



## Lyme hastalığı

### Lyme disease

Mücahit Yemişen\*, Bilgül Mete, İlker İnanç Balkan

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 30 / 09 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

##### \* Yazışma Adresi:

Mücahit Yemişen  
İstanbul Üniversitesi,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: yemisenmucahit@hotmail.com

##### Anahtar Kelimeler:

Borrelia burgdorferi  
Lyme hastalığı  
Eritema kronikum migrans  
Nöroborreliozis  
Artrit  
Kardit

##### Keywords:

Borrelia burgdorferi  
Lyme disease  
Erythema chronicum migrans  
Neuroborreliosis  
Arthritis  
Carditis

#### ÖZET

Kuzey yarım kürede en sık görülen zoonotik hastalıklardan biri olan Lyme hastalığı, spiroketlerin neden olduğu ve vücutta birden çok sistemi tutabilen bir hastalıktır. Kuzey Amerika'da hastalığa *Borrelia burgdorferi* neden olurken kuzey yarım kürenin diğer bölgelerinde farklı *Borrelia* türleri hastalık etkeni olabilmektedir. Tüm spiroketler gibi Lyme hastalığının da evreleri vardır ve klinik tablo her evrede farklıdır. Genellikle oral doksisisiklin tedavisi ile tedaviye iyi cevap veren Lyme hastalığı'nın insidansı son yıllarda giderek artmakta ve Türkiye'de görülebilen bir hastalık haline gelmektedir.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S169-S174*

#### ABSTRACT

Lyme disease is one of the most common zoonotic diseases caused by spirochetes in Northern Hemisphere and can involve multiple systems. Although, in Northern America, the causative agent of the disease is always *Borrelia burgdorferi*, in other parts of the northern hemisphere different *Borrelia* species may lead to the development of the disease. Like all other spirochetal diseases, the clinical course of Lyme disease has different stages. Lyme disease, which usually responds well to treatment with oral doxycycline, has an increasing incidence in recent years and is becoming a common disease that can be seen in Turkey.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S169-S174*

#### Giriş

Lyme hastalığı, *Borrelia* cinsi spiroketlerin neden olduğu ve kuzey yarım kürenin ılıman bölgelerinde görülen multi-sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (Steer, 2001). *Ixodes spp.* türü kenelerle bulaşır ve Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'nın uygun bölgelerinde en sık rastlanılan kene kaynaklı zoonozdur (Weber, 2001; Bacon ve ark., 2008). ABD'de ilk kez 1976 yılında juvenil romatoid artritli çocuklarda klinik bir antite olarak tanımlanmasına rağmen, daha önceleri eritema kronikum migrans, Bann-warth's sendromu, ve akrodermatitis kronika atrofikans adları ile hastalığın değişik evreleri ve sistem tutulumları Avrupa'da tanımlanmıştı (Steere ve ark.,

1977; Steere, 1989). 1982 ve 1983 yıllarında ise hastalarda kene kaynaklı bir spiroket etkeninin gösterilmesi ile bu sendromlar birleştirilmiştir (Burgdorfer ve ark., 1982; Steere ve ark., 1983).

#### Etken ve vektör

Lyme borrelioz aham çok hareketli, tirbuşon şekilli bir spirokettir ve insanda hastalık yapan 3'ü dışında, 9 tane de insanda nadiren hastalık yapan türü mevcuttur (Barbour ve Hayes, 1986). Kuzey Amerika'da hastalık yaptığı saptanan tek tür *Borrelia burgdorferi* sensu lato'dur. Avrupa'da ise daha fazla sayıda *Borrelia* türü hastalık etkenidir ve bunlar

arasında *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia spielmanii* ve *Borrelia bavariensis* sayılabilir. *B. afzelii* ve *B. garinii* Avrupa'da en sık hastalık etkeni iken, Asya'da *B. garinii* Lyme vakalarının birçoğundan sorumludur (Tablo 1) (Stanek ve ark., 2011).

**Tablo 1.** Coğrafi bölgelere kene ve etken türleri.

Coğrafi bölge	Kene türü	Etken
Kuzey Amerika	<i>Ixodes scapularis</i> <i>Ixodes pacificus</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Avrupa	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Borrelia afzelii</i> , <i>Borrelia garinii</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Borrelia spielmanii</i> , <i>Borrelia bavariensis</i>
Asya	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Borrelia garinii</i>

Lyme hastalığı ajanlarının insanlara bulaşmasında rol oynayan vektör *Ixodes* cinsi kenelerdir (Xu ve ark., 2003). Kuzey Amerika'nın batı pasifik kısmında *Ixodes pacificus*, kuzey doğu ve orta batısında geyik kenesi olan *Ixodes scapularis*, Avrupa'da koyun kenesi *Ixodes ricinus*, Asya'da ise *Ixodes persulcatus* hastalığın yayılmasında rol oynayan ana vektörlerdir (Gray, 1998). *Ixodes* türü kenelerin yaşamlarında yumurta, larva, nif ve yetişkin olmak üzere 4 evre vardır. Erkekleri nadiren beslenen keneler, hayvanlara ağızları ile tutunur ve 5-7 gün boyunca beslenir ve sonrasında yere düşerler (Piesman ve Gern, 2004).

