



LAUREA
AMMATTIKORKEAKOULU
Yhdessä enemmän

Borrelioosin oireet, diagnosointi ja hoito - kirjallisuuskatsaus

Markkanen, Maria
Melender, Amanda

2016 Laurea

Laurea-ammattikorkeakoulu
Tikkurila

Borrelioosin oireet, diagnosointi ja hoito -kirjallisuuskatsaus

Markkanen, Maria
Melender, Amanda
Hoitotyön koulutusohjelma
Opinnäytetyö
Toukokuu, 2016

Markkanen, Maria
Melender, Amanda

Borrelioosin oireet, diagnosointi ja hoito - kirjallisuuskatsaus

Vuosi 2016 Sivumäärä 56

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli avata borrelioosia eli Lymen tautia yleisellä tasolla ja selvittää borrelioosin monimuotoista oireistoa taudin eri vaiheissa. Tarkoituksena oli myös kartoittaa borrelioosin tutkimus- ja hoitomenetelmiä. Opinnäytetyössä haluttiin korostaa tiedon selkeyttä ja tuoda koottua tietoa borrelioosista helposti löydettäväksi. Opinnäytetyössä käsiteltiin eroja borrelioosin hoitokulttuureissa ja hoitoprotokollien eroihin johtaneita syitä. Opinnäytetyön tavoitteena oli tuoda lisää ajankohtaista tietoa borrelioosin diagnosoinnista ja hoidosta Suomessa niin potilaille, hoitohenkilökunnalle kuin muille aiheesta kiinnostuneille. Kirjallisuuskatsaus toteutettiin yhteistyössä Suomen Lyme Borrelioosiyhdistyksen ja Laurea-ammattikorkeakoulun kanssa.

Opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus. Käytetyt aineistot etsittiin lähtökohtaisesti internetin eri tietokannoista tarkoilla hakusanoilla. Yksi tutkimus löytyi tietokantojen ulkopuolelta. Analysoitavaan aineistoon otettiin mukaan neljä keskenään erilaista tutkimusta, jotka on julkaistu vuosien 2006-2016 välillä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen mukaan erythema migrans -vaiheessa riittää suun kautta otettava antibioottikuuri, ja se usein estää taudin leviämisen muualle kudoksiin ja elimiin. Mikäli tauti kuitenkin pääsee etenemään, on intravenoosinen antibioottihoito tehokkain levinneen borrelioosin hoidossa. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella borrelioosin hoidossa 2-4 viikon antibioottikuuri on riittävä, eikä intravenoosisen hoidon lisäksi tarvita suun kautta otettavaa antibioottikuuria. Esille nousi tutkimuksen tarve liittyen borrelioosin pitkittyneisiin, hoitoon reagoimattomiin oireisiin. Diagnosointia hankaloittaa borrelioosin laaja, yleisoireita sisältävä oirekuva ja se, ettei borrelioosi välttämättä näy tavallisimmin käytetyissä tutkimuksissa. Yhtenä uusimpana tietona borreliabakteerista on sen pleomorfia eli bakteerin kyky muuttaa muotoaan, mikä voi vaikuttaa bakteerin kykyyn suojautua kehon immuunipuolustukselta ja antibioottihoidoilta. Kirjallisuuskatsauksessa tuli myös ilmi, että bakteerin eri muotojen huomioiminen voisi lisätä borreliatestien luotettavuutta.

Markkanen, Maria
Melender, Amanda

Symptoms, diagnosing and treatment of borreliosis - a literature review

Year	2016	Pages	56
------	------	-------	----

The purpose of this thesis was to explain borreliosis, also known as Lyme disease, in general and to clarify the diverse symptoms on the different stages of the disease. It was also intended to survey the various treatment and examination methods of borreliosis. This thesis aimed to highlight the legibility of the information and to aggregate information from multiple sources making it easier to find wanted information. This thesis discussed the reasons that led to differences in treatment protocols. The aim of this study was to bring more current information on both diagnosing and treatment of borreliosis in Finland for patients, healthcare professionals and to others who are interested in this topic. Literature review was carried out in co-operation with the Finnish Association of Lyme borreliosis and Laurea University of Applied Sciences.

This thesis is a literature review. In principle, used data were sought from various databases with specific headwords. One study was found outside of these databases. Four very different studies were included in this review's analysis. Analyzed studies were published between years 2006 and 2016.

This literature review found that in erythema migrans -stage of the disease oral antibiotics are sufficient, and it can also prevent the disease from spreading to other tissues and organs. If the disease has spread, intravenous antibiotics are most efficient in treating the disseminated borreliosis. Based on this literature review, in the treatment of borreliosis 2-4 weeks of antibiotic treatments are adequate, and no additional oral antibiotic is needed. This thesis found the need for more research on prolonged, treatment resistant symptoms of borreliosis which some patients suffer from. Broad and common symptoms and the fact that borreliosis will not necessarily appear in laboratory tests are what makes the disease hard to diagnose. One finding in recent studies is that borrelia burgdorferi is pleomorphic which means it can change its form, which can help borreliabacterium to defend itself from attacks of immune system and antibiotics. It also occurred that taking different forms of borrelia burgdorferi into account in laboratory tests could make diagnosing more reliable.

Keywords: Borreliosis, literature review, symptoms, diagnosis, treatment

Sisällys

1	Johdanto.....	6
2	Teoreettinen viitekehys.....	8
2.1	Yleistietoa puutiaisista ja borreliosista	8
2.2	Borreliosin oireet	10
2.2.1	Varhaisvaihe, primaari-infektio.....	11
2.2.2	Varhainen ja myöhäinen disseminoitunut vaihe	12
2.3	Borreliabakteerin esiintymismuodot elimistössä	15
2.4	Borreliosin ilmaantuvuus ja esiintyvyys.....	16
2.5	Borreliosin tutkiminen ja toteaminen Suomessa	17
2.5.1	Vasta-ainetestit seerumista	17
2.5.2	Vasta-ainetestien ristireaktiot	19
2.5.3	Keskushermoston borreliosin tutkiminen	20
2.5.4	PCR-tutkimus.....	21
2.5.5	Mualla Euroopassa tehtäviä borreliatutkimuksia	21
2.5.6	Muuta huomioitavaa borreliosin tutkimisessa	22
2.6	Borreliosin hoitaminen nykytiedon valossa.....	23
2.7	Erlaiset hoitolinjaukset.....	24
2.8	Hoitajan rooli borreliosipotilaan tunnistamisessa ja hoidossa	26
3	Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset.....	27
4	Opinnäytetyön toteutus.....	28
4.1	Kirjallisuuskatsaus menetelmänä.....	29
4.2	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus	29
4.3	Tiedonhaku	30
4.4	Tutkimusartikkelien käsittely ja tutkimusten luonne.....	33
5	Tulokset.....	35
6	Pohdinta	40
7	Opinnäytetyön luotettavuus.....	43
8	Opinnäytetyön eettisyys	44
	Lähteet	45
	Kuviot	49
	Kuvat	50
	Liitteet.....	51

1 Johdanto

Borrelia burgdorferi sensu lato on nimitys, jota käytetään ryhmälle erilaisia borreliabakteereita. (Hytönen, Oksi & Seppälä 2008.) *Borrelia burgdorferi* on saanut nimityksensä borrelian löytäjän, tutkija Willy Burgdorferin mukaan (Los Angeles Times 2014). Willy Burgdorfer löysi vuonna 1982 tämän spirokeetan, joka luokitellaan bakteeriksi (Hytönen ym. 2008). Borrelioosi on borrelia burgdorferi-bakteerin aiheuttama sairaus, joka leviää puutiaisen välityksellä. Puutiainen levittää borrelioosin lisäksi myös puutiaisiaivokuumetta - tick-borne encephalitis - eli TBE-virusta. (Lahdenne, Oksi, Pitkäranta & Vapalahti 2011, 10.) Tässä opinnäytetyössä keskityttiin ainoastaan borrelioosiin. Tämän opinnäytetyön aiheena oli borrelioosin hoito nykypäivänä ja borrelioosin oireet. *Borrelia*-termillä tarkoitetaan borreliabakteeria ja borrelioosi-termillä borreliabakteerin aiheuttamaa sairautta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tuotiin esille eri näkökulmia borrelioosin diagnosoinnista ja hoidosta, tuoden esille tärkeimpiä osa-alueita sairauteen liittyen. Aiheen ollessa monelle vieras, päädyttiin sisällölliseen ratkaisuun, jossa teoreettinen viitekehys oli erityisen keskeinen osa kirjallisuuskatsausta. Tavallista laajemman teoreettisen viitekehysten antama tuki mahdollistaa lukijalle mahdollisimman yksityiskohtaisen, mutta laajan kuvan aiheesta.

Borrelioosi eli Lymen tauti, tunnettu myös Lymen borrelioosina (LB), on ollut median huomion alla pitkän aikaa ja kirjoitukset borrelioosista ja sen vakavuudesta ovat vaihdelleet runsaasti vuosien saatossa. Borrelioosista ja sen kroonistumisesta on ollut mediassa kiivasta keskustelua. Osalle jo borrelioosin alkuvaiheen hoidon saaneille on jäänyt myöhäisoireita, joita on toisinaan tulkittu borrelioosin kroonistumiseksi. Ajankohtaisen ja luotettavan tiedon tarve on suuri, koska borrelioosi on saanut aikaan kansalaisissa hyvin värikkäitä reaktioita ja jakanut mielipiteitä myös alan asiantuntijoiden keskuudessa.

Aihe valittiin ajankohtaisuuden ja toisaalta myös sen ristiriitaisuuden vuoksi. Tutkimustulokset aiheen ympärillä ovat hyvinkin eriäviä ja oli haastavaa muodostaa selkeää ja jäsentynyttä kuvaa sairauden laadusta ja hoidosta. Tarkoituksena oli koota ajankohtaista ja tutkittua tietoa yhteen, jotta borrelioosiin sairastuneet, terveydenhuollon ammattilaiset ja aiheesta kiinnostuneet voisivat muodostaa ajankohtaiseen tutkimustietoon perustuvan kuvan borrelioosista.

Lähtökohtana opinnäytetyössä oli tiedon monipuolisuus, luotettavuus ja potilaslähtöisyys. Opinnäytetyön tutkimusmenetelmä oli kirjallisuuskatsaus, jonka valittiin aiheen moniäänisyyden vuoksi. Kirjallisuuskatsaus on hyödyllinen lukijakunnalle, koska se auttaa jäsentämään ja kokoamaan yhteen aiemmat tutkimukset borrelioosista, sekä tuomaan esille eri tutkimusten

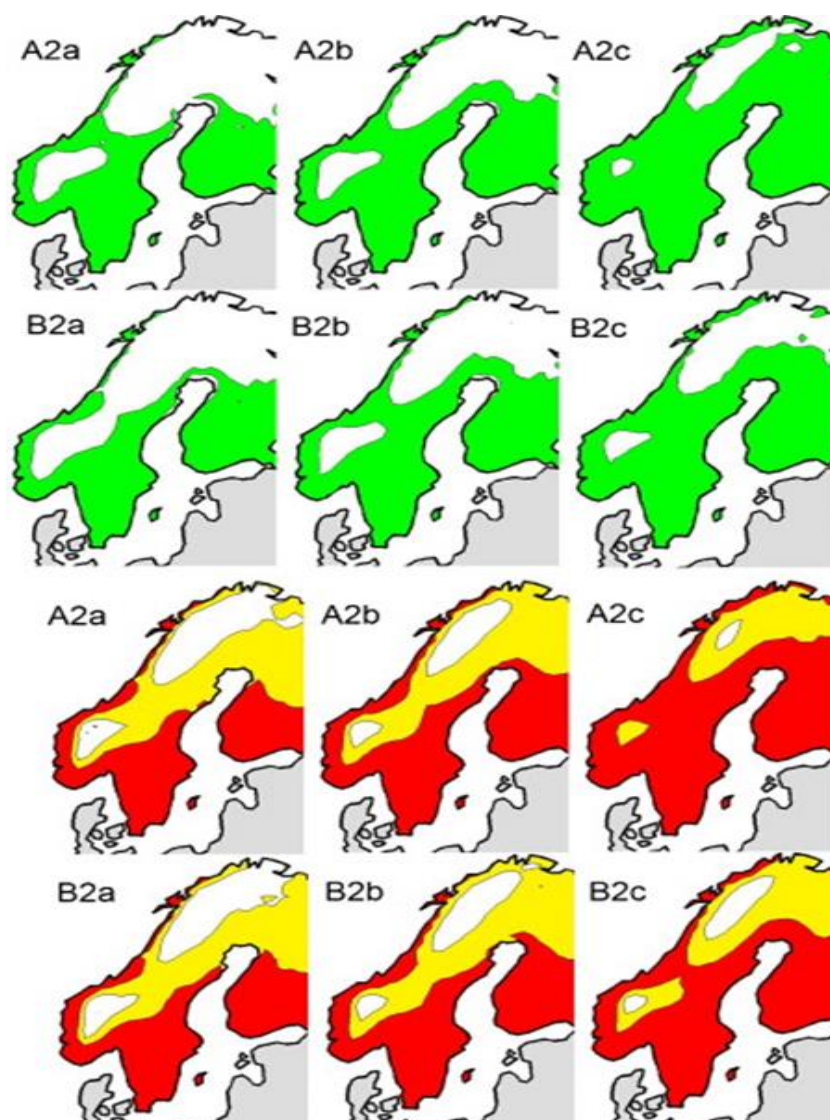
tulokset. Teoreettisessa viitekehyksessä avataan borrelioosia ja puutiaisia käsitteenä, tarkastellaan borrelioosia sairautena, borrelioosin tutkimista ja esiintymismuotoja elimistössä, sekä borrelioosin hoitolinjauksia. Opinnäytetyössä käsiteltiin myös sairaanhoitajan roolia borrelioosin havaitsemisessa ja hoidossa. Lähteinä käytettiin monipuolisesti aiheeseen liittyviä englannin- ja suomenkielisiä julkaisuja vuosilta 2006-2016.

Hankehakemus borrelioosista sai Laurea-ammattikorkeakoululta hyväksynnän, sillä aiheesta ei ole aiemmin tehty opinnäytetyötä ja se on ajankohtainen. Yhteistyökumppani Suomen Lyme Borrelioosi ry hankittiin erikseen opinnäytetyön suunnitteluvaiheessa. Opinnäytetyön ohjajina toimivat Laurean lehtorit.

2 Teoreettinen viitekehys

2.1 Yleistietoa puutiaisista ja borrelioosista

Puutiaiset ovat voimakkaasti lisääntyneet Suomessa ja Euroopassa viime vuosina, ja yhtenä syynä siihen pidetään ilmastonmuutosta vaikuttaen joko suoraan puutiaisiin ja/tai niiden isäntäeläimiin (Turun yliopisto). Kovapintaisia puutiaisia esiintyy lähinnä pohjoisella pallonpuoliskolla, Suomessa erityisesti Ahvenanmaalla ja saaristoalueilla, mutta vuosien varrella puutiaisen on levinnyt myös muualle Suomeen kattaen liki koko maan aivan pohjoisinta osaa lukuun ottamatta (Oksi). Borrelioositartuntoja on todettu selvästi eniten Etelä-Suomessa ja Ahvenanmaalla, missä ilmaantuvuus on myös kansainvälisellä tasolla erittäin suuri. Muuten tartunnat ovat keskittyneet Itä- ja Länsi-Suomeen, mutta yksittäistapauksia on todettu Lapissa asti. Eniten borrelioosia esiintyy elo-marraskuussa. (Zoonosikeskus.)



Kuvio 1: Science Direct. Ennuste puutiaisten leviämisestä Pohjoismaissa. A2-sarake viittaa ilmastokenaarioon, jossa kasvihuonepäästöt ovat korkealla tasolla ja B2-sarake puolestaan mataliin kasvihuonepäästöihin. Kahdessa ylimmissä kuvasarakeissa vihreä ilmaisee aluetta, joka jo on tai jonka oletetaan muuttuvan suotuisaksi elinalueeksi puutiaisille tämän vuosisadan aikana. Alemmat kuvasarakeet ilmaisevat puutiaisten ennustettua esiintyvyyttä, joissa punainen kuvastaa korkeaa ja keltainen matalaa esiintyvyyttä. Valkoinen ilmaisee aluetta, jonka ei uskota soveltuvan puutiaisen elinympäristöksi. Ensimmäinen rivi pituussuunnassa (a) tarkoittaa vuosia 2011-2040, toinen (b) vuosia 2041-2070 ja kolmas (c) vuosia 2071-2100.

Aktiivisia puutiaiset ovat huhti-toukokuusta lämpötilan noustessa 5-7 celsiusasteeseen, aina loka-marraskuulle saakka. Ne elävät ja liikkuvat eniten aluskasvillisuuden joukossa, heini-koissa ja pensaidoissa. Erityisesti lehtometsissä ja rantalepikoissa on puutiaisille ideaalit kasvuolosuhteet. (Oksi.) Aluskasvillisuudella tarkoitetaan sammaleita, jäkäliä, pieniä pensaita, sanikkaisia, varpuja, ruohoja ynnä muita vastaavanlaisia. (Tieteen termipankki 2014).

Puutiaisella ei ole silmiä, joten se odottaa ohikulkijaa etummaisista jalat ojossa valmiina tarttumaan karvoitukseen tai vaatekukseen. Ohikulkijan ne havaitsevat lähinnä kasvillisuuden liikkeen perusteella, mutta myös lämpösäteilyn sekä ympäröivän ilman hiilidioksidivaihteluiden aistimisella. Soikeahkon ja melko litteän puutiaisen elinkierto Suomen olosuhteissa kestää 2-4 vuotta. Jokaisella kehitysasteellaan puutiainen tarvitsee veriannoksen kehittyäkseen seuraavaan asteeseen, lisäksi naaraspuutiainen kyetään munimiseen. Toukkavaiheen puutiaista kutsutaan larvaksi; se on alle 1mm:n kokoinen ja sillä on kuusi jalkaa. Seuraava kehitysvaihe on kahdeksanjalkainen nymfi, kooltaan 0,5-2mm mittainen. Aikuinen puutiainen on kooltaan n. 3mm. Verta imenyt yksilö voi paisua jopa kahvipavun kokoiseksi harmahtavaksi palloksi ja pituutta voi kertyä huimat 30mm. (Oksi.)

Suomessa esiintyy kaksi ihmiselle haitallista puutiaislajia; yleinen puutiainen (*Ixodes ricinus*) ja taigapunkki, joka on toiselta nimeltään Siperian puutiainen (*Ixodes persulcatus*). Ne näyttävät paljain silmin katsottuna samalta ja elävät samoilla alueilla, ja kummallakin on samat isäntäeläimet. (Turun yliopisto.) Puutiaislajilla ei kuitenkaan oleteta olevan väliä tartuntariskin kannalta; nykytiedon valossa kummatkin lajin edustajat levittävät borrelioosia (Oksi 2015). Tässä työssä puhutaan borrelioosia levittävästä puutiaisista yleisesti, sen tarkemmin lajia määrittelemättä.



Kuva 1: The Lancet. Puutiaisen kehityskaari. Vasemmalta alkaen ensin toukka, sitten nymfi, seuraavana aikuinen naaras ja viimeisenä aikuinen koiras.

Borrelioosin taudinkuva saatiin selville Yhdysvalloissa Lymen pikkukaupungissa 1970-luvulla, kun kaupungin metsäisillä alueilla huomattiin esiintyvän poikkeuksellisen paljon nivelreuman

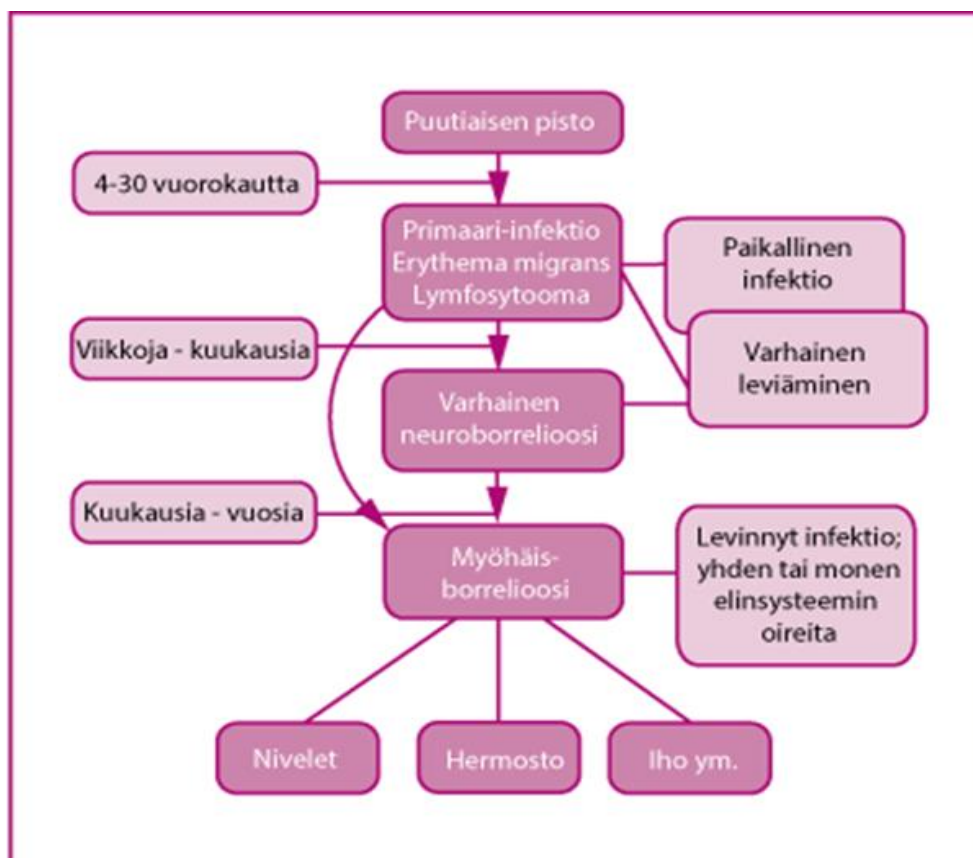
kaltaista oireilua. (Oksi.) Nivelreuma oireilee useimmiten nivelkipuna, turvotuksena ja jäykkyytenä erityisesti sormien ja varpaiden nivelissä (Reumaliitto 2016). Taudin uskottiin leviävän puutiaisten välityksellä, kun kaksi perheenäitiä olivat havainnoineet niveltulehdusta edeltäneen puutiaisen pureman ja rengasmaisen ihomuutoksen. Vuonna 1982 epäily vahvistui, kun Willy Burgdorfer löysi puutiaisista borrelioiksi luokiteltavia gramnegatiivisia bakteereja, spirokettoja. (Oksi.) Nämä borreliabakteerit lisääntyvät erityisesti pienten jyrsijöiden ja valkohäntäpeurojen veressä, josta pureman kautta bakteeri välittyy taudin vektorina toimivaan puutiaiseen, jonka suolistossa bakteeri jatkaa lisääntymistään (Zoonosikeskus).

