

## LYME BORRELİYOZU TANISINDA KULLANILAN MİKROBİYOLOJİK TESTLERİN YORUMLANMASI

### INTERPRETATION OF THE MICROBIOLOGIC TESTS USED IN THE DIAGNOSIS OF LYME BORRELIOSIS

Halil YAZGI ve M. Hamidullah. UYANIK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Anahtar Sözcükler:** Lyme borreliyozu, *Borrelia burgdorferi*, mikrobiyolojik testler, tanı

**Keywords:** Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, microbiologic tests, diagnosis

Geliş: 01 Haziran 2009

Kabul: 17 Haziran 2009

## ÖZET

Lyme borreliyozu (LB) Avrupa ve Kuzey Amerika'da kene kaynaklı infeksiyonlar içinde en sık görülenidir. Lyme borreliyozu hastalığının etkeni olan *Borrelia burgdorferi* Spirochaetaceae familyasında yer alan gram-negatif, mikro-aerofilik bir bakteridir. *Borrelia burgdorferi*'ye bağlı oluşan infeksiyonlarda dermatolojik, nörolojik, kardiyak ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili bozukluklar ortaya çıkar. Lyme borreliyozu tanısı klinik bulgu ve mikrobiyolojik testlerle konur. Mikrobiyolojik testler direkt ve indirekt tanı yöntemlerini kapsar. Direkt tanı yöntemlerinde etkenin kendisi veya nükleik asidi araştırılırken (direkt mikroskopik inceleme, kültür ya da PCR) indirekt tanıda konakta serolojik olarak antijen veya antikor varlığı araştırılır (ELISA, IFA, Western Blot). ELISA *B. burgdorferi* tanısında en sık kullanılan testtir. Lyme borreliyozu tanısı öykü, fizik muayene bulguları, risk faktörleri, ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucu konulmalıdır. Birinci dönem olgularda serolojik testler tanı için çok gerekli olmamasına karşılık ikinci ve üçüncü dönem olgularda klinik bulguların yanısıra laboratuvar bulguların bulunması gereklidir. Klinik bulgular olmadan yapılacak testler yanılgılara yol açabilir. Klinik bulgular var ise bu bulguların hangi evreye ve hangi sistemle ilişkili olduğuna bakarak uygun testlerle klinik tablonun doğrulanması uygundur.

## SUMMARY

Lyme borreliosis (LB) is the most prevalent tick-borne zoonosis in Europe and North America. *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of LB is a gram-negative, microaerophilic bacterium which belongs to the Family Spirochaetaceae. Infection with *B. burgdorferi* can result in dermatological, neurological, cardiac, and musculoskeletal disorders. The diagnosis of LB is ascertained by clinical findings and microbiological tests. Microbiological tests involve direct and indirect methods. In direct methods, detection of either the microorganism by direct microscopic examination and culture or its nucleic acid by PCR is intended. As for the indirect methods, they are used in order to detect the antigenic compounds of microorganism and specific antibodies in patient's serum by serological tests such as ELISA, IFA, and Western Blot. ELISA is the most frequently used diagnostic test in LB. However, the diagnosis of the LB should be done by evaluation of history and clinical findings of the patient as well as laboratory findings together. Although the serologic tests are not mandatory so much for diagnosis of the disease at the first stage, laboratory findings are needed in addition to the clinical findings at the second and third stage. The tests performed without clinical findings may cause confusion. In the presence of clinical findings, the clinical picture should be verified with determination of the stage of the infection, organ system affected and appropriate diagnostic tests.

Kuzey yarımkürede kene kaynaklı infeksiyonların en sık karşılaşılanı Lyme borreliyozu (LB)'dur (1). Lyme borreliyozu; *Ixodes* cinsi kenelerin *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex'te yer alan spiroketleri insanlara bulaştırması ile ortaya çıkan ve birçok sistemi etkileyen bir

infeksiyon hastalığıdır (2). Bu hastalığın başlıca üç klinik evresi vardır:

**Evre 1 (Erken lokal infeksiyon):** Kene ısırmasından 3-30 sonrasında görülen klinik belirtileri kapsar. En belirgin

linik bulgu Erythema migrans (EM)'dir. Olguların yaklaşık %75-80'inde görülür. Erythema migrans'ın görülmesi bu dönem için patognomoniktir (3, 4).