Kenelerin farklı türleri değişik zamanlarda ve formlarda aktif olabilirler. *Ixodes scapularis* yetişkin formu ilkbahar ve sonbaharda, nif formu mayıs-temmuz arası ve larva formu ağustos-eylül arası aktiftir. Etken aktarımı, beyaz ayaklı fare ve sincaplarla ve *Ixodes scapularis*'in larva ve nifleri arasında gerçekleşmekte; özellikle de nif ısırıkları ile ilkbahar-yaz aylarında insan Lyme vakaları görülmektedir (LoGiudice ve ark., 2003). ABD'nin batı sahillerinde Lyme hastalığı insidansı daha düşüktür ve *B. burgdorferi*'nin hayat döngüsü *Ixodes pacificus* ve ağaç sıçanları arasında devam etmektedir (Brown ve Lane, 1992).

Spiroketlerin aktarımı, kenenin beslenmesi esnasında tükürükleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu süre *B. burgdorferi* için *Ixodes scapularis* ve *Ixodes pacificus*'da 36 saati bulmaktadır (Peavey ve Lane, 1995; des Vignes ve ark., 2001). Sıçan, tarla fareleri ve bazı kuşlar, spiroketler için ana rezervuarlardır. Beyaz kuyruklu geyikler, *Borrelia* cinsi spiroketlerin hayat döngüsünde yer almamalarına rağmen, vahşi hayatta keneler için zengin bir besin kaynağıdır. Kenelerin geyikler ile beslenmesi ve geyiklerin de spiroketlerle enfekte hale gelmemesi, hastalığın yayılmaması ve daha düşük insidansda seyretmesi açısından önem taşımaktadır (Stanek ve ark., 2011).

*Ixodes* cinsi keneler aracılığı ile *B. burgdorferi* ile birlikte babesios etkeni *Babesia microti*, insan granülositik ehrlichiosis etkeni olan *Anaplasma phagocytophilum* ve kene kaynaklı ensefalit virüsü de bulaşabilir (Lotric-Furlan ve ark., 2001; Swanson ve ark., 2006).

### Patogenez

Kenelerin beslenmedikleri dönemlerde, orta bağırsaklarında yaşayan spiroketler dış yüzey proteini A (OspA) sentez ederler (Fikrig ve Narasimhan, 2006). Kenelerin beslenmeye

başlamaları ile OspA sentezi baskılanır, OspC ve diğer bazı proteinlerin sentezi artmaya başlar ve bu proteinler sayesinde kene tükrük bezlerine yerleşir, burada yaşamaya başlar (Montgomery ve ark., 1996; Schwan ve Piesman, 2000).

Kenenin beslenmesi esnasında tükürük yolu ile memeli vücuduna giren spiroketler, hem hücresel hem de özellikle IFN- $\gamma$ 'nın rol oynadığı humoral immün cevaba rağmen yaşamlarını devam ettirebilirler (Strle ve ark., 2009). Memeli vücudunda immün yanıtı karşı koymada ise önemli virülans faktörleri OspC ve yüzey lipopolisakariti olan VlsE önemli rol oynar (Baranton ve De Martino, 2009). Bunların toksin üretimi yoktur ve konak memelinin bağışıklık sistemini atlattıktan sonra vücudun birçok bölgesine yayılarak, büyük ölçüde konak inflamatuvar yanıtın neden olduğu doku hasarına yol açarlar (Strle ve ark., 2009). Sonuçta etkilenen tüm dokular da yer yer vasküler yapılarında tutulduğu lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu saptanır (Strle, 1999).

### 2. Epidemiyoloji

ABD'de en sık karşılaşılan vektör kaynaklı enfeksiyon hastalığıdır ve yılda yaklaşık 30 bin yeni vaka kaydedilmektedir (Dennis ve Hayes, 2002; Stanek ve ark., 2011). Vakaların %95'i toplam 12 eyaletten bildirilmesine rağmen, en sık kuzeydoğu bölgesini etkilemekte ve vaka sayısı her yıl giderek artmaktadır (CDC, 2011). Bu insidans artışında ormanlık bölgelerin tarım arazisine çevrilmesinin, yaşayan insan sayısının artmasının, geyik neslinin azalmasının ve iklim değişikliklerinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (Barbour, 1984). Avrupa'da hastalığın görülme sıklığı kuzey ve orta bölgelerde en fazladır. İsveç'te yılda 100.000'de 69 görülürken bu oran Almanya'da 100.000'de 111, Slovenya'da 100.000'de 315'dir (Stanek ve ark., 2011).

