Lyme Hastalığı

Lyme Disease

Beyhan BÜLBÜL[a],
Solmaz ÇELEBİ[a]

[a]Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD,
Bursa, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Solmaz ÇELEBİ
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD,
Bursa, TÜRKİYE
solmaz@uludag.edu.tr

ÖZET Lyme Hastalığı, *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) adlı spiroketin neden olduğu multisistemik zoonotik bir hastalıktır ve enfekte Ixodes türü kenelerin ısırması ile insanlara bulaşır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da en sık görülen kene kaynaklı hastalıktır. *Borrelia burgdoferi* ve *Borrelia mayonii* ABD'de ve *Borrelia afzelii* ve *Borrelia garinii* Avrupa ve Asya'da en sık hastalık etkenidir. Lyme hastalığının klasik bulguları deri, eklem, kalp ve sinir sistemi tutulumundan oluşmaktadır.Klinik bulgular hastalığın evresine göre değişmektedir.Erken lokalize, erken yaygın ve geç hastalık olmak üzere üç evreye ayrılır.Erken lokalize hastalığın en sık ve en patogonomik deri bulgusu eritema migranstır. Tanı, esas olarak öykü ve klinik bulgularla konulur, serolojik testler tanıyı doğrulamak için kullanılır.Erken dönemde, uygun doz ve sürede yapılan tedavi geç Lyme hastalığına ilerlemeyi önlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Lyme hastalığı; *Borrelia burdorferi* grubu; kene ısırığı; çocukluk dönemi; çocuk

ABSTRACT Lyme disease is a multisystemic zoonotic disease caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) and is transmitted to humans by the bite of infected Ixodes ticks. It is the most common tick-borne disease in the United States (USA) and Europe. *Borrelia burgdoferi* and *Borrelia mayonii* are the most common pathogens in the USA, and *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* in Europe and Asia. Classical manifestations of Lyme disease consist of skin, joint, heart and nervous system involvement. Clinical findings vary according to the stage of the disease. It is divided into three stages: early localized, early disseminated and late disease. The most common and most pathogonomic skin manifestation of early localized disease is erythema migrans. It is mainly based on history and clinical findings, serological tests are used to confirm the diagnosis.Appropriate dosing and duration of therapy early prevents progression to late Lyme disease.

Keywords: Lyme disease; *Borrelia burgdorferi* group; tick bite; childhood; child

Lyme hastalığı (LH), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da en sık görülen kene kaynaklı hastalıktır.[1,2] Hastalık, klinik olarak ilk kez 1977 yılında ABD'nin Connecticut eyaletindeki Old Lyme kasabasında juvenil romatoid artritli ve eritematöz deri lezyonları olan bir grup çocukta tarif edilmiş ve "Lyme artriti" olarak tanımlanmıştır. Etkeni 1980'lerin başında keşfedilen bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi'*dir (sensu lato).[3,4]

ETİYOLOJİ

Borreliaceae spiroket ailesindeki altı türün neden olduğu bakteriyel bir enfeksiyondur. Bu spiroketlerin cins adı *Borrelia* veya *Borreliella* olarak adlandırılır. Yeni bir cins adı olan *Borreliella* ("borrelia benzeri"), Lyme hastalığına neden olan spiroketleri tekrarlayan ateşe neden olanlardan (*Borrelia* cinsi) ayırt etmek için önerilmiştir.[5,6] *B. burgdorferi* sensu stricto, Kuzey Amerika'da Lyme hastalığının başlıca etkenidir. İkinci genotür *B. mayonii,* ABD'nin kuzey Orta Batı'sında hastalığa sebep olur ve *B. Burgdorferi* etkenine benzer klinik belirti ve serolojik değişikliklere neden olur. Avrupa ve Asya'da enfeksiyona öncelikle *B. afzelii* veya *B. garinii*, daha az sık olarak *B. burgdorferi* ve nadiren

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Bülbül B, Çelebi S. Lyme hastalığı. Somer A, editör. Çocukluk Çağında Sorunlu Enfeksiyonlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.96-102.

