B.burgdorferi*, deride kenenin ısırıldığı bölgede

çoğalır, kan damarı endotelinden geçerek dolaşımına karışır ve sistemik enfeksiyona neden olur. Fagositlerden ve antikor-kompleman saldırısından kaçarak çeşitli organlara girer. Kan damarlarının endotel tabakasından geçer ve fagositler içinde canlı kalabilir. *Borrelia*, kalp, beyin, sinovyal sıvıyı istila eder, in vitro insan kordon veni endotel hücreleri (HUVEC) ve deri fibroblastları doku kültüründeki hücrelerin içinde bulunmuştur. Laboratuvarımızda yapılan deneylerde, ortamda konak dokularının bulunmasının spiroketin adezyon yeteneğini arttırdığı, *B.burgdorferi*'nin, adezyonu sağlayan ekstraselüler matriks moleküllerini adsorbladığı ve spiroket ligandlarının sentezinin indüklediği görülmüştür. LEW/N rat tibiotarsal primer eklem doku kültüründe üretilen Lyme hastalığı etkeninin HUVEC doku tabakasına adezyon oranının 10 kat arttığı, doku kültüründe üretilen spiroketlerin, SDS-PAGE yöntemi ile incelenmesi sonucu, protein profillerinin değiştiği, düşük molekül ağırlıklı, ligand olabileceği düşünülen proteinlerin sentezinin başladığı bulunmuştur (39).

B.burgdorferi'nin dokulara adezyonunu sağlayan adezinler, reseptörler ve ligandlar tanınmakta, bu moleküllerin patogeneizde rolleri olduğu bilinmektedir, ancak, Lyme hastalığının oluşum mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır.

1. Konağın adezyon molekülleri, reseptörler ve ligandlar

1.a) Heparin, heparan sulfat, dermatan sulfat. Glikozaminoglikanlar lineer, sulfat içeren heteropolisakkaritlerdir, proteinlere bağlanarak proteoglikanları oluşturur ve çeşitli hücrelerin yüzeylerinde bulunurlar. *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* gibi mikroorganizmaların adezyonunda mediatör görevi görürler. Isaacs, *B.burgdorferi*'nin heparin, heparan sulfat ve dermatan sulfata in vitro bağlandığını, bunun bazı kökenlere özgü olduğunu ve spiroketlerin enfektivitesi ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur. *B.burgdorferi*'de 26 kD molekül ağırlığında bir proteinin heparin bağladığı belirlenmiştir (40). Lyme artritinde sinovyum membranı

na spiroketlerin bağlanması, ayrıca makrofajlar içinde canlı kalmalarını sağladığı düşünülmektedir (41). *B.burgdorferi*'nin heparin bağlayabilen kökenlerinin ayrıca tavşan eritrositlerinin hemagglütinasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (42). Kökenler arasında glikozaminoglikan bağlama potansiyeli yönünden farklılıklar vardır (43).

1.b. Dekorin ve dekorin bağlayan proteinler Dpb1, Dpb2. Dekorin, konak hücre matriksinde kollajen fibrillerinin üzerinde bulunan kısa zincirli bir dermatan sülfat proteoglikanıdır. *B.burgdorferi* enfeksiyonu, mikroorganizmanın deride kollajen fibrillerle yakın bağlantı kurması ile başlar ve enfeksiyonun diğer dönemlerinde de spiroketlerin dokulara bağlanması önemlidir. Deride kollajen ağı, tip I ve tip III kollajenlerden oluşur ve dekorin proteini, fibril oluşumunu regüle etmektedir. Guo ve ark., dekorinin spiroketin dokulara bağlanmasını desteklediğini göstermişlerdir. Dekorine bağlanma, yüksek derecede özgüdür. *B.burgdorferi*, dekorin-bağlayıcı iki protein sentezler: Dbp1 (19 kD) ve Dbp2 (20 kD) (44). Dbp proteinlerinin dekorine bağlanmasında Lys-82, Lys-163, Lys-170 amino asitlerinin kritik bölgeler olduğu belirlenmiştir (45).

2.İnvazyon molekülleri

En önemli invazyon faktörlerinden biri, flagellindir. Hareketsiz, kamçısız mutantların HUVEC hücrelerine giremedikleri görülmüştür (46). Bu buluş, spiroketlerin hareketliliğinin invazyonda önemli olduğunu göstermiştir.