Hämähäkieläimiin kuuluva puutiainen voi levittää pureman kautta ihmiseen *Borrelia*-bakteerin, joka aiheuttaa borreliosia. *Borrelia*-bakteeria kantaa arviolta n. viidesosa (10-50%) puutiaisista, ja bakteeri siirtyy ihmiseen kahdessa kolmasosaa tapauksia, jos puutiainen on ollut pureutuneena ihoon yli vuorokauden. Suurimman osan borrelia-tartunnoista aiheuttavat nymfit pienen kokonsa vuoksi; niitä on vaikea huomata paljain silmin iholta. Ainakin 4000 suomalaista saa tartunnan vuosittain, ja heistä 50-80% kehittävät oireita. (Hannuksela-Svahn 2013.)

Puutiaiset eivät varsinaisesti pure ihmistä, vaan lävistävät ihon pistimellään. Ne hakeutuvat erityisesti taive- ja karvoitusalueille, joten saattaa kulua aikaa, ennen kuin puutiaisen huomaa. Infektoriski kasvaa, mitä kauemmin puutiainen ehtii olla kiinnittyneenä. Purema on yleensä täysin kivuton, sillä puutiaisen syljessä on puuduttavia ja veren hyytymistä estäviä aineita. Joskus puremakohta saattaa kutista, ja harvoin saattaa tuntua pientä kipua. (Oksi.)

2.2 Borreliosin oireet

Borreliosin oireet voidaan jakaa kolmeen eri osaan: varhaisvaiheeseen, varhaiseen laajalle levinneeseen sekä myöhäiseen laajalle levinneeseen (Hytönen, Oksi & Seppälä 2008; Peltola 2010). Tarkennettu tapa luokitteluun, jota esimerkiksi muun muassa Kanerva (2015) käyttää artikkelissaan borreliosin kliinisestä diagnostiikasta ja hoidosta, on jakaa tauti oireiden perusteella ihoborreliosiksi, neuroborreliosiksi sekä nivelborreliosiksi. Tauti ei välttämättä etene yksitellen jokaisen vaiheen läpi, vaan saattaa ilmentyä vasta myöhäisvaiheessa (Nyman & Wahlberg 2009).



Kuvio 2: Terveyskirjasto. Borreliosisin vaiheet.

2.2.1 Varhaisvaihe, primaari-infektio

Varhaisvaiheessa puutiaisen pistokohtaan kehittyy noin 50 %:lle pureman saaneista erythema migransiksi kutsuttu ihottuma. Se on usein pistokohdasta rengasmaisesti laajeneva punoitus iholla, ja syntyy päivien tai muutamien viikkojen aikana puremasta. (Hytönen ym. 2008; Peltola 2010.) Punoituksen keskellä voi aluksi olla rengasmainen alue, jopa rakkula. Itse punoitus voi laajentua jopa kymmenien senttimetrien mittaiseksi. Punoituksen keskiosa saattaa vaaleta reilustikin, jättäen iholle punoittavan renkaan. (Kanerva 2015; Käypähoito 2010.)

Erythema migrans (EM) voi esiintyä missä tahansa iholla. Se voi olla myös moniläiskäinen, niin sanottu MEM, jolloin ihottumia on eri puolilla kehoa. (Peltomaa & Uggeldahl 2010.) Erythema migrans-ihottumaa eli vaeltavaa punoitusta koskevista tutkimustuloksista borreliosisin yhteydessä on huomattavia eroja. Joidenkin arvioiden mukaan läpimitaltaan vähintään 5cm EM:ää esiintyy noin 50 %:lla borreliosisiin sairastuneista (Suomen Lääkärilehti 20/2015). Borreliosisitartunnan saaneista noin 75 %:lle ilmaantuu erythema migrans tartunnan varhaisvaiheessa. Erythema migrans ei siis suoraan tarkoita borreliosisitartuntaa, eikä sen puuttuminen myöskään poissulje borreliosia. Pureman kudosaarsytyksestä aiheutuvaa punoitusta ei tule kuitenkaan sekoittaa erythema migransiksi, mutta mikäli puremakohdassa on vielä viikon jälkeen yli

5cm:n läpimittainen punoitus, tulisi sitä pitää erythema migransina. (Nyman & Wahlberg 2015.) Joskus erythema migrans ilmenee rengasmaisen iho-oireen sijaan pelkkänä kuumottavana ja punoittavana alueena, jolloin se saatetaan tulkita virheellisesti ruusuksi (Hytönen ym. 2008). Hoitamattomana erythema migrans häviää itseksensä usein n. 2-4 viikossa, mutta joskus siihen saattaa kulua kuukausiakin (Hannuksela-Svahn 2013).

Edellisessä kappaleessa mainittu MEM eli moniläiskäinen erythema migrans kehittyy iholle yleensä viikkojen tai jopa kuukausien saatossa puremasta. Ihomuutoksia ilmenee yleensä 5-10, mutta määrä vaihtelee aina kahdesta MEM-leesiosta liki sataan. Kuten yksittäinen erythema migrans, myös MEM-leesiot voivat olla joko rengasmaisia läiskiä tai vain punoittavia alueita ihossa. Niiden koko voi vaihdella suuresti. MEM-leesiot voivat ilmaantua hyvinkin lähikäin, mutta ne ovat aina erillään toisistaan. Ne ilmaantuvat kahdella tavalla: joko yksittäisen erythema migransin jälkeen alkaa ilmaantua useita läiskiä, tai sitten samanaikaisesti ilman edeltävää yksittäistä erythema migransia. Kuten erythema migrans, myös MEM-leesiot ovat yleensä oireettomia, mutta niiden ohessa olevat mahdolliset yleisoireet ovat usein voimakkaampia kuin yksittäisen erythema migransin ohella. Verraten MEM on kuitenkin lyhytkestoinen, ja ihomuutokset häviävät hoitamattomina iholta muutamassa viikossa. MEM-leesiot ovat erythema migransia harvinaisempi oire, ja niitä arvioidaan esiintyvän Suomessa 150-200 henkilöllä vuositasolla. (Peltomaa & Uggeldahl 2010.) Moniläiskäistä erythema migransia voidaan pitää merkinä borreliosisin varhaisesta leviämisestä pistopaikasta muualle kehoon (Nyman & Wahlberg 2015).

Toisena puutiaisen pureman iho-oireena on lymfosytooma, joka kuitenkin mielletään melko harvinaiseksi. Yleensä tämä borreliaalinen lymfosytooma (BL) ilmenee muutaman viikon kuluttua puutiaisen puremasta, mutta joskus ilmaantumiseen voi mennä kuukausiakin. On esitetty, että Lymen borreliosisissa lymfosytoomaa esiintyy 3 %:lla sairastuneista, lapsilla hieman useammin kuin aikuisilla. (ks. Peltomaa & Uggeldahl 2010.) Se on kasvainmainen, joko sinertävä tai punertava, sileäpintainen ja aristamaton pehmeä kyhmy. Useimmiten BL esiintyy joko korvavalehdessä, kivespussissa tai nännin seudussa, ja usein sen ympärillä tai läheisyydessä on tai on ollut erythema migrans. (Hannuksela-Svahn 2013; Peltomaa & Uggeldahl 2010.)

2.2.2 Varhainen ja myöhäinen disseminoitunut vaihe

Varhaisvaiheen muut oireet erythema migransin, MEM:n ja borreliaalisen lymfosytooman lisäksi ovat yleensä lieviä yleisoireita, kuten päänsärkyä, kuumeilua, lihassärkyä ja väsymystä (Hytönen ym. 2008; Kanerva 2015; Karjalainen & Luosujärvi 2007). Myös paikkaa vaihtavia nivel- ja lihaskipuja voi ilmetä jo varhaisvaiheessa. Tärkeä ja harvinainen akuutin borreliosisin muoto on myös aivojen vaskuliitti eli verisuonitulehdus, mihin liittyy verenkiertohäiriöitä aiheuttaen TIA:n eli ohimenevän aivoverenkiertohäiriön tai aivohalvauksen oireita. (Nyman & Wahlberg 2015.)

Varhaisessa ja myöhäisessä disseminoituneessa eli laajalle levinneessä borreliiosissa oireet ovat monimuotoiset. Ne voivat ilmaantua pitkänkin ajan jälkeen, kuukaudesta aina jopa vuosiin puremasta, jolloin oireita saattaa olla hankala yhdistää puutiaisen puremaan. (Hannuksela-Svahn 2013.) Disseminoitumista tapahtuu arviolta kymmenellä prosentilla sairastuneista erythema migransin vielä ollessa näkyvillä. Levinneitä infektioita on arviolta esiintynyt Suomessa noin 400 tapausta vuosittain. (Hytönen ym. 2008.) Nyman ja Wahlberg (2009) esittävät, että pitkittyneiden oireiden syyt ovat vain osaksi tunnettuja, ja ne voivat johtua esimerkiksi pitkittyneestä infektiosta, pysyvistä elinvaurioista, immuuni-ilmioistä tai sytokiininmuodostuksesta. Sytokiinit ovat pienimolekyylisiä, liukoisia valkuaisaineita, jotka toimivat elimistön säätelyjärjestelmän viestinviejänä. Elimistön puolustusreaktion voimistuessa esimerkiksi infektioiden aikana sytokiinien, kuten esimerkiksi interferonien ja interleukiinien, tuotanto lisääntyy. (Hurme & Silvennoinen 2003.)

Suuri osa varhaisista disseminoituneista borreliooseista, joissa ilmenee neurologisia oireita, paranee itsestään. Hyvissä ajoin aloitettu hoito rauhoittaa niin sanotun neuroborreliiosin oireita jo parissa viikossa, ja usein myös infektio häviää. Kuitenkin noin 25-50%:lla jää pysyviä oireita, kuten kipuja, väsymystä tai keskittymisvaikeuksia. (Nyman & Wahlberg 2009.) Myöhäisoireita tulee jopa 50 %:lle niistä, joiden borreliositartuntaa ei ole hoidettu. (Hannuksela-Svahn 2013.)

Neuroborreliiosin oireista yleisimpänä on kasvohermoalvaus, ja etenkin lapsilla molemminpuoleisen kasvohermoalvauksen aiheuttaa lähes aina borreliosisi. Myös muita aivohermojen halvauksia esiintyy. Borreliosisi voi aiheuttaa aivokalvontulehdusta (meningiitti), joka kehittyy hitaasti ja saattaa olla hyvinkin lieväoireinen, joskus kokonaan ilman päänsärkyä. Joissakin tapauksissa tämä borreliameningiitti on pitkäkestoinen ja uusiutuva. Aikuisilla yleisenä oireena on meningoradikuliitti eli aivokalvojen ja hermojuurten tulehdus. Usein se esiintyy polttavana kipuna, tuntomuutoksina tai jopa halvauksina raajassa tai vartalolla. Muita huomiioon otettavia oireita ovat etenevä enkefalomyeliitti eli aivojen ja selkäytimen tulehdus, MS-taudin kaltaisia oireita kuten erilaisia halvauksia, epileptisiä kohtauksia, virtsarakon toimintahäiriöitä, näköhermon tulehdus tai jopa dementia. Ääreishermostossa voi esiintyä mononeuropatioita tai polyneuropatiaa. (Hytönen ym. 2008.) Mononeuropatia tarkoittaa hermojen toimintojen häiriöitä yhdessä ja polyneuropatia useammassa hermossa (Mustajoki 2016). Neuroborreliosia pidetään myöhäisenä, mikäli oireet ovat ilman hoitoa kestäneet yli 6 kuukautta. Tällöin kudosauriot ovat edenneet, ja on voinut syntyä pesäkeoireita. Toimintahäiriö voi olla pysyvä. Jos aivojen sisäkalvo tulehtuu, voi seurauksena olla obstruktiivinen hydrokefalus, eli aivo-selkäydinestekierron estyminen joko vuodon, kasvaimen tai rakenteellisen poikkeavuuden seurauksena. (Nyman & Wahlberg 2015.)

Myös silmäoireita voi ilmetä; varhaisvaiheessa saattaa esiintyä lievää sidekalvontulehdusta, kun taas disseminoituneessa eli laajalle levinneessä tautimuodossa voidaan tavata iriittiä eli

silmän värikalvontulehdusta, suoni- ja verkkokalvotulehdusta, sarveiskalvotulehdusta, lasiaistulehdusta sekä näköhermotulehdusta. Usein ilmenee silmien valonarkuutta, joka voi viitata meningiittiin eli aivokalvontulehdukseen. (Hytönen ym. 2008; Kanerva 2015.)

Borrelioosin myöhäisoireina voi olla joskus myös sydänvaivoja, joita ilmaantuu noin kymmenesosalle borreliosipotilaista. Tyypillisin sydänoire on ohimenevä AV-johtumishäiriö, joka joissakin tapauksissa vaatii hoidoksi väliaikaisen tahdistimen. Lisäksi sydänlihaskalvotulehdus voi olla peräisin borreliositartunnasta. Joskus ilmenee myös vaikeahoitaisia rytmihäiriöitä tai laajenevaa kardiomyopatiaa, mutta nämä ovat melko harvinaisia. (Hytönen ym. 2008; Kanerva 2015.) Kardiomyopatia on sydänlihaskalvotulehdus, joka aiheuttaa sydänlihaksen pumppauksen heikkenemisen. Kardiomyopatioita on olemassa kolme eri tyyppiä: dilatoivaa eli sydänlihaskalvotulehdusta laajentavaa, hypertrofista eli sydänlihaskalvotulehdusta paksuntavaa ja restruktiivista eli jäykistävää. (Kettunen 2014; Suomen sydänliitto 2016.)

Vaeltavia nivel- ja lihaskipuja saattaa ilmetä jo taudin hyvinkin varhaisessa vaiheessa (Nyman & Wahlberg 2015). Ne ovat myös disseminoituneen eli laajalle levinneen tautimuodon ensioireita (Hytönen ym. 2008; Kanerva 2015). Mikäli näitä oireita ilmenee jo erythema migransin yhteydessä, häviävät ne usein iho-oireen hoidon ohessa. Jos borrelioosin primaari- eli varhaisvaihe jää hoitamatta, saattaa nivel- ja lihaskalvotulehdus ilmaantua viikkojen tai kuukausien - keskimäärin puolen vuoden - päästä puuttamisen puremasta. Tätä edeltää usein tekstissä aiemmin mainitut yleisoireet sekä nivelseutujen, jänteiden ja lihasten kivut. Tavallisesti nivelborreliosissa esiintyy isojen nivelten aaltoilevaa ja runsaasti nesteilevää mono- tai oligoartriittia eli yhden tai useamman nivelen tulehdusta. (Hytönen ym. 2008; Nyman & Wahlberg 2015.) Näistä isojen nivelten oligoartriitit ovat yleisempiä (Hytönen ym. 2008). Mono- ja oligoartriittien ohessa voi ilmaantua myös tendiniitin eli jännetulehduksen, bursiitin eli limapussin tulehduksen sekä entesiitin eli jänteiden ja luiden kiinnityskohtien tulehduksen oireita. Kivut ja paikalliset tulehdusoireet ovat yleensä vähäisiä. (Nyman & Wahlberg 2015.)

Nämä niveloireet jatkuvat jopa kuukausia helpottaen satunnaisesti muutaman viikon ajaksi, jonka jälkeen ne alkavat uudestaan. Tätä voi jatkua parinkin vuoden ajan, mutta tila saattaa parantua itseksensä sen jälkeen. (Hytönen ym. 2008; Nyman & Wahlberg 2015.) Kroonista ja pysyvää toimintahäiriötä aiheuttavaa nivel- ja lihaskalvotulehdusta esiintyy kuitenkin vain alle 3 %:lla ensioireita saaneista potilaista. Niin sanotuilla nivelborreliosipotilailla yleistila on useimmiten hyvä. Tavallisesti esiintyy lämmön nousua sekä paikallisia imusolmukereaktioita. Tulehtunut nivel turpoaa ja on aristaava. Usein nivelessä on myös runsaasti nestettä, ja ihoa kuumottaa. Liikkuvuus saattaa estyä turvotuksen vuoksi. Borrelioosin aiheuttamaa nivel- ja lihaskalvotulehdusta epäiltäessä ei hoitokeinona tule käyttää nivelensisäisiä kortikosteroidilääkkeitä. (Nyman & Wahlberg 2015.) Myös fibromyalgia, johon antibiootti ei tehoa, voi liittyä borrelioosiin (Hytönen ym. 2008). Fibromyalgia on krooninen oireyhtymä, joka aiheuttaa kipua lihaksissa ja sidekudoksissa. Fibromyalgiaan liittyy myös neurologisia ja psyykkisiä oireita, sekä heti heräämisestä alkavaa uupumusta. Syytä fibromyalgiaan ei tiedetä, mutta sen on arvioitu saaneen alkunsa

infektiosta, traumasta tai muuhun kipua tai stressiä aiheuttaneeseen tapahtumaan tai ajanjaksoon. Fibromyalgiassa keskushermosto herkistyy, jolloin kipuviestejä säätelevä keskushermosto ei toimi asianmukaisesti. (Reumaliitto 2011.)

Pitkittyneiden oireiden ehkäisyssä varhainen diagnoosi ja suositusten mukainen antibioottihoito ovat erityisen tärkeitä, toistuvia ja ylipitkiä antibioottihoitoja tulisi välttää. Onnistuneenkin hoidon jälkeen tulehdus saattaa joissakin tapauksissa jatkua vielä pitkään, eikä syytä tälle toistaiseksi vielä tiedetä. (Nyman & Wahlberg 2009.)

2.3 Borreliabakteerin esiintymismuodot elimistössä

Bakteerit ovat kooltaan viruksia suurempia ja niiden rakenne on lähellä ihmisen solujen rakennetta. Bakteerilla on vahva soluseinä, jonka tuhoamiseen useimmat antibiootit, kuten esimerkiksi penisilliini, on tehty. Bakteerien ja virusten hoidon merkittävin ero on se, ettei viruksia voi hoitaa antibiooteilla, toisin kuin bakteereita. (Jalanko 2009.) *Borrelia Burgdorferi*-bakteeri kykenee muuttamaan muotoaan ihmisen elimistössä, mikäli olosuhteet muuttuvat bakteerille epäedullisiksi. Bakteerin kyky muuntua eri muotoihin mahdollistaa bakteerin selviytymisen ja oletettavasti myös suojaa bakteeria kehon immuunipuolustuksen hyökkäyksiltä. Bakteerin muuntautumiskyky tunnetaan tieteessä nimellä pleomorfia. Pleomorfiaa esiintyy myös muilla bakteerilajeilla. Filosofian maisteri Leena Meriläisen Solu- ja molekyylibiologian väitöskirjatutkimus ”Characterization and Immunological Aspects of *Borrelia Burgdorferi* Pleomorphic Round Bodies” (2015) käsittelee *borrelia*-bakteerin muuntautumiskykyä. Väitöskirjatutkimuksessa selvitettiin *Borrelia*-bakteerin niin sanottujen pyöreiden muotojen eli kystien soluseinien rakennetta ja biokemiallisia ominaisuuksia. Tutkimuksessa selvitettiin myös immuunipuolustuksen reagointia pyöreisiin muotoihin ja siihen, tulisiko ne ottaa huomioon borreliosisin diagnostiikassa. Tutkimuksessa huomattiin, että bakteerin pyöreillä muodoilla soluseinä säilyy muutoksessa. Soluseinättömyyden on ajateltu liittyvän antibioottiresistenssiin. (Jyväskylän yliopisto 2015.)

Eräät antibioottiresistentit bakteerit kykenevät torjumaan antibiootin soluseinänsä avulla tai siirtämään antibiootin pois bakteerin seinämän sisältä (Evira 2016). Tutkimuksessa huomattiin myös, että bakteeri muuttuu pyöreään muotoon esimerkiksi joutuessaan kosketuksiin ihmisen veren seerumin kanssa. Spirokeettojen ja pyöreiden muotojen proteiinirakenteessa huomattiin myös eroja, joka vaikuttaa bakteerin käsittelyyn immuunipuolustuksessa. Tutkimuksesta selvisi, että osan borreliosisia sairastavien potilaiden immuunipuolustus tuottaa vasta-aineita kaikkia borreliamuotoja vastaan ja osan pyöreitä muotoja, muttei spirokeettoja vastaan. Tutkimuksessa lisättiin borrelian pyöreät muodot taudin testaamiseen, mikä lisäsi testien luotettavuutta. (Jyväskylän yliopisto 2015.)