Türkiye'de *Ixodes* cinsi kenelerin yaşıyor olması, ülkemizde de Lyme hastalığının yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizden ilk Lyme vakaları 1990 yılından sonra bildirilmeye başlanmış, sonrasında vaka sayısı artmış ve epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır (Çakır ve ark., 1990; Köksal ve ark., 1990). Çalışır ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 1997 yılında 835 *Ixodes* türü kenede *B. burgdorferi* taşıyıcılığı araştırılmış, ancak hiçbirinde tespit edilememiştir (Çalışır ve ark., 1997). Bununla birlikte Türkiye'den yapılan diğer araştırmalarda Antalya'da %1,1, İstanbul'da ise %44'ün de, Trakya'da %95,8'inde *Borrelia* cinsi spiroketlerin varlığı gösterilmiştir (Tuncer ve ark., 1999; Guner ve ark., 2003; Guner ve ark., 2005). Türkiye'de tarımla uğraşan risk gruplarında yapılan Lyme seropozitiflik çalışmalarında %6-35,9 arasında değişen pozitiflik saptanması ve bu hastalığın Türkiye'de sanıldandan daha yaygın olabileceği fikrini akla getirmektedir (Mutlu ve ark., 1995; Tünger ve ark., 1995; Aydın ve ark., 2001).

### 3. Klinik

Lyme hastalığı genel olarak deri, eklem, kalp ve santral sinir sistemini tutan bir hastalıktır ve diğer spiroket enfeksiyonlarında olduğu gibi değişik klinik dönemleri vardır (Steele, 2001). Klinik seyir erken lokalize enfeksiyon, erken yaygın enfeksiyon ve geç enfeksiyon olarak 3 aşamada izlenir (Stanek ve ark., 2011). Erken lokalize enfeksiyonu takip eden günler veya haftalar sonrasında erken yaygın hastalık, aylar süren sessiz-latent bir dönemden sonra ise progresif ilerleyen geç enfeksiyon görülebilir (Steele, 2001).

**Tablo 2.** Klinik evrelere göre tedavi ve süreleri

Evre	Klinik	Tedavi	Süre / gün
I	Eritema kronikum migrans	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	14-21
II	Nörolojik tutulum	Seftriakson 1x2g IV, veya Penisilin G 6x3-4 IV, veya Sefotaksim 3x2gr IV	14-28
	İzole fasiyal paralizi	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	14-21
	Lenfositoma kutis	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 3x500 mg	21-28
	Artrit	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	14-28
	Yüksek riskli aritmi	Seftriakson 1x2g IV, veya Penisilin G 6x3-4 IV Sefotaksim 3x2gr IV	14-21
	Kardit Diğerleri	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	14-21
III	Artrit	Doksisiklin oral 2x100 mg, veya Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	28
	Rekürren artrit	Seftriakson 1x2g IV, veya Penisilin G 6x3-4 IV, veya Sefotaksim 3x2gr IV	14-28
	Antibiyotiğe cevapsız artrit	Semptomatik tedavi	
	Nörolojik tutulum	Seftriakson 1x2g IV, veya Penisilin G 6x3-4 IV Sefotaksim 3x2gr IV Doksisiklin oral 2x100 mg, veya	14-28
	Akrodermatitis kronika atrofikans	Amoksisilin oral 2x500 mg, veya Sefuroksim aksetil oral 2x500 mg	21-28
Post-Lyme borrelyoz sendromu		Semptomatik tedavi	

**Erken lokalize enfeksiyon (Evre 1)**

Bu dönemin tipik lezyonu eritema kronikum migrans (EKM)'tir. Lyme hastalarının yaklaşık %70-80 kadarında, kene ısırmasından 1-3 hafta sonrasında gelişir. EKM ile birlikte hastaların çoğunda grip benzeri tablo ve bölgesel lenfadenomegaliler de gözlenebilir (Bhate ve Schwartz, 2011). Lezyon ortaya çıktığı ilk günlerde homojen, eritematöz bir yapıdadır, yaklaşık günde 3 cm büyüyerek genişler ve ortalama 10-16 cm çapa kadar ulaşabilir (Mülleger, 2004). Lezyon

büyüdükçe %60-90 olguda etrafı daha kızarıklık, ortası soluk tipik halini alır (Steere ve Sikand, 2003; Mülleger, 2004). Dokunulduğunda sıcak olan, hastada yanma ve kaşınma hissi oluşturan lezyonlar, vücudun her yerinde gözlenebilmesine rağmen, sıklıkla uyluk, kasık ve koltuk altı bölgelerinde gözlenirler (Smith ve ark., 2002). Avrupa'daki EKM lezyonları daha gürültüsüz ve sınırlandırılmış seyredir. Avrupa'da görülebilen *B. afzelii* ve *B. Garinii*'nin neden olduğu EKM lezyonları kendi aralarında da farklılıklar gösterir (Strle ve ark., 1999; Logar ve ark., 2004). EKM tedavi edilmediğinde kendiliğinden haftalar aylar içinde kaybolur (Bhate ve Schwartz, 2011).