B. spielmanii veya *B. bavariensis* neden olur.[6] Lyme hastalığına neden olan spiroketler, hareketli, spiral bakterilerdir. Spiroketlerin gram-negatif bakteriler gibi iki hücre zarı vardır, ancak kamçıları (flagella), hareketi sağlayan organelleri, yüzeyden ziyade kendine özgü iç ve dış zar arasında konumlanmıştır.[7,8] Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) besiyerinde mikroaerofil olarak ürerler. Etken gram-negatif olup, Giemsa, Wright, gümüş boyası ile diğer spiroketlere göre daha iyi boyanmaktadır.[9] Kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan bazı *B. burgdorferi* antijenleri, tanı testleri için önemlidir. Lyme hastalığı, insanlara *Ixodes* cinsi kenelerle bulaşır.[10] Bu kene türlerinin dağılım ve sıklığı coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Kuzey Amerika'nın kuzey doğu ve orta bölgelerinde geyik kenesi olarak bilinen *Ixodes Scapularis (*siyah bacaklı kene), batısında *Ixodes pacificus* (örneğin, kuzey Kaliforniya ve Oregon); Asya'da *Ixodes persulcatus,* Avrupa'da *Ixodes ricinus* hastalığın yayılmasında rol oynayan başlıca kene vektörleridir. Kenelerin orta bağırsaklarında taşınan spiroketler (Borrelia türleri) dış yüzey proteinleri A (OspA) sentezler. Kenenin beslenmeye başlamasıyla OspA sentezi azalır, OspC sentezi artar ve etken orta bağırsaktan kenenin tükürük bezlerine yerleşir. Beslenme sırasında tükürük yoluyla memeli vücuduna giren spiroketler hem hücresel hem humoral immün yanıt oluştururlar. İmmün yanıta karşı koymada önemli rol oynayan OspC ve değişken yüzey antijeni VlsE proteini,antijenik değişime uğrayarak konak memelinin bağışıklık sistemini atlatır ve deriden sonra diğer doku ve organlara yayılır. Konakta inflamatuar yanıtın uyarılmasıyla etkilenen organlarda doku hasarı oluşur.[11,12] Spiroketin, orta bağırsaktan tükürük bezlerine ulaşması için gereken süre yaklaşık 36-48 saattir, bu nedenle kene 24 saatten önce çıkarılırsa bulaş riski önemli ölçüde azalmaktadır.[13]

EPİDEMİYOLOJİ

Lyme hastalığı, ABD, Kanada ve Avrupa'da en sık görülen kene kaynaklı hastalıktır. ABD'inde Lyme hastalığının insidansı 1970'lerin sonlarında keşfedilmesinden bu yana istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Şu anda hem ABD hem de Avrupa'da en sık bildirilen kene kaynaklı hastalıktır.[10] ABD'de 2009'dan 2018'e kadar toplam 259.187 doğrulanmış Lyme vakası rapor edilmiştir, 2018 yılında en sık bildirilen altıncı hastalıktır.[14] Avrupa'da en yüksek prevalansa sahip bölgeler Avusturya, Estonya, Litvanya, Hollanda ve Slovenya'dır.[15] Lyme hastalığı, her yaş grubunu etkileyebilmekle birlikte; 5-14 yaş arası çocuklar ve 45-55 yaş arası erişkinlerde sık görülmektedir.[16] *Ixodes* kene vektörlerinin yaşam döngüsü farklı bölgelerde değişiklik gösterse de, hastalık başlangıcı genellikle yaz aylarında olur. Geç bir hastalık bulgusu olan artrit, yılın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir. Kene ısırığı ile hastalık başlangıcı arasındaki inkübasyon süresi yaklaşık 2-3 hafta olduğundan, Lyme hastalığı esas olarak yaz aylarında ortaya çıkar.[17,18]