2.4 Borrelioosin ilmaantuvuus ja esiintyvyys

Borrelioosin insidenssi eli ilmaantuvuus on lisääntynyt tasaisesti vuodesta 1998 ja vuosittain noin 4000 ihmisen arvioidaan sairastuvan tautiin. Disseminoituneiden eli levinneiden infektioiden prevalenssin eli esiintyvyyden on arvioitu olevan 400 potilaan luokkaa. (Hytönen ym. 2008.) Vuonna 2000 diagnosoituja borrelioositapauksia oli lukumäärällisesti noin 900 uutta tapausta vuodessa, mikä tarkoitti reilua 15 tapausta 100 000 ihmistä kohden. Vuonna 2014 uusia ilmoitettuja borrelioositapauksia oli jo yli 1600, tapausta, ilmaantuvuus oli tällöin vuositasolla jo 30 tapausta 100 000 kohden. (Kanerva 2015; Meriläinen 2015; Zoonosikeskus.) Näistä 1600:sta laboratorioden tartuntatautirekisteriin ilmoittamista tartuntatautitapauksista puolet ilmoitettiin heinä- ja elokuun aikana. Eniten borrelioositartuntoja Suomessa on Ahvenanmaalla: jopa 1200 tapausta 100 000 ihmistä kohden, kun eteläisellä rannikkoalueilla ilmaantuvuus on ollut 10-60 tapausta 100 000 ihmistä kohden ja Pohjois-Suomessa ja Pohjanmaalla 0-5 tapausta 100 000 joukossa. (Kanerva 2015.) Euroopassa ilmoitetaan vuosittain noin 85 000 uutta borrelioositapausta (Meriläinen 2015).

Neljäntoista vuoden aikana borrelioosin tartuntatapaukset ovat kaksinkertaistuneet. Huomionarvoista on myös se, ettei borrelioosista ole lakisääteistä ilmoitusvelvollisuutta, kuten esimerkiksi tuberkuloosista tai hiv-infektiosta. Borrelia kuuluu muihin rekisteröitäviin mikrobiölöydöksiin, joista lääkärit voivat ilmoittaa, mikäli kokevat sen merkitykselliseksi. Näihin muihin mikrobiölöydöksiin kuuluvat esimerkiksi *Clostridium difficile* eli antibioottiripuli ja kampylobakteerit. (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2013.) Borrelioosia kantavien puutiainen määristä ja borreliabakteerin tarttumisen ihmiseen on ollut erilaisia arvioita. Ahvenanmaalla ja Ruotsissa on vuosina 2008 ja 2009 tehty selvitys, jossa yli 2000 tutkitusta puutiainen määristä ja borreliabakteerin esiintyvyys oli 26 %. (Kanerva 2015.)

Borreliaa kantavan puutiainen määristä, tartuntariskin on arvioitu olevan 10-20% luokkaa. Borrelioositartunnan todennäköisyys kuitenkin kasvaa, mitä kauemmin puutiainen ehtii olla ihossa ja erityisesti mikäli puutiainen ehtii olla yli 24 tuntia ihossa kiinnittyneenä. Näin ollen puutiainen määristä tehtävä borrelioositesti ei kerro puutiainen määristä saaneelle sitä, onko borrelioosi tarttunut, vaikka kiinnittyneenä ollut puutiainen määristä kantaisikin borreliabakteeria. Eri borrelialajien, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* ja *Borrelia burgdorferi sensu stricto* osuudet vaihtelevat sitä mukaan onko borrelia ihossa, aivoissa vai nivelissä: ihoborrelioosissa *Borrelia afzelii* oli 50 % löydöksistä, neuroborrelioosin kohdalla 19 % oli *Borrelia garinii* ja nivelborrelioosissa yleisin oli *Borrelia sensu stricto*. (Kanerva 2015.) Kaikki kolme edellä mainittua borreliabakteerin alalajia ovat yleisiä Euroopassa, kun ainoastaan *B. burgdorferi sensu stricto* aiheuttaa infektioita Yhdysvalloissa. (Meriläinen 2015, 11) Neuroborrelioosi on pohjoismaissa kaikista yleisin levinneen borrelioosin muoto. (Kanerva 2015.)

2.5 Borrelioosin tutkiminen ja toteaminen Suomessa

2.5.1 Vasta-ainetestit seerumista

Tärkein borrelioosin tutkimusmenetelmä on vasta-aineiden mittaaminen verestä ja tarvittaessa myös selkäydinnesteestä. Vasta-aineiden mittaaminen perustuu siihen, että borreliabakteerin päästessä ihmiskehoon immuunipuolustus aktivoituu muodostaen vasta-aineita borreliabakteereita vastaan. (Hytönen, Lahdenne, Oksi, Pitkäranta & Vapalahti 2015.) Borrelioosi voidaan todeta verenkierrosta siihen tarkoitettun verikokeen avulla, ottamalla laskimosuonesta verta eli seerumia sille varattuun näyteputkeen. Tällä hetkellä tavallisimmin käytössä on serologinen tutkimus eli vasta-aineita borrelialle mittaava verikoe. Tämän serologisen tutkimuksen heikkoutena on, että vasta-ainetasot nousevat hitaasti yleensä useiden viikkojen tai jopa kuukausien kuluessa, jolloin sitä ei voi esimerkiksi käyttää alkuvaiheen tartunnan diagnosointiin. Ihmisillä on myös huomattavia eroja immuunipuolustuksessa, jolloin testi ei välttämättä ole niin luotettava. (Evira 2014.)

Alkuvaiheen infektion tutkimukseen ei vasta-aineiden käyttäytymisen vuoksi suositella vasta-ainetutkimusta, joten alkuvaiheen borrelioosin diagnoosin tulee perustua kliiniseen kuvaan. Käytössä olevasta vasta-ainetutkimuksesta käytetään nimeä ELISA, se sisältää immunoglobuliiniluokan G tutkimisen eli S-BorrAbG ja immunoglobuliiniluokan M eli S-BorrAbM (viitearvo molemmissa <9 VE/ml). Kliininen tutkimus on lääkärin suorittama tapahtuma, jonka aikana lääkäri haastattelee potilasta, jolloin hän saa mahdollisimman kattavan anamneesin eli esitiedot potilaasta ja näiden pohjalta tutkii potilaan käyttäen silmiään, korviaan ja käsiään apuvälineinä esimerkiksi stetoskooppi tai verenpainemittari (Kaukua & Mustajoki 2008).

Vasta-ainetasojen nousuun menevästä ajasta on IgG -luokan vasta-aineessa erilaisia arvioita kuukaudesta kuuteen kuukauteen. Kanerva (2015) esittää, että IgG -luokan vasta-aineet nousevat tavallisimmin noin yhdestä puoleentoista kuukauden kohdalla. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (Huslab 2015) mukaan IgG -luokan vasta-ainetasot nousevat yleensä viimeistään kolmen kuukauden kuluttua puutiaisen puremasta, mutta saavuttavat huippunsa noin 6 kuukauden kohdalla. Myöhäisoireiden, kuten meningiitin eli aivokalvontulehduksen ja artriitin eli niveltulehduksen yhteydessä testitulokset on useimmiten positiivinen borrelia burgdorferin ollessa oireiden aiheuttajana. Lievästi positiivisia tuloksia voi esiintyä myös muiden infektioiden ja autoimmuunitautien yhteydessä, joten vasta-ainetutkimus ei ole täysin validi. (Huslab 2015.)

IgM -luokan vasta-aineet ovat nähtävissä noin kuukauden kuluttua puutiaisen puremasta ja ne alkavat laskea noin 6 kuukaudessa (Kanerva 2015). IgM -vasta-aineet syntyvät ensimmäisten viikkojen aikana sairastumisesta ja IgG -vasta-aineet tämän jälkeen hitaasti kohoten ja immu-

nologisen muistin vuoksi säilyvät pitkään myös parantuneen infektion jälkeen. IgM -vasta-aineet häviävät elimistöstä muutamassa kuukaudessa. Borreliosisin diagnostiikan hankalin osuus on päätellä infektion kesto vasta-aineiden perusteella. Vasta-aineet putoavat kuitenkin selvästi keskimäärin puolen vuoden - vuoden kuluessa infektion jälkeen. Osalla vasta-aineet kuitenkin jäävät jopa vuosiksi koholle, mutta tätä ei tule pitää borreliosisin epäonnistuneena hoitona tai hoitamattomuutena. (Hytönen ym. 2015.)

Useimmiten menee 3-4 viikkoa, että vasta-aineita on veressä siinä määrin, että ne ovat havaittavissa vasta-ainetestillä. Tämän vuoksi erythema migrans-ihottuma vaiheessa testin tulos on useimmiten negatiivinen, joten alkuvaiheen hoito aloitetaan ilman laboratiokokeita. Vasta-ainetestit ovat luotettavia levinneessä borreliosisissa, koska vasta-ainepitoisuudet ovat usein selkeästi viitearvojen ulkopuolella. Negatiivisesta vasta-ainetuloksesta voidaan päätellä, että oireiden aiheuttajana ei ole borreliosisi. Mikäli potilas oireilee borreliosisiin viittaavin oirein ja borreliosisin vasta-ainetestit on positiivinen, viittaa se borreliosisiin vahvasti. Suomessa borreliosisin vasta-ainemittaukset toteutetaan kaksiportaisena, kuten kansainväliset suositukset ohjeistavat; ensivaiheen borreliosisitestit, jotka sisältää tutkimukset S-Borr-IgG ja S-Borr-IgM, on seulontatestit, jonka tulosta tarvittaessa tarkennetaan borreliosisivasta-aineiden jatkotutkimuksella (S-Borr-Jt). Borreliosisin jatkotutkimus mittaa tarkemmin vasta-aineita erityisesti borreliabakteerin rakenteisiin, joten testien tarkkuus on korkealla tasolla. (Hytönen ym. 2015.) Borreliosisin jatkotutkimus on immunoblot- tai niin sanotulla line-blot-menetelmällä toteutettu. Jatkotutkimus voi olla aiheen katsoa, mikäli epäily borreliosisista yhä on. Line-blot menetelmällä selvitetään vasta-aineiden spesifisyyttä (Kanerva 2015).

Positiivisten tutkimustulosten (tulos 12 VE/ml tai suurempi) seulonnassa käytetään niin sanottuja toisen vaiheen tutkimuksia S - VlsEAbG (viitearvo <10 AU/ml) ja S - VlsEAbM (viitearvo <18 AU/ml). Mikäli nämä molemmat testit antavat selkeästi positiiviset tulokset, löydökset viittaavat borrelialle spesifiseen vasta-ainetulokseen. (Kanerva 2015.) Mikäli oireiden ja anamneesin eli esitietojen ja oirekuvan perusteella on syytä epäillä varhaista levinnyttä tautia, ei vasta-aineiden nousua tule odotella hoitopäätöstä tehdessä (Kanerva 2015). Laboratiokokeita ei tarvita päätökseen hoidon aloittamisesta. (Duodecim 2010.)

Vasta-aineiden spesifisyydellä tarkoitetaan tarkkuutta eli käytännössä oikeiden negatiivisten tutkimustulosten osuutta niistä tutkittavista, joiden tutkimustulosten olisi pitänyt olla negatiivinen, mutta testitulokset on siitä huolimatta positiivinen (Terveyskirjasto). Borreliosisivasta-ainetesteistä luotettavimpia ovat borrelian rakenteita kohtaan vasta-ainereaktioita tarkasti mittaavat testit. Tutkimustulosten luotettavuutta voidaan lisätä mittaamalla vasta-aineita mahdollisesta borreliosisiin sairastuneesta muutaman viikon välein eri menetelmillä. (Hytönen ym. 2015.)

Negatiivinenkaan testitulokse ei poissulje varmuudella positiivista tulosta. (Huslab 2015.) On mahdollista, että vasta-ainetestin negatiivinen tulos on virheellinen huolimatta siitä, että ihmisellä on borreliosisi. Mikään testi ei ole 100 % tarkka tai herkkä. Vastaavasti voi olla mahdollista, että testituloksen positiivisuus on virheellinen, eikä ihmisellä ole borreliosia; rajatulla alueella sattumanvaraisesta väestöstä 5-25 % vasta-ainetulokset voivat olla positiivisia. Näin ollen borreliosiin sopiva kliininen kuva on tärkein hoitoja pohdittaessa. Borreliosin ensivaiheessa otettava seulontatesti on niin herkkä eli sensitiivinen, että se löytää kaikki mahdolliset borreliosia sairastavat. Jatkotutkimus on puolestaan tarkkuudeltaan eli spesifisyydeltään hyvä, joten sen avulla löydetään kaikista positiivisista näytteistä todelliset positiiviset näytteet. (Hytönen ym. 2015.) Todelliset positiiviset vasta-aineet käsitetään tuloksiksi, jotka ovat >12 VE/ml. (Huslab 2016.) Borreliavasta-ainetestejä ei saa tehdä ellei ole selvää epäilyä borreliosisista. Koholla-olevat borreliavasta-aineet oireettomalla ihmisellä viittaavat useimmiten aiemmin sairastettuun, itsestään parantuneeseen tai hoidettuun infektiin. Borreliosisi voi olla hoitunut myös johonkin muuhun syyhyn tarkoitettulla antibioottikuurilla. Terveiden, mutta positiivisten borreliosisivasta-ainetulosten saavein ihmisten osuus suomalaisista on suurin rannikkoseuduilla ja Ahvenanmaalla. (Hytönen ym. 2015.)

2.5.2 Vasta-ainetestien ristireaktiot

Mikäli ainoastaan seulontavaiheen testi antaa positiivisen tuloksen, otetaan tulokinnassa huomioon muut mahdolliset vasta-ainetasojen nostajat eli taudit, jotka aiheuttavat niin kutsutun ristireaktion. (Kanerva 2015.) Likvornäytteiden tulokinnassa tulee ottaa huomioon sama kuin seerumista otettujen; on huomioitava mahdolliset ristireaktiot, kuten tuberkuloosi, syfilis, mykoplasma ja herpes simplex-virusinfektio. (Huslab 2016.) Syfilis ja tuberkuloosi otetaan tulosten tulokinnassa huomioon, kun IgG -vasta-ainetaso on koholla ja mononukleosi, sytomegalo- ja herpesvirukset puolestaan IgM -vasta-ainetason ollessa koholla (Kanerva 2015). Borreliavasta-ainetutkimuksen ongelmana ovat ristireaktiot, jotka tekevät borreliosisidiagnoosin varmistamisen ja poissulun hankalaksi. Bakteerit ja virukset, kuten erilaiset suun bakteerit ja virukset, herpesryhmän virukset, mykoplasma bakteerit aiheuttavat kehossa myös vasta-ainetien muodostuksen eli ristireaktion. Näiden ryhmien vasta-ainetien ominaisuudet ovat riittävän samanlaisia aiheuttamaan borreliavasta-ainetien nousun. On olemassa myös reumatologisia sairauksia, jotka voivat saada aikaan borreliavasta-ainetien muodostusta immunoglobuliiniluokkiin -G ja -M. (Hytönen ym. 2015.) Laboratorio ei normaalisti määritä ristireaktioita, ellei lääkäri sitä erikseen pyydä. (Huslab 2016.)

TAULUKKO 1.

Anamneesi borrelioosia epäiltäessä.

- 1 Onko potilas havainnut puutiaisen pistoa?
- 2 Miten kauan puutiainen oli kiinnittyneenä?
- 3 Missä pisto on tapahtunut, Suomessa vai ulkomailla? Onko samalla alueella muilla henkilöillä todettu borrelioosia?
- 4 Jos puutiaisen pistoa tai erythema migrans -ihottumaa (EM) ei ole ollut, onko potilas kuitenkin liikkunut paljon luonnossa tai onko hänellä lemmikkieläin, jossa on nähty puutiaisia?
- 5 Onko potilaalla ollut EM-ihottumaa? Onko ollut harvinaista lymfosytoomaksi nimitettävää ihotulehdusta (borrelian paikallinen leviäminen usein nännipihassa tai korvaledessä)?
- 6 Onko potilas saanut EM-ihottuman, sen epäilyn tai lymfosytooman hoitoon antibiootteja?
- 7 Onko potilaalla ollut EM-ihottuman aikaan tai erityisesti 1-3 (-6) kuukauden kuluessa sen jälkeen borreliosin leviämiseen viittaavia oireita, kuten paikkaa vaihtavia lihaskipuja tai nivelkipuja, lämpöilyä tai päänsärkyä?
- 8 Onko borreliavasta-aineita tutkittu nyt tai aiemmin?

Kuvio 3: Suomen lääkirlehti. Esitiedot mahdollisessa borreliositartunnassa.

2.5.3 Keskushermoston borreliosin tutkiminen

Tutkittaessa keskushermoston borrelioosia eli neuroborrelioosia, tulee tutkia potilaan likvor eli selkäydinneste. Selkäydinnesteenäytettä tutkiessa tulee samana päivänä ottaa borreliako-keet seerumista eli laskimoverestä, jotta voidaan laskea intratekaalisen eli selkäydinnesteen vasta-ainetuotannon suhdeluku eli indeksi. (Kanerva 2015.) Intratekaalisen vasta-ainetuotannon indeksi voidaan laskea selkeästi positiivisesta borreliavasta-ainenäytteestä vain, mikäli samaan aikaan otettu seeruminäyte on laboratorion käytettävissä. Selkeästi positiivinen näyte on silloin, kun Li-BorrAbG tai Li-BorrAbM ovat > 10wME. Likvornäytteiden viitearvot ovat < 3 molemmissa Ig-luokissa. Likvorista otetun borreliatestin kokonaisuherkkyys on noin 70 % luokkaa. (Huslab 2016.)

Hoidon jälkeen IgM -immunoglobuliiniluokan borreliavasta-aineet häviävät aivo-selkäydinnesteestä huomattavasti seerumin IgM -luokan vasta-aineita nopeammin. Aivo-selkäydinnesteestä IgG -luokan vasta-aineiden häviämisessä menee kuukaudesta vuosiin. (Huslab 2016.) Huolimatta siitä, etteivät borrelian vasta-ainetasot ole vielä ehtineet nousta keskushermosto-oireisen borreliosin alkuvaiheessa, voi selkäydinnesteestä löytyä borrelian nukleinihappoa. Ei ole myöskään täysin tavatonta, että vasta-aineita löytyy ainoastaan selkäydinnesteestä, jolloin keskushermostoon edennyttä borrelioosia ei saada kiinni seerumista otetuista näytteistä. Borreliosin hoito voidaan aloittaa jo kliinisen kuvan perusteella esimerkiksi potilaalle, jolla on ollut esimerkiksi erythema migrans ja löydetty vasta-aineita verinäytteestä, vaikkei selkäydinnesteenäytteestä löytyisikään borrelian vasta-aineita. (Hytönen ym. 2015.)

Neuroborreliosin tutkimiseen on hiljattain alettu myös käyttämään kemokiini CXCL13 tutkimista, jonka pitoisuus alkaa laskemaan selkäydinnesteessä muutamassa viikossa hoidon tehotua. (Kanerva 2015.) Keskushermoston borrelioosia tutkitaan seerumin vasta-aineiden lisäksi

likvorin vasta-aineista. Likvornäytteestä tutkitaan myös tulehdussolujen määrä. Vasta-aineiden ja tulehdussolujen lisäksi määritetään niin sanottu keskushermoston sisäinen indeksi, joka kuvaa keskushermoston vasta-ainetuotantoa. Indeksien saamiseksi verrataan veren ja aivo-selkäydinnesteenäytteiden vasta-ainepitoisuuksia. Mikäli indeksi on positiivinen, on neuroborreliosisin todennäköisyys vahva. Näiden testien lisäksi neuroborreliosisia voidaan mitata myös aivoselkäydinnesteen CXCL13-merkkimolekyylin pitoisuuden mittaamisella. CXCL13-tutkimus auttaa saamaan selville onko kyseessä aiemmin sairastettu vai käynnissä oleva borreliosisin infektio. (Hytönen ym. 2015.)

2.5.4 PCR-tutkimus

Borreliosisin tutkimiseen on olemassa myös PCR-menetelmä, jolloin borreliabakteeri osoitetaan puremakohdasta tai sen lähistöltä mieluiten runsaasti sidekudosta sisältävältä alueelta. Tämän tutkimuksen vaikeutena on kuitenkin varsinainen näytteenotto, vaikka testin tulokset saataisiin nopeasti. (Evira 2014.) Mikäli kliinisen kuvan lisäksi halutaan laboratoriokokeita, voidaan ihosta ottaa ihobiopsia eli PCR-tutkimus, joka on geenimonistustesti. (Hytönen ym. 2015.) PCR:n nukleiinihapon mittaamista selkäydinnesteestä on todettu olevan liian epäluotettava borreliosisin tutkimiseen, mutta sitä voidaan pitää melko luotettavana nivelnesteestä otettuna. (Kanerva 2015.)

PCR-tutkimuksen epäkäytännöllisyyttä voi lisätä se, että potilaan voi olla vaikea paikantaa puremakohtaa, koska kaikki borreliosisitartunnan saaneet eivät ole kehittäneet erythema migrans-ihottumaa tai he eivät ole sitä huomanneet. (Suomen Lääkärilehti 2015). Borrelia-diagnoosin diagnostiikan kulmakivi on tällä hetkellä muiden oireiden lisäksi kyseinen ihottuma. Erythema migrans- diagnoosi ja hoitopäätös perustuvat kliiniseen oirekuvaan. (Duodecim 2010.) PCR-testiä käytetään sairaaloista käsin lähetettävissä tutkimuksissa niissä tapauksissa, joissa epäillään borreliosisin aiheuttamaa nivel- tai aivokalvontulehdusta. Tällöin PCR-näyte otetaan aivo-selkäydinnesteestä eli likvorista tai nivelnesteestä. PCR-näyte voidaan ottaa myös ihosta koepalan muodossa. Testin herkkyys ei ole kuitenkaan riittävä, sillä negatiivinen tulos ei poissulje borreliosisia. Positiivinen tulos puolestaan varmistaa borreliosisin. (Hytönen ym. 2015.)