3.Yayılma faktörü

Borrelia, vasküler bazal membran ve diğer ekstraselüler matriksler gibi normal dokulara girebilir. Tripsine benzer bir serin proteaz olan ve konaktan kaynaklanan plazmin, bakterinin konak dokularda yayılması ile ilgilidir. Plazmin, urokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA), ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesi ile plazminden oluşur. Aktif plazmin, fibronektin gibi bazal membran proteinlerini, ekstraselüler matriksleri parçalar ve latent kollajenazı aktive eder. Coleman ve ark.,

plazminle kaplanan *B.burgdorferi*'nin endotel hücre tabakasına girebildiğini ve fibronektin, laminin, vitronektini parçaladığını, ancak kollajene etki etmediğini göstermişlerdir (47). Kollajenin parçalanması, kollajeni destekleyici ekstraselüler matriks proteinlerinin parçalanmasından sonra olmaktadır (48). Klempner ve ark., tüm *Borrelia spp.* türlerinin kazeini parçalayan endojen proteazlardan yoksun olmakla birlikte insan uPA ve plazminojeni bağlayabildiklerini ve böylece plazmine bağlı proteolitik aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır (49).

3.a. Plazminojen bağlayan protein, OspA. Fuchs ve ark., OspA'nın plazmin(ojen) bağlayan protein olduğunu ve hücre yüzeyine bağlı plazminin serum inhibitörü α 2-antiplazmin tarafından regülasyonunun yapılmadığını ve fibronektin gibi yüksek ağırlıklı glikoproteinleri parçaladığını bildirmişlerdir (50). OspA, *B.burgdorferi*'nin yüzeyinde en yaygın olan ve insanlara uygulanmaya başlanan Lyme aşısı LYMERix' de kullanılan lipoproteindir.

3.b. Plazminojen bağlayan 70 kD protein, Bpbbp-70. Hu, *B.burgdorferi*'de plazminojen bağlayan, 70 kD moleküler ağırlıkta, OspA lipoproteininden farklı Bpbbp-70 proteinini bulmuştur (51). Bu proteinin plazminojen bağlama kapasitesi OspA'dan 10 kat fazladır. İncelenen tüm kökenlerde bulunması, bu proteinin önemli fonksiyonları olabileceğini düşündürür. Coleman ve ark., plazminojenin *B.burgdorferi*'nin kenede etkili dağılımı ve farelerde spiroketlerin enfeksiyon oluşturmaları için gerekli olduğunu göstermişlerdir (52).

4. Diğer adezyon molekülleri ve ligandlar

B.burgdorferi sensu stricto, *B.garinii* ve *B.afzelii*'nin artrit, nevrit ve ACA etkenleri olduğu gösterilmiştir (53). Nörolojik bozukluklar, Lyme hastalığının önemli bir parçasıdır. *B.garinii* enfeksiyonu, lenfositik meningoradikülit ve ayrıca ensefalit, ataksi, korea, psikiyatrik hastalık gibi merkezi sinir sistemini tutan geç dönem semptomlarını içerir (54). Lyme hastalığının nöropatogenezi ile ilgili deneylerde, *B.burgdorferi*'nin makroglia hücrelerine bağlandığı bulunmuştur (55). Ayrıca, *Borrelia*

a'nın Schwann hücrelerine yapıştığı ve özellikle galaktosilseramide (GalCer) bağlandığı, ELISA testi-ne dayalı bir deneyle gösterilmiştir (56). GalCer, çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan bir glikosphingolipiddir. OspA ve OspB nin doğrudan GalCer bağlanması ile ilgilerinin olmadığı bulunmuştur (57). GalCer bağlamaya uygun proteinler, flagellin, Hsp60 ve *B.burgdorferi*'nin 67 kD proteinidir. Ancak, flagella, hücre içinde bulunduğu için GalCer bağlayamaz. Hsp60 önemli bir antijendir, antikorları Lyme artriti hastalarının sinoviyum sıvısında bulunmuştur. Hsp60, virülans faktörü olarak enfeksiyona katkıda bulunabilir ancak, rolü bilinmemektedir.

Lyme hastalığının patogenezinde konak faktörleri ve bağışıklık cevaplarının rolü

B.burgdorferi'nin patogeneizde rol oynayan adezin, yayılma ve invazyon faktörleri bilinmekle birlikte mikroorganizmanın nasıl doku harabiyetine ve fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmemektedir. Bu konuda öne sürülen birkaç teori vardır ancak bunlar kanıtlanmamıştır.

1. Hastalık oluşumu için canlı spiroketlerin konakta bulunması gerekli olabilir. Ancak, bu teoriye karşılık, *B.burgdorferi* piyojen değildir ve toksin sentezlememektedir. Mikroorganizma, proenflamatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olur ve bu sitokinler doku zararına yol açabilir.