Ülkemizde ilk *Borrelia* izolasyonu Trakya'nın ormanlık alanlardan *Ixodes ricinus* türü kenelerden yapılmıştır. Çalışmada *B. burgdorferi* sensu lato grubundaki türlerden *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitania* ve *B. valaisiana* tespit edilmiştir.[19] Türkiye'de ilk Lyme vakaları 1990 yılında bildirilmiş ve sonrasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %2-44 arasında Lyme seropozitifliği saptanmıştır.[20] Polat ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, kültürde kanıtlanmış üç Lyme vakası Türkiye'de ilk kez bildirilmiştir.[9] Bu vakalarda, etken hem serolojik testlerle hem de Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde izole edilmiştir.[9] Ülkemizde 2011 yılında C Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar listesine eklenmiştir.Türkiye'de 2015-2017 yıllarında toplam 48 Lyme vakası bildirilmiştir. Hastalığa bağlı ölüm bildirilmemiştir.[21]

KLİNİK

Lyme hastalığının klinik belirtileri hastalığın evresine bağlıdır.Erken lokalize hastalık, erken yaygın hastalık ve geç hastalık olmak üzere 3 evreye ayrılır.[22] Hastalığın endemik olduğu ABD'nin Connecticut bölgesinde yeni tanı almış Lyme hastalığı olan 201 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, Lyme hastalığının klinik belirtileri tanımlanmıştır. Olguların ortalama yaşları yedi yıldı (dağılım aralığı 1-21 yıl). Mevcut belirtiler eritema migrans %89 (tek eritema migrans: %66; multipl eritema migrans: %23), artrit %7, fasiyal sinir felci %3, aseptik menenjit %1, kardit %0.5 olarak bulunmuştur.[23]

ERKEN LOKALİZE HASTALIK

Erken lokalize Lyme hastalığının ana bulgusu tipik eritema migrans (EM) lezyonudur. EM, kene ısırığının olduğu yerde ortaya çıkan, genellikle ısırmadan 7-14 gün sonra (3-30 gün) gelişen bir döküntüdür. ABD'de eritema migrans (multipl eritem migrans dahil), Lyme hastalığının laboratuvar kanıtı olmaksızın klinik tanısını koyduran tek belirtisidir.[23] EM, kenenin tutunduğu yerde kırmızı bir makül olarak başlar. Çocuklarda EM lezyonunun en sık görüldüğü yerler baş ve boyun (%26) , kol ve bacaklar (%25) ,sırt (%24) ve karın (%9) bölgesidir.[24] Tedavi edilmeyen döküntü, günler veya haftalar içinde genişleyerek çapı en az 5 cm'den 70 cm'ye kadar ulaşabilen (ortalama 15 cm) büyük, halka şeklinde, eritemli bir lezyona döner. Lezyonun merkezinde soluklaşma ve "boğa gözü" görünümüne sahip olma eğilimi olmasına rağmen, en yaygın olarak dö-

küntü üniform (tekdüze) eritematöz karekterdedir. EM lezyonları genellikle düzdür ve deskuame olmaz; kaşıntı veya yanma olabilir ancak nadiren ağrılıdırlar.[24,25] Lezyonların merkezinde bazen yoğun bir inflamatuar yanıta bağlı olarak veziküler veya nekrotik alanlar ortaya çıkabilir.[26] Erken lokalize hastalıkta (enfeksiyonun ilk 2-3 haftasında), serolojik testlerin duyarlılığı düşüktür.[27] Lyme hastalığı olan 201 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, tek bir eritema migrans lezyonu olanların sadece %19'unda, multipl (çoklu) eritem migransı olanların %58'inde, *B. Burgdorferi*'ye karşı pozitif immünoglobulin (Ig) G serolojisi pozitif olarak saptandığı bildirilmiştir.[23]