**Erken yaygın hastalık (Evre 2)**

Erken evrenin tipik lezyonu olan EKM'yi takiben etkenin vücuda yayılması ile birlikte, bu evrenin erken döneminde cilt lezyonları gözlenir. Bunlar EKM'ye benzer ancak daha küçük ve daha çok sayıda olan, kene ısırığından daha uzak yerlerde görülen lezyonlardır (Bhate ve Schwartz, 2011). Hastalığın başında ortaya çıkan EKM lezyonu, daha çok Avrupa Lyme hastalığında, plak ve nodül halini alarak lenfositoma kutis ya da lenfadenosis benina kutis adı verilen lezyona dönüşebilir (Hovmark ve ark., 1986).

Erken yaygın hastalıkta bu deri bulguları dışında, spiroketlerin sistemik yayılımı ile beraber en sık kardiyak, eklem ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları gözlenir (Steere, 2001). Tedavi edilmemiş vakaların yaklaşık %10-15'inde görülen MSS tutulumları arasında lenfositik menenjit, ensefalit, kranial nöropati (tek veya çift taraflı fasiyal paralizi), radikülopatiler, multinöritis multipleks, serebellar ataksi veya miyelit sayılabilir (Pachner ve Steere, 1985). Hastalarda en sık gözlenen nörolojik tutulum fasiyal paralizidir (Bell's palsy) (Halperin, 2010). Çocuklarda optik sinirin etkilenmesi ile körlük de görülebilir (Steere, 2001). Genellikle dalgalanmalarla seyreden Lyme menenjitinde Kernig, Brudzinski ve ense sertliği gibi bulgular ya çok siliktir ya da hiç yoktur. Lenfositik pleositoz görülen beyin omurilik sıvısında mm<sup>3</sup>'te 100 hücre, hafifçe artmış protein ve genellikle normal seviyede glukoz görülebilir (Pachner ve Steere, 1985). Son yıllarda CXCL 13 kemokininin BOS'ta ELISA yöntemi ile gösterilmesinin tedavi edilmemiş, akut Lyme nöroborelyoz tanısında kullanılabilmesine dair ümit vaat edici çalışmalar yayınlanmıştır (Schmidt ve ark., 2011). Avrupa'da en sık görülen sinir sistemi tutulumu ise nöropatik ağrı, baş ağrısız lenfositik pleositoz ve bazen de kranial nöritin eşlik ettiği Bannwarth sendromudur (Steere, 2001).

Tedavi edilmemiş hastaların yaklaşık %5'inde atrioventriküler blok (birinci derece, Wenckebach, veya komplet blok), akut miyoperikardit, sol ventrikül disfonksiyonu ve nadiren de kardiyomegali veya pankarditin gözlemlendiği kardiyak tutulum görülebilir (Steere, 2001). Kalp hastalığı gelişen hastalarda senkop, presenkop, palpasyon, dispne veya göğüs ağrısı görülebilir ancak üfürüm eşlik etmez (McAlister ve ark., 1989; Earl, 2010).

Bunların yanında bu evrede hastalarda kas-iskelet ağrıları, osteomyelit, miyozit, pannükilit ve fasiit gibi ortopedik tutulumlar, konjonktivit, panofalmit ve interstisyel keratit gibi göz tutulumları da görülebilir (Steere, 2001).

**Geç hastalık (Evre 3)**

Antibiyotik tedavisi almamış hastaların yaklaşık

%60'ında, genellikle diz gibi büyük eklemleri tutan ve *B.burgdorferi*'ye karşı hücrel ve humoral immünitenin önemli rol oynadığı Lyme artriti görülebilir. Lyme artriti genellikle yavaş seyirlidir, ataklarla seyredebilir ve bazı hastalarda kronikleşebilir (Steere, 1987; Yin ve ark., 1997; Vincent ve ark., 1998).

Lyme artriti ile beraber ya da sonrasında bir kısım hastada kronik aksonal nöropati, kronik ensefalomyelit (özellikle avrupa'da *B.garinii* ile birlikte), Lyme ensefalopatisi gibi nörolojik tutulumlar veya akrodermatitis kronika atrofikans gibi deri lezyonları da görülebilir (Logigian ve ark., 1990; Mülleger, 2004).