2. Hastalık, konakta canlı mikroorganizma olmadan oluşabilir, mikroorganizmanın kalıcı antijenleri, ölü mikroplar veya dış zarda oluşan kesecikler sitokin sentezine, bağışıklık cevapları ve doku değişimlerine neden olabilir. Kalıcı antijenler enflamasyon odağı olarak görev yapabilir; antijenin indüklediği artriti (romatoid artriti modeli) örneğinde olduğu gibi, *B.burgdorferi*'nin butanol ekstraktının sinoviti indüklediği görülmüştür.

3. *B.burgdorferi*'nin bir komponentinin insan proteinine yeterince benzemesi durumunda, bağışıklık sistemi spiroketleri yok etmek için saldırır, vücuttaki *Borrelia* proteinine benzer dokuları tahrip edebilir (moleküler mimikri). Örneğin, *B.burgdorferi* flagellin proteinini, sinir hücrelerinin ısı şoku proteini ile (60

kD) (HSP60) çapraz reaksiyon verir. OspA ise, sinoviyumda bulunan LFA-1 (Lenfosit fonksiyonuna bağlı antijen-1) (CD11/CD18 integrin heterodimer) ile çapraz reaksiyon vermektedir. Bunun nedeni, HLA-DR4 ile LFA-1 arasında immünogenetik bağlantı bulunmasıdır. Önerilen *in vitro* modeller, hayvan modelleri ile desteklenmemiştir. OspA, Lyme aşısı olarak kullanıldığı için teorik olarak ilgi toplamaktadır, ancak, aşı denemeleri OspA aşısının sinovite neden olduğunu göstermemektedir (58).

Tekrarlanan antibiyotik tedavisine cevap vermeyen az sayıda hastada spiroket bulunmasa bile aktif enfeksiyonun indüklediği immünopatoloji, kronik Lyme artriti devam ettirebilir. HLA-DR4 özgülüğü bulunması ve OspA ya karşı hücrel ve antikor bağışıklık cevaplarının, antibiyotik tedavisine cevap verilmemesine yol açtığı düşünülmektedir; bu olgularda, artritogenik OspA epitopları ile self epitoplar arasında çapraz reaktivite, moleküler mimikriye ve otoreaktiviteye neden olabilir.

Bunun ötesinde, mikroorganizmaya karşı T hücre cevabı Lyme artriti merkezi rol oynar (59). Deneyisel veriler, *B.burgdorferi*'ye karşı gelişen Th1 cevabının hastalığa duyarlılıkla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Lyme artriti patogenezi ile ilgili bir başka bilinmeyen de *B.burgdorferi*'nin lezyon bölgesinde bulunmamasıdır, bununla birlikte bölgede şiddetli enflamasyon vardır. Bu teoriye göre, *B.burgdorferi* enfeksiyonu başlatır ve enflamasyonu da önemli ölçüde artırır. Spiroketler, monositleri şiddetle aktive ederler ve pro-enflamatuar IL-1β, TNF-α gibi sitokinlerin sentezine neden olurlar. Ayrıca, çeşitli kemokinlerin de indüklediği gösterilmiştir; bu moleküller lökositleri bölgeye çeker ve aktive ederler, Lyme artriti enflamasyonuna ve doku harabiyetine önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Sitokinlerden IL-10 artriti şiddetinin ve konak cevabının regülasyonunu sağlar, pro-enflamatuar mediatörlerin sentezini azaltır.

4. *B.burgdorferi*'nin süperantijeni olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olduğu yönünde kanıtlar vardır.