**Evre 2 (Erken yaygın enfeksiyon):** Enfeksiyonun başlangıcından birkaç hafta ile yaklaşık bir yıl arasındaki dönemde görülen klinik belirtileri kapsar. Mikro-organizmanın yayılımı ile birçok organ ve dokunun invazyonu sonucu nörolojik, kardiyak ve iskelet sistemine ait semptom ve bulgular ortaya çıkar (3, 5). Bu dönemde ortaya çıkan klinik belirtilerin en önemli deri bulgusu lenfositomadır. Lenfositoma özellikle meme ya da kulakta lokalize olduğunda LB için karakteristiktir (6).

**Evre 3 (Geç kronik enfeksiyon):** Enfeksiyonun başlangıcından bir ya da birkaç yıl sonrasındaki dönemde ortaya çıkan klinik belirtileri kapsar. Bu dönemde ortaya çıkan klinik belirtilerin en göze çarpanları Lyme artriti ve Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)'dır. Tanıda ACA'nın vasküler bozukluklardan ayırt edilmesi gerekir (3, 5, 6).

Lyme hastalığının tanısında semptomlar, objektif fizik muayene bulguları (EM, fasyal paraliz, artrit gibi) ve kene ile karşılaşma öyküsü önemlidir (7). Tanı amacıyla çeşitli mikrobiyolojik incelemeler de kullanılmaktadır.

Bu derlemede LB tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemler irdelenmiştir.

### Tanıda kullanılan mikrobiyolojik testler

#### **Mikroskopik inceleme**

Bu amaçla deri biyopsi ve kan örnekleri kullanılabilir. Biyopsi örnekleri gümüşleme yöntemi ile boyanarak spiroket araştırılır. Kan örneklerinde ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden yapılan yaymalar Giemsa ile boyanarak incelenebilir. Boyama sonucu spiroketin görülmemesi LB tanısını ekarte ettirmez. Klinik şüphe varsa, kültür ya da diğer serolojik testler yapılmalıdır. Direkt incelemede spiroketlerin görülmesi durumunda sonucun spesifik antiserumlarla ya da florasan antikor yöntemiyle doğrulanması gerekir. Çok kullanılan bir yöntem değildir (8). Duyarlılığı ve özgüllüğü LB'nun her üç döneminde de düşüktür (9, 10).

#### **Kültür**

Her üç dönemde alınan deri lezyonlarından kültür yapılabilir. Kültür için en çok tercih edilen besiyeri modifiye Kelly besiyeridir. Etken, 30-33°C'de ve mikro-aerofilik ortamda daha iyi ürer. Deri lezyonlarının sayısı ve büyüklüğü arttıkça kültürden elde edilen başarı oranı da artmaktadır. Kültürün en iyi sonuç verdiği erken dönem-

de bile başarı oranı %45-50 kadardır (4, 8, 11). Ayrıca birinci ve ikinci dönemdeki olgulardan alınan kan örneklerinin kültürü de yapılabilir. Üç-altı hafta karanlık ortamda inkübasyon sonrasında karanlık saha mikroskopisinde değerlendirilir (9, 10). Spiral mikro-organizmalar görüldüğünde spesifik immun floresan antikor deneyleriyle doğrulanması gerekir. Eklem sıvılarında kültür nadiren pozitifdir (10). Kültür için gerekli sürenin uzun olması, deri örnekleri için biyopsi materyaline gerek duyulması ve eklem sıvılarında çok düşük oranda pozitif sonuç vermesi nedeniyle tercih edilen bir yöntem değildir (8).

