

# Lyme Hastalığı

Kenan Hızal

## Giriş

Lyme hastalığı, kenelerle yayılan bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu ve birden fazla sistemin etkilendiği, önemli geç komplikasyonlara yol açabilen inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1975 yılında Steere ve Malawista, Connecticut nehrinin kenarındaki Lyme kasabası ve iki komşu kasabada meydana gelen juvenil romatoid artrit salgınını retrospektif olarak incelemişler ve Lyme artritini tanımlamışlardır (1). İlerleyen yıllarda eklem dışında diğer organlarda da görülen bazı bozukluklar tabloya eklenmiş ve Lyme hastalığı adını almıştır.

Lyme hastalığı ile ilgili dünyanın her tarafında pek çok araştırma yapılmakta ve bunun sonucunda gittikçe artan sayıda Lyme hastalığı olgusu ile karşılaşılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Centers for Disease Control (CDC)'e, 1982-1991 yılları arasında 40 000'den fazla Lyme hastalığı olgusu bildirilmiştir. Günümüzde 40'tan fazla Amerikan eyaletinde, hemen hemen tüm Avrupa ülkelerinde, komşumuz İran dahil olmak üzere bir kısım Asya ülkelerinde ve hatta henüz izole edilememesine karşın, Avustralya'da Lyme hastalığı tanımlanmış ve hastalığın komşumuz olan Doğu Avrupa ülkelerinde yaygın olduğu saptanmıştır. Yapılan az sayıdaki araştırmalarda Lyme hastalığının Türkiye'de varlığını gösteren bazı ipuçları elde edilmiştir (2-6).

## Mikrobiyoloji

*B. burgdorferi*, *Spirochetales* sınıfı *Spirochaetales* ailesi ve *Borrelia* cinsi içinde yer alır. Karanlık alan mikroskopisinde görülebilen *B. burgdorferi* 20-30 µm uzunluğunda ve 0.2-0.3 µm genişliğinde, düzensiz yapıya sahip, 7-11 kirpiği olan bir spirokettir. Gram-negatif olarak boyanan *B. burgdorferi*, Giemsa, Wright, glümlü boyası veya akridin oranj ile diğer spiroketlere göre daha iyi boyanır. Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde üreyebilen *B. burgdorferi*'yi keneden izole etmek nispeten kolay olmasına karşın özellikle kronik infeksiyonlarda hastanın kan, eklem sıvısı, BOS ve derisinden üretebilmek oldukça zordur. İn vitro ortamda yavaş üreyerek kolonileri ancak 1-2 hafta sonra görülebilir.

*B. burgdorferi* üzerinde yapılan moleküler ve genetik çalışmalar sonunda *B. burgdorferi*'nin üç gruba ayrılacağı gündeme gelmiştir (*B. burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*). Kuzey Amerika'da bulunan suşların hemen hepsi *B. burgdorferi* sensu stricto olarak saptanırken Avrupa'da diğer iki grup daha fazla olmak üzere her üç gruba ait suşa rastlanmıştır. Dressler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma sonucunda *B. burgdorferi* gruplarının hepsi ile deri, nörolojik veya eklem infeksiyonu gelişebilmesine karşın *B. burgdorferi* sensu stricto'nun Amerika'da artrit ile seyrettiği, Avrupa'da ise *B. garinii*'nin daha çok meningopoliñrit'ten, *B. afzelii*'nin ise daha çok

acrodermatitis chronica atrophicans'tan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (7).

## Kene Vektörler ve Konaklar

*B. burgdorferi* ile infekte beş ayrı cins kene (*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*) bulunmuş olmasına karşın Lyme hastalığının birincil vektörü *Ixodes* cinsi kenelerdir. Kuzey Amerika'da *I. dammini*, *I. pacificus*, *I. scapularis* bulaştıran sorumlu iken İskandinavya, İspanya, Portekiz başta olmak üzere Güney ve Orta Avrupa ve Rusya'nın doğusu, Cezayir, Fas'ta koyun kenisi olarak bilinen *I. ricinus* ve Asya'da *I. persulcatus*. *B. burgdorferi*'yi yayan başlıca kenelerdir (8). Avustralya'da ise *I. hyocyclus*'tan kuşkulaniılmaktadır. Almanya'da kedi, köpek ve insanların paraziti olan *I. hexagonus* kenelerinin dışı olanlarından da *B. burgdorferi* izole edilmiştir (9).