2.5.5 Muualla Euroopassa tehtäviä borreliosisitutkimuksia

Useita mikrobiologisia borreliosisitutkimuksia tuloksetta läpikäyneen potilaan oireille on tärkeää lähteä etsimään tutkimusten loputtua muuta mahdollista syytä. On kehitetty erilaisia borreliosisitutkimuksia, kuten CD57-lymfosyyttien osoittaminen potilaan seerumista ja lymfositittransformaatiotesti, mutta toistaiseksi riittävä tieteellinen näyttö näiden tutkimusmenetelmien luotettavuudesta ja herkkyydestä borreliosisin uupuu. Tästä huolimatta niitä käytetään

borrelioosin diagnosoimiseen esimerkiksi Saksan yksityisissä laboratorioissa. Borrelioosin tutkimiseen voidaan kuitenkin tehdä hoitokokeiluja, joissa positiivisen hoitovasteen katsotaan vahvistavan borrelioosidiagnoosia. Tavallisimmat syyt antibiooteille huonoon hoitovasteeseen ovat alunalkaen väärä diagnoosi ja uusi borrelioositartunta. Selkeä varhainen levinnyt borrelioosi reagoi yleensä hyvin antibiootteihin jo hoidon aikana. Tästä poiketen borrelioosi, joka on jo ehtinyt aiheuttaa kudonvaurioita, ei lyhyen hoidon aikana saa antibiooteille hoitovastetta. Kudonvaurioita aiheuttanut borrelioosi vaatii korjaantumiseen jopa kuukausia aikaa antibiootitahoidon päättymisen jälkeen. (Kanerva 2015.)

Joissain Euroopan maissa tehdään LTT-testejä eli lymfosyyttitransformaatiotestejä, joita ei Suomessa tehdä. LTT-testi on myös vasta-ainetutkimus ihmisen borrelialle kehittämän immuuniteetin mittaamiseen. Testin ongelmana on sen huono spesifisyys; testi antaa positiivisia tuloksia myös niille, keillä ei borrelioosia ole. Lisäksi tieteellinen näyttö, kuten vertaisarvioidut tutkimukset, puuttuvat. LTT-testiä ei siksi suositella välineeksi borrelioosin diagnosoinnissa. Pelätään, että virheellisiä positiivisia tuloksia antava testi ohjaa väärin hoitomuotoihin, eikä oikeaa diagnoosia ja oireiden aiheuttajaa löydetä. Bakteriviljelyä käytetään perusmenetelmänä bakteri-infektioiden tutkimisessa, kuten esimerkiksi virtsatieinfektioissa, jolloin bakteeria tutkimuksen nimen mukaisesti kasvatetaan laboratoriossa. Borreliabakteeri on hidas-kasvuinen ja bakteeripitoisuus esimerkiksi veressä niin pieni, ettei viljely anna positiivista tulosta huolimatta siitä, että potilaalla olisikin borrelioosi. Bakteriviljelyä ei tämän vuoksi käytetä borrelioosin diagnosoinnissa. (Hytönen ym. 2015.)

2.5.6 Muuta huomioitavaa borrelioosin tutkimisessä

Borrelioosin diagnosoiminen perustuu kokonaisuuteen borrelioosin puolesta tai sitä vastaan niin, että arvioinnissa otetaan huomioon ihmisen elinympäristö, ulkoilu- ja harrastustottumukset, puutiaisten ja erythema migransin havaitseminen ihossa ennen ihmisen sairastumista, kliininen taudinkuva ja laboratoriolöydökset. Päänsärky on yleisoireista ainoa, jonka vuoksi borreliavasta-aineita voisi olla syytä tutkia. (Hytönen ym. 2015.) Erotusdiagnostiset tutkimukset voivat olla tarpeen, mikäli potilaan oireet ovat pysyviä ja vaikeita. Kvantamistutkimuksista ei ole yleensä hyötyä erotusdiagnostisesti, mutta pään magneettikuvausta voidaan käyttää sulkemaan pois muita sairauksia. Borrelioosin tutkimisessa tulehdusarvon eli C-reaktiivisen proteiinin ja laskon ja veren valkosolut eli lymfosyytit suurenevat harvoin. Näitä rutiinitutkimuksia voidaan kuitenkin käyttää poissulkiessa vakavia bakteri-infektioita. (Hytönen ym. 2015.)

2.6 Borrelioosin hoitaminen nykytiedon valossa

Amoksisilliiniä käytetään bakteerien aiheuttamissa tulehduksissa, joista tavallisimmat sijaitsevat poskionteloissa, nielussa, välikorvassa, keuhkoputkissa ja virtsateissä. Amoksisilliiniä käytetään myös borrelioositartunnan alkuvaiheessa. (Terveyskirjasto 2016.) Borrelioosia hoidetaan tartunnan varhaisvaiheessa 2-3 viikon antibioottikuurilla, useimmiten amoksisilliinilla. Borrelioosin hoidon saamiseksi iholla täytyy kuitenkin olla noin viikossa laajentuva erythema migrans, jonka halkaisija on yli 5 cm. Myöhäisoireiden hoito kuuluu tavallisimmin sairaalan poliklinikalle. (Kanerva 2015; Hannuksela-Svahn 2013; Oksi ym. 2008.) Erään hollantilaisen tutkimuksen mukaan levinnyt myöhäisvaiheen borrelioosi paranee kolmen viikon antibioottikuurilla: 120 potilaan otannasta kolmasosaa hoidettiin tämän hoidon lisäksi kolmen kuukauden ajan antibiooteilla ja toista kolmasosaa yhtä kauan lumehoidolla. Kaikki paranivat yhtä hyvin. (Willberg 2015.)

Erythema migrans voi ilmaantua jo kahdessa päivässä ja ihottuma voi olla jopa 10 cm halkaisijaltaan. Erythema migransin ilmaannuttua hoidoksi tulisi aina aloittaa antibioottikuuri, jotta borrelioosin myöhäisoireilta vältyttäisiin. Borrelioosin hoidossa kulmakivenä on infektion hoito jo ihoborrelioosivaiheessa, jolloin borrelioosin leviämisen ja kroonisten vaurioiden synnyn estäminen on mahdollista. Mikäli potilaalla on borrelioositartunnan varhaisvaiheessa yleisoireita, kuten uupumusta, lihas- ja päänsärkyä sekä kuumetta, voidaan antibioottikuurin pituutta pidentää 3-4 viikkoon. Levinneen borrelioosin hoitoa koskevassa tutkimuksessa sairastuneista parani 90 % kolmen viikon keftriaksonihoidolla ja vuoden seurannassa neuroborrelioosin hoidossa kahden viikon doksisykliinikuurilla on saatu samankaltaisia tuloksia. Suomessa levinneen borrelioosin hoito ei ole vakiintunut käytäntö. (Kanerva 2015.)

Suurin osa borrelioositartunnoista hoidetaan taudin varhaisvaiheessa eli ihoborrelioosivaiheessa (Hytönen ym. 2008). Muualla Euroopassa levinneen vaiheen borrelioosia hoidetaan kahden viikon pituisella doksisykliinikuurilla. Myöhäisen, keskushermosto-oireisen borrelioosin hoidossa suositellaan keftriaksonia suonensisäisesti eli intravenoosisesti. Myöhäisen keskushermosto-oireisen borrelioosin oireita voivat olla myeliitti eli selkäytimen tulehdus, enkefaliitti eli aivotulehdus, vaskuliitti eli verisuonitulehdus. Varhaista neuroborrelioosia, joka ilmenee kasvohermohalvauksena, meningiittinä eli aivokalvontulehduksena tai radikuliittina eli hermojuuritulehduksena, puolestaan hoidetaan usein doksisykliinillä suun kautta eli peroraalisesti (per os). Keftriaksonia voidaan kuitenkin käyttää myös varhaisen neuroborrelioosin hoidossa. (Kanerva 2015.)

Nivelborrelioosin hoidossa käytetään esimerkiksi Yhdysvalloissa neljän viikon pituisia doksisykliini- tai amoksisilliinihoitoa, mikäli tämä hoito ei ole riittävä, voidaan neljän viikon hoito uusia keftriaksonilla tai hoitoa voidaan jatkaa toisella kuukaudella suun kautta otettavalla antibioottikuurilla. Näiden hoitojen jälkeen potilas saa useimmiten apua reumalääkkeestä tai

anti-inflammatorisesta eli tulehdusta vähentävästä lääkkeestä. Mikäli potilaalla on pitkittynyt artriitti eli niveltulehdus, voi synovektomiasta eli nivel- tai jännekalvon poistoleikkauksesta olla enemmän hyötyä kuin antibiooteista. Pitkistä antibioottikuureista ei ole tutkimusten mukaan juuri hyötyä borreliosin hoidossa. (Kanerva 2015.)

TAULUKKO 2.

Borreliosin antibioottihoito.

Aihe	Lääke ja annos	Hoidon kesto	Huomattavaa
ERYTHEMA MIGRANS JA LYMFOSYTOOMA	amoksisilliini 500-1000 mg x 3 500 mg x 4	2(-3) viikkoa	Yli 100 kg painavalle 1000 mg:n annos Raskaana olevalle 4 kertaa päivässä Jos hoito viivästynyt useita viikkoja, 3 viikon hoito
	doksisykliini 100-150 mg x 2	2(-3) viikkoa	Yli 100 kg painavalle 150 mg:n annos Jos hoito viivästynyt useita viikkoja, 3 viikon hoito
	allergisille kefuroksiimiaksetiili 500 mg x 2	2(-3) viikkoa	Jos hoito viivästynyt useita viikkoja, 3 viikon hoito
	atsitromysiini 500mg x1	yhteensä 3-5g	Hoidon epäonnistumisia kuvattu
VARHAINEN LEVIÄMINEN			
Yleisoireet: artralgia, myalgia, päänsärky, lämpöily	doksisykliini 100 mg x 2	4 viikkoa (3-4 viikkoa)	Jos oireet ovat kestäneet pitkään, 4 viikon hoito
Kasvohermon tai muun aivohermon halvaus	doksisykliini 100 mg x 2 tai keftriaksoni 2 g x 1 i.v.	4 viikkoa (3-4 viikkoa) 3 viikkoa (2-3 viikkoa)	
Radikuliitti, meningiitti	keftriaksoni 2g x 1 i.v. tai doksisykliini 100 mg x 2	3 viikkoa 4 viikkoa	
Sydänoireet	kuten yllä		
Silmäoireet	kuten yllä		
MYÖHÄISOIREET			
Enkefaliitti, myeliitti	keftriaksoni 2 g x 1 i.v.	3 viikkoa	
Perifeerinen neuropatia	keftriaksoni 2 g x 1 i.v. doksisykliini 100 mg x 2	3 viikkoa 4 viikkoa	
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	doksisykliini 100 mg x 2 tai amoksisilliini 500-1000 mg x 3 tai keftriaksoni 2 g x 1 i.v.	4 viikkoa 3 viikkoa 3 viikkoa	
Artriitti	kuten ACA		

Kuvio 4: Suomen lääkärilehti. Antibioottihoito borreliosin eri vaiheissa.

2.7 Erilaiset hoitolinjaukset

Mediassa on puhuttu viime aikoina runsaasti kahdesta koulukunnasta borreliosikeskustelujen yhteydessä. Erilaisista hoitolinjoista puhuttaessa voi törmätä käsitteisiin ILADS ja IDSA, joiden on joissain yhteyksissä ajateltu olevan lähestulkoon vastakkaisilla puolilla borreliosin ja sen hoitoihin liittyvissä keskusteluissa. IDSA (Infectious Disease Society of America) on järjestö, joka edustaa lääkäreitä, tutkijoita ja muita terveydenhuollon ammattilaisia, joiden erityisosaamiseen kuuluvat tartuntataudit. IDSA:n tarkoituksena on kehittää yksilöiden, yhteisöjen ja yhteiskunnan terveyttä edistämällä potilasturvaa, koulutusta, tutkimusta, yleistä terveyttä ja ennaltaehkäisyä tarttuvien tautien kohdalta. IDSA:n kiinnostuksen kohteina ovat esimerkiksi HIV, influenssa, C-hepatiitti, antibiooteille resistentit bakteerikannat ja Lymen tauti eli borreliosi. (IDSA 2015). ILADS (The International Lyme and Associated Diseases Society) puolestaan on kansainvälinen, voittoa tavoittelematon borreliosin ja sen liitännäisinfektioihin perehtynyt järjestö. ILADS tukee borreliosin ja sen liitännäisinfektioiden hoidon edistämistä, sekä näille omistautuneita lääkäreitä ja terveydenhuollon ammattilaisia. (ILADS 2015.) Näiden

kahden järjestön välillä on eriäviä mielipiteitä borreliosisin yleisyydestä, hoitokeinoista, antibiootihoidon pituudesta, sekä tutkimusmetodeista. Erityisesti siitä, voiko borreliosia kroonistua ja diagnosoista krooninen borreliosia (engl. chronic Lyme disease) on väitetty.

Borreliosisin oireet voivat pitkittyä ja jopa kroonistua, mikäli borreliosisia ei ole hoidettu oikein tai antibioottiliikitys on puuttunut. Pitkittyneiden oireiden ehkäisyssä tärkeintä on suositusten mukainen antibioottiliikitys ja taudin aikainen diagnosointi. Hankalinta borreliosisin diagnostiikassa ovat oireiden monimuotoisuus ja aktiivisten indikaattoreiden puuttuminen. Useimmiten borreliosia oireilee nivelissä ja hermostossa ja se voi aiheuttaa kudostuhoa, johon ei ole parannuskeinoja. Joskus tulehdus ei parane, vaikka borreliosisia olisikin hoidettu onnistuneella antibioottiliikityksellä, eikä syytä tähän vielä tiedetä tarkkaan. Ylipitkiä ja toistuvia antibioottiliikityksiä tulee välttää. Eräiden tutkijoiden mielestä ei ole olemassa pitkittyneitä muotoja hoidetulle borreliosille, kun toisten tutkijoiden mielestä borreliosisia tulee hoitaa uusilla antibioottiliikityksillä aina kun oireet palaavat tai pitkittyvät. (Nyman & Wahlberg 2009.)

Borreliosisiin liittyvien hoitolinjausten epäselvyyden on ajateltu johtuvan osaksi siitä, että osa tutkijoista käyttää termiä krooninen LB eli krooninen borreliosia, jolla he tarkoittavat infektion jatkumista, kun toiset tutkijat käyttävät samaa termiä borreliosisipotilaille jääneistä oireista, jolloin he käytännössä puhuvat borreliosisin myöhäisoireista (post-Lyme disease). On kiistelty paljon siitä, ovatko borreliosisipotilaiden oireet merkki aktiivisesta infektiosta vai ovatko oireet hoidetun infektion jäännösoireita. Lääkärien on näin ollen hankalaa perustella borreliosisipotilaille, ettei pitkille antibioottiliikityksille ole tarvetta. (Nyman & Wahlberg 2009.) Arviolta noin 10-20 % potilaista, joita on hoidettu 2-4 viikon mittaisilla antibioottiliikityksillä amoksisilliiniä tai doksisykliiniä, kokevat yhä taudin oireita, kuten lihas- ja luustokipua, jatkuvaa väsymystä tai muistin ja keskittymiskyvyn vaikeutta. Oireet voivat vaihdella lievästä vakaviin ja vaikuttavat potilaiden elämänlaatuun. Oireiden jatkuessa kuusi kuukautta tai kauemmin antibioottiliikityksen jälkeen, potilaan ajatellaan kärsivän borreliosisin myöhäisoireista (engl. Post-treatment Lyme disease syndrome, PTLDS). (Meriläinen 2015, 26)

On ajateltu, että borreliosisin myöhäisoreet voisivat johtua siitä, että kehon immuunipuolustus reagoi kuolleisiin borreliabakteereihin tai antibioottiliikityksestä selvinneiden spirokeettojen tai muiden borreliabakteerin muotojen olemassaoloon kudoksissa. On tutkittu, että kuukausien antibioottiliikityksen jälkeen koirien, hiirten, apinoiden ja ihmisten kudoksista on löytynyt yhä borrelian DNA:ta. Tuoreimpien tutkimusten mukaan borreliosisin myöhäisoreet johtuvat itsestään, antibioottiliikityksen kestävien muotojen kyvystä väistää immuunipuolustuksen hyökkäyksiä. On esitetty, että antibioottiliikityksen jälkeen pieni määrä borreliabakteereita selviää ja kehittävät antibioottiliikityksen resistenssin. Jaksottaisen antibioottiliikityksen tehokkuudesta on ollut ristiriitaisia tuloksia, mutta on esitetty että neljä keftriaksoni-antibioottiliikitystä tappaisi kaikki borreliabakteerimuodot. Vastaväitteenä tälle on esitetty, ettei doksisykliinillä hoidettu

jaksottainen antibioottihoito tappanut kaikkia bakteereja. On kuitenkin huomioitava eri antibioottien mahdollinen vaikutus eriäviin tuloksiin. The International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) on esittänyt pidempää antibioottihoitoa erityisesti borreliosisin myöhäisoreisessa taudinkuvassa ja levinneessä borreliosisissa. Infectious Disease Society of America (IDSA) ei ole kuitenkaan hyväksynyt pidempiä antibioottikuureja, koska tieteellinen näyttö niiden hyödyllisyydestä puuttuu. (Meriläinen 2015, 19.)

2.8 Hoitajan rooli borreliosisipotilaan tunnistamisessa ja hoidossa

Borreliosisin ilmaantuvuuden vain lisääntyessä (Hytönen ym. 2008) on ensiarvoisen tärkeää, että hoitaja osaa tunnistaa borreliosisin ja epäillä sen mahdollisuutta jo taudin varhaisessa vaiheessa, potilaan hakeutuessa hoitoon ensimmäistä kertaa mahdollisen puutiaisen pureman, epämääräisten oireiden tai erythema migransin vuoksi. Asianmukaisen hoidon aloittaminen varhain vähentää borreliosisin leviämisen todennäköisyyttä (Kanerva 2015). Borreliosisin ennaltaehkäisy keinoja ovat vaatetuksella suojautuminen sekä heinikoiden ja muiden puutiaisille sopivien elinalueiden välttäminen (Hannuksela-Svahn 2013). Tärkeä asia hoitajan roolissa borreliosisin saralla onkin tiedon lisääminen ja ohjaus; etenkin keväisin ja kesäisin sairaanhoitajan on hyvä antaa potilaille tietoa yleisesti borreliosisista sekä keinoista joilla pyrkii välttämään taudin saaminen, jotta ihmisillä on tarpeeksi tietoa taudista ja sen ennaltaehkäisystä.

Hoitaja toimii potilaan äänenä, mikä korostuu erityisesti tilanteissa, joissa potilas ei kykene itse ilmaisemaan tarpeitaan ja kertomaan riittävän tarkasti oireistaan. Sairaanhoitajien eettisissä ohjeissa todetaan sairaanhoitajan osallistuvan ihmisen terveyttä, elämänlaatua ja hyvinvointia koskevaan päätöksentekoon (Sairaanhoitajat.fi). Sairaanhoitajan työ on hyvin vastuullista, sillä sairaanhoitaja päättää useista hoitoon liittyvistä asioista itsenäisesti: tästä syystä hoitajalta vaaditaan laajaa teoreettista tietopohjaa ja kykyä soveltaa tietoa sekä käytännön osaamista (Ammattinetti). Etenkin avoterveydenhuollon puolella itsenäisessä vastaanotto työssä edellä mainitut asiat korostuvat. Kun potilas on kontaktissa ainoastaan vastaanottavaan hoitajaan, vastuu sairauksien tunnistamisesta ja hoidon tarpeen arvioinnista jää hoitajalle. Hoitajan on osattava ottaa huomioon borreliosisin mahdollisuus ja kyettävä tunnistamaan siihen viittaavat oireet, jotta potilas saa tarvitsemansa hoidon viiveettä. Mikäli hoitaja ei osaa tunnistaa borreliosisia ja sen mahdollisuutta, saattaa potilas jäädä kokonaan hoidotta tai saada vääränlaista hoitoa oireisiinsa.

Hoitajan rooli borreliosisin hoidossa avoterveydenhuollossa on itsenäisestä työnkuvasta huolimatta hyvin rajattu, sillä varsinainen diagnosointi tutkimusten avulla ja hoidosta päättäminen ovat lääkärin vastuulla (Ammattinetti). Ammattitaitoinen hoitaja voi kuitenkin lääkäriä konsultoidessaan tuoda esiin borreliosisiepäilynsä. Täten hoitajan rooli borreliosisin diagnosoinnissa painottuu taudin tunnistamiseen ja potilaan ohjaamiseen lääkärin arvioitavaksi ja jatkohoidon pariin.

Kivunhoito on yksi sairaanhoitajan osaamisalueista (Erikson, Korhonen, Merasto & Moisio 2015). Levinneessä eli disseminoituneessa borreliosisissa voi esiintyä päänsärkyä, repiviä ja polttavia kipuja raajoissa ja vartalolla, lisääntynyttä tuntoherkkyyttä sekä nivel- ja lihassärkyjä. Öisin kivut saattavat olla erityisen voimakkaita. (Kanerva 2015.) Borreliosisipotilaan hoidossa sairaanhoitajan rooliin kuuluu kivunlievitys. Avoterveydenhuollon puolella korostuu kivunhoidon ja kipulääkityksen ohjaus potilaan itsehoitoa varten, kun taas osastolla hoitaja toteuttaa kivunhoitoa enemmän yhteistyössä potilaan, lääkärin ja muiden hoitajien kanssa. Osastotyössä kivunhoidon tehokkuutta pystytään arvioida tiiviimmin ja muutoksia esimerkiksi lääkehoitoon voidaan tehdä nopeammin, kuin mitä avoterveydenhuollossa on mahdollista.

Neuvolassa työskentelevän terveydenhoitajan tulisi ottaa huomioon borreliosisin mahdollisuus vastaanotolla käyvillä lapsilla, erityisesti vanhempien raportoidessa oudoista oireista tai ihomuutoksista. Myös borreliosisin huomioiminen odottavilla äideillä on tärkeää, koska voi olla että borreliabakteeri pääsee istukan läpi vauvaan. Hytönen ym. (2015) esittävät, että raskaana olevat potilaat ovat erityisryhmä ennaltaehkäisevästi annettavaan antibioottikuuriin liittyen, koska on mahdollista, että borreliabakteerit pääsevät istukan läpi sikiöön. Ennaltaehkäisevän hoidon sopiva pituus on 3-5 vuorokautta, mutta kaikki eivät tätäkään kannata. (Hytönen ym. 2015.)