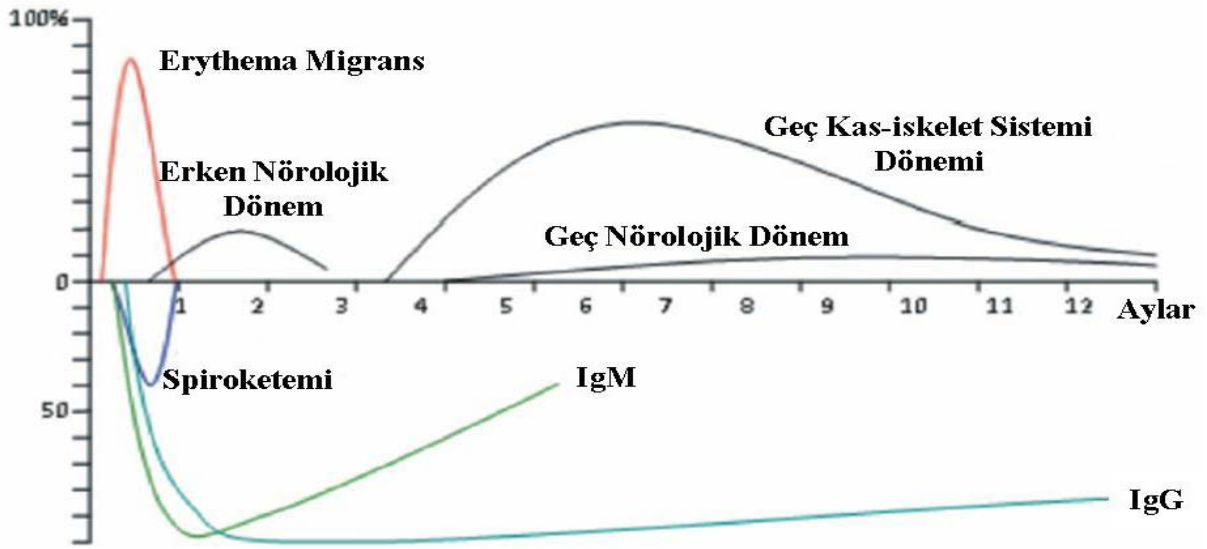
#### **Moleküler yöntemler**

Erythema migrans lezyonlarında, periferik kan ve eklem sıvılarında moleküler yöntemlerin duyarlılığı kültür ve boyamaya göre daha iyidir. Moleküler yöntemler genel olarak doku örneklerinde sıvı örneklerle göre (eklem sıvısı hariç) daha iyi sonuç vermektedir (8, 10). Moleküler yöntemlerin BOS ve idrar örneklerindeki başarıları oldukça düşüktür. Hatta nöroborreliyoza olgularda BOS'taki PCR pozitifliği idrar örneklerinden bile daha düşük olduğu bildirilmiştir (8, 9). ve Avrupa'da farklı klinik örneklerden yapılan çalışmalarda PCR duyarlılığı %10-%83; özgüllüğü ise %93-%100 arasında bulunmuştur (8).

Polimeraz zincir reaksiyonu da kontaminasyon bağlı olarak veya kullanılan primerlerin selektif olmaması durumunda yalancı pozitiflik görülebilir (12). Nükleik asit çoğaltma yöntemlerini uygulamak için deneyimli personel ve iyi donanımlı bir laboratuvara gereksinim vardır. Erken dönem LB'de amplifikasyon testleri yalancı negatif sonuç verebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Lyme artriti hastalarda moleküler yöntemlerin duyarlılığı %85 üzerinde bulunmuşken bu oran Avrupa'da yapılan çalışmalarda %50-70 arasındadır (13-16).

Artritli hastaların hemen tamamı seropozitif olduğu için serolojik testlerin tanı için yeterli olduğunu belirten yayınların yanısıra seropozitif olguların moleküler yöntemlerle doğrulanmasının gerekli olduğunu belirten yayınlar da vardır (10, 17). Antibiyotik tedavisi sonrası PCR sonucu pozitif kalabileceği için tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaz. Maliyetinin yüksek olması da kullanımını sınırlandıran faktörlerden biridir.

Polimeraz zincir reaksiyonu, deri örneklerinde nispeten iyi sonuçlar vermesine rağmen (%60-90) invazif bir yöntem olan biyopsiye gereksinim duyulduğu için pek tercih edilmemektedir (2, 18). Klinik olarak tanı koymakta güçlük çekilen durumlarda kültür ve PCR önerilmektedir. Ancak sonuçların negatif olması kişinin LB olmadığını anlamasını taşımaz (18).