Sonuç olarak, *B.burgdorferi*'nin nasıl hastalık yaptığı

tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu konudaki çalışmalar Lyme hastalığının patogenezi mekanizmasını aydınlatarak ve hastalığa karşı etkili aşı, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Yurdumuzda'da *B.burgdorferi* sensu lato genotür kompleksindeki tüm Lyme hastalığı etkenleri (*B.burgdorferi* sensu stricto, *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valasiana*, *B.lusitaniae*) 2002 yılında Trakya ve İstanbul'da topladığımız kenelerden saf kültür olarak izole edilmiş, genom analizleri Avrupa kökenleriyle yüksek oranda (%97-%100) benzerlik göstermiş, *I.ricinus* türü kenelerin bu hastalığın yurdumuzdaki vektörü olduğu kesinleşmiş ve kenelerdeki enfeksiyon oranları bulunmuştur (60). Lyme hastalığı spiroketlerinin hastalardan soyutlanması ve epidemiyolojisinin incelenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Weber KH, Pfister W, Reimers CD. Clinical Features of Lyme borreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. Aspects of Lyme Borreliosis. New York: Springer-Verlag 1993; 104.
2. Buschwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Athrophie. Arch Dermatol Syph 1883; 10: 553.
3. Herxheimer K, Hartmann K. Über Acrodermatitis chronica atrophicans. Arch Dermatol Syph 1902; 61:57.
4. Afzelius A. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 28 Oct 1909. Arch Dermatol Syph 1910; 101: 101.
5. Garin C. Bujadoux: Paralysie par les tiques. J Med Lyon 1922; 71: 165.
6. Steere AC. Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 1976; 20: 7.
7. Burgdorfer W. Lyme disease: A tick-borne spirochetosis? Science 1981; 31: 1317.
8. Lee SH, Kim BJ, Kim JH. Characterization of *B.burgdorferi* strains isolated from Korea by 16S rDNA sequence analysis and PCR-RFLP analysis of rrf(5S)-rrl(23S) intergenic spacer amplicons. Int J Syst Evol Microbiol 2000; 2: 857.
9. Bouattour A, Darghout MA, Daoud A. Distribution and ecology of ticks in Tunisia: an overview of eight years field collections. Parasitologia 1999; 41: 5.
10. Smith R, O'Connell S, Palmer S. Lyme Disease Surveillance in England and Wales between 1986-1998. Center for Disease Control and Prevention 2001; 6:4.
11. Dennis D. International Conference on Lyme Disease and Newly Emerging Tick-Borne Diseases, Munich GER (1999).
12. Çakır N, Akandere Y, Hekim N, Kovancı E, Yazıcı H. Türkiye'de iki Lyme olgusu. Klinik Geliş Derg 1990; 4:839.
13. Köksal İ, Saltoğlu N, Bingül T, Öztürk H. Bir Lyme hastalığı olgusu. Ankem Dergisi 1990; 4:284.
14. Mutlu G. Antalya yöresinde *B.burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bült 1995; 29: 175.
15. Gökfidan S. Osmaniye bölgesinde artritli ve asemptomatik popülasyonda *B. burgdorferi* prevalansının ELISA ve IHA teknikleri ile araştırılması Doktora tezi, Çukurova Üniv Adana 1992.
16. Aydın K. Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 1992.
17. Tünger Ö, Büke M. Lyme hastalığı: İzmir ve çevresindeki durum. 5. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 1995.
18. Erensoy A. Elazığ yöresinde Lyme yaygınlığının araştırılması. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 1996.
19. Göral G, Kılıçturgay K, Aydın L. Antibody prevalence against *B.burgdorferi* in some villages in the province of Bilecik. Turk J Med Sci 1997; 27: 51.
20. Bil N. Lyme disease causing meningoencephalitis. J Neurol Sci 1998; 15: 13.
21. Aksu M. Ensefalomiyelit şeklinde seyreden bir Lyme hastalığı olgusu. Çukurova Üniv Tıp Fak Derg 1997; 2: 145.
22. Özkardes A. Bir Lyme hastalığı olgusu. Nörol Bil Derg 1996;13: 115.
23. Hayes S, Burgdorfer W, Barbour AG. Electron microscope characterization of cloned and uncloned strains of *B.burgdorferi*. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 383.
24. Dorward DW, Garon CF. DNA is packed within membrane-derived vesicles of Gram negative but not Gram positive bacteria. Appl Environ Microbiol 1993; 199: 1960.
25. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. The Yale J Bio Med 1984; 57: 521.
26. Reac mursic V. Persistence of *B.burgdorferi* and histopathological alterations in experimentally infected gerbils. Infection 1990;18: 1.
27. TIGR- The Institute for Genomic Research. Comprehensive microbial resource. Internet Web site: www.tigr.org/tgr. *B.burgdorferi* genome page.
28. Fikrig E. Int.Conf.on Lyme Disease and Newly Emerging tick-borne Diseases Munich. GER (1999).
29. Schwan T, Burgdorfer W, Garon CF. Changes in infectivity and plasmid profile of the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi* as a result of in vitro cultivation. Inf and Immun 1988; 56:1831.
30. Siebers A, Zhong W, Wallich R, Simon MM. Loss of pathogenic potential after cloning of the low-passage *B.burgdorferi* ZS7 tick isolate:a cautionary note. Med Microbiol Immunol 1999; 188:125.
31. Şen Güner E. Retention of pathogenicity and infectivity after multiple passages in a co-culture system. Experientia 1994; 50: 54.
32. Şen Güner E. Distribution of OspA and OspB proteins in pathogenic, tissue culture grown and non-pathogenic *B.burgdorferi*. International Conference on Lyme Disease and Related Disorders. Arlington Washington DC 1993; 41:465.
33. Schwan T, Burgdorfer W, Garon CF. Changes in infectivity and plasmid profile of the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi* as a result of in vitro cultivation. Inf Immun 1988; 56:54.