ERKEN YAYGIN HASTALIK

Erken yaygın Lyme hastalığı genellikle kene ısırığından haftalar ile birkaç ay sonrasında ortaya çıkar. Lyme hastalığı erken lokalize evrede tanı konulmaz veya tedavi edilmezse, spiroket kan dolaşımı yoluyla sıklıkla santral sinir sistemi ve kalp dahil olmak üzere tüm vücuttaki dokulara yayılabilir.[22] Yayılma olasılığı, enfeksiyona neden olan bakteri türünün genotipiyle ilişkili görünmektedir.[28] Ekstrakutanöz erken yaygın Lyme hastalığı olan çocukların en az %90'ı pozitif serolojiye sahiptir. Çocuklarda erken yaygın Lyme hastalığının klinik belirtileri arasında çoklu (multipl) EM, kraniyal sinir felci (özellikle fasiyal paralizi), menenjit ve kardit vardır. Erişkinlerde ortaya çıkan meningoradikülit (Bannwarth sendromu) çocuklarda neredeyse hiç görülmez.[29] Lyme hastalığının bu evresinde ateş (%45), yorgunluk (%80), baş ağrısı (%70) ve artralji (%50) gibi sistemik belirti ve semptomlar yaygındır.[23]

Multipl (Çoklu) EM, ABD'de erken yaygın Lyme hastalığının en yaygın belirtisidir. Lyme hastalığı olan 201 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, hastaların %23'ünde ortaya çıkan bulgu idi.[23] Sekonder EM lezyonları genellikle kene ısırığından üç veya beş hafta sonra gelişir ve organizmanın hematojen yayılması sonucu ortaya çıkar.[30,31] Primer lezyona benzer, ancak genellikle daha küçük olan birden fazla halka şeklinde eritemli lezyonlardan oluşurlar ve daha sıklıkla yuvarlaktırlar. ABD'nde, multipl (çoklu) eritema migrans lezyonları, laboratuvar kanıtı olmaksızın (serolojik testler yapılmaksızın) Lyme hastalığının klinik bulgusu olarak kabul edilir.[30]

Kraniyal sinir felçleri, özellikle fasiyal sinir (VII. kraniyal sinir) paralizisi, çocuklarda Lyme hastalığının başka bir sık görülen belirtisidir.[29] Lyme hastalığı olan çocuk çalışmasında, fasiyal sinir felci %3 oranında saptanmıştır.[23] Lyme hastalığının endemik olduğu bir bölgede yaşayan ve fasiyal sinir felci ile pediatrik acil servise başvuran 313 çocuğun %34'üne Lyme hastalığı tanısı konmuştur.[32] Lyme hastalığı ile ilişkili faktörler arasında semptomların yaz aylarında başlaması, ateş, baş ağrısı ve herpetik lezyon öyküsünün olmaması yer alıyordu. Lyme hastalığı ile ilişkili fasial sinir felci olan hastalarının çoğuna, yalnızca pozitif bir IgM (yanlış pozitif sonuçlar yaygındır) ile tanı konulması doğru değildir.[56] Bilateral fasiyal paralizi, Lyme hastalığının sıklıkla patognomonik belirtisidir (nadiren lenfoma gibi diğer nedenlerden kaynaklanabilir). Lyme hastalığında felç, periferik nörit olan mononöritis multipleks veya fasiyal sinirin tutulduğu baziler menenjitin sonucunda gelişebilir. Lyme hastalığı ile ilişkili fasiyal sinir felci genellikle antimikrobiyal tedavi ile veya tedavisiz tamamen düzelir.[29,32] Geç Lyme hastalığı dahil olmak üzere Lyme hastalığının diğer belirtilerini önlemek için antimikrobiyal tedavi gereklidir.[33] Fasiyal sinir felci ve Lyme hastalığı olan çocukların sadece santral sinir sistemi enfeksiyonuna dair klinik bulguları varsa lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Bu öneri Amerika Enfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA) ve Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN)'nin önerileri ile uyumludur.[30,34]