Sairanhoitajan työssä korostuu vuorovaikutus, joka koostuu luottamuksesta, avoimuudesta, huolenpidosta, aidosta kiinnostuksesta, empatiasta ja kunnioituksesta. Puheeksi ottaminen on tärkeää, jotta voidaan yhdessä potilaan kanssa etsiä sopivia selviytymiskeinoja. (Karjalainen 2013, 7.) Sairastuminen on aina raskasta asianomaiselle ja erityisesti pitkäaikaissairauksia sairastavat ovat riskiryhmää mielenterveysongelmille ja sosiaalisen elämän kaventumiselle. Sairanhoitaja voi olla ainoa ihminen, joka näkee sairastuneen voinnissa poikkeavuutta ja kykenee ottamaan asian puheeksi. Ihmisen ollessa psyykkis-fyysis-sosiaalinen kokonaisuus, on ilmi selvää, että jokainen osa-alue vaikuttaa muihin osa-alueisiin. Sairanhoitajalla on vastuun lisäksi mahdollisuus ottaa häntä askarruttavat asiat puheeksi potilastyössä, koska hän tekee työtään ihmisen henkilökohtaisella alueella. Borreliosisopotilaiden hoidossa luottamus ja henkinen tuki korostuu ennestään sairauden ollessa kiistelty ja tällä hetkellä mediahuomion alla.

3 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset

Tavoitteena on tuoda lisätietoa borreliosisin diagnosoinnista ja hoidosta Suomessa potilaille, hoitohenkilökunnalle ja aiheesta kiinnostuneille. Opinnäytetyön tarkoituksena on selventää borreliosisin oireistoa ja kartoittaa borreliosisin hoitomenetelmiä ja hoitoon vaikuttavia asioita.

Tutkimuskysymyksinä olivat

1. Mitkä ovat borreliosin oireet?
2. Miten borreliosia diagnosoidaan ja hoidetaan nykypäivänä?

Opinnäytetyön yhteistyökumppani on Suomen Lyme Borreliosiyhdistys, joka on valtakunnallinen borreliosin ja lisäinfektioihin erikoistunut, voittoa tavoittelematon potilasjärjestö. Järjestö on perustettu 31.8.1998 (Ortju 2016. Suomen Lyme Borreliosio ry. Henkilökohtainen tiedonanto). Borreliosiyhdistyksen tarkoituksena on lisätä kansalaisten tietoisuutta Borrelia-bakteerista, sekä siihen liittyvistä lisäinfektioista ja borreliosista tautina. Yhdistyksen vaikutuskanavana ovat yhdistyksen keskustelufoorumit, kotisivut, koulutustilaisuudet sekä muu media. Suomen Lyme Borreliosio ry:n jäsenet koostuvat borreliosista kiinnostuneista, borreliosia tai lisäinfektioita sairastavista tai sairastaneista ihmisistä, sekä terveydenhuollon sekä muiden tieteenalojen ammattilaisista. (Suomen Lyme Borreliosiyhdistys).

Suomen Lyme Borreliosio ry:llä ei ole palkattuja työntekijöitä, vaan toiminta perustuu vapaaehtoisiin toimijoihin. Lyme Borreliosiyhdistyksen toimintamuotoja ovat tietofoorumin ja kotisivujen ylläpito, joihin on koottu uusimpia tieteellisiä tutkimuksia ja artikkeleita. Tietofoorumilta voi myös saada vertaistukea muilta foorumeilta käyttäviltä. Suomen Lyme Borreliosio ry järjestää lisäksi vuosittain koulutustilaisuuksia ja jäsentapaamisia sekä julkaisee jäsenlehteä. Suomen Lyme Borreliosio ry ylläpitää myös infopuhelinpalvelua kaksi kertaa viikossa. Infopuhelimeen saa soittaa tukea tai neuvoja tarvittaessa jäsenyydestä riippumatta. (Suomen Lyme Borreliosio ry. Facebook.) Opinnäytetyön yhteistyötahon Suomen Lyme Borreliosio ry:n yhteyshenkilöinä ovat olleet yhdistyksen jäsen Laura Ortju ja puheenjohtaja Tiina Huttunen. Yhteydenpito on tapahtunut pääosin sähköpostitse.

4 Opinnäytetyön toteutus

Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Opinnäytetyön suunnitelmavaiheen seminaari oli 19. syyskuuta 2015. Kolme opponenttia oli mukana suunnitelmaseminaarissa, joka pidettiin Helsingissä. Aineistonkeruumenetelmänä oli kirjallisuuskatsaus. Teoreettinen viitekehys on tärkeä osa opinnäytetyötä; se on rakennettu avaamaan borreliosia käsitteenä yksityiskohtaisista tiedoista lähtien kohti suurempaa kokonaisuutta. Teoreettisen viitekehysten avulla lukija ymmärtää aihealueen, jota kirjallisuuskatsauksessa käsitellään - sekä samalla sen monimutkaisuuden. Keskeisinä teoreettisina käsitteinä opinnäytetyössä ovat borreliosio eli Lymen tauti, oireet, erythema migrans (EM), hoito ja diagnosointi.

Opinnäytetyöhön mukaan otettavien tutkimusten ja kirjallisuuden valitsemisessa käytettiin tarkkoja sisäänotto- ja poissulkukriteerejä. Sisäänottokriteereinä toimivat suomen- ja englanninkieliset, alle 10 vuotta vanhat alkuperäistutkimukset, väitöskirjat, tieteelliset artikkelit, gradut ja hoitosuosituksukset, joiden löytämiseksi on käytetty hakusanoja, jotka tulevat esille

tiivistemässä. Lisäksi tutkimuksen sisällön tuli vastata tutkimuskysymyksiin ollakseen hyödyllinen kirjallisuuskatsauksen kannalta.

Poissulkukriteereitä olivat muun kuin englannin tai suomenkieliset tutkimukset ja lehtiartikkelit, mielipidekirjoitukset, pääkirjoitukset, haastattelut, biografiat, kirjeet ja tapausselostukset. Poissulkukriteereinä ovat ennen vuotta 2006 julkaistut aineistot, joiden tiivistelmistä tai otsikoista ei löydy käytettyjä hakusanoja. Opinnäytetyön ulkopuolelle jäivät myös puutaisaivokuumetta käsittelevät aineistot sekä ne tutkimukset, joiden sisältö ei vastannut tutkimuskysymyksiin.

4.1 Kirjallisuuskatsaus menetelmänä

Kirjallisuuskatsauksella on kunnianhimoinen tavoite: sillä halutaan kehittää olemassa olevaa teoriaa sekä rakentaa myös uutta. Sen avulla voidaan arvioida teoriaa. Kirjallisuuskatsaus myös rakentaa kokonaiskuvaa tietystä asiakokonaisuudesta, ja lisäksi katsauksella pyritään tunnistamaan ongelmia. (Salminen 2011.) Jokaisen tutkimuksen perustaksi tehdään kirjallisuushaku ja -katsaus liittyen tutkimusaiheeseen kohdistuneisiin aiempiin tutkimuksiin (Axelin, Stolt & Suhonen 2015, 7). Kirjallisuuskatsaus on siis tutkimustekniikka ja metodi, jolla tutkitaan jo olemassa olevia tutkimuksia. Toisin sanoen tutkitaan tutkimuksia, kooten tutkimustuloksia, jotka taas ovat perustana uusille tutkimustuloksille. Kirjallisuuskatsaus usein ymmärtää suhteellisen kapeasti, vaikka todellisuudessa se sisältää useita eri tyyppisiä. (Salminen 2011.) Tutkimuksen ja tieteellisten menetelmien näkökulmasta on tärkeää tunnistaa erityyppiset katsaukset ja valita tarkoitukseen sopiva menetelmä (Axelin ym. 2015, 18).

4.2 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yleisimmin käytettyjä metodeja kirjallisuuskatsauksien maailmassa. Tätä menetelmää voisi luonnehtia yleiskatsaukseksi ilman tiukkoja ja tarkkoja sääntöjä, sillä käytetyt aineistot ovat laaja-alaisia eivätkä niiden valintaa rajaa metodiset sääntöt. Tutkimuskysymykset ovat myös väljempää kuin systemaattisessa katsauksessa tai meta-analyysissä. (Salminen 2011.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus sisältää kaksi toisistaan eroavaa tapaa, jotka ovat narratiivinen ja integroiva katsaus. Narratiivinen eli kuvaileva menetelmä koostaa epäyhtenäistä tietoa jatkuvaksi tapahtumaksi luoden helppolukuisen lopputuloksen, kun taas integroiva eli kokoava menetelmä sisältää myös kriittistä tarkastelua muistuttaen hieman enemmän systemaattista kirjallisuuskatsausta. (Salminen 2011.) Tässä opinnäytetyössä on piirteitä molemmista kirjallisuuskatsauksen menetelmistä; paikoitellen hajanaista tietoa koottiin yhteen erillisistä lähteistä ja ne muotoiltiin mahdollisimman loogiseksi lukijalle ymmärtää. Opinnäytetyön lopussa

aihealueesta nousseita ajatuksia tuotiin esille avoimesti, pohtien käytännön esimerkkien kautta borrelioosin vaikutuksia kansanterveyteen.

4.3 Tiedonhaku

Tutkimusartikkeleita haettiin useasta eri tietokannasta: Medicistä, Melindasta, EBSCO Cinahlista, Scholar Googlasta ja ProQuestista. Myös tietokantojen hakukoneiden ulkopuolelta etsittiin tutkimuksia. Taulukossa 1 on esitelty sisäänotto- ja poissulkukriteerit opinnäytetyöhön mukaan otettavista tutkimuksista.

Sisäänottokriteereiksi valittiin viisi eri kriteeriä, jotka nähtiin hyödyllisinä kirjallisuuskatsauksen laadulle ja luotettavuudelle. Ensimmäiseksi kriteeriksi valikoituivat alle 10 vuotta vanhat tutkimukset, jotta kirjallisuuskatsauksessa käytettävä tutkimustieto ei olisi vanhentunutta. Tutkimuksen luotettavuus lisääntyy mitä uudempi se on, täten yli 10 vuotta vanhat tutkimukset poissuljettiin tämän kirjallisuuskatsauksen piiristä. Toisena kriteerinä oli, että tutkimusten tulee olla joko englannin tai suomen kielellä, jotta teksti ymmärretään varmasti oikein riittävän kielitaidon avulla. Kirjallisuuskatsauksesta poissuljettiin muulla kielellä olevat tutkimukset riittämättömän kielitaidon vuoksi. Englanninkieliset tutkimukset haluttiin mukaan, jotta näkökulmaa saataisiin myös kansainvälisistä tutkimuksista.

Media-artikkelit, mielipidekirjoitukset, pääkirjoitukset, haastattelut, biografiat, kirjeet sekä tapauselostukset poissuljettiin niiden subjektiivisen näkökulman vuoksi. Väitöskirjat, gradut, hoitosuosituksen, tutkimusartikkelit sekä alkuperäistutkimukset puolestaan otettiin tutkimushaun piiriin, sillä niiden tuomaa tietoa voidaan pitää luotettavana. Lisäksi sisäänottokriteeriksi valittiin myös tarkasti borrelioosia ja puutiaisia koskevat tutkimukset. Puutiaisaivokuumeita ja muita infektioita koskevat aineistot jätettiin haun ulkopuolelle, sillä ne eivät olleet kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymysten kannalta millään tavalla oleellisia. Tarkasteltavaksi valikoitui neljä tutkimusta.

Aineistoa käytiin läpi pitäen silmällä tutkimusten vastaavuutta tutkimuskysymyksiin 1. Mitkä ovat borrelioosin oireet? ja 2. Miten borrelioosi diagnosoidaan ja hoidetaan nykypäivänä? Aineistoon tutustuttiin niin, että voitiin olla varmoja aineistosta saatavan materiaalin soveltamisesta opinnäytetyön tarkoitukseen avata borrelioosia yleisellä tasolla ja selventää borrelioosin oirekuva. Valitun aineiston tuli myös vastata tavoitteeseen borrelioosin tutkimus- ja hoitomenetelmien kartoittamisesta ja ajankohtaisen tiedon kokoamisesta yhteen kohderyhmänä potilaat, hoitohenkilökunta ja muut aiheesta kiinnostuneet.

Hakusanat ohjasivat tutkimusten hakua (taulukko 2). Mikäli hakusana löytyi muualta tekstistä, jätettiin kyseinen tutkimus pois aineiston suuren määrän vuoksi. Tutkimuksia käydessä läpi

päädyttiin keskittymään niihin aineistoihin, joissa hakusanat ovat pääosassa. Käytetyt hakusanat olivat: borrelia burgdorferi infections, borreliosis, borreliosis Finland, Lyme disease, Lyme disease symptoms, borreliosis symptoms, treatment of lyme disease, borrel* antibi* borreliosis*, borre* sympt*, Lyme disease symptom*, borrelia Finland*. Mukaan on otettu aineistoja, jotka käsittelevät puutiaisia ja borreliosisia.

Taulukko 1: Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Alle 10 vuotta vanhat tutkimukset (vuodet 2006-2016)	Yli 10 vuotta vanhat tutkimukset (ennen 2006 vuotta tehdyt)
Suomen- ja englanninkieliset tutkimukset	Muun kieliset tutkimukset
Väitöskirjat, gradut, hoitosuositukset, alkuperäistutkimukset, tutkimusartikkelit	Media-artikkelit, mielipidekirjoitukset, pääkirjoitukset, haastattelut, biografiat, kirjeet, tapausselostukset
Hakusanat tiivistelmästä tai otsikosta	Muualta tekstistä löytyvät hakusanat
Borreliosisia ja puutiaisia koskevat aineistot	Puutiaisaivokuumetta (TBE) ja muita infektiota koskevat aineistot

Taulukossa 2 on tietokantojen hakutulokset.

Tietoa ja tutkimuksia etsittiin useista eri tietokannoista. Hakusanoina käytettiin hyvin spesifisiä, niin katkaistuja kuin myös kokonaisia sanoja, sillä tavoitteena oli löytää tarkasti tutkimuskysymyksiin vastaavia tutkimuksia. Laajemmilla hakusanoilla löytyi valtavasti epäolennaista ja tähän työhön sopimatonta tietoa, joten niiden käyttäminen koettiin turhaksi. Tiedonhakuun saatiin ohjausta tiedonhaun opettaja Monika Cseh:ltä. Tiedonhakutaulukosta ilmenee käytetyt tietokannat, hakusanat, rajaukset, hakutulosten määrä sekä hyväksytyjen tutkimusten lukumäärä.

Taulukko 2: Tiedonhakutaulukko

Tietokanta	Hakusanat	Rajaukset		Otsikon		Hyväksytyt
------------	-----------	-----------	--	---------	--	------------

			Hakutu- los	tasolla hyväksy- tyt	Tiivistel- män perusteella valitut	
MEDIC	1. Borre* sympt*	2006-2016, englanti suomi tiivistelmä	133	0	0	0
	2. Lyme dis- ease* symptom*	2006-2016, englanti suomi tiivis- telmä	386	0	0	0
	3. Borrelia* fin- land*	2006-2016, englanti suomi tiivis- telmä	207	1	0	0
	4. Borrelia* fin- land*	2006-2016 englanti suomi otsikko	161	2	1	1
MELINDA	1. Borrel* an- tibi*	2006-2016 suomi	2	0	0	0
	2. Borrel* an- tibi*	2006-2016 englanti	5	0	0	0
	3. Borreliosis*	2006-2016 englanti	0	0	0	0
	4. Borreliosis*	2006-2016 suomi	0	0	0	0
EBSCO CINAHL	1. Borrelia burgdorferi in- fections	2006-2016 englanti	13	4	0	0

	2. Borreliosis	2006-2016 englanti	485	0	0	0
SCHOLAR GOOGLE	1. Borreliosis	2006-2016 englanti	25 200	0	0	0
	2. Borreliosis Finland		4710		0	0
ProQuest	1. Borreliosis, lyme disease	2006-2016 englanti	4850	0	1	1
	2. (lyme disease symptoms) OR (borreliosis symptoms OR treatment of lyme disease)		3582	1	0	1
HAKUKONEIDEN ULKOPUO- LELTA	1. Suomen Lyme Borrelioosi ry:n jäsenlehti 1/2015	täsmähaku ni- men ja vuosi- luvun perus- teella	-	1	1	1
	-> Google: "Me- riläinen 2015 characteriza- tion"					
	2. Suomen Lyme Borrelioosi ry- internetisivut		-	1	0	0

4.4 Tutkimusartikkelien käsittely ja tutkimusten luonne

Kirjallisuuskatsauksen olennainen asia on aineistojen valinta, joissa tutkijat valitsevat itsenäisesti käytettävät aineistot. Tämän jälkeen tutkijat vertailevat valitsemiaan tutkimuksia ja sopivat yhdessä kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat aineistot. (Axelin, Stolt & Suhonen 2016, 35.) Tutkimusartikkeleita arvioitaessa on olennaista keskittyä pätevyyden, kliinisen merkittävyyden ja yleistettävyyden arviointiin. Kirjallisuuskatsauksissa voidaan käyttää hyvinkin eri tyyppisin menetelmin toteutettuja tutkimusartikkeleita, josta johtuen myös katsauksia on useaa eri tyyppiä. Kirjallisuuskatsauksissa kootaan ja yhdistetään erilaisilla tutkimusmetodeilla saatuja tuloksia samasta aihealueesta, pyrkimyksenä luoda kokonaiskuva. (Axelin ym. 2016, 68-69.)

Kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimusartikkelit luettiin tarkasti läpi ja huomio kiinnitettiin erityisesti tutkimuskysymyksiin vastaaviin sisältöihin ja tuloksiin. Lopuksi valitut tutkimusartikkelit avattiin tutkijantaulukkoon, johon koottiin tämän kirjallisuuskatsauksen kannalta oleelliset tulokset sekä tutkimusten tiedot. Tutkimusten menetelmiä olivat tieteellinen katsaus, satunnaistettu ja plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus monikeskustutkimuksessa, lääketieteellinen tutkimus laboratorio-oloissa in vitro ja toinen laboratorio-oloissa hiirillä toteutettu eläinkoe.

Tieteellisessä katsauksessa (taulukko 3) etsittiin mukaan kliinisiä tutkimuksia ja satunnaistettuja kontrolloituja kokeita hakusanoilla "lyme", "borreliosis", "borrelia", "erythema migrans", "borrelia lymphocytoma", "neuroborreliosis", "Lyme carditis", "acrodermatitis atrophicans", "Lyme arthritis" ja "Lyme encephalopathy". Hakujen painopisteenä oli satunnaistetut kontrolloidut kokeet.

Satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (taulukko 4) 152 borreliosipotilasta jaettiin kahteen ryhmään, joista toiset saivat 100 päivän ajan amoksisilliiniä 1g kahdesti päivässä ja toiset vastaavalla annostuksella plaseboa. Molemmat ryhmät saivat myös edeltävästi kolmen viikon keftriaksonikuurin intravenoosisesti. Hoidon lopputulosta arvioitiin VAS-asteikon avulla seurantakäynneillä. Loppuanalyysi sisälsi 145 potilasta, joista 73 sai amoksisilliiniä ja 72 plaseboa. Lisäksi borreliosidiagnoosit jaoteltiin varmoihin ja mahdollisiin riippuen laboratoriotuloksista, oireista ja muista merkeistä. Varma diagnoosi oli 52:lla amoksisilliiniä saaneiden ryhmässä ja 54:llä plaseboa saaneiden. Varman diagnoosin potilaista 62:lla oli neuroborrelioosi, 45:llä nivelborrelioosi tai muita tuki- ja liikuntaelinoireita ja neljällä muita borreliosin oireita.

Lääketieteellinen tutkimus (Meriläinen 2015) löydettiin Suomen Lyme Borrelioosi yhdistyksen jäsenlehestä 1/2015 sivulta 8. Väitöskirjan äärelle löydettiin Google hakukoneen kautta hakusanoilla "Meriläinen 2015 characterization". Kolmas käsitelty tutkimus oli Jyväskylän yliopiston projektitutkija Leena Meriläisen lääketieteellinen tutkimus (taulukko 5), josta hän teki väitöskirjan vuonna 2015 Borrelia bakteerin käyttäytymisestä. Tutkimus borreliabakteeria eri olosuhteissa toteutettiin laboratorio-olosuhteissa in vitro eli mukana tutkimuksessa oli borreliabakteerin lisäksi ihmisen seerumia eri kasvuolosuhteissa. (Meriläinen 2015). Tutkimuksessa arvioitiin borreliabakteerin pyöreiden muotojen biokemiallisten ominaisuuksia, soluseinän rakennetta, immuunipuolustuksen reagoitua näihin bakteerimuotoihin ja borreliabakteerin pyöreiden muotojen huomiointia borreliosin diagnosointia ajatellen. (Meriläinen 2015; Jyväskylän yliopisto 2015.)

Tutkimuksessa borreliabakteerin eri muodot oli saatu aikaan erilaisilla kasvuolosuhteilla, joissa osassa käytettiin ihmisen seerumia eri verran ja yhdessä neljästä ei lainkaan.

Tutkimuksessa luotiin näin neljä eri kasvuolosuhdetta borreliabakteerille. Mikroskooppisten tarkastelujen tuloksena eri muodoissa olevia borreliabakteereita luokiteltiin spirokeetoiksi, pyöreänmuotoiset päät omaaviksi spirokeetoiksi, spirokeettojen kasaumiksi (BFL) ja pyöreiksi muodoiksi. (Meriläinen 2015, 31.) Spirokeetta on korkkiruuvimuotoinen bakteeri, joka kuuluu spirokeettojen sukuun (Meriläinen 2015, 11).