#### Ayırıcı tanı

Lyme ayırıcı tanısında her evreye ve tutulumu göre ayrı hastalıklar akılda tutulmalıdır. Böcek ısırığı sonrası gelişen hipersensitivite reaksiyonları, bakteriyel selülit, erizipel, eritema multiforme, nummuler ekzema, granuloma annulare, ürtiker, ilaç erüpsiyonu, pitriasis rosea, ve parvovirüs B-19 enfeksiyonu EKM ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklardır. MSS tutulumu ayırıcı tanısında diğer fasyal paralizi nedenleri, viral menenjit, mekanik radikülopati, multipl skleroz atakları ve primer progresif multipl skleroz sayılabilir. Diğer enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı ileti bozuklukları ve miyoperkarditler kardit ayırıcı tanısında; gut, psödougut, septik artriti, viral artriti, psoriatrik artriti, HLA B27 pozitif juvenil oligoartrit, reaktif artriti, sarkoid artriti, erken romatoid artriti veya seronegatif spondiloartirler artriti ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklardır (Stanek ve ark., 2011).

#### 4. Tanı

Endemik bir bölgeye seyahat eden kişide Ixodes cinsi kene ısırık hikayesi ve uygun klinik prezentasyon ile Lyme hastalığı akla gelebilir ve tedavi edilebilir. Kan biyokimyası ve kan sayımı genellikle normaldir ve tanı için yardımcı değildir (Bratton ve ark., 2008).

*B.burgdorferi*, Warthin-Starry gümüş boyama, spesifik floresan boyama tekniği veya Giemsa ile boyanmasıyla direk mikroskopide görülebilir, ancak klinik örneklerde etkenin azlığı nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir (Doğancı ve Baylan, 2002).

Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde, *B.burgdorferi*'i hastalığın ilk günlerinde EKM lezyonundan, daha az sıklıkla da plazma ve menejitli hastaların BOS'undan üretilebilir (Steere, 2001). Pahalı, zor, çok geç ve düşük oranda sonuç vermesinden dolayı, bugün Lyme tanısında kullanışlı değildir (Aguero-Rosenfeld ve ark., 2005).

Hastalığın daha geç evrelerinde PCR etkenin gösterilmesi amacıyla, kültürden daha iyi bir tanı aracı olabilir. Ancak yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen bakterinin biyolojik örneklerde yetersiz olması, canlı-ölü bakteri ayırımı yapamaması, yalancı pozitiflikler klinik kullanımı sınırlandırmaktadır (Doğancı ve Baylan, 2002; Aguero-Rosenfeld ve ark., 2005).

Hastalığın serolojik tanısı için Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (AHKM) iki basamaklı bir test önermektedir. Birinci basamakta ELİSA veya IFA yöntemi ile antikor tayini, ikinci basamakta ise pozitif sonuçlanan kişilerde doğrulama amacıyla Western blot testi önerilmektedir. Seroloji testleri hastalığın ilk haftaların etkin olarak kullanılamayabilir. EKM'den

2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra ise IgG cevabı oluşur (Bratton ve ark., 2008).

#### 5. Tedavi

EKM'nin tedavi edilmese bile kendiliğinden gerileyebilmesine rağmen, hastalığın yayılmasının önlenmesi ve daha sonra gelişmesi muhtemel geç komplikasyonların önlenmesi amacıyla tedavi edilmesi önerilmektedir. Lyme hastalığının birçok klinik formu oral antibiyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Erken lokalize veya yaygın hastalık tedavisinde çocuk ve hamileler hariç, önerilen tedavi 14-21 günlük oral doksisisiklin tedavisidir (Wormser ve ark., 2006). Amoksisilin, fenoksimetilpenisilin ve sefuroksim aksetil oral tedavide kullanılabilen ve etkinliği yüksek olan diğer ilaçlardır. Makrolidler ise etkinliği daha düşük olan ikincil sınıf ilaçlardır. Rifampisin, siprofloksasin ve aminoglikozidlerin ise Lyme hastalığı tedavisinde yeri yoktur (Dever ve ark., 1992). Günde iki kez doksisisiklin 100 mg tedavisinden 48 saat sonra ateş, 7-14 gün içinde de cilt lezyonlarının gerilediği görülebilir (Stanek ve ark., 2011). Lyme artritinin başlangıç tedavisi ve diğer cilt lezyonlarında da ilk seçenek oral tedavidir (Wormser ve ark., 2006). Tablo 2 Lyme hastalığı evrelerine göre tedavide kullanılacak ilaçlar ve sürelerini göstermektedir.

Parenteral tedavi Lyme nöroborelyoz olgularında ve hastanede takip edilmeyi gerektiren yüksek riskli atrioventriküler bloklu Lyme kardit olgularında seçilecek tedavi şeklidir. İlk seçenek olan seftriakson'un yanında sefotaksim ve intravenöz penisilin G de bu amaçla kullanılabilen ilaçlardır (Stanek ve ark., 2011). Toplam parenteral tedavi süresi 2-4 haftadır ve 4 haftalık tedavi sonrası nüks nadiren görülür (Logigian ve ark., 1990). İzole fasyal paralizi ile başlayan Lyme olgularında ise oral doksisisiklin tedavisi ABD'de sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir (Stanek ve ark., 2011).