**Şekil 1.** Tedavi edilmemiş Lyme borreliosis olgularında klinik evre ve antikor yanıtının zaman içerisindeki değişimi (20 no.lu kaynaktan alınmıştır).



### Seroloji

Lyme tanısında en sık kullanılan testler serolojik testlerdir. Serolojik testlerden elde edilen pozitif sonuçlar tek başına LB tanısı için yeterli değildir (7, 19). Bu testlerin pozitifliği klinik tablonun varlığında anlamlıdır. Tedavi edilmemiş LB olgularında klinik evre ve antikor yanıtının zaman içerisindeki değişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) aktif ya da geçirilmiş LB in serolojik tanısında iki aşamalı bir yaklaşım önermektedir (7). Birinci basamakta ELISA ya da İFA testi yapılır. Serolojik testlerin duyarlılığı yüksek olduğu için elde edilecek negatif sonuçlara daha ileri çalışma önerilmemektedir. Pozitif ya da sınırda bir değer bulunduğu çıkan sonuçların IgG ve IgM Western blot testleri ile doğrulanması önerilmektedir. Erken dönem olgularda serolojik testler negatif çıkabilir. Serolojik testlerde Erythema chronicum migrans (ECM)'tan 2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra IgG saptanabilir düzeye ulaşır (21). İki aşamalı test sisteminde bile duyarlılığın %50 civarında olduğu bu nedenle negatif sonuçların LB'ı ekarte etmeyeceği belirtilmektedir. Bu düşük duyarlılığın nedeni, kullanılan kitin duyarlılığının düşük olması, kişide oluşan immun kompleksler ya da antibiyotik kullanımı olabilmektedir (22). İmmunoglobulin M titresi yıllar sonrasında bile pozitif kalabilmektedir (23, 24). Bu nedenle IgM pozitifliğinin saptanmış olması her zaman için hastalığın akut bir infeksiyon olduğu anlamına gelmez. İlk yapılan testlerde IgM pozitifliği saptanan olgularda 4-6 hafta sonra serokonverzyonun varlığını değerlendirmek amacıyla test tekrarlanmalıdır. Bir ay ya da daha sonrası bir dönemde de tek başına IgM pozitifliği devam ederse bu sonuç büyük olasılıkla yalancı pozitifliği işaret eder (4, 24, 25).

European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB), LB tanısında kullanılacak ELISA'nın en az %90, Western Blot (WB)'in ise en az %95 özgüllüğe sahip olmasını önermektedir (26).

Lyme borreliozu klinik evrelerine göre serolojik testleri değerlendirildiğinde:

Tipik ECM lezyonu varsa bu durum LB için patognomoniktir. Şüpheli durumlarda serolojik testler kullanılır. Birinci dönemde ELISA duyarlılığı %20-50 arasında değişmektedir (18). Bu dönemde immun florasan yöntemin duyarlılığı ELISA'dan daha düşüktür. Serolojik testlerin negatif olması LB yi ekarte ettirmez. Serolojiden elde edilecek negatif sonuçların yanlışlıra neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (6, 24, 27).

İkinci dönemde BOS örneklerinden serolojik testlerle çok iyi sonuçlar alınır ve bu test sonuçları tanıya gitmede oldukça yardımcıdır. Bu dönemde alınan serum örneklerinde %70-90 oranında pozitiflik elde edilir (18, 28). Lenfostomalı olgularda serolojik testler yaklaşık %90 oranında pozitif olduğu için bu dönemde klinik bulguların serolojik testlerle doğrulanması önerilmektedir (6).