Neljäntenä kirjallisuuskatsaukseen mukana otettuna tutkimuksena (taulukko 6) oli hiirimalli (Yrjänäinen 2009), joka on Turun yliopistossa tehty väitöskirja. Tutkimus löydettiin Medic-tietokannasta hakusanoilla borrelia* finland*. Kolmesta neljään viikon ikäiset naarashiiret infektoitiin borreliaspirokeetoilla *Borrelia garinii* alaselän intrakutaanisen eli ihonsisäisen injektioavulla. Kefalosporiinien ryhmään kuuluva keftriaksoni injektioitiin intraperitoneaalisesti eli vatsakalvonsisäisesti 50mg/kg annoksena kerran päivässä viiden tai 18 päivän ajan. Lisäksi anti-TNF-alfa eli immuunipuolustusta tukevaa vasta-ainetta annettiin vatsaontelonsisäisesti kohti yhtä hiirtä annoksella 10mg/kg kerran viikossa, kuukauden ajan. Samana päivänä antibiootin kanssa annettuna, antibiootin jälkeen oli 4-6 tunnin väli ennen vasta-aineen antoa. 25 hiirtä infektoitua hiirtä oli toisessa ryhmässä ja toisessa saman verran ei-infektoitua hiiriä.

Joka viikko tai joka toinen viikko hiirten niveliä mitattiin ja mittausten yhteydessä hiiret myös punnittiin. Mittaajan tekijältä salattiin kumpaan ryhmään hiiret kuuluivat. Viikoilla 2, 4, 8, 16 ja 39 viisi hiirtä kummastakin ryhmästä tapettiin infektiostatuksen tutkimiseksi. Leikatut kudokset nivelestä, virtsarakosta ja korvalehdestä asetettiin viljelyputkiloon, hiirten veri kerättiin borreliabakteerin IgG vasta-aineen mittausta varten ja hiirten toinen vastaava nivel valmistettiin tarkempaa tutkimusta varten. Seuraavaksi 20 hiirtä infektoitiin myös *B.gariniilla* ja viisi hiirtä käytettiin kontrolleihin. Viiden viikon kuluttua infektiosta korvalehden koepalanäytteet viljeltiin. 4,5 kuukauden kuluttua infektiosta kymmenen infektoitua hiirtä hoidettiin keftriaksonilla ja loput kymmenen hiirtä valesoidettiin suolaliuoksella ja hiirten niveliä seurattiin vielä 19 viikkoa. Lopulta hiiret tapettiin ja kerättiin kudokset kuten edellisiltä hiiriltä. Toisessa ryhmässä hiirille annettiin vasta-ainetta yhtä aikaa keftriaksonin kanssa ja toisen ryhmän hiirille kuusi viikkoa infektiosta, neljä viikkoa keftriaksonin jälkeen. Molemmista tutkimuksista viisi infektoitua hiirtä hoidettiin suolavedellä ja viisi ei infektoitua hiirtä käytettiin kontrolleihin. 3,5 kuukautta infektion jälkeen tapetut hiiret tutkittiin kuten edellä. Virtsarakonäytteet tutkittiin PCR monistusmenetelmällä etsien borreliosisbakteerin DNA:ta. Lopuksi hiirten veri kerättiin vasta-ainemittauksia varten. (Yrjänäinen 2009, 28-29) Yhteensä 65 infektoitua hiirtä tutkittiin. (Yrjänäinen 2009, 34.)

5 Tulokset

Tieteellisessä katsauksessa (taulukko 3) tuli ilmi, että erythema migrans on borreliosin oireista yleisin ja selkein. Vaikka erythema migrans häviäisi iholta itsekseen ilman

antibioottihoitoa, voi infektoiva taudinaiheuttaja levitä muualle kudoksiin ja elimiin aiheuttaen entistä vaikeampia oireita potilaan ihossa, hermostossa, nivelissä tai sydämessä. Leviäminen voidaan estää heti erythema migrans -vaiheessa otettavalla antibioottikuurilla. Infektion laajuuden voi päätellä erythema migrans -leesioista: yksittäinen leesio viittaa paikalliseen infektiin, kun taas kaksi tai useampi leesio korreloi disseminoitumiseen eli laajalle leviämiseen. Diagnosoinnissa etenkin serologiset laboratoriotestit ovat avainasemassa, ellei selkeää erythema migransia ole havaittavissa. Antibioottihoiton suositellaan kestävän 2-4 viikkoa, eikä näyttöä pidemmän kuurin hyödyllisyydestä ole. Suurin osa potilaista hyötyy antibioottihoidosta, mutta joissakin yksittäisissä tapauksissa oireet ovat pidentyneet ja pahimmillaan aiheuttaneet jopa invalidisoitumista. Vaikka borreliosisin ilmenemismuodot saattavat hävitä itseksensä ajan kanssa, näyttäisi antibioottihoito nopeuttavan tätä ja estävän myöhempien komplikaatioiden syntyä. Borreliosisin esiintyvyyttä lisääntyy jatkuvasti monissa maissa, ja se on kansanterveydellisesti merkittävä tauti sekä Pohjois-Amerikassa että Euroasiassa. Euroopassa borreliosisia aiheuttaa useampi eri borreliabakteerin muoto, josta johtuen oireet voivat olla hyvinkin vaihtelevia ja monipuolisia. Tässä opinnäytetyössä tarkasteltu *Borrelia burgdorferi* näyttäisi kaikista borrelian alalajeista aiheuttavan eniten nimenomaan nivelborreliosisia. (Gray, Stanek, Strle, & Wormser 2012.)

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (taulukko 4) todettiin, ettei intravenoosisen antibioottikuurin jälkeisestä suun kautta niin sanotusti lisänä otettavasta antibioottikuurista ole hyötyä borreliosisin hoidossa; tutkittaessa borreliosisipotilaiden vasta-ainepitoisuuksia ei plasebolääkettä saaneilla ollut merkittävää eroa vasta-ainetasoissa verrattaessa antibioottia saaneihin. Tämän perusteella voidaan olettaa, ettei pitkään kestävästä antibioottikuureista ole hyötyä taudin hoidossa. Vasta-ainetasoilla ei myöskään ollut suoraa yhteyttä oireiden voimakkuuteen: oireiden voimakkuus oli yksilöllistä, eikä siihen vaikuttanut vasta-aineiden määrä kehossa. Huomioitavana seikkana kuitenkin ilmeni, että varman borreliosisidiagnoosin potilailla hoidon lopputulos oli huomattavasti parempi kuin niillä, joilla diagnoosia pidettiin mahdollisena mutta ei varmana. Koholla olevat vasta-ainetasot ja hoidon huono lopputulos eivät tutkimuksen mukaan korreloineet krooniseen borreliosisiin, sillä valtaosalla niistä joilla vasta-aineet olivat vielä koholla, oli hoidon lopputulos arvioitu erinomaiseksi tai hyväksi. Borreliosisin hoidon kliinistä lopputulosta ei tule arvioida liian nopeasti hoidon päättymisen jälkeen, vaan vasta 6-12 kuukauden kuluttua antibioottikuurin loppumisesta, sillä vasta-ainetasot ovat yleensä vielä samalla tasolla kolme kuukautta hoidon päättymisestä. Suurimmalla osalla potilaista vasta-ainetasot laskivat vuoden sisällä, huolimatta siitä olivatko he saaneet plaseboa vai antibioottia. Valtaosalla potilaista intravenoosinen keftriaksonikuuri auttoi hyvin tai erinomaisesti, ja tutkimus tukee sen käyttöä disseminoituneen borreliosisin hoidossa myös jatkossa. (Hiekkänen, Lauhio, Nikoskelainen, Oksi & Peltomaa 2007.)

Borreliabakteerin pyöreiden muotojen (round bodies, Rb) tutkimuksessa (taulukko 5) kävi ilmi, että borreliabakteeri muuttaa muotoaan spirokeetasta pyöreäksi muodoksi altistuessaan ihmisen verelle. Borreliabakteeri muuttaa muotoaan pyöreään muotoon suojautuessaan ihmisen puolustusjärjestelmän hyökkäyksiltä. Huolimatta siitä, että borreliabakteeri on uinuvassa tilassa muuntuessaan pyöreäksi muodoksi, kykenee se muuntautumaan takaisin spirokeetaksi. Joissain tapauksissa borreliosisipotilaiden immuunipuolustus kehittää vasta-aineita herkemmin pyöreille muodoille, kuin spirokeetoille. Lisäksi pyöreiden muotojen biokemialliset ominaisuudet ovat erilaisia kuin spirokeetoilla. (Meriläinen 2015, 10.)

Tutkimuksessa huomattiin myös, että makrofagit eli syöjäsolut, jotka ovat mukana varhaisessa immuunipuolustuksessa, reagoivat pyöreisiin muotoihin erilailla verrattuna spirokeettoihin. Vasta-ainetutkimukset (ELISA) osoittivat, että pyöreiden muotojen sisällyttäminen diagnostiikkaan voisi kehittää borreliosisi-diagnoosin herkkyyttä ja spesifisyyttä. Borreliabakteerin pyöreiden muotojen huomiointi borreliosisin diagnosoinnissa voisi nopeuttaa hoitoon pääsyä ja testien luotettavuutta. Tutkimuksessa huomattiin myös, että pyöreillä muodoilla ei ole soluseinämää, jota ei ole aikaisemmissa tutkimuksissa käynyt ilmi. Riittävän tutkimustiedon puuttuessa on hankalaa havainnollistaa, millainen merkitys bakteerin muodonmuutoksella on sen selviytymisen kannalta. On kuitenkin mahdollista, että pyöreä muoto auttaa bakteeria selviytymään immuunipuolustuksen hyökkäyksiltä ja antibiooteilta. (Meriläinen 2015, 14-16.)

Meriläisen tutkimuksessa ei päästy samaan löydökseen, kuin aiemmissa tutkimuksissa pyöreiden muotojen palautumisesta takaisin spirokeetaksi pitkän ajan jälkeen altistuessaan hypotonisille olosuhteille. (Meriläinen 2015, 33.) Eli olosuhteille, joilla on pienempi osmoottinen paine kuin vertailuliuksella, jolloin tämä hypotoninen liuos on pinnaltaan vähemmän jännittynyt. (Terveyskirjasto 2016). Tämän tutkimusten ja edellisten tutkimusten tuloksien myötä näyttää siltä, että borreliabakteeri kestää lyhyen ajan selviytymisen itselleen haastaville olosuhteille. Erilaiset kasvuolosuhteet eri tutkimusten välillä voisivat selittää vastakkaiset havainnot. (Meriläinen 2015, 33.) Pyöreät muodot voivat käynnistää metabolisen eli aineenvaihdunnallisen aktivoitumisen, mikäli olosuhteet sille ovat hyvät - ja palautua takaisin spirokeetoiksi. (Meriläinen 2015, 34) Bakteerien muuttuvien muotojen merkitys borreliosisin ja muiden samankaltaisista bakteereista johtuvien sairauksien synnyssä on kiistelty, mutta siitä huolimatta tutkimukset immuunivasteen merkityksestä muuttuvia muotoja kohtaan puuttuvat. (Meriläinen 2015, 40).

Borreliosisipotilaiden immuunipuolustuksen tutkimuksessa ja tutkimuksessa pyöreiden muotojen diagnosoinnin sopivuudesta, testattiin ELISA- testiä. 54 borreliosisille positiivista ja 15 borreliosisille negatiivista näytettä tutkittiin nykyisellä, käytössä olevalla kaksivaiheisella menetelmällä. Ensin kaikki näytteet tutkittiin ELISA-tutkimuksella (S-Borr-IgM ja S-Borr-IgG), joista positiiviset näytteet varmistettiin immunoblot-menetelmällä (S-Borr-AbJt). Potilaat

jaettiin kolmeen ryhmään oireiden ja testitulosten mukaan: akuutin infektion ryhmään, myöhäisoreiseen hoidonjälkeiseen borreliosiryhmään ja myöhäisoreiseen, hoidonjälkeiseen borreliosiryhmään, joissa olevilla oli lisäinfektioita. 27%:lla borreliosipotilaista oli immuunivaste IgM ja IgG- vasta-aineisiin borreliabakteerin pyöreille muodoille. Potilailla oli igM vasta-aineita pyöreille muodoille useammin kuin spirokeetoille. Kaikki potilaat (100%) akuutin infektion ryhmästä kehittivät vasta-aineita pyöreiden muotojen IgG vasta-aineille. Molempien myöhäisoreisten borreliosiryhmien potilaat kehittivät myös IgG vasta-aineita pyöreille muodoille (44% ja 40%). (Meriläinen 2015, 41-42.)

Akuuttiin ryhmään kuuluneiden tutkimustuloksia verrattaessa myöhäisoreisten ryhmiin erillisellä analyysimenetelmällä lopputuloksena oli, että potilaat saattavat saada valheellisia negatiivisia tuloksia perinteisistä testeistä, vaikka he mahdollisesti reagoivat borreliabakteerin pyöreisiin muotoihin ja voivat olla positiivisia. Jotkut borreliosipotilaat kehittävät vasta-aineita jopa enemmän pyöreiden muotojen antigeeneihin kuin spirokeettoihin. Tämä tutkimus osoittaa, että potilailla on serologinen vaste borreliabakteerin pyöreisiin muotoihin. Borreliabakteerin pyöreät muodot tulisi ottaa mukaan uusiin borreliosin diagnostisiin menetelmiin. (Meriläinen 2015, 41-42.)

Neljännessä tutkimuksessa (taulukko 6) kaikki 65 infektoitua hiirtä valehoidettiin erillisissä tutkimuksissa. Kaikki olivat viljelypositiivisia borreliabakteerille vähintään kahdessa kolmasosassa tutkituista kudokseteistä eri aikoihin kahdesta viikosta viikolle 52 infektion alusta. Kaikki ei-infektoidut hiiret pysyivät viljelynegatiivisina jokaisessa tutkimuksessa. Kahdessa tutkimuksessa tutkittiin tavanomaisten kolmen näytepappaleen lisäksi sydän, imusolmuke, aivot, munuainen, haima, maksa ja silmämuna. Ainoastaan maksa pysyi viljelynegatiivisena kaikissa viidessä testatussa hiiressä. Kaikki ei-infektoidut hiiret olivat viljelynegatiivisia jokaisessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa IgG vasta-aineet tutkittiin monessa kohtaa seurannassa. IgG arvot olivat selvästi koholla jo kahden viikon kuluttua infektiosta ja saavuttivat huippunsa kahden kuukauden kohdalla. Vasta-aineet pysyivät koholla lähes kymmenen kuukauden mittaisen tutkimuksen loppuun saakka. Nivelten turvotus huomattiin kaksi viikkoa infektion jälkeen ja se pysyi samanlaisena tutkimuksen loppuun saakka. Ero nivelturvotuksessa oli tilastollisesti merkittävä kahdesta kolmeen viikon jälkeen infektiosta. Infektoitujen hiirten paino kehittyi samalla tavalla kuin ei-infektoitujen, eikä infektoituilla hiirillä havaittu korkeampaa kuolleisuutta tai neurologisia löydöksiä. Tutkimuksesta saatiin selville, että hiirten niveliin kehittyi krooninen infektio, joka näkyi nivelten turvotuksena ja vasta-aineiden selkeänä kohonaisuutena. (Yrjänäinen 2009, 34-35)

Keftriaksoni-hoidon ajoituksesta riippumatta kaikki hoidetut hiiret erillisissä tutkimuksissa olivat aina viljelyssä borrelialle negatiivisia kaikista tutkituista kudoksista. Kaksi viikkoa infektion jälkeen antibioottihoidon saaneiden hiirien vasta-ainetulokset laskivat

huomattavasti molempien borrelia alalajien kohdalla. *B. garinii* infektion saaneiden hiiren vasta-ainetulokset laskivat lähes kokonaan antibioottihoidolla, kun *b. sensu stricto* kohdalla tulosten lasku oli heikompaa. Infektion alusta kahden kuukauden jälkeen antibioottihoito laski vasta-ainetuloja merkittävästi. Vasta-ainetulokset vasta 4,5 kuukautta infektion jälkeen hoidetuilla hiirillä olivat samaa luokkaa ei-hoidettujen hiirten vasta-ainetulosten kanssa. Kun antibioottihoito aloitettiin vasta borreliosin myöhäisvaiheessa, ei siitä ollut apua myöskään nivelten turvotukseen. Hiiret, jotka hoidettiin ainoastaan anti-TNF-a:lla ja infektoidut hiiret olivat kaikki viljelyssä borrelialle positiivisia. Hiiret, jotka hoidettiin vain antibiootilla, olivat viljelynäytteiden perusteella negatiivisia kaikista tutkituista kudoksetä. Molemmilla hoitokeinoilla hoidetuista hiiristä kolmasosa oli viljelynäytteeltään positiivisia. Seitsemän viikkoa infektion alusta kaikki hiiret olivat viljelynäytteiltään positiivisia ainakin kahdessa kolmannesosassa kudoksetä, mikä osoittaa parantuneiden spirokeettojen taudinaiheuttamiskyvyn olevan samankaltainen *B. burgdorferi sensu stricto* kanssa. (Yrjänäinen 2009, 35-37.)

Anti-TNF-hoidolla ei ollut merkitystä nivelturvotukseen huolimatta siitä, annettiin se antibiootin kanssa tai ilman. Keftriaksonin kanssa annetulla anti-TNF hoidolla ei ollut merkitystä vasta-aineisiin verrattuna ainoastaan antibioottihoidon saaneisiin *sensu stricto* ollessa alalajina. Huomionarvoista oli, että *B. garinii* ollessa tartuttajana vasta-aineet olivat korkeammat kuin hiirillä, jotka hoidettiin molemmilla hoitomuodoilla. Ainoastaan anti-TNF hoidetuilla ei ollut vaikutusta vasta-ainetuloihin. Vaikuttaa siltä, että borreliabakteeri kykenee torjumaan viisi päivää kestävästä keftriaksoni-kuurin. Hiirillä, jotka hoidettiin viisi päivää tai 18 päivää infektiosta, kudoksetä olivat viljelyssä negatiivisia. Ei-hoidettujen borreliapositiivisten hiirten kudoksetä useat olivat viljelyssä positiivisia. Kymmenen viikkoa hoidon jälkeen borrelian DNA:ta löytyi nivelnäytteistä molemmissa ryhmissä. Kaikkien borrelialle positiivisten Keftriaksonilla hoidettujen ja viiden terveen hiiren viljelynäytteet olivat negatiivisia. Viljelyssä munuais- ja pernanäytteistä kahdeksan yhdeksästä ja imusolmukenäytteistä kuusi yhdeksästä näytteestä oli positiivisia borrelialle. Ainoastaan kaksi yhdeksästä aivojen koepaloista oli positiivisia. Useiden infektoidujen ja ei hoidettujen hiirten näytteistä löytyi borrelian DNA:ta PCR-monistuksessa, mutta määrä oli pienempi kuin borreliaviljelyssä. (Yrjänäinen 2009, 37-39.)

Hiirimallissa kävi ilmi, että borrelia infektio sai aikaan niveloireita. Ilman hoitoa infektiosta johtuva nivelturvotus jatkui ja vasta-aineet borrelialle pysyivät koholla. Ajoissa aloitettu keftriaksoni-hoito laski nivelturvotusta ja IgG-luokan vasta-aineita. Antibioottihoidon kanssa anti-TNF-a -hoito muutti osan näytteistä viljelyssä positiivisiksi, mutta nivelturvotukseen sillä ei ollut vaikutusta. Hiirimallissa onnistuttiin viljelemään borreliabakteeri antibioottikuurilla hoidetuista hiiristä immuunisuppressiivisen eli elimistön immuunipuolustusta heikentävän, anti-TNF-a- hoidon jälkeen. Ilman immuunisuppressiivista hoitoa näkyviä spirokeettoja ei olisi saatu

esille, vaan tuloksena olisi ollut ainoastaan borreliabakteerin DNA:ta. Vaikuttaa siltä, että borreliabakteeri pakenee niveliin ja nivelten ympärillä oleviin kudoksiin elinympäristön käydessä sille epäsuotuisaksi. (Yrjänäinen 2009, 46.)

6 Pohdinta

Tässä kirjallisuuskatsauksessa koottiin yhteen luotettavaa tietoa borreliosista useista eri lähteistä. Saatu hajanainen, eri lähteistä peräisin oleva tieto koottiin yhtenäiseksi, jotta opinnäytetyö antaisi lukijalleen mahdollisimman kattavan kuvan borreliosista niin yleisellä tasolla kuin myös yksityiskohtaisemmin keskittyen oireisiin, diagnosointiin sekä hoitoon.

Borreliosibakteerin yleisyys puutiaisissa ja levinneisyys Suomessa sekä muualla maailmassa on huolestuttavaa erityisesti johtuen borreliosin luotettavan diagnosoinnin ja riittävän tehokkaan hoidon hankaluudesta: huomionarvoista tämän sairauden diagnosoinnin kannalta ja sitä myötä myös paranemismahdollisuuksissa on se, ettei kaikille borreliositartunnan saaneille ilmaannu erythema migrans -ihottumaa, kuinka erilaisia potilaiden saamat oireet ovat ja se, ettei esimerkiksi borreliosin varhaisvaiheen osoittamiseen ole käytettävissä validia testiä. Sama ongelma diagnosointimenetelmässä on myös laajalle levinneen tartunnan kohdalla. Jotta borreliosipotilaille voitaisiin taata hyvää ja asianmukaista hoitoa, tulisi diagnosointimenetelmiä ja laboratoriotutkimuksia kehittää luotettavimmiksi. Borreliosin diagnostiikan kehittäminen voisi myös olla ajankohtaista uusien tutkimustietojen valossa. Hyvin mielenkiintoista on, että borreliosipotilaat kehittävät vasta-aineita eri tavalla borreliabakteerin eri muotoihin, mutta silti tavallisimmin käytössä olevissa tutkimuksissa etsitään vasta-aineita ainoastaan borrelian spirokeetoille.