34. Purser JE, Norris S. Correlation between plasmid content and infectivity in *B.burgdorferi*. PNAS 2000; 97: 13865.
35. Labandeira-Rey M, Skare JT. Decreased infectivity in *B.burgdorferi* strain B31 is associated with loss of linear plasmid 25 or 28-1. Infect Immun 2001; 69:446.
36. Şen Güner E. Complement evasion by the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi* grown in host-derived tissue co-cultures: role of fibronectin in complement resistance. Experientia 1996; 52: 364.
37. Grab DJ, Givens C, Kenedys R. Fibronectin-binding activity in *B.burgdorferi*. Biochem Biophys Acta 1998; 14:135.
38. Probert WS, Johnson B. Identification of a 47 kD fibronectin-binding protein expressed by *B.burgdorferi* isolate B31. Mol Microbiol 2000; 30:1003.
39. Şen Güner E, Sigal LH. Enhanced adhesion of the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi* cultivated in a host-derived tissue co-culture system. (baskıda)
40. Parveen N, Leong J. Identification of a candidate glycosaminoglycan-binding adhesin of the Lyme disease spirochete *B.burgdorferi*. Mol Microbiol 2000; 5: 1220.
41. Wadstrom T, Ljungh A. Glycosaminoglycan binding microbial proteins in tissue adhesion and invasion: key events in microbial pathogenicity. J Med Microbiol 1999; 48:223.
42. Leong J, et al. Structural requirements for Gag recognition by the Lyme disease spirochete, *B.burgdorferi*. Infect Immun 1998; 66: 6045.
43. Parveen N, Robbins D, Leong J. Strain variation in glycosaminoglycan recognition influences cell-type-specific binding by Lyme disease spirochetes. Infect Immun 1999; 67:1743.
44. Guo B. Putting decorin in the Lyme-light: Evidence that decorin-binding protein of *B.burgdorferi* is an adhesin. Gordon Research Conference. Biology of Spirochetes. Ventura CAL (1999).
45. Brown EL. Adherence of *B.burgdorferi*. Identification of critical lysine residues in DbpA required for decorin binding. J Biol Chem 1999; 274:26272.
46. Sadziene A. A flagella-less mutant of *B.burgdorferi*: structural, molecular and in vitro functional characterization. J Clin Invest 1991; 88: 82.
47. Coleman JL. *B.burgdorferi* binds plasminogen, resulting in enhanced penetration of endothelial monolayer. Infect Immun 1995; 63: 2478.
48. Coleman JL, Roemer E, Benach J. Plasmin-coated *B.burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. Infect Immun 1999; 8: 3929.
49. Klempner MS. Binding of urokinase type plasminogen activator and plasminogen to *Borrelia* species. JID 1996; 174: 97.
50. Fuchs H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. The outer surface protein A of the spirochete *B.burgdorferi* is a plasmin(ogen) receptor. PNAS USA 1994; 91: 12594.
51. Hu L, Perides G, Noring R, Klempner M. 1995. Binding of human plasminogen to *B.burgdorferi*. Infect Immun 1995; 63: 3491.
52. Coleman JL. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B.burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice. Cell 1997; 89: 1111.
53. Van Dam A. Different genospecies of *B.burgdorferi* are associated with distinct manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993; 17:708.
54. Assous MV. Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the *Borrelia* strains used as antigens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 2: 261.
55. Garcia-Monco JC, Fernandez Villar B, Benach JL. Adherence of the Lyme disease spirochete to glial cells and cells of glial origin. J Inf Dis 1998; 160: 497.
56. Garcia-Monco J. *B.burgdorferi* and other related spirochetes bind to galactosylcerebroside. Neurology 1992; 42:1341.
57. Backenson PB, Coleman JL, Benach JL. *B.burgdorferi* shows specificity of binding to glycosphingolipids. Infect. Immun 1995; 63:2811.
58. Gross DM, Huber BT. Cellular and molecular aspects of Lyme arthritis. Cell Mol Life Sci 2000; 57: 1562.
59. McCisic MD, Redmond WL, Barthold SW. Cutting edge: T cell-mediated pathology in murine Lyme arthritis. J Immunol 2000; 15: 164.
60. Şen Güner E. First isolation and characterization of *B.burgdorferi sensu lato* strains from *I.ricinus* ticks in Turkey. J Med Microbiol 2003; 52: 807.