Lyme hastalığı, bir zoonozdur ve insanlar rastlantısal olarak etkenin konağı olurlar. Vektör kenelerin infeksiyonu aldıkları doğal rezervuarlar küçük kemiricilerdir (Kuzey Amerika'da *Peromyscus*, Avrupa'da *Apodemus*). Fakat günümüzde en az 148 çeşit memelide, 149 tür kuşta ve 20 tür sürüngende *I. ricinus* türünden keneye rastlanmıştır (10).

## Spiroketin Bulaşması ve İnsandaki Süreci

*B. burgdorferi* ile infekte kene oranı, Avrupa'da % 0 ile % 85, Amerika'da % 1 ile % 100 arasında bulunmuştur (11). Bu değişken oranların nedeninin, ilgili coğrafi alanda *B. burgdorferi*'yi doğal olarak taşıyan hayvan sıklığındaki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kenelerin en fazla spiroket taşıyan formları ise nimf ve erişkin oldukları dönemlerdir (10). İnsanlar infektif nimflerden spiroketi genellikle ilkbahar sonu ve yaz başlangıcında alırlar. Bu dönem insanların piknik ve çeşitli aktiviteler için kırlara gittikleri dönemdir. Daha az sıklıkla ilkbahar başlangıcı, sonbahar ve kış aylarında erişkin kenelerden hastalık bulaşabilir.

İnsana giriş yolu kenenin yapıştığı deri bölgesidir. Kalem ucu büyüklüğündeki kene, ısırığının ağrısız olması nedeniyle çoğu kez fark edilmez. Spiroket, kene kan emerken ya tükürük salgısından ya da regürjitasyon içeriğinden kişiye geçer. Yapılan çalışmalarda hastalık gelişmese bile orman işçileri, kırsal bölgede yaşayanlar gibi kene ısırma olasılığı yüksek olan sağlıklı kişilerin serumlarında *B. burgdorferi*'ye karşı antikora rastlanmıştır.

Nadiren görülen plasental geçiş dışında insandan insana spiroketin geçmediği kabul edilmektedir (12). *B. burgdorferi*'nin kan ve kan ürünlerinde 6-8 hafta yaşadığı gösterilmiş olmasına karşın kan transfüzyonu yoluyla geçişi henüz kesinlik kazanmamıştır (13). Etkenininsel yolla bulaştığı hakkında kanıt yoktur.

## Patogenez

*B. burgdorferi*, deri yoluyla vücuda girerek erken dönem de-

Tablo 1. Lyme Hastalığında Görülen Klinik Tablolar

## Lokal enfeksiyon

- Erythema chronicum migrans
- Grip benzeri hastalık + Erythema chronicum migrans

## Akut yaygın enfeksiyon

- Multipl eritem
- Erken nöroborelyoz
  - Akut menenjit
  - Akut ensefalit
  - Kraniyal nörit
  - Radikülönörit (Bannwarth sendromu)
  - Periferik nöropati
- Kardiyak bulgular
  - Atriyoventriküler blok
  - Aritmi
  - Myoperikardit
- Artrit

## Kronik enfeksiyon

- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Kronik artrit
- Kronik nörolojik hastalık
  - Kronik meningoensefalit
  - Kronik ensefalit
  - Periferik nöropati

ri belirtilerine yol açtıktan sonra, lenfatikler ve kan damarları aracılığı ile tüm vücuda dağılır. Lyme boreliyozu olan hastaların kan, deri, beyin-omurilik sıvısı (BOS), eklem sıvısı, myokard gibi pek çok değişik bölgelerinden *B. burgdorferi* izole edilmiştir (14-16). Konağın savunmasında esas rol oynayan humoral immünitedir. *B. burgdorferi* gerçekte hücre dışı patojen olmasına karşın hücre içine geçerek konağın immün yanıtından ve antibiyotiklerin etkisinden korunarak süregelen ve geç klinik bulgulara yol açabilmekle birlikte, aynı zamanda interlökin-1, tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , interlökin-6 gibi çeşitli sitokinleri uyarak otoimmün mekanizmaların harekete geçmesine neden olabilmektedir (11). Konak savunmasından bir başka kurtuluş yolu ise dış membran proteinleri başta olmak üzere çeşitli antijenlerinde meydana gelen değişikliklerdir.