Yaklaşık 4 haftalık oral tedaviye cevap vermeyen Lyme artriti tedavisinde de 2-4 hafta süre ile parenteral antibiyoterapi kullanılabilir (Steere ve ark., 1994). Bu tedavilere cevap vermeyen ve eklem şikayetleri daha uzun süre devam eden bir kısım hasta, antibiyotiğe refrakter Lyme artriti tanısı alır. Bu hastalarda sinoviyal sıvı PCR'ı negatiftir ve tedavilerine anti-inflamatuvar ilaçlarla devam edilebilir (Avery ve ark., 2005).

Yeterli tedaviye rağmen bir kısım hastada yorgunluk, kas-isklet ağrıları ve nörokognitif bozuklukların devam ettiği gözlenebilir. Eğer bu semptomlar 6 aydan uzun sürer ise, bu tabloya post-Lyme borrelyoz sendromu ya da kronik Lyme hastalığı adı verilir. Bu hastaların kliniği, kronik yorgunluk sendromuna çok benzer ve çoğu zaman ayırımı yapmak güçtür (Feder ve ark., 2007). Ayrıca, sadece erken hastalık için tedavi almış hastalarda yeterli immün cevap gelişemediğinden re-enfeksiyonlar görülebilir ve kliniği primer enfeksiyona benzer şekilde ortaya çıkar (Krause ve ark., 2006; Nadelman ve Wormser, 2007).

#### Korunma

Kenelerin yaşadığı bölgelerde vücudun açıkta kalan bölgelerinin kapatılması kene ısırığından koruyabilir. Ayrıca yaprak çöplerinin toplanması, akarasit uygulamaları, ormanlara yakın yerleşikli çim kenarlarına ağaç yongaların yerleştirilmesi ve geyiklerin çit ile çevrili alanlarda yaşamalarının sağlanması kene sayısını azaltarak, hastalığın yayılmasını



azaltabilir (Stafford ve Kitron, 2002). Keneye maruziyetten sonra 2 saat içinde banyo yapılması ve vücuda yapışmış kenenin usulüne uygun erken dönemde çıkarılması da hastalık gelişmesini engelleyici önlemler arasında sayılmaktadır (Connally ve ark., 2009).

Hastalık gelişimini önlemek amacıyla *I. scapularis* veya *I. persulcatus* kene ısırığından sonra 72 saat içinde tek doz doksisiklin 200 mg profilaksi önerilmektedir (Warshafsky

ve ark., 2010). Ayrıca doksisiklin kullanılmayan vakalarda, kısa süreli amoksisilin (yaklaşık 10 gün) hastalık gelişimini önlemek amacıyla kullanılabilir (Shapiro ve ark., 1992). 1999 yılında piyasaya sürülen rekombinant OpsA aşısı 2002 yılında piyasadan çekilmiş ve bugün Lyme hastalığından korunma amacıyla kullanılan bir aşı mevcut değildir (Stanek ve ark., 2011).