Hiekkasen ym. (2007) tutkimuksesta (taulukko 4) tuli esille mielenkiintoista tietoa liittyen borreliosin antibioottihoitoon. Yllättävää oli, ettei potilaiden vasta-ainetasoja tutkittaessa ollut merkitystä sillä, oliko potilas saanut antibioottia vai plasebolääkettä keftriaksonikuurin jälkeen; vasta-ainetasot laskivat reilusti valtaosalla potilaista keftriaksonihoidon jälkeisen vuoden aikana riippumatta siitä olivatko he saaneet lisänä plaseboa tai antibioottia. Vasta-ainetasoilla ei myöskään huomattu olevan yhteyttä oirekuvaan tai borreliosin kroonistumiseen, vaan ne olivat hyvin yksilöllisiä seikkoja. Niillä potilailla jotka eivät kokeneet hoidosta olleen hyötyä, vasta-ainetasot pysyivät sitkeästi koholla useammin kuin niillä, joiden hoidon lopputulos koettiin hyväksi. Kuitenkin suurimmalla osalla potilaista joilla vasta-ainetasot olivat yhä seurantatutkimuksissa koholla hoidon koettiin silti tehonneen yleisvoinnin perusteella huolimatta laboratoriotuloksista. Kysymykseksi nousee, mikä tekee borreliosista niin subjektiivisen sairauden ja missä roolissa vasta-aineet ovat oirekuvan suhteen. Huomionarvoista myös oli, että hoidon lopputulos oli parempi niillä lisäänt antibiootikuurin saaneilla, joilla borreliosidiagnoosi oli varma kuin niillä, joilla diagnoosi ei ollut varma mutta mahdollinen. Plasebolääkettä saaneilla hoidon lopputuloksen kannalta ei

ollut väliä, oliko diagnoosi varma vai mahdollinen. Tämä herättää kysymyksen nykyisten diagnostisten laboratoriotutkimusten luotettavuudesta sekä siitä, mistä kyseinen ilmiö voi johtua.

Ilmaston lämmetessä yhä pohjoisemmat alueet muuttuvat puutiaisille oivallisiksi elinalueiksi, ja tämän voidaan olettaa lisäävän sen myötä borrelioosin ilmaantuvuutta. Taudin ollessa pahimmillaan jopa invalidisoiva, olisi tärkeää löytää tehokas keino borrelioosia vastaan, jotta siitä ei tule merkittävämpää kansanterveydellistä uhkaa (Gray ym. 2012). Borrelioosin päästessä myöhäsvaiheeseen, tulee siitä sairauslomien ja niin varsinaisten kuin myös liitännäisoireiden hoitojen vuoksi yhteiskunnallisella tasolla kalliimpaa. Jo tästäkin syystä - sairastuneen elämänlaadun lisäksi - tulisi panostaa laadukkaaseen hoitoon heti taudin varhaisvaiheessa. Työterveyslaitos kuitenkin katsoo, että borrelioosi alentaa työkykyä enintään kolmen viikon ajan, yksittäisissä tapauksissa muutamia kuukausia. Myös osa-aikaista sairauslomaa ehdotetaan käytettäväksi joissakin tapauksissa. (Työterveyslaitos.)

Tällä hetkellä borrelioosin ehkäisyssä avainasemassa on puutiaisen puremalta suojautuminen muun muassa kumisaappaiden ja muun vaatetuksen avulla sekä välttelemällä heinikoita ja muita puutiaisille oivia elinalueita. Myös ihon tarkistaminen on borrelioosin ehkäisyyn keino, ja se perustuu puutiaisen varhaiseen havaitsemiseen iholta, mahdollisesti jo ennen puremaa. Borrelioosia vastaan on yritetty kehittää rokotetta jo vuosia, mutta tuloksetta. Hyönteiskarkotteena markkinoitavaa dietyylitoluamidia myydään myös puutiaisten karkottamiseen, mutta on epäselvää, kuinka tehokas suoja se todella on puutiaisia ja sitä myötä myös borrelioosia vastaan. (Hannuksela-Svahn 2013.) Tehokkaampia keinoja borrelioosin ehkäisyyn olisi keksittävä, jotta borrelioosin nousussa oleva ilmaantuvuus saataisiin vähenemään ja täten kansanterveydellinen uhka pienemmäksi.

Sekä teoreettisessa viitekehyksessä että valituissa tutkimusaineistoissa tuli ilmi borrelioosin oireiden monipuolisuus ja vaihtelevuus yksilöllisellä tasolla. Borrelioosi kuormittaa useita eri erikoisaloja juuri monipuolisen oirekirjonsa vuoksi. Esimerkiksi akuutteja sydänvaivoja selvitettyä olisi hyvä ottaa huomioon, että borrelioosi voi aiheuttaa erilaisia sydänoireita. Näistä yleisimmin ilmenee ohimeneviä AV-johtumishäiriöitä, jotka saattavat vaatia jopa väliaikaisen tahdistimen. (Hytönen ym. 2008.) Borrelioosi voi siis olla epäselvien sydänoireiden syy, ja se tulisi muistaa ottaa huomioon oireiden syytä etsittäessä.

Myös muissa epäselvissä oirekuvissa lääkärin ja hoitajan olisi hyvä osata ottaa huomioon borrelioosin mahdollisuus. Taudin varhaisella havaitsemisella voidaan vähentää eri erikoisalojen kuormittamista ja nopeuttaa asianmukaisen hoidon aloittamista; mitä aiemmin borrelioositartuntaan aloitetaan antibioottihoito, sitä epätodennäköisemmin se pääsee leviämään (Kanerva 2015). Epäselvissä tapauksissa voisi olla hyvä pohtia borrelioosin

mahdollisuutta yhdessä potilaan kanssa selvittämällä onko potilas liikkunut alueilla, joiden tiedetään olevan puutiaiselle sopivaa elinaluetta. Sairaanhoitajan rooli jää melko pieneksi borrelioosin diagnosoinnissa ja hoidossa, sillä ne ovat lääkärin vastuulla. Borrelioosin tunnistaminen onkin ensisijaisen tärkeä osa hoitajan roolia taudin diagnosoinnin ja hoidon kannalta. Muussa hoidossa hoitajan rooliin liittyen esille nousee kivunhoito; etenkin levinnyt borrelioosi voi aiheuttaa koviakin kipuja, jolloin potilas kaipaa sairaanhoitajan osaamista kivunlievityksen saralla. Hoitajan roolissa borrelioosin hoidossa korostuu ammattitaidon tärkeys.

Kirjallisuuskatsauksesta nousi esille mielenkiintoinen seikka: vaikka tässä opinnäytetyössä tarkasteltu, Suomessakin yleinen borrelia burgdorferi, näyttäisi tutkimusten valossa aiheuttavan eri borreliabakteereista eniten nivelborrelioosia, on neuroborrelioosi silti yleisin disseminoituneen borrelioosin muoto Pohjoismaissa (Kanerva 2015; Gray ym. 2012). Epäselväksi jäi, mistä kyseinen asia johtuu, ja jatkotutkimuksissa voisi olla hyvä pyrkiä selvittämään syitä siihen.

Valittujen tutkimusten tulokset olivat yllättäviä, sillä eri muodoissa olevat borreliabakteerit eivät näy välttämättä käytetyimmissä borreliatesteissä tai hoidu kansainvälisesti hyväksytyissä borrelian hoitosuosituksissa. Tulokset ovat huolestuttavia ottaen huomioon tutkimuksissa esiin tulleiden ja hoidettujen borrelioositapausten suuren määrän jo ainoastaan Suomessa. Borrelioosista ei ole lainalaista velvollisuutta ilmoittaa tartuntatautikeskukseen, joten borrelioositapausten määrä on luultavasti tästäkin syystä todellisuudessa suurempi, kuin mikä on tiedossa.

Jatkossa voisi olla suotavaa ja aiheellista tutkia borrelioosin pitkittyneiden oireiden syitä ja mahdollisia hoitokeinoja niitä vastaan. Vielä ei tiedetä varmaksi, mikä aiheuttaa joillakin potilailla pitkittyneitä, asianmukaiseen hoitoon reagoimattomia oireita. Käsitteenä krooninen borrelioosi on vielä hyvinkin kiistanalainen, mutta näyttöä oireiden pitkittymisestä on. Jotkut tutkijat eivät lainkaan usko borrelioosin pitkittymiseen, kun taas toisten näkemys on, että uusiutuva tai pitkittyvä borrelioosi vaatii aina kuukausienkin mittaisen antibiootihoidon. (Nyman ym. 2009.) Elottomien spirokeettojen kyky pitää yllä vahvaa vasta-ainetuotantoa kuukausien antibiootikuurien jälkeen tuntuu hankalalta uskoa. (Yrjänäinen 2009, 47.) On mielenkiintoista, kuinka borrelioosin hoidosta voi olla niin eriäviä mielipiteitä koskien sen diagnosoinnissa käytettyihin tutkimusmenetelmiin ja hoitoon. Tutkimuksia aiheesta kaivataan lisää kaikkialla, koska tällä hetkellä hyväksytyt hoitomuodot ja mielipiteet asiantuntijoiden keskuudessa tuntuvat olevan vaihtelevia ja kiistanalaisia.

Hyvin tarpeellista olisi myös tutkia borrelioosipotilaiden kokemuksia oireiden alkamisesta ja kehittymisestä, lääkärin ja hoitajan vastaanotolla käynnistä. Näin aiheeseen saataisiin mukaan potilaan ääni, joka valitettavan vähän kuuluu lukiessa tieteellisiä julkaisuja ja ammattiryhmien välistä keskustelua. Perusterveydenhuoltoon olisi hyvä laatia yhteneväinen ohjeistus borrelioosin ennaltaehkäisevään ohjaamiseen erityisesti kesäkuukausina ja toimintaohjeisiin hoitajan epäillessä borrelioosia potilaan oireiden aiheuttajana.

7 Opinnäytetyön luotettavuus

Opinnäytetyö on rakennettu uusimpia ja luotettavimpia lähteitä käyttäen. Opinnäytetyön teoreettiseen viitekehykseen on kelpuutettu vuodesta 2006 eteenpäin tehdyt artikkelit ja varsinaiseen kirjallisuuskatsaukseen samasta vuodesta eteenpäin tehdyt tutkimukset. Lähteiksi on hyväksytty lähinnä tutkimusten pohjalta tehtyjä tunnettuja lähteitä, sekä lähteitä, joiden sisällön alkuperäislähteelle on löydetty. Opinnäytetyön luotettavuutta ajatellen on huomioitava, että englanninkieliset lähteet on käännetty suomeksi. Asiasisältö on tarkoin luettu ja käännetty kokonaisina lauseina käyttäen apuna suomi-englanti-sanakirjaa, jotta asiavirheiltä vältyttäisiin. Lisäksi sisällön kääntämisessä käytettiin apuna opinnäytetyön paria, jotta käännös on oikein tulkittu. Käännös on aina riski, koska käännettävän tekstin merkitys muuttuu usein jo eri kielten täyden vastaavuuden puuttuessa (Mäkinen. 2005,187).

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta lisää se, että koko aineisto on käsitelty kahden tutkijan yhteistyönä. Myös yksityiskohtainen ja havainnollistava aineiston käsittely lisää luotettavuutta. Luotettavuutta voidaan arvioida myös pohtimalla, kuinka hyvin aineistot ovat vastanneet asetettuihin tutkimuskysymyksiin. (Axelin ym. 2016, 91.) Luotettavuuden kannalta olennaista on aineiston etsiminen useista eri tietokannoista ja sen lisäksi myös manuaalisesti, kuten tämän työn tiedonhaussa on tehty.

Opinnäytetyön luotettavuutta lisää teoreettisen viitekehyksen antama tuki. Teoreettinen viitekehys mahdollistaa se, että lukija ymmärtää tutkimusartikkeleiden sisällön mahdollisimman hyvin. Tutkimusartikkelit haettiin tarkoilla hakusanoilla eri tietokannoista ja hakuprosessi on tarkoin kuvattu opinnäytetyössä (taulukko 2). Sisään- ja poissulkukriteerit on myös kuvattu (taulukko 1) opinnäytetyössä, jotta lukijalle selviää millä perusteella tutkimukset valittiin. Tarkoilla, neutraaleilla hakusanoilla etsityt tutkimukset eivät edustaneet kummankaan niin kutsutun koulukunnan näkemyksiä. Opinnäytetyöprosessin aikana opinnäytetyön tekijät pysyivät näinikään objektiivisina mitä tulee borrelioosin diagnosointi- tai hoitomenetelmiin.

Opinnäytetyöhön valikoituneet tutkimukset vastasivat tutkimuskysymyksiin borrelioosin oireista ja siitä, miten borrelioosia tutkitaan ja hoidetaan nykypäivänä. Tutkimuskysymysten lisäksi tutkimusten tuli tukea opinnäytetyön tavoitetta tuoda lisätietoa borrelioosista ja tarkoitusta

selventää borrelioosin oireistoa ja hoitoa. Valitut tutkimukset olivat erilaisin tutkimusmenetelmin toteutettuja ja keskittyivät borrelioosiin liittyvien eri osa-alueiden (antibiottihoito, borreliabakteerin ominaisuudet, vasta-ainetutkimus) tutkimukseen. Erilaiset tutkimukset lisäävät opinnäytetyön luotettavuutta, erityisesti niiden tukiessa opinnäytetyön teoreettista viitekehystä ja päinvastoin.

8 Opinnäytetyön eettisyys

Tutkijan tehtävänä on tuottaa todellisuudesta luotettavaa informaatiota ja edellyttää tutkijalta kriittistä asennetta, aitoa kiinnostusta uuden informaation hankkimisesta, motivaatiota ja rehellisyyttä. Vaatimukset tutkijan etiikkaan riippuvat siitä, onko kyseessä informaation tuottaminen, välittäminen tai käyttäminen yhteisön sisäinen kollegiaalinen toiminta vai ammattitaidon hankkiminen. Tutkijan työskentelyolosuhteet, kuten esimerkiksi yhteisön henki, sekä tutkimuksen tekemiseen vaadittavat määrärahat, vaikuttavat tutkimukseen. (Mäkinen. 2005, 188.) Suurimpana eettisenä kysymyksenä on lähdekirjallisuuden ja luotettavien tutkimusten valinta. Opinnäytetyössä on pyritty käyttämään tasapuolisesti lähteitä eri näkökulmista liittyen borrelioosiin ja sen hoitoon.

Borrelioosia käsiteltäessä tässä opinnäytetyössä on huomioitu myös englanninkieliset aineistot, jolloin on mahdollista, että Suomen ulkopuolella tehdyt tutkimukset borrelioosista koskevat eri puutiaislajeja kuin näitä kahta tässä työssä mainittua. Useissa aineistoissa ei oltu tarkennettu, mitä puutiaislajeja tutkimukset koskivat. Puutiaisista puhuttaessa tutkimuseettiseksi kysymykseksi nousi puutiaislajien merkitys borrelioosin leviämisessä. Tässä opinnäytetyössä on mainittu, että Suomessa kaksi yleisintä puutiaislajia ovat *Ixodes ricinus* ja *Ixodes persulcatus*. Puutiaislajeja on kuitenkin huomattavasti enemmän jo ainoastaan Suomenkin sisällä. Borrelioositutkimusten jatkuvasti kehittyessä voi tulla ilmi, että eri puutiaislajeilla on merkitystä borrelioosin leviämisessä.

Opinnäytetyön tekijöillä ei ollut selkeää mielipidettä siihen, kuinka borrelioosia tulisi tutkia, diagnosoida ja hoitaa, koska borrelioosista on tehty niin vähän tutkimuksia ja osa olemassa olevista tutkimuksista eivät vastaa toisiaan. Opinnäytetyöprosessin aikana borrelioosia sairautena on tarkasteltu eri näkökulmista ja aihetta kypsytelty mielessä pitkään, mikä osaltaan on luonut objektiivisuutta. Internetistä pääsee samojen aineistojen äärelle, joita tässä opinnäytetyössä on käytetty. Opinnäytetyössä on käytetty oikeita termejä, koska lukijaa ei ole haluttu aliarvioida ja jotta aihe pysyisi ymmärrettävänä myös aiheesta omatoimisesti tietoa etsimällä.

Lähteet

Axelin, A., Stolt, M. & Suhonen, R. 2016. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Turku: Juvenes Print.

Axelin, A., Stolt, M. & Suhonen, R. 2015. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Turku: Juvenes Print.

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. Borrelioosi. 2014. Viitattu 5.9.2015.
<http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/elaintaudit/lemmik-kielaimet/koirat/borrelioosi>

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. Antibioottiresistenssin seuranta. 2016. Viitattu 28.4.2016.
<http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssin+seuranta/>

Erikson, E., Korhonen, T., Merasto, M. & Moisio, E. 2015. Sairaanhoidajan ammatillinen osaaminen. Viitattu 29.4.2016.
<https://sairaanhoitajat.fi/wp-content/uploads/2015/09/Sairaanhoitajan-ammattillinen-osaaminen.pdf>

Gray, J., Stanek, G., Strle, F. & Wormser, G. 4.2.2012. Lyme Borreliosis. ProQuest. Viitattu 21.4.2016, 27.4.2016 & 28.4.2016.
<http://search.proquest.com.nelli.laurea.fi/pqcentral/docview/921421692/fulltext/2B079DF53B6F49A2PQ/2?accountid=12003>

Hannuksela-Svahn, A. 3.6.2013. Borrelioosi eli Lymen tauti. Terveyskirjasto. Viitattu 6.9.2015, 1.2.2016, 13.3.2016, 15.3.2016, 28.4.2016 & 30.4.2016.
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00063

Hiekkanen, H., Lauhio, A., Nikoskelainen, J., Oksi, J. & Peltomaa, M. 2007. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases. Viitattu 28.4.2016.
<http://search.proquest.com.nelli.laurea.fi/pqcentral/docview/804789656/fulltextPDF/F5FF3D8A76749BCPQ/17?accountid=12003>

Hurme, M. & Silvennoinen, O. 2003. Uutta sytokiineista. Duodecim. Viitattu 7.4.2016.
http://duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&viewType=viewArticle&tunnus=duo93535&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_auth

Huslab. Helsingin ja uudenmaan sairaanhoitopiiri. Tutkimusohjekirja. Borrelia burgdorferi, vasta-aineet seerumista. Viitattu 9.9.2015.
<http://huslab.fi/ohjekirja/3552.html>

Huslab. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. 2016. Borrelia burgdorferi, vasta-aineet selkäydinnesteestä. Viitattu 30.3.2016.
<http://huslab.fi/ohjekirja/3975.html>

Hytönen, J., Seppälä, I. & Oksi, J. 2008. Lymen borrelioosin diagnostiikka ja hoito. Viitattu 10.4.2016.
<http://www.ebm-guidelines.com/xmedia/duo/duo97364.pdf>

Hytönen, J., Oksi, J. & Seppälä, I. 2008. Lymen borrelioosin diagnostiikka ja hoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Viitattu 1.2.2016, 14.3.2016, 15.3.2016, 5.4.2016, 6.4.2016 & 30.4.2016.

http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/uusinumero?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunnus=duo97364

Hytönen, J., Lahdenne, P., Oksi, J., Pitkäranta, A. & Vapalahti, O. Duodecim. 2015. Puutiais-aivokuumeen ja borreliosin laboratoriolöydökset. Kuka pelkää punkkia? Viitattu 15.4.2016 & 17.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=kpp00006#s7

Hytönen, J. Lahdenne, P., Oksi, J., Pitkäranta, A. & Vapalahti, O. Duodecim. 2015. Viitattu 1.5.2015. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=kpp00007&p_teos=kpp&p_osio=108&p_selaus=

IDSAs. 2015. Viitattu 3.9.2015. <http://www.idsociety.org/Index.aspx>

Itä-Suomen yliopisto. Kliininen tohtoriohjelma. Kliininen tutkimus. Viitattu 20.4.2016. <https://www2.uef.fi/fi/dpcr/kliininen-tutkimus>

ILADS. 2015. Viitattu 3.9.2015. <http://www.ilads.org/>

Jalanko, H. 2009. Infektiotaudit - 100 kysymystä lastenlääkärille. Viitattu 1.2.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=skl00009

Jyväskylän yliopisto. 2015. Viitattu 1.2.2016. <https://www.jyu.fi/ajankohtaista/arkisto/2015/09/tiedote-2015-10-15-12-37-59-646477>

Jyväskylän yliopisto. 2015. Väitös: 23.10. FM Leena Meriläinen. Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta, solu- ja molekyylibiologia. Viitattu 12.4.2016 & 16.4.2016. <https://www.jyu.fi/ajankohtaista/arkisto/2015/09/tapahtuma-2015-09-29-16-09-20-988163>

Kanerva, M. 2015. Borreliosin kliininen diagnoosi ja hoito. Suomen lääkirlehti 20/2015. Viitattu 14.3.2016, 17.3.2016, 29.3.2016, 5.4.2016, 28.4.2016, 29.4.2016 & 30.4.2016. <http://docplayer.fi/4662872-Borreliosin-kliininen-diagnostiikka-ja-hoito.html>

Karjalainen, A. & Luosujärvi, R. 27.11.2007. Lymen tauti eli borrelioosi. Terveysportti. Viitattu 11.9.2015 & 15.3.2016. http://www.terveysportti.fi.nelli.laurea.fi/dtk/pit/koti?p_artikkeli=reu00305&p_haku=borrelioosi

Karjalainen, M. 2013. Sairaanhoidajan osaaminen matalan kynnyksen mielenterveyspalvelussa - Vastaanottotyötä tekevien näkemyksiä. Itä-Suomen yliopisto. Pro-gradu tutkielma. Viitattu 1.5.2016. http://epublications.uef.fi/pub/urn_nbn_fi_uef-20130483/urn_nbn_fi_uef-20130483.pdf

Kaukua, J. & Mustajoki, P. 2008. Lääkärin tutkimus. Duodecim. Viitattu 20.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk01020

Kettunen, R. 1.10.2014. Sydänlihassairaus. Terveyskirjasto. Viitattu 8.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00634

Käypähoito 8.11.2010. Ihon bakteeri-infektiot. Viitattu 8.9.2015 <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi13020>

Lahdenne, P., Oksi, J., Pitkäranta A. & Vapalahti, O. 2011. Kuka pelkää punkkia? Helsinki: Duodecim.