Bazı durumlarda mikroorganizma konak içinde ölmüş olsa bile ona karşı gelişen immün yanıt sürebilir. Bu ise, konak makrofajları mikroorganizmanın artıklarını temizleyene kadar belki aylarca inflamasyonun devam etmesi, demektir. Etkili antibiyotik tedavisinden sonra semptomların sürmesi bu mekanizma ile açıklanabilir. Hastalık mekanizmasında gelişen diğer bir durum ise spirokette bulunan bazı moleküllerin konaktaki bazı moleküller ile benzeşmesi sonucu ortaya çıkan otoimmün yanıtıdır. Spiroketteki ani stres veya ısı değişiminde ortaya çıkan "heat shock protein"leri (HSPs) iki nedenle dikkatleri toplamıştır: (a) spirokete, keneden memeliye geçiş boyunca belirgin bir ısı değişikliği ile karşılaşır ve bulaş için gerekli spiroketal içerikler bu ısı değişimi ile uyarılır; (b) HSPs benzeri proteinler insanlarda da vardır ve çapraz reaksiyon sonucu otoimmün bozukluklar ortaya çıkabilir (17).

## Klinik Görünüm

Lyme hastalığı, hepsinin gözükmesi şart olmamakla birlikte üç evreye ayrılabilir. İlk iki evre birkaç hafta veya ay içerisinde

de ortaya çıkarak hastalığın erken dönemini oluşturur. Üçüncü evre veya geç dönem, 6-12 ay, hatta yıllar sonra ortaya çıkar. İkinci evre ile üçüncü evre arasında enfeksiyonun gizli ve semptomsuz olarak seyrettiği bir zaman aralığı vardır. Erken dönem kendini sınırlayıcı olmasına karşın, geç dönem kronik ve ilerleyicidir. Lyme hastalığında görülen klinik tablolar Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Birinci evre:** En erken ve en kolay tanınan bulgu, *B. burgdorferi*'nin vücuda girdiği yerde yaklaşık bir hafta içinde (2-28 gün) ortaya çıkan erythema migrans'tır. Bu deri lezyonu hastaların % 50-70'inde görülür. Erythema migrans karakteristik olarak özellikle koltuk altı, kasık ve kalçada ilk önce küçük bir makül veya papül şeklinde daha sonra zamanla anüler ve genişledikçe ortası daha açık renk alan eritematöz deri lezyonudur. Bu lezyonun genişliği 3 cm ile 68 cm arasında değişebilir. Veziküller, purpurik, ürtiker benzeri veya merkezinde indürasyon gibi atipik şekilde de karşımıza çıkabilir. Lezyondan spirokete izole etmek mümkündür. Birkaç hafta veya ay içerisinde kendiliğinden kaybolan erythema migrans, nadiren yeniden ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık % 48'inde daha küçük ve genişleme özelliği olmayan, bazen ürtiker tarzında, uydu lezyonlar erythema migrans'a eşlik edebilir (18). Bu lezyonlar erythema migrans'tan birkaç gün sonra ortaya çıkıp avuç ve tabanlar dışında vücudun herhangi bir yerine yerleşebilirler.

Erythema migrans'lı hastaların çoğunda tabloya hafif ateş, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, artralji, lenfadenopati gibi grip benzeri yakınmalar eşlik eder. Hastalığın ilk dört haftası içindeki 237 erythema migrans'lı hastada yapılan bir araştırmada % 55 ateş, % 48 halsizlik, % 38 baş ağrısı, % 23 üşüme ve titreme, % 9 göz yakınmaları, % 9 sindirim sistemi yakınmaları, % 6 periferik yüz felci, % 2 boğaz ağrısı, % 1 bellek bozuklukları saptanmıştır (19). Bu tabloyu diğer benzeri viral hastalıklardan ayırmada, endemik alanda ve sıcak havada görülmesi kolaylık sağlar. Bu dönemde hastaların sadece % 30'u kene ısırması öyküsü verir (1). Grip benzeri sistemik bulguların ortaya çıkması hastalığın vücut içerisinde yayılmaya başladığının göstergesi olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri gibi rutin testler anormal sonuç verseler bile tanıya yardımcı değildir.

Erythema migrans'ın ayırıcı tanısında granuloma anjulara, ilaç erüpsiyonları, selülit, kontakt dermatit, böcek sokmaları akla gelmelidir. Erythema migrans lezyonları, avuç, taban ve mukozalarda olmamaları nedeniyle erythema multiforme'den ayrılabilirler (20).