## KAYNAKLAR

- Aguero-Rosenfeld, M.E., Wang, G., Schwartz, I., Wormser, G.P., 2005. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 18,484-509.
- Avery, R.A., Frank, G., Eppes, S.C., 2005. Diagnostic utility of *Borrelia burgdorferi* cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24, 705-708.
- Aydın, K., Köksal, İ., Caylan, R., 2001. Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi.* 15, 141-144.
- Bacon, R.M., Kugeler, K.J., Mead, P.S., 2008. Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *MMWR Surveill. Summ.* 57, 1-9.
- Baranton, G., De Martino, S.J., 2009. *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. *Curr. Probl. Dermatol.* 37, 1-17.
- Barbour, A.G., 1984. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J. Biol. Med.* 57, 521-525.
- Barbour, A.G., Hayes, S.F., 1986. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol. Rev.* 50, 381.
- Bhate, C., Schwartz, R.A., 2011. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64, 619-636.
- Bratton, R.L., Whiteside, J.W., Hovan, M.J., Engle, R.L., Edwards, F.D., 2008. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin. Proc.* 83, 566-571.
- Brown, R.N., Lane, R.S., 1992. Lyme disease in California: A novel enzootic transmission cycle of *Borrelia burgdorferi*. *Science.* 256, 1439.
- Burgdorfer, W., Barbour, A.G., Hayes, S.F., Benach, J.L., Grunwaldt, E., Davis, J.P., 1982. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science.* 216, 1317-1319.
- Connally, N.P., Durante, A.J., Yousey-Hindes, K.M., Meek, J.I., Nelson, R.S., Heimer, R., 2009. Peridomestic Lyme disease prevention: Results of a population-based case-control study. *Am. J. Prev. Med.* 37, 201-206.
- CDC, 2011. Division of Vector-borne Infectious Diseases. Lyme Disease. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/index.htm> : Erişim tarihi:25.06.2011.
- Çakır, N., Akandere, Y., Hekim, N., Kovancı, E., Yazıcı, H., 1990. Türkiye’de iki Lyme olgusu. *Klinik Gelişim.* 4, 840-842.
- Çalışır, B., Polat, E., Yücel, A., 1997. Silivri ilçesinin bazı bölgelerindeki bir kısım evcil hayvanlardan toplanan kenelerin tür ayrımının yapılması ve *Ixodes ricinus*’larda *Borrelia burgdorferi*’nin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 21, 379-382.
- Dennis, D.T., Hayes, E.B., 2002. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G, ed. *Lyme Borreliosis: Biology, epidemiology and control.* Oxford, England: CABI, 251.
- des Vignes, F., Piesman, J., Heffernan, R., Schulze, T.L., Stafford, K.C. 3rd, Fish, D., 2001. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J. Infect. Dis.* 183, 773-778.
- Dever, L.L., Jorgensen, J.H., Barbour, A.G., 1992. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: A microdilution MIC method and timekill studies. *J. Clin. Microbiol.* 30, 2692.
- Doğancı, L., Baylan, O., 2002. Lyme hastalığı (Lyme Borreliozu). Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M. Ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 701-712.
- Earl, T.J., 2010. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med. Health R I.* 93, 339-341.
- Feder, H.M. Jr., Johnson, B.J., O’Connell, S., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Wormser, G.P., and the Ad Hoc International Lyme Disease Group, 2007. A critical appraisal of “chronic Lyme disease”. *New Engl. J. Med.* 357, 1422.
- Fikrig, E., Narasimhan, S., 2006. *Borrelia burgdorferi*—traveling incognito? *Microbes Infect.* 8, 1390.
- Gray, J.S., 1998. The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. *Exp. Appl. Acarol.* 22, 249-258.
- Güner, E.S., Hashimoto, N., Takada, N., Kaneda, K., Imai, Y., Masuzawa, T., 2003. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J. Med. Microbiol.* 52, 807-813.
- Güner, E.S., Watanabe, M., Kadosaka, T., Polat, E., Gargili, A., Gulanber, A., Ohashi, N., Kaneda, K., Imai, Y., Masuzawa, T., 2005. Seroepidemiology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in wild mice captured in northern Turkey. *Epidemiol. Infect.* 133, 331-336.
- Halperin, J.J., 2010. Nervous system Lyme disease. *J.R.C.P.E.* 40, 248-255.
- Hovmark, A., Asbrink, E., Olsson, I., 1986. The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria. *Acta. Derm. Venereol.* 66, 479-484.
- Köksal, İ., Saltoğlu, N., Bingül, T., Öztürk, H., 1990. Bir Lyme hastalığı olgusu. *ANKEM Derg.* 4, 284.
- Krause, P.J., Foley, D.T., Burke, G.S., Christianson, D., Closter, L., Spielman, A., 2006. Tick-Borne Disease Study Group. Reinfection and relapse in early Lyme disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75, 1090-1094.
- Logar, M., Ruzic-Sabljić, E., Maraspin, V., Lotric-Furlan, S., Cimperman, J., Jurca, T., Strle, F., 2004. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection.* 32, 15-19.
- Logigian, E.L., Kaplan, R.F., Stere, A.C., 1990. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 323, 1438.
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A., Keasing, F., 2003. The ecology of infectious disease: Effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100, 567.
- Lotric-Furlan, S., Petrovec, M., Avsic-Zupanc, T., Nicholson, W.L., Sumner, J.W. 2001. Prospective assessment of the etiology of acute febrile illness after a tick bite in Slovenia. *Clin. Infect. Dis.* 33, 503-510.
- McAlister, H.F., Klementowicz, P.T., Andrews, C., Fisher, J.D., Feld, M., Furman, S., 1989. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann. Intern. Med.* 110, 339.
- Montgomery, R.R., Malawista, S.E., Feen, K.J.M., Bockenstedt, L.K., 1996. Direct demonstration of antigenic substitution of *Borrelia burgdor-*