Nöroborelyoz tanısı için BOS örneklerinden antikor varlığı araştırılır. Eş zamanlı olarak kan ve BOS örneklerinden yapılan antikor araştırmalarında BOS/serum indeksi ikiden büyük bulunursa bu durum nöroborelyoz lehine değerlendirilmektedir. Beyin-omurilik sıvısı/serum indeksi aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır (26, 29):

BOS/serum indeksi= BOS da ELISA testi sonucu elde edilen antikor titresi (ünite olarak) x serum total IgG düzeyi / serumda ELISA testi sonucu elde edilen antikor titresi (ünite olarak) x BOS total IgG düzeyi

Nörolojik belirtisi bulunmayan olgularda serolojik testler serum örneklerinde negatif olsa bile BOS örneklerinde pozitif olabilir. Beyin-omurilik sıvısında seroloji pozitifliği %80-100 arasındadır. Bu dönemde Ig G ve IgM pozitifliği vardır. Tedavi edilmemiş olgularda önce IgM, daha sonra IgG yükselir (30, 31).

ELISA pozitifliğinin WB ile doğrulanması gerekebilir. Klinik bulgusu olan olgularda ELISA pozitifliği WB ile doğrulandığında hastanın LB tanısı kesinleşmiş olur. Klinik bulgusu olan ve ELISA pozitifliği saptanan ancak WB ile doğrulanmayan olguların LB olmadığı söylenebilir. Bu durum, WB'nin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşük olması (%65 civarında) nedeniyle ELISA pozitif olguların bir kısmını (yaklaşık 1/3'ünü) saptayamayışından kaynaklanmaktadır (22).

Artrit ve ACA'nın bulunduğu üçüncü dönemde yüksek titrede antikor pozitifliği sözkonusudur ve serolojik testlerin duyarlılığı %100'e yakındır. Bu dönemde IgM pozitifliği %5-10 iken bu oran IgG için %100'e yakındır. Acrodermatitis chronica atrophicans'lı olgularda kesin tanı için klinik tablonun serolojik testlerle desteklenmesi gerekmektedir (6, 24, 32).

Günümüzde ticari olarak satılan ELISA ve İFA testlerinin bir kısmında sonike edilmiş tam spiroketler kullanıldığından ve reaktifler standardize edilmediğinden farklı firmalar tarafından üretilen kitlerden elde edilen sonuçlar arasında uyumsuzluk sözkonusu olabilmektedir (33). Son zamanlarda VlsE lipoproteininin korunmuş 6 bölgesini baz alan C6 peptid içeren ELISA kiti kullanıma

**Tablo 1.** Lyme borreliosis tanısında kullanılan mikrobiyolojik testlerin avantaj ve dezavantajları

Test türü	Avantajları	Dezavantajları
<b>Boyama (8, 10)</b>	Maliyeti düşük Kısa sürede sonuç verir	Sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Pozitif sonuçların immun florasan yöntemle doğrulanması gerekir.
<b>Kültür (4, 8, 11)</b>	Klinik olarak tanı koymakta güçlük çekilen durumlarda ve immun yetmezlikli olgulardan yapılan kültürlerde faydalı olabilir. Farklı subtiplerin tanımlanmasında kullanılır.	Gerekli sürenin uzun olması, Deri örnekleri için biyopsi materyaline gerek duyulması Eklem sıvılarında çok düşük oranda pozitif sonuç vermesi
<b>PCR (8, 12, 25)</b>	Klinik olarak tanı koymakta güçlük çekilen durumlarda kullanılır. Özgüllüğü yüksektir.	PCR da kros kontaminasyon veya kullanılan primerlerin selektif olmaması durumunda yalancı pozitiflik görülebilir. Nükleik asit çoğaltma yöntemlerini uygulamak için deneyimli personel ve iyi donanımlı bir laboratuvara gereksinim vardır. Maliyeti yüksektir. Erken dönem LB de amplifikasyon testleri yalancı negatif sonuç verebilir. Duyarlılığı düşüktür.
<b>ELISA (9, 19, 33)</b>	Uygulama kolaylığı Örnek elde etmenin daha kolay olması Çok sayıda örneğin aynı anda çalışılabilmesi, Duyarlılığı yüksektir.	Yalancı pozitiflikler, yalancı negatiflikler çapraz reaksiyonlara bağlı pozitiflikler, ticari kitlerdeki standardizasyon eksikliği
<b>IFA (9)</b>	Uygulama kolaylığı Örnek elde etmenin kolay olması	Florasan mikroskopa ve kalifiye personele gereksinim duyulması.
<b>Western Blot (27, 37)</b>	Özgüllüğü yüksektir.	Yoğun iş gücü gerektirmektedir. Deneyimli personel gereksinimi, Sonuçların yorumlanmasında subjektiflik olması yalancı negatiflik.