**İkinci evre:** Enfeksiyonun edinilmesinden birkaç hafta veya ay sonra çeşitli organ ve sistemlerde bozukluklar görülmeye başlar. Birinci evrede tedavi edilmemiş olguların yaklaşık % 10-15'inde sinir sistemi tutulumu sonucu menenjit, en sık fasyal sinir olmak üzere kranyal sinir felçleri, meningoensefalit, periferik nöropati, meningoradikülönörit (Bannwarth sendromu), mononeuritis multiplex ve daha az sıklıkla ensefalit, myelit ve vaskülitte rastlanabilir (13). Bannwarth sendromu, BOS'ta lenfositlerde ve proteinde artış, özellikle geceleri olan yoğun radikül ağrı ile karakterizedir. Lyme hastalığında sinir sistemi tutulumu sonucu hafızada zayıflama ve bilinç durumunda değişiklikler görülebilir.

İkinci evrede tutulan diğer bir organ, kalptir. Lyme karditinde en sık karşılaşılan görünüm, atriyoventriküler blokun eşlik ettiği myokardittir. Lyme karditi, önceden tedavi edilmemiş ol-

guların % 8-10'unda erythema migrans'tan 2-3 ay sonra görülür ve bazen nörolojik bozukluklarla birliktedir (13). Hastalık genel olarak kendiliğinden iyileşir. Ancak literatürde tamponada yol açan perikardit veya fatal pankardit tabloları bildirilmiştir (21,22).

Lyme hastalığının her evresinde ortaya çıkabilmesine karşın en sık ikinci evrede görülen borelyal lenfositoma (lymphocytoma benigna cutis) mavi-kırmızı renkte tümör benzeri bir deri lezyonu olup, sık görüldüğü yerler çocuklarda kulak memesi, erişkinlerde meme başıdır (20).

*B. burgdorferi*, enfeksiyonundan sonraki ilk birkaç gün veya hafta içerisinde mikroorganizma eklem, kemik ve kaslara ulaşabilir. Artralji ve myalji iskelet ve kas tutulumunun erken göstergeleridir. Tedavi edilmemiş erythema migrans'lı hastaların % 54'ünde objektif bulgu olmaksızın kas ve eklem ağrıları vardır (23). Bu ağrıların bir kısmı birkaç ayda bir ortaya çıkarak saatler veya günler içerisinde kendiliğinden kaybolan tarzdadır. Tanımlanan bu sendroma, lokalize intermitan kas iskelet ağrısı adı verilmiştir (24). Myozit, hastalığın erken veya geç bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, literatürde dermatomyoziti tetikleyen bir olgu da bulunmaktadır (25).

İkinci evrede ayrıca göz bozuklukları (konjonktivit, iridodiskit, optik nöropati, panoftalmi), hepatomegali, hepatit klinik tabloya katılabilir (11). Solunum yetmezliğinden ölen pnömoni- li bir hastanın lenf gangliyonundan *B. burgdorferi* izole edilmiştir (26).

**Üçüncü evre:** Hastalığın bulaşmasından aylar veya yıllar sonra, tedavi edilmemiş erythema migrans'lı olguların % 60'ında, bir veya birkaç eklemde ortaya çıkan artrit atakları gözlenir (27). Genelde diz başta olmak üzere büyük eklemler tutulur. Hastalanan eklem ağrısı şişliğine göre daha azdır ve ısı artışı eşlik eder. Artrit genellikle aralıkla seyrederek bir veya daha fazla büyük eklemde asimetrik tutulum gösterir. Lyme artritile- rinin % 25'inde görülen temporomandibuler eklem tutulumu, diğer inflamatuvar eklem hastalıklarının aksine erken dönemde ortaya çıkar. Lyme artriti tanısını koyabilmek için hastada, erythema migrans öyküsü veya *B. burgdorferi* enfeksiyonunun laboratuvar olarak gösterilmesine ek olarak, enfeksiyonun geç bir bulgusu (tekrarlayıcı, haftalar veya aylar süren bir veya daha fazla eklemi tutan kısa eklem şişliği ataklarını takiben kronik artrit) olmalıdır. Artrit atakları geçiren hastaların sayısının her yıl % 10-20 azalma göstermesine karşılık, yaklaşık % 10 hastada kronik sinovit gelişerek eklem hareketlerinin kısıtlandığı bildirilmiştir (23).

Hastalığın başlamasından yıllar sonra Lyme hastalığı, hafif paresteziden ciddi merkezi sinir sistemi hastalıklarına kadar değişebilen geniş bir tablo şeklindeki kronik nörolojik bozukluklar ile ortaya çıkabilir. Bunlar arasında progresif ensefalomyelit, organik beyin sendromları, spastik paraparezi, transvers myelit, demans sayılabilir.