- feri ex vivo: Exploration of the paradox of the early immune response to outer surface proteins A and C in Lyme disease. *J. Exp. Med.* 183, 261.
- Mutlu, G., Gultekin, M., Ergin, C., Sayın, F., Kurşun, A.E., 1995. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 29, 1-6.
- Müllegger, R.R., 2004. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur. J. Dermatol.* 14, 296-309.
- Nadelman, R.B., Wormser, G.P., 2007. Reinfection in patients with Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 45, 1032-1038.
- Pachner, A.R., Steere, A.C., 1985. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology.* 35, 47.
- Peavey, C.A., Lane, R.S., 1995. Transmission of *Borrelia burgdorferi* by *Ixodes pacificus* nymphs and reservoir competence of deer mice (*Peromyscus maniculatus*) infected by tick-bite. *J. Parasitol.* 81, 175-178.
- Piesman, J., Gern, L., 2004. Lyme borreliosis in Europe and North America. *Parasitology.* 129, 191-220.
- Schwan, T.G., Piesman, J., 2000. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J. Clin. Microbiol.* 38, 382-388.
- Schmidt, C., Plate, A., Angele, B., Pfister, H.W., Wick, M., Koedel, U., Rupprecht, T.A., 2011. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology.* 76, 1051-1058.
- Shapiro, E.D., Gerber, M.A., Holabird, N.B., Berg, A.T., Feder, H.M. Jr., Bell, G.L., Rys, P.N., Persing D.H., 1992. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *New Engl. J. Med.* 327, 1769-1773.
- Smith, R.P., Schoen, R.T., Rahn, D.W., Sikand, V.K., Nowakowski, J., Parenti, D.L., 2002. Clinical characteristics and treatment outcomes of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann. Intern. Med.* 136, 421-428.
- Stafford, K.I., Kitron, U., 2002. Environmental management of Lyme borreliosis control. In: Gray, J.S, Kahl, O., Lane, R.S., Stanek, G., eds. *Lyme borreliosis: Biology, epidemiology and control*. New York; CABI Publishing. 301-334.
- Stanek, G., Wormser, G.P., Gray, J., Strle, F., 2011. Lyme borreliosis. *Lancet.* doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- Steere, A.C., 1989. Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 321, 586-596.
- Steere, A.C., 2001. Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 345, 115-125.
- Steere, A.C., Grodzicki, R.L., Kornblatt, A.N., Craft, J.E., Barbour, A.G., Burgdorfer, W., Schmid, G.P., Johnson, E., Malawista, S.E., 1983. The spirochetal etiology of Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 308, 733-740.
- Steere, A.C., Levin, R.E., Molloy, P.J., Kalish, R.A., Abraham, J.H. 3rd, Liu NY, Schmid CH., 1994. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 37, 878-888.
- Steere, A.C., Malawista, S.E., Snyderman, D.R., Shope, R.E., Andiman, W.A., Ross, M.R., Steele, F.M., 1977. Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 20, 7-17.
- Steere, A.C., Schoen, R.T., Taylor, E., 1987. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.* 107, 725-731.
- Steere, A.C., Sikand, V.K., 2003. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *New Engl. J. Med.* 348, 2472-2474.
- Strle, F., 1999. Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentralbl Bakteriol.* 289, 643-652.
- Strle, F., Nadelman, R.B., Cimperman, J., Nowakowski, J., Picken, R.N., Schwartz, I., Maraspin, V., Agüero-Rosenfeld, M.E., Varde, S., Lotric-Furlan, S., Wormser, G.P., 1999. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann. Intern. Med.* 130, 32-36.
- Strle, K., Drouin, E.E., Shen, S., Khoury, J.E., McHugh, G., Ruzic-Sabljic, E., Strle, F., Steere, A.C., 2009. *Borrelia burgdorferi* stimulates macrophages to secrete higher levels of cytokines and chemokines than *Borrelia afzelii* or *Borrelia garinii*. *J. Infect. Dis.* 200, 1936-1943.
- Swanson, J.S., Neitzel, D., Reed, K.D., Belongia, E.A., 2006. Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 708-727.
- Tuncer, D., Oğünç, D., Çolak, D., 1999. Yüksek riskli bölgeler ve şehirde *Borrelia burgdorferi* antikor prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 13, 325-328.
- Tünger, O., Buke, M., 1995. Lyme hastalığı: İzmir ve çevresindeki durum. *İnfeksiyon Dergisi*; 9, 345-349.
- Xu, G., Fang, Q.Q., Keirans, J.E., Durden, L.A., 2003. Molecular phylogenetic analyses indicate that the *Ixodes ricinus* complex is a paraphyletic group. *J. Parasitol.* 89, 452-457.
- Warshafsky, S., Lee, D.H., Francois, L.K., Nowakowski, J., Nadelman, R.B., Wormser, G.P., 2010. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 1137-1144.
- Weber, K., 2001. Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20, 6-13.
- Wormser, G.P., Dattwyler, R.J., Shapiro, E.D., Halperin, J.J., Steere, A.C., Klemperner, M.S., Krause, P.J., Bakken, J.S., Strle, F., Stanek, G., Bockenstedt, L., Fish, D., Dumler, J.S., Nadelman, R.B., 2006. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 43, 1089-1134.
- Vincent, M.S., Roessner, K., Sellati, T., Huston, C.D., Sigal, L.H., Behar, S.M., Radolf, J.D., Budd, R.C., 1998. Lyme arthritis synovial gd T cells respond to *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and lipidated hexapeptides. *J. Immunol.* 161, 5762-5771.
- Yin, Z., Braun, J., Neure, L., Wu, P., Eggen, U., Krause, A., Kamradt, T., Sieper, J., 1997. T cell cytokine pattern in the joints of patients with Lyme arthritis and its regulation by cytokines and anticytokines. *Arthritis Rheum.* 40, 69-79.