Los Angeles Times. 2014. Viitattu 10.4.2016. <http://www.latimes.com/local/obituaries/la-me-willy-burgdorfer-20141121-story.html>

- LymeDisease. 2015. About Lyme disease co-infections. Viitattu 11.9.2015.
<https://www.lymedisease.org/lyme-basics/co-infections/about-co-infections/>
- Meriläinen, L. 2015. Characterization and Immunological Aspects of Borrelia Burgdorferi Pleomorphic Round Bodies. Jyväskylä studies in biological and environmental science, Jyväskylän yliopisto. Viitattu 26.4.2016, 27.4.2016 & 30.4.2016. https://jyx.jyu.fi/dspace/bitstream/handle/123456789/47319/978-951-39-6335-4_v%C3%A4it%C3%B6s23102015.pdf?sequence=1
- Mustajoki, P. 21.3.2016. Diabeettinen neuropatia. Terveyskirjasto. Viitattu 8.4.2016.
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00765
- Mäkinen, O. 2005. Tieteellisen kirjoittamisen ABC. Helsinki: Tammi.
- Nyman, D. & Wahlberg, P. 27.4.2015. Lymen borreliosis. Terveysportti. Viitattu 11.9.2015, 4.3.2016, 5.4.2016 & 6.4.2016.
http://www.terveysportti.fi.nelli.laurea.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00010&p_haku=eryt-hema%20migrans
- Oksi, J. Lymen borreliosis (LB). Viitattu 6.9.2015.
<http://www.punkki.net/artikkelit/lymenborreliosis.html>
- Oksi, J. Punkit ihmisessä. Viitattu 6.9.2015.
http://www.punkki.net/artikkelit/punkit_ihmisessa.html
- Oksi, J. Punkit (puutiaiset) luonnossa. Viitattu 6.9.2015
http://www.punkki.net/artikkelit/punkit_luonnossa.html
- Oksi, J. 9.11.2015. Tietoa potilaalle: Puutiaisen piston aiheuttama sairastumisriski. Terveysportti. Viitattu 6.4.2016.
http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00010&p_haku=borreliosis
- Ortju, L. Suomen Lyme Borreliosis ry. Henkilökohtainen tiedonanto. 17.1.2016.
- Peltola, H. 1.5.2010. Lymen borreliosis, borreliosis, Lyme disease. Duodecim. Viitattu 1.2.2016.
http://www.terveysportti.fi.nelli.laurea.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=lta00197&p_haku=borreliosis
- Peltomaa, M. & Uggeldahl, P. 2010. Lymen borreliosisin ihomuutokset. Duodecim. Viitattu 8.9.2015 & 1.2.2016.
http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_action=1&p_p_state=maximized&viewType=viewArticle&tunnus=duo98809#s2
- Reumaliitto. 2016. Nivelreuma. Viitattu 7.2.2016. <http://www.reumaliitto.fi/reuma-aapi-nen/reumataudit/nivelreuma/>
- Reumaliitto. 2011. Fibromyalgia. Viitattu 7.2.2016. <http://www.reumaliitto.fi/reuma-aapi-nen/reumataudit/fibromyalgia/>
- Sairaanhoitajat. 3.10.2014. Sairaanhoitajien eettiset ohjeet. Viitattu 27.4.2016.
<https://sairaanhoitajat.fi/jasenpalvelut/ammattillinen-kehittyminen/sairaanhoitajan-eettiset-ohjeet/>
- Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Vaasan yliopisto. Viitattu 14.1.2015.
http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Suomen Lyme Borrelioosi ry. Viitattu 4.1.2016.
<http://www.borrelioosi.net/>

Suomen Lyme Borrelioosi ry. Facebook. Viitattu 14.1.2016. https://www.facebook.com/Suomen-Lyme-Borrelioosi-ry-207938865896406/info/?tab=page_info

Suomen sydänliitto ry, Karpatriat ry. 2016. Kardiomyopatia. Viitattu 8.4.2016.
<http://karpatriat.net/sydanlihassairaudet/kardiomyopatia>

TE-palvelut. Ammattinetti. Lääkäri. Viitattu 28.4.2016.
http://www.ammattinetti.fi/ammattit/detail/213_ammatti

TE-palvelut. Ammattinetti. Sairaanhoidaja. Viitattu 27.4.2016.
http://ammattinetti.fi/ammattit/detail/217_ammatti?link=true

Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. 2013. Ilmoitettavat taudit. Viitattu 7.9.2015.
<https://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemioiden-tartuntatautirekisteri/tartuntatautien-ilmoittaminen/ilmoitettavat-taudit>

Terveyskirjasto. 2016. Amorion. Viitattu 10.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=far11237

Terveyskirjasto. Lääketieteen sanasto. Viitattu 7.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt03206

Terveyskirjasto. Lääketieteen sanasto. Viitattu 7.4.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt01254

Tieteen termipankki. 4.12.2014. Aluskasvillisuus. Viitattu 8.4.2016.
<http://tieteentermipankki.fi/wiki/Nimitys:aluskasvillisuus>

Turun yliopisto. Puutiaisten esiintyminen Suomessa. Viitattu 5.9.2015
<http://www.utu.fi/fi/yksikot/puutiaiset/Sivut/home.aspx>

Työterveyslaitos. Sairaaksikirjoittamisen ohjeisto. Viitattu 8.4.2016.
<http://www.ttl.fi/fi/tyoterveyshuolto/sairaaksikirjoittaminen/Sivut/details.aspx?item=27>

Wahlberg, P & Nyman, D. 2009. Voiko Lymen borrelioosi kroonistua? Duodecim. Viitattu 3.3.2016, 15.3.2016 & 29.4.2016.
http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_action=1&p_p_state=maximized&viewType=viewArticle&tunnus=duo98116

Yrjänäinen, H. 2009. Borrelia burgdorferi evades the effects of Ceftriaxone treatment in a mouse model of lyme borreliosis. Turun yliopiston julkaisuja, Turun yliopisto. Viitattu 26.4.2016. <https://oa.doria.fi/bitstream/handle/10024/44910/Anna-les%20D%20854%20Yrjanen%20Diss.pdf?sequence=>

Zoonosikeskus. Borrelioosi. Viitattu 10.9.2015.
http://www.zoonosikeskus.fi/portal/fi/zoonosit/bakteerien_aiheuttamat_taudit/borrelioosi/

Zoonosikeskus. Viitattu 10.9.2015.
http://www.zoonosikeskus.fi/attachments/zoonosit/borrelioosi/borrelia_ihmiset_15.pdf

Kuviot

Kuvio 1. Science Direct. Viitattu 2.3.2016

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X10000919>

Kuva 2. Borrelioosin vaiheet. Terveyskirjasto. Viitattu 3.3.2016.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=kkp00024

Kuvio 3. Suomen lääkärilehti. Esitiedot mahdollisessa borrelioositartunnassa. Viitattu 5.4.2016.

<http://docplayer.fi/4662872-Borrelioosin-kliininen-diagnostiikka-ja-hoito.html>

Kuvio 4. Suomen lääkärilehti. Antibioottihoido borrelioosin eri vaiheissa. Viitattu 5.4.2016.

<http://docplayer.fi/4662872-Borrelioosin-kliininen-diagnostiikka-ja-hoito.html>

Kuvat

Kuva 1. The Lancet. Viitattu 2.3.2016.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611601037>

Liitteet

Liite 1: Taulukko 3.....	52
Liite 2: Taulukko 4.....	53
Liite 3: Taulukko 5.....	55
Liite 4: Taulukko 6.....	56

Liite 1: Taulukko 3

Tutkimus (tekijät, tutkimuksen nimi, julkaisutiedot)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmät
Gray, J., Stanek, G., Strle, F. & Wormser, G. Lyme Borreliosis 4.2.2012. The Lancet.	Tuoda esille keskeistä, puolueetonta ja luotettavaa tutkimustietoa borreliosista.	Tieteellinen katsaus. Katsaukseen etsittiin erityisesti satunnaistettuja kontrolloituja kohteita, mutta myös kliinisiä tutkimuksia otettiin mukaan.
<p style="text-align: center;">Keskeiset tulokset</p> <p>Yleisin borreliosin kliininen oire on erythema migrans, joka joissakin tapauksissa häviää itsestään ilman antibioottihoitoa. Tästä huolimatta infektoiva taudinaiheuttaja voi levitä muualle kudoksiin ja elimiin, aiheuttaen vaikeampia oireita potilaan ihossa, hermostossa, nivelissä tai sydämessä. Jotta taudin leviäminen estyisi, suositellaan suun kautta otettavaa antibioottikuuria hoidoksi jo heti erythema migrans -vaiheessa. Paikallinen infektio ilmenee yksittäisenä erythema migrans -leesiona ihossa, kun taas varhainen disseminoitunut kahtena tai useampana leesiona, jolloin puhutaan MEM-leesioista. Varhainen disseminoitunut infektio voi tulla ilmi myös neurologisina tai sydänperäisinä oireina. Myöhäinen disseminoitunut infektio oireilee usein nivelissä, mutta joissain tapauksissa myös neurologisia oireita voi ilmetä. Laboratoriokokeet, etenkin serologiset, ovat keskeisessä roolissa taudin toteamisessa, mikäli selkeää erythema migransia ei ole havaittavissa. Antibioottihoito kestää yleensä 2-4 viikkoa. Näyttöä pidemmän antibioottihoidon hyödyllisyydestä tai spirokeettakannan pysyvyydestä asianmukaisesti hoidetussa potilaassa ei ole.</p> <p>Borreliabakteeri on altis tetrasykliineille, toisen ja kolmannen sukupolven kefalosporiineille, useimmille penisilliineille sekä makrolideille. Resistentti se on tietyille fluorokinoloneille, rifampisiinille ja ensimmäisen sukupolven kefalosporiineille. Parenteraalisessa antibioottihoidossa suositellaan käytettäväksi keftriaksonia ja enteraalisessa doksisykliiniä. Näistä kummatkin ovat yhtä tehokkaita varhaisen borreliosin hoidossa. Suurin osa potilaista hyötyy antibioottihoidoista, mutta joissakin tapauksissa oireet voivat pitkittyä ja pahimmillaan jopa invalidisoida. Syitä oireiden pitkittymiselle ei tiedetä. Suurimmalla osalla borreliosipotilaista ennuste on hyvä, ja borreliosin ilmenemismuodot häviävät joissain tapauksissa itsestäänkin ilman hoitoa. Antibioottihoito kuitenkin näyttäisi nopeuttavan tätä ja estävän myöhempien komplikaatioiden kehittymistä. Borreliosin esiintyvyys lisääntyy jatkuvasti useissa maissa. Se on kansanterveydellisesti merkittävä tauti sekä Pohjois-Amerikassa että Euraasiassa. Euroopassa borreliosia aiheuttaa useampi eri borreliabakteerin muoto, josta johtuen oireet voivat olla hyvinkin vaihtelevia ja monipuolisia. Tässä opinnäytetyössä käsitelty borrelia burgdorferi näyttää aiheuttavan näistä eri muodoista eniten niveloireita.</p>		

Liite 2: Taulukko 4

Tutkimus (tekijät, tutkimuksen nimi, julkaisutiedot)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmät
<p>Hiekkanen, H., Lauhio, A., Nikoskelainen, J., Oksi, J. & Peltomaa, M.</p> <p>Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study</p> <p>2007. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases.</p>	<p>Selvittää, tulisiko 3 viikon intravenoosista keftriaksonikuuria jatkaa suun kautta otettavalla antibiootitikuurilla.</p>	<p>Satunnaistettu ja plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus monikeskustutkimuksessa. 152 borreliosisipotilasta jaettiin kahteen ryhmään; toiset saivat 100 päivän ajan amoksisilliinia 1g kahdesti päivässä (AMOX-ryhmä) kun taas toiset vastaavalla annostuksella plaseboa (PBO-ryhmä). Molemmat ryhmät saivat edeltävästi kolmen viikon keftriaksonikuurin intravenoosisesti. Hoidon lopputulosta arvioitiin VAS-asteikon avulla seurantakäynneillä. Loppuanalyysi sisältää 145 potilasta, joista 73 sai amoksisilliinia ja 72 plaseboa. Borreliosidiagnoosit jaettiin varmoihin ja mahdollisiin riippuen laboratoriotuloksista, oireista ja muista merkeistä. Varma diagnoosi oli 52:lla AMOX-ryhmässä ja 54:llä PBO-ryhmässä. Varman diagnoosin potilaista 62:lla oli neuroborreliosisi, 45:llä nivelborreliosisi tai muita tuki- ja liikuntaelinoireita ja neljällä muita borreliosin oireita.</p>
<p style="text-align: center;">Keskeiset tulokset</p> <p>Niillä potilailla, joilla oli varmaksi todettu borreliosisi, lopputulos oli erinomainen tai hyvä 92.5 %:lla niistä jotka saivat 3 viikon intravenoosisen keftriaksonikuurin loputtua vielä 100 päivän suun kautta otettavan amoksisilliinikuurin (AMOX-ryhmä) ja 87 %:lla niistä, jotka saivat 100 päivän ajan plaseboa (PBO-ryhmä). Huono lopputulos puolestaan oli 5.7 %:lla AMOX-ryhmästä ja 11.1 %:lla PBO-ryhmästä. Potilaista joilla mahdollisesti oli borreliosisi, lopputulos oli erinomainen tai hyvä 50 %:lla AMOX-ryhmästä ja 44.4 %:lla PBO-ryhmästä. Huono lopputulos oli 20 %:lla AMOX-ryhmästä ja 22.2 %:lla PBO-ryhmästä.</p> <p>Varmaksi todetun borreliosin AMOX-ryhmäläisillä hoidon lopputulos oli huomattavasti parempi kuin mahdollisesti borreliosia sairastavilla AMOX-ryhmäläisillä. PBO-ryhmäläisten keskuudessa lopputuloksen kannalta ei ollut väliä, oliko borreliosidiagnoosi varma vai mahdollinen.</p> <p>Borrelia burgdorferin vasta-ainetasot pysyivät yleensä samalla tasolla 3 kuukauden ajan intravenoosisen keftriaksonikuurin jälkeen. 46.6 %:lla amoksisilliinikuurin saaneista vasta-</p>		

netasot laskivat voimakkaasti vuoden aikana, 15.1 %:lla kohtuullisesti ja 38.4 %:lla ei lainkaan. Plasebokuurin saaneista 44.4 %:lla vasta-ainetasot laskivat voimakkaasti, 9.7 %:lla kohtuullisesti ja 45.8 %:lla ei lainkaan. Verrattaessa potilaita joilla vasta-ainetasot laskivat, ei havaittu merkittävää eroa plasebo- ja amoksisilliinikuurin saaneiden välillä. Niillä potilailla jotka eivät kokeneet hoidosta olleen hyötyä, vasta-ainetasot pysyivät sitkeästi koholla merkittävästi useammin kuin niillä, joiden hoidon lopputulos koettiin hyväksi. Koholla olevat vasta-ainetasot ja hoidon huono lopputulos eivät kuitenkaan viitanneet borreliosisin kroonistumiseen. Valtaosalla potilaista, joilla vasta-ainetasot olivat koholla, hoidon lopputulos koettiin kuitenkin hyväksi tai erinomaiseksi.

Tutkimuksen tulosten perusteella suun kautta otettavasta lisäantibioottikuurista ei ole hyötyä 21 päivän intravenoosisen antibioottikuurin jälkeen disseminoituneen borreliosisin hoidossa. Hoidon kliinistä lopputulosta ei tule arvioida heti antibioottihoidon päätyttyä, vaan vasta 6-12 kuukauden päästä. Tutkimuksen tulokset tukevat intravenoosisen keftriaksonikuurin hyödyllisyyttä borreliosisin hoidossa; valtaosalla potilaista (78.6 %) lopputulos oli hyvä tai erinomainen, kun taas vastaavasti vain 11.7 %:a ei kokenut saaneensa hoidosta hyötyä.

Liite 3: Taulukko 5

Tutkimus (tekijät, tutkimuksen nimi, julkaisutiedot)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmät
<p>L. Meriläinen</p> <p>Characterization and Immunological Aspects of Borrelia Burgdorferi Pleomorphic Round Bodies</p> <p>2015. Jyväskylä studies in biological and environmental science, Jyväskylän yliopisto</p>	<p>Luonnehtia muotoaan muuttavan borreliabakteerin soluseinämän rakennetta ja biokemiallisia ominaisuuksia, sekä tutkia solutasolla borreliosisipotilaiden immuunipuolustusreaktioita pyöreitä muotoja kohtaan. Lisäksi käsiteltiin sitä, pitäisikö bakteerin pyöreät muodot ottaa mukaan borreliosin diagnosiin.</p>	<p>Tutkimus toteutettiin <i>in vitro</i> eli siten, että tutkimuksessa oli mukana borreliabakteerin lisäksi ihmisen seerumia. Tutkimuksessa testattiin borreliabakteerin käyttäytymistä bakteerin altistuessa ihmisen verelle.</p>
<p style="text-align: center;">Keskeiset tulokset</p> <p>Erilaiset olosuhteet, kuten ihmisen seerumin mukanaolo sai aikaan muotoaan muuttavia bakteerimuotoja. Borreliabakteerin pyöreillä muodoilla oli matala aineenvaihdunnallinen aktiviteetti, mutta siitä huolimatta ne kykenivät muuntumaan takaisin spirokeetoiksi. Bakteerin ulkokuoren analyysi paljasti, että pyöreillä muodoilla ei ole soluseinämää, kuten aiemmin on ajateltu. Borreliosisipotilaiden immuunivaste pyöreisiin muotoihin oli vahvempi joissain tapauksissa, jolloin borreliosisipotilaiden immuunipuolustus kehittää herkemmin vasta-aineita pyöreille muodoille, kuin spirokeetoille. Lisäksi havaittiin, että pyöreiden muotojen proteiiniirakenne on erilainen spirokeettoihin verrattuna ja että pyöreät muodot ovat biokemiallisilta ominaisuuksiltaan erilaisia kuin spirokeetat. Tutkimuksessa huomattiin myös, että makrofagit eli syöjäsolut, jotka ovat mukana varhaisessa immuunipuolustuksessa, reagoivat pyöreisiin muotoihin erilailla verrattuna spirokeettoihin. Vasta-ainetutkimukset (ELISA) osoittivat, että pyöreiden muotojen sisällyttäminen diagnostiikkaan voisi kehittää borreliosidiagnoosin herkkyyttä ja spesifisyyttä. Borreliabakteerin pyöreiden muotojen huomiointi borreliosin diagnosiin voisi nopeuttaa hoitoon pääsyä ja testien luotettavuutta.</p>		

Liite 4: Taulukko 6

Tutkimus (tekijät, tutkimuksen nimi, julkaisutiedot)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmät
<p>H, Yrjänäinen</p> <p>Borrelia burgdorferi evades the effects of Ceftriaxone treatment in a mouse model of lyme borreliosis</p> <p>2009. Turun yliopisto.</p>	<p>Tutkia hiirimallin avulla borreliosisin hoidon jälkeisten oireiden esiintyvyyttä.</p>	<p>Hiirille annettiin infektion jälkeen antibioottihoitoa Keftriaksoni-antibiootilla toiselle ryhmälle kahden viikon ja toiselle 4,5 kuukauden jälkeen. Lisäksi ryhmille kokeiltiin anti-TNF-alfa-hoitoa. Hiirille infektoitiin borreliosisi, jonka jälkeen hiirten nivel- turvotusta tarkkailtiin ja kudoksista otettiin näytteitä. Hiirten borreliosisia tutkittiin myös perinteisen serologisen tutkimuksen avulla.</p>
<p style="text-align: center;">Keskeiset tulokset</p> <p>Kahden viikon kuluttua infektiosta Keftriaksonilla hoidettujen hiirten nivel- turvotukset laskivat, eikä bakteeri kasvanut kaikissa PCR-menetelmällä otetuista kudospäätteissä, joita näistä hiiristä otettiin. Varhaisessa vaiheessa hoidettujen hiirten IgG-luokan vasta- aineet Borrelia burgdorferille pysyivät tästä huolimatta koholla ja osasta otetuista kudospäätteistä löytyi borreliabakteerin DNA:ta. Myöhäisessä vaiheessa eli 4,5 kuukautta infektiosta Keftriaksonilla hoidettujen hiirten tutkimustulokset olivat yhteneväiset muuten, mutta antibioottihoito ei vaikuttanut nivel- turvotukseen. Hiirimallinnoksesta saatu tulos on hyvin samanlainen, kuin mitä hoitoon reagoimattomasta, borreliosisista johtuvan nivel- tulehduksen hoidoista on saatu. Borrelia-artriitissa oireet jatkuvat hoidoista huolimatta. Nivelreumassa on samankaltaisia oireita kuin artriitissa, joten hiirimallissa kokeiltiin vaikean nivelreuman hoidossa käytettävää anti-TNF- alfa-hoitoa. Nivel- turvotukseen sillä ei ollut vaikutusta, mutta sen sijaan osa ennen anti-TNF-hoitoa olleista borrelialle negatiivisista kudospäätteistä osoittautui positiivisiksi. Tämän tutkimuksen tuloksena oli näin ollen johtopäätös siitä, että osa bakteerin spirokeetoista kykenee välttämään keftriaksoni- hoidon. Syy tähän on oletettavasti se, että bakteeri hakeutuu kudokseen, jossa antibiootin lääkeainepitoisuus ei ole niin suuri tai bakteerit muuttavat muotoaan aineenvaihdunnallisesti ei- aktiiviseen tilaan, jolloin niitä on hankala tappaa. Tämän jälkeen tehdyn jatkoselvittelyn perusteella näyttää siltä, että spirokeetat hakeutuvat nivelkudoksiin tai nivelen soluihin. Epäselvää on yhä, missä muodossa spirokeetat ovat antibiootihoidon jälkeen.</p>		