Acrodermatitis chronica atrophicans, geç Lyme hastalığının karakteristik deri bulgusudur. Özellikle Avrupa'da 40-70 yaş arası kadınların bacak ve ayaklarında mavi-kırmızı renkte ödemli bir lezyon olarak görülür. Zamanla atrofi gelişerek deride buruşukluklar meydana gelir. Lezyona bölgesel lenfadenopati eşlik edebilir.

İnfekte gebelerde yapılan incelemeler sonucunda etkenin kazanıldığı trimestr önemli olmaksızın özellikle kalp ve büyük damarlarda konjenital anomalilere, konjenital kortikal körlüğe,

prematüriteye, toksemiye neden olabileceği düşünülmektedir (28).

Günümüzde bu klinik bulgular dışında *B. burgdorferi*'nin morfea, lichen sclerosis atrophicans, progresif fasyal hemiatrofi, derinin benign lenfositler infiltratı (Jessner-Kanof), eozinofilik fasiit gibi deri hastalıklarının ve amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıkların etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır (29,30).

#### Tanı

1991 yılında Amerika'da CDC'nin yaptığı sınırlama ile bir hastaya Lyme hastalığı tanısı koyabilmek için o hastada en az 5 cm çapında erythema migrans'ın olması veya başka bir nedene bağlanamayan Lyme hastalığının geç bulgularının laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekmektedir (31). Bu sınırlamada ke- ne ısırtığı öyküsü gerekli değildir.

İnfeksiyonun erken dönemlerinde erythema migrans tanısı için tek bulgu olabilir. Ancak hastaların dörtte üçünde görülmesi erken dönemde tanı koymada güçlükler neden olur. Diğer çoğu bakteriyel hastalıkların tersine *B. burgdorferi*'nin direkt olarak görülmesi veya kültürde üretilebilmesi oldukça zor olduğundan klinik tablosu ve epidemiyolojik faktörleri Lyme hastalığı ile uyumlu hastada serolojik testler önem kazanır.

*B. burgdorferi*'ye karşı gelişen IgM sınıfı antikorlar mikroorganizma alındıktan 2-4 hafta sonra belirmeye başlar. Bu nedenle erken dönemde negatif sonuç veren serumun 4-6 hafta sonra yinelenmesi gerekebilir. Gelişen ilk antikorlar mikroorganizmanın 41 kD ağırlığındaki kirpik antijenine karşidir. Bu IgM'ler 6-8 hafta sonra doruğa ulaştıktan sonra düşmeye başlarlar. 41 kD ağırlığında olan bu antijen, diğer bazı mikroorganizmalarda da bulunabildiğinden serolojik testlerde karışıklığa neden olabilir. Hastalık süresince zamanla daha küçük molekül ağırlıklı antijenlere karşı IgM yanıtı gelişir. Bu yanıt IgM düzeyinin beklenenden daha uzun sürmesine neden olabilir. IgG ise aylar, hatta yıllar sonra yükselmeye başlar ve uzun yıllar pozitif kalır. Hastalığın erken döneminde verilen antibiyotik tedavisi antikor gelişimini baskılayarak yalancı negatifliklere neden olabilir.

Klinik laboratuvarında *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen antikorları ölçmek amacıyla en sık olarak indirekt fluorezan antikor ve ELISA testleri kullanılır. Sonuçları doğrulamada özgüllüğü daha fazla olan Western blotting (WB) testinden yararlanır. Ancak Lyme hastalığının erken dönemlerinde henüz immunoblotting'de bandlar değerlendirilebilecek kadar olgunlaşmamış olabileceğinden, WB testinin geç dönemde daha önemli olduğu savunulmaktadır (32).

Kullanılan tüm testlere henüz bir standardizasyon getirilememesi nedeniyle laboratuvarlar arası sonuçlarda da büyük değişkenlikler vardır (33). Bu değişken sonuçlar, kitlerin hazırlanışındaki kalitenin yanı sıra, kitlerin farklı antijenler veya farklı suşlar ile hazırlanması ile ilgili olabilmektedir. Ayrıca çapraz reaksiyon verecek antijenlerin varlığı ve her bireyin *B. burgdorferi*'nin farklı antijenine karşı değişik miktarda antikor geliştirebileceği de dikkate alınmalıdır. Dikkat çekilen diğer bir konu da, enfeksiyon riski yüksek olan bölgelerde, asemptomatik serokonversiyonun da sık olması nedeniyle Lyme hastalığı ile uyumlu semptomları olan hastalarda pozitif serolojik test sonuçlarının kuşku ile karşılanması gerektiğidir. Yapılan çalışmalarda tek başına IgG'nin aktif enfeksiyonunu gösteremeyeceği ve uy-

gun tedavi ile iyileşmiş hastalarda dahi yıllarca seropozitiviteye rastlanabileceği bildirilmiştir (34).