**Tablo 2.** Lyme borreliosis tanısında kullanılabilecek testlerin klinik evrelere göre pozitiflik oranları

Test türü	Evre I	Evre II	Evre III
<b>Boyama (7, 9)</b>	Kan örneklerinde + Deri biyopsi örneklerinde +	Kan örneklerinde + Deri biyopsi örneklerinde +	Kan örneklerinde + Deri biyopsi örneklerinde +
<b>Kültür (4, 7, 10)</b>	Deri biyopsi örneklerinde ++ /+++ Kan kültürü +/++	Serumda uygulanmaz BOS+	<b>Artritli olgularda</b> Serumda uygulanmaz Eklem sıvısında +  <b>AKA lı olgularda</b> Serumda uygulanmaz Deri biyopsi örneklerinde ++ /+++
<b>PCR (7, 11, 21)</b>	Deri biyopsi örneklerinde +++ /++++  Serumda uygulanmaz	BOS++ Serumda uygulanmaz	<b>Artritli olgularda</b> Serumda uygulanmaz. Eklem sıvısında +++  <b>AKA lı olgularda</b> Serumda uygulanmaz Deri biyopsi örneklerinde ++ /++++
<b>ELISA (8, 18, 27)</b>	Serumda ++	Serumda +++/++++ BOS'ta +++/++++	<b>Artritli olgularda</b> Serumda +++ Eklem sıvısında uygulanmaz.  <b>AKA lı olgularda Serumda ++++</b> Deri biyopsi örneklerinde uygulanmaz.
<b>IFA (9)</b>	++	+++	+ / ++
<b>Western Blot (32)</b>	- / +	+++	++++

+ : %0-15; ++ : %16-50; +++ : %51- 85; ++++ : %86-%100

sunulmuştur (29). C6 peptit içeren ELISA kitlerinin özgüllük ve duyarlılığının tam spiroket antijeni kullanılarak hazırlanan ELISA kitlelerine göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (34–36).

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm> adresinde “product code” kısmına “LSR” yazmak suretiyle LB tanısında kullanılan FDA onaylı serodiagnostik ürünlerin listesine ulaşılabilir (10).

Lyme borreliozu düşünülen bir kişide oluşan antikor yanıtının doğal yollardan kazanılıp kazanılmadığı değerlendirmek amacıyla da C6 peptit içeren kitlerin kullanılması önerilmektedir. Sonike edilmiş tam hücre kullanılarak hazırlanmış ELISA kitleri hem aşılınmış hem de doğal yollardan enfekte olmuş kişilerde pozitif sonuç verirken C6 peptitle hazırlanmış kitler sadece doğal yoldan enfekte olan kişilerde pozitif sonuç vermektedir (35). Doğrulama amacıyla yapılan WB testlerinden elde sonuçlar zaman zaman yanlışlıklara neden olabilmektedir. Örneğin, birinci dönem tipik ECM lezyonu olan hastalardan alınan serum örneklerinde ELISA yöntemiyle saptanan pozitiflik oranları WB'a göre daha yüksek bulunmuştur (9). Western blot testinin özgüllüğü %90'dan büyük olmasına rağmen, duyarlılığının %65 civarında olduğu belirtilmektedir (22).

Akut LB olgularında WB ile IgM araştırılmasında 24 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA) ve 41 kDa (Fla) bantlarından en az ikisinin; kronik olgularda ise 10 IgG bantından (18 kDa, 21 kDa (OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (not GroEL), 66 kDa, and 93 kDa ) en az beşinin görülmesi gerekir (24, 31).