Menenjit, Lyme hastalığı olan çocukların yaklaşık %1'inde görülen bulgudur.[23] Lyme menenjitinin prezentasyonu aseptik menenjitinkine benzer. Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde yaz ve sonbahar aylarında hastada EM yoksa, Lyme menenjitini enteroviral ve diğer aseptik menenjit türlerinden ayırmak zor olabilir. Lyme menenjiti ve viral menenjitin klinik ve laboratuvar özellikleri küçük hasta serisinde karşılaştırılmıştır.[35,36] Enteroviral ve Lyme menenjitini ayırt etmede yardımcı olabilecek özellikler şunları içerir: Lyme menenjiti olan çocuklar yaşça daha büyüktür (medyan yaş 10.5'e karşılık 5.5). Lyme menenjiti olan çocukların tanıdan önce daha uzun bir semptom süreleri vardır (12'ye karşılık <7 gün). Eritema migrans (öykü veya muayene ile), kraniyal sinir felci ve papilödem (artmış kafa içi basıncına bağlı) sıklıkla Lyme menenjiti ile ilişkilidir, viral menenjitte nadirdir.[35,36]

Kardit, tam kalp bloğu ile kendini gösterir, çocuklarda erken yaygın Lyme hastalığının nadir görülen bir bulgusudur.[23] Lyme hastalığı olan çocuk çalışmasında, kardit yalnızca vakaların %0.5'inde ortaya çıkmıştır.[23]Lyme karditi genellikle kendi kendini sınırlar ancak etkilenen çocukların geçici bir kalp piline (pacemaker) ihtiyacı olabilir.[37] Nadiren Lyme karditi şiddetli olabilir ve ciddi miyokardite ve hatta ölüme neden olabilir.[37-39]

Erken yaygın Lyme hastalığında nadiren, eritema migrans veya Lyme hastalığının diğer belirtileri olmaksızın viral enfeksiyonlarda görülen nonspesifik semptomlar (örneğin ateş, halsizlik, miyalji) görülebilir.[40]

GEÇ HASTALIK

Geç Lyme hastalığı, ilk enfeksiyon etkin bir şekilde tedavi edilmezse, ilk enfeksiyondan haftalar-aylar sonra ortaya çıkar.

Artrit, geç Lyme hastalığının en yaygın belirtisidir. Artrit genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir ve özellikle vakaların %90'ından fazlasında tutulan diz eklemi gibi büyük eklemleri etkiler[30,41] Lyme artriti bazı durumlarda akut bakteriyel artrit ile karıştırılabilir.[42] Lyme artritini akut bakteriyel artritten ayırmaya yardımcı klinik özellikler şunlardır: Lyme artritinde, etkilenen eklemde şişlik ve hassasiyet olur, ancak ağrı, bakteriyel artrite göre daha azdır. Diz tutulumu olan Lyme artritli çoğu çocuk, bazı hareket kısıtlamalara rağmen zorluk çekmeden yürüyebilir; alt ekstremite tutulumu olan akut bakteriyel artritli çoğu çocuk ağırlık taşımayı reddeder. Lyme artritinde, ateş nadirdir ve tutulan eklemde kızarıklık daha az görülür.[42,43] Lyme artritinde sinoviyal sıvıdaki beyaz küre (BK) sayısı genellikle 20.000 ile 60.000 hücre/mikroL arasındadır (ancak 100.000 hücre/mikroL'yi aşabilir). Akut bakteriyel artritte sinoviyal sıvı BK sayısı genellikle >50.000 hücre/mikroL, polimorfonükleer lökositler (PMNL) baskındır. Sinoviyal sıvı BK sayısı ve PMNL'lerin oranındaki potansiyel örtüşme göz önüne alındığında, sinoviyal sıvı bulguları Lyme artritini septik artritten ayırt etmek için tek başına kullanılamaz.[44] Gerber ve ark. yaptığı çalışmada,1982 ile 1991 yılları arasında Lyme artriti tanısı almış 90 çocukta uzun dönem sonuçları değerlendirilmiş (ortalama yaş 8.3 yıl; dağılım aralığı 1.9-16 yıl), beş çocuk dışında, tümü semptomların başlangıcından sonra medyan iki ay (dağılım aralığı 2 gün-5,5 yıl) antimikrobiyal tedavi almış.[41] İzlemde hastaların hiçbirinde aktif artrit saptanmamış, ancak dört hastada okul veya spor aktivitelerinde hafif-orta derecede bozulmaya neden olan kas-iskelet sistemi yakınmaları olduğu bildirilmiş.