*B. burgdorferi*, diğer *Borrelia* ve *Treponema*'lar ile ortak antijenlere sahip olduğundan indirekt fluoresan antikor ve ELISA testinde yalancı pozitiflikler görülebilir. Lyme hastalığında VDRL veya RPR testlerinin negatif olması yardım eder. Yalancı pozitifliğin görüldüğü diğer durumlar arasında sistemik lupus erythematosus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar ve Epstein-Barr virusu enfeksiyonu vardır.

Klinik özellikleri uyumlu bir hastanın BOS'ta IgG antikorlarının varlığı tanıda yardımcıdır. BOS'ta antikor saptanması, ya kan-beyin bariyerinin aşılmasından ya da intratekal antikor üretiminden kaynaklanır. Lyme nöroborelyozu tanısını koyabilmek için, serum/BOS özgül antikor oranının bilinmesi gerekir.

Günümüzde daha kesin sonuç verebilmek için çeşitli tanı yöntemleri denenmektedir. Bunlar arasında, testlerde kullanılmak amacıyla daha özgül antijenlerin aranması, IgM-kaptır ELISA çalışmaları, idrarda spesifik antijen aranması, flow cytometry ile borelyasid antikorların aranması sayılabilir (31). Ancak en başarılı görünen ise polimeraz zincir reaksiyonu tekniği ile *B. burgdorferi* nükleik asitlerinin aranmasıdır.

### Tedavi

*B. burgdorferi* in vitro olarak doksisiklin, minosiklin, tetrasiklin, amoksisilin, seftriakson, sefuroksim, sefotaksim, seftazidim, eritromisin, azitromisin, imipem ile inhibe edilebilir. Penisilin'in inhibitör etkisi orta derecededir.

**Erythema migrans tedavisi:** Erythema migrans ve eşlik ettiği grip benzeri yakınmalar kendiliğinden kaybolursa bile antibiyotik tedavisi hastalığın ilerleme riskini azaltması bakımından indikedir. Aynı zamanda etkenin deri lezyonundan çok daha çabuk kaybolmasını sağlar (35). Yapılan çalışmalarda herhangi bir antibiyotik diğerlerine belirgin üstünlüğü saptanmamıştır. Bu dönem için oral tedavi önerilmektedir. Doksisiklin 2x100 mg, amoksisilin 3x500 mg, çocuklarda penisilin V 25-50 mg/kg/gün ve alternatif olarak eritromisin 4x250 mg seçilecek antibiyotiklerdir. Weber ve arkadaşları (36)'nın yaptığı bir çalışmada azitromisin'in de penisilin V kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi süresi 10-21 gündür. Tedavinin başlanmasından sonraki saatler veya günler içerisinde yaklaşık % 15 hastanın yakınmalarında artış gözlenmiştir. Tedaviye devam edilmesiyle birkaç gün içerisinde kaybolan bu yakınmalar Jarisch-Herxheimer reaksiyonunu anımsatır. Erythema migrans'ın tedaviye karşı kaybolmaması veya tekrar ortaya çıkması tedavi başarısızlığını gösterir (37).

**Akut yaygın enfeksiyon tedavisi:** Bu evrede kullanılacak ilaç ve süresi, hastalığın klinik durumuna göre belirlenir. Periferik yüz felci gibi merkezi sinir sisteminin henüz etkilenmediği nörolojik veya kalp tutulumunda, doksisiklin 2x100 mg veya amoksisilin 3x500 mg 21 gün verilebilir. Daha ciddi kalp veya merkezi sinir sistemi tutulumlarında ise seftriakson 2 gr/gün veya penisilin 6x4 milyon U 14 gün kullanılabilir. Sinir sistemi tutulumunun olmadığı artrit tablosunda tedaviye oral olarak başlamak ve etkisiz olduğu durumlarda damar içi uygulamaya geçmek önerilmektedir. Göz tutulumunda, yine benzer şekilde hafif olgularda oral tedavi; üveit, orbital myozit gibi daha ciddi durumlarda parenteral tedavi ile birlikte steroid verilebilir.