Tedavi sonrası WB'nin pozitifliği devam edebilmektedir. Tedavi gören hastalarda WB nin negatifleşmesi kişinin tedavisinin başarılı olduğu anlamına gelmeyebilir. Yetersiz tedavi alan kişilerde de WB negatif olabilmektedir. ELISA testinde olduğu gibi, WB testinin negatif olması da kişinin LB olmadığı anlamına gelmeyebilir. Semptomatik hastalarda WB testinin pozitif olması hastalığın devam ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (22). Western blot testlerinin yorumlama zorluğunu ve zaman alıcı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla iki farklı

otomatize sistemin geliştirildiği ve sonuçların visual değerlendirmeye yakın olduğu bildirilmektedir (37).

Serolojik testler aynı zamanda Lyme epidemiyolojik çalışmalarında da en sık kullanılan yöntemdir. Özellikle LB ile ilgili herhangi bir klinik bulgusu olmayan durumlarda yapılan serolojik çalışmalardan elde edilen veriler yorumlama zorluklarına yol açar ve çoğu zaman o bölgedeki gerçek seroprevalansı yansıtmayabilir. Seroepidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerin çoğu zaman gerçekte olması gereken oranlardan daha yüksek oranlar içermektedir. Bu durumun nedenleri arasında çapraz reaksiyonların varlığı, kullanılan ELISA kitlelerinin standardize edilmemiş olması ve ELISA testlerinin doğrulamak amacıyla yapılan blotlama testlerinin yanlış pozitif sonuçlar verebilmesidir (9).

Sifiliz, dönek ateş, yaws ve pinta gibi spiroket hastalıklarında yüksek titrede; enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda, periyodontal hastalıklarda, *Ehrlichia*, *Rickettsia* infeksiyonlarında ya da diğer bakteri infeksiyonlarında düşük titrede IgG pozitifliği saptanabilmektedir. Romatoid faktör pozitif kişilerde ise IgM yalancı pozitifliği ortaya çıkabilmektedir (25, 26).

Lyme borreliozlu olgularda floresan treponemal antikor absorpsiyon testi (FTA-ABS) pozitif olabilir, ancak VDRL ve RPR gibi nontreponemal testler negatif kalır (25).

Bugün için organizmanın vucuttan eradike edildiği ya da kronik hastaların tedavi sonrasında tamamen iyileştiğini saptayan bir test bulunmamaktadır (27). Ancak tedavi sonrasında antikor titrelerinde düşme olduğunu belirten yazarlar da vardır (38). Lyme borreliozu tanısında kullanılan mikrobiyolojik testlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de, klinik evrelere göre mikrobiyolojik testlerin etkinliği Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak LB tanısında klinik bulguların varlığı tanıda önemlidir. Klinik bulgular olmadan yapılacak testler yanlışlıklara yol açabilir. Klinik bulgular var ise bu bulguların hangi evreye ve hangi sistemle ilişkili olduğuna bakarak uygun testlerle klinik tablonun doğrulanması uygundur.

## KAYNAKLAR

1. **Aberer E.** Lyme borreliosis - an update. *J Dtsch Dermatol Ges* **2007**; 5: 406-14.
2. **Postic D.** Borrelia. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold, **2005**: 1818-37.
3. **Steere AC.** *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, **2000**: 2504-18.
4. **Steere AC.** Lyme disease. *N Engl J Med* **2001**; 345: 115-25.
5. **Sivadas R, Rahn DW, Luft BJ.** Lyme Disease. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Elsevier, **2004**: 591-603.
6. **Müllegger RR, Glatz M.** Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* **2008**; 9: 355-68.
7. Lyme disease. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/>
8. **Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP.** Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* **2005**; 18: 484-509.
9. **Winn Jr W, Allen S, Janda W, et al.** *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins, **2006**: 1135-50.
10. **Wilske B, Johnson BJB, Schriefer ME.** *Borrelia*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, ed. *Klinik Mikrobiyoloji (Manual of Clinical Microbiology)*'de. (Çeviri: Gültekin M, Çeviri Editörü: Başustaoğlu A). Ankara: Atlas Kitapçılık, **2009**: 971-86.
11. **Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, et al.; Lyme Disease Study Group.** Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 2023-7.
12. **Molloy PJ, Persing DH, Berardi VP.** False-positive results of PCR testing for Lyme disease. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 412-3.
13. **Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL.** The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. *Ann Intern Med* **1994**; 120: 487-9.
14. **Eiffert H, Karsten A, Thomssen R, Christen HJ.** Characterization of *Borrelia burgdorferi* strains in Lyme arthritis. *Scand J Infect Dis* **1998**; 30: 265-8.
15. **Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A.** An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* **1997**; 35: 685-90.
16. **Vasiliu V, Herzer P, Rössler D, Lehnert G, Wilske B.** Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato demonstrated by an ospA-type-specific PCR in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *Med Microbiol Immunol* **1998**; 187: 97-102.
17. **Remy V.** Biologic diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* **2007**; 37: 410-21.
18. **Assoum MV.** Laboratory methods for the diagnosis of clinical forms of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* **2007**; 37: 487-95.
19. **Jacobs DS, Demott WR, Oxley DK.** Lyme Disease. In: *Laboratory Test Handbook*. 3<sup>rd</sup> ed. Ohio: Lexi-Co, **2004**: 878-80.
20. **Morrison C, Seifter A, Aucott JN.** Unusual presentation of lyme disease: horner syndrome with negative serology. *J Am Board Fam Med* **2009**; 22: 219-22.
21. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038469.htm>
22. Serologic testing in Lyme disease. Maloney EL. [http://www.mlasg.com/files/Serologic\\_Testing\\_in\\_Lyme\\_Disease1.pdf](http://www.mlasg.com/files/Serologic_Testing_in_Lyme_Disease1.pdf)
23. **Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* **2008**; 70: 992-1003.
24. Notice to Readers Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease [http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld\\_humandisease\\_diagnosis.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld_humandisease_diagnosis.htm)
25. **Wallach J.** Lyme Disease. In: *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, **2000**: 808-9.
26. EUALB Diagnostic Guidelines. <http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php>
27. Lyme Disease. <http://www.squidoo.com/LymeDisease>
28. **Stiernstedt G, Granstrom M, Hederstedt B, Skoldenberg B.** Diagnosis of spirochetal meningitis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Indirect Immunofluorescence Assay in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* **1985**; 21: 819-25.
29. **Özkurt Z.** Türkiye'de *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonları ve tanı ilkeleri. XII. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı*'nda. *KLİMİK Derg* **2007**; 20 (Ek-Özel Sayı): 109-20.
30. **Kaiser R, Lucking CH.** Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* **1993**; 118: 64-72.
31. **Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U.** Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* **2007**; 49: 13-21.
32. **Wilske B.** Diagnosis of lyme borreliosis in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis* **2003**; 3: 215-27.
33. Improved Serodiagnostic Testing for Lyme Disease: Results of a Multicenter Serologic Evaluation. <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol2no2/adobe/craven.pdf>



34. **Tjernberg I, Krüger G, Eliasson I.** C6 peptide ELISA test in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2007**; 26: 37-42.
35. **Marques AR, Martin DS, Philipp MT.** Evaluation of the C6 peptide enzyme-linked immunosorbent assay for individuals vaccinated with the recombinant OspA vaccine. *J Clin Microbiol* **2002**; 40: 2591-3.
36. **Matthys C, Petrens E, Padalko E, Lagrou K, Van Renterghem L.** (Ghent, Leuven, BE) Evaluation of five commercial screening assays and two commercial immunoblots for the serological diagnosis of Lyme borreliosis (P558). *In: 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy* (31 March-3 April 2007, Munich, Germany). <http://www.blackwellpublishing.com/eccmid17/abstract.asp?id=56357>
37. **Binnicker MJ, Jespersen DJ, Harring JA, Rollins LO, Bryant SC, Beito EM.** Evaluation of two commercial systems for automated processing, reading, and interpretation of Lyme borreliosis Western blots. *J Clin Microbiol* **2008**; 46: 2216-21.
38. **Philipp MT, Marques AR, Fawcett PT, Dally LG, Martin DS.** C6 test as an indicator of therapy outcome for patients with localized or disseminated Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* **2003**; 41: 4955-60.

## İLETİŞİM

Doç. Dr. Halil YAZGI  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim  
ERZURUM  
e-posta: hyazgi@hotmail.com