**Kronik yaygın enfeksiyon tedavisi:** Geç Lyme hastalığı te-

davisinde amaç, etkilenmiş organlardaki kronik enfeksiyonun giderilmesidir. Derideki atrofi, beyin veya eklemdeki sekeller antibiyotik tedavisinden pek yarar görmemekle birlikte damar içi antibiyotik tedavisi önerilebilir. Geç dönem artritinde eklem içi steroid veya sinovyektomi uygulaması tartışmalıdır.

Acrodermatitis chronica atrophicans tedavisinde en iyi ilacın henüz saptanmamış olmasına ve sık nükslerin olmasına karşın, günümüzde önerilen ilaçlar, 30 gün boyunca 2x100 mg doksisiklin veya 3x500-1000 mg amoksisilindir. Artrit tedavisinde oral antibiyotik çalışmalarının yanı sıra, 14 gün boyunca 6x4 milyon U penisilin veya 2 gr/gün seftriakson kullanılması önerilmektedir. Kronik nörolojik hastalıkta 14-21 gün boyunca 2 gr/gün seftriakson veya 6x4 milyon U penisilin önerilmektedir.

Çocuklarda önerilen ilaçlar, tetrasiklin dışında aynıdır. Gebelerde ise amoksisilin 4x500 mg, sefuroksim 2x500 mg ve ciddi olgularda damar içi penisilin ya da seftriakson önerilmektedir.

Asemptomatik seropozitif hastalarda gerekli tüm laboratuvar tetkikleri de yapıldıktan sonra, tartışmalı olmakla birlikte oral tedavi verilebilir (38).

### Prognoz

Tedaviye henüz vücut içinde yayılma ve kalıcı organ hasarı olmadan başlamak önemlidir. Başta geç dönem artrit olmak üzere hastaların bir kısmında tedaviye karşı yakınmaların sürdüğü gözlenmiştir. Bazı hastalarda tedavinin uzatılması veya dozun artırılması yeterli olmuşken geri kalan hastalarda yakınmalar sürmüştür. Aynı zamanda bu hasta grubunda özgül antikorlar da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle yakınmaların nedeni olarak, etkenin ölmesine karşı antijenik uyarımının sürmesi suçlanmaktadır. Lyme hastalığı sonrası reaktif artrit, fibromyalji, uyku bozuklukları, hafıza kaybı, baş ağrısı ve romatoid artrit bildirilmiştir (39). *B. burgdorferi* enfeksiyonuna bağlı ölüm çok nadirdir (22,26).

### Korunma

Kenenin bol olduğu alanlardan sakınma, dağ ve ormanlık alanlarda kapalı elbiseler giyme, keneleri öldüren bir kimyasal ajan olan permetrini elbiselere sürme en başta alınacak önlemlerdir. Vücuda yapışmış olan kenenin uygun bir şekilde alınması bile bulaşma riskini önemli ölçüde azaltacaktır. Infekte kene tarafından ısırılan hastalarda antibiyotik kullanımı halen tartışmalıdır. Son zamanlara kadar, bulaşmanın olabilmesi için infekte kenenin en az iki gün hasta vücuduna bağlı kalması gerektiği savunulurken yeni yapılan bazı çalışmalarda özellikle Avrupa ve Asya'da bulunan *B. garinii* ve *B. afzelii* gruplarının bulaşabilmesi için kenenin vücuda bir günden az bağlı kalabilmesinin yettiği ve bu nedenle kene ısırığı sonrası kısa süreli antibiyotik kullanımının yararlı olabileceği belirtilmiştir (40).

Günümüzde aşı çalışmaları yoğun bir hızla ilerlemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde etkisi ve güvenirliliği sınırlı olmakla birlikte köpeklere uygulanabilen bir aşı ruhsat almıştır. İnsanlar için ise rekombinan teknikle hazırlanmış, etkendeki dış membran protein A (OspA)'yı içeren aşular, faz III aşamasında denenmektedirler (41).

Son olarak dikkat çekilmesi gereken bir konu da, tüm dünyada yanlış olarak Lyme hastalığı tanısı almış hastaların giderek arttığıdır (42). Bu duruma büyük ölçüde laboratuvar testlerine

hâlfâ bir standardizasyon getirilememesi ve pek çok hastahğın Lyme hastahğı ile ortak belirti ve bulgulara sahip olması yol açmaktadır. Yanlış Lyme hastahğı tanısı, hastanın gerçek tedavisini geciktirmekte, para ve zaman kaybına neden olmaktadır. Bu tür hataların önüne geçilebilmesi ise ancak tüm hekimlerin Lyme hastahğı konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmaları ile mümkündür.

#### Kaynaklar

1. Steere AC, Malawista SE, Syndman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20:7-17
2. Pamir G, Balık İ, Çağlar N, Erol Ç, Sonel A. A possible etiologic agent: *Borrelia burgdorferi* in dilated cardiomyopathy. *Turk J Med Res* 1992; 10(3): 175-7
3. Utaş S, Kardeş Y, Doğanay M. *Borrelia burgdorferi* ile ilişkili olabilecek semptomları olan hasta grubunun Lyme serolojisi yönünden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 106-12
4. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun AE. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1995; 29: 1-6
5. Tünger Ö, Büke M. Lyme hastahğı: İzmir ve çevresindeki durum. *İnfeks Derg* 1995; 9:345
6. Hizel K, Ulutan F, Aktaş F. Lyme hastahğı ile uyumlu bulgular olan hastalarda *Borrelia burgdorferi* antikorlarının araştırılması. *İnfeks Derg* (baskıda).
7. Dressler F, Ackerman R, Steere AC. Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1994; 169: 313-8
8. Lane RS, Piesman J, Burgdorfer W. Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu Rev Entomol* 1991;36:587-609
9. Liebisch A, Olbrich S, Brand A, Libbisch G, Mouretou K.M. Natural infection of *Ixodes hexagonus* with *Borrelia burgdorferi*. *Ti-erarztliche Umschu* 1989; 44(12): 809-10
10. Bosler EM. Tick vectors and hosts. In: Coyle PK, ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 18-26
11. Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 194; 343 : 1013-6
12. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete. *Ann Intern Med* 1985; 103:67
13. Sigal LH, Curran AS. Lyme disease: a multifocal worldwide epidemic. *Annu Rev Public Health* 1991; 12: 85-109
14. Berger BW, Johnson RC, Kodner C. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 1992; 30:359-64
15. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:65-9
16. Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli RA. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990; 88:21-3
17. Carreiro MM, Laux DC, Nelson DR. Characterization of the heat shock response and identification of heat shock protein antigens of *B. burgdorferi*. *Infect Immun* 1990; 58: 2186-90
18. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GI, Newman JH, Rahn DW, Sigal LH. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76-82
19. Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 6): 1475-81
20. Berger BW. Dermatologic aspects. In: Coyle PK, ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 69-72
21. Bruyn GAW, Koning J, Reijsoo FJ, Houtman PM, Korstanje JAA. Lyme pericarditis leading to tamponade. *Br J Roentgenol* 1994; 33: 862-6
22. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. *Ann Intern Med* 1985; 103:374-6
23. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 725-31
24. Kael AT, Bennet RS, Hamburger MI. Rheumatologic manifestations. In: Coyle PK, ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 73-85
25. Horowitz HW, Sanghera K, Goldberg N, Pechman D, Kamer R, Duray P, Weinstein A. Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 166-71
26. Kirsch M, Ruben FL, Steere AC, Duray PH, Norden CW, Winkelshtein A. Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. *JAMA* 1988; 259: 2737-9
27. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586-96
28. Sicuranza G, Baker DA. Lyme disease in pregnancy. In: Coyle PK, ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 184-6
29. Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis II. *Am Acad Dermatol* 1990; 23(3): 401-9
30. Reik L. Neurologic aspects of North American Lyme disease. In: Coyle PK, ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 101-12
31. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114: 472-81
32. Cutler SJ, Wright DJM. Predictive value of serology in diagnosing Lyme borreliosis. *J Clin Pathol* 1994; 47: 344-9
33. Golightly MG. Antibody assays. In: Coyle P.K ed. *Lyme Disease*. Missouri: Mosby Year Book, 1993: 115-20
34. Berggren SM, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of borrelia arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 339-47
35. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Bittker S, Cooper D, Goldberg N, McKenna D, Wormser GP. Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study. *Am J Med* 1993; 94: 583-8
36. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmary R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993; 21: 367-72
37. Weber K. Treatment failure in erythema migrans-a review. *Infection* 1996; 24: 73-5
38. Sigal LH. Current recommendations for the treatment of Lyme disease. *Drugs* 1992; 43: 683-9
39. Shadick NA, Phillips CB, Iogigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Bernardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long term clinical outcomes of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1994; 121:560-7
40. Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvinita HG, Gorban LY. Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks. *Infection* 1996; 24: 187-9
41. Wormser GP. Lyme disease vaccine. *Infection* 1996; 24:203-5
42. Sigal LH. The Lyme disease controversy. Social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1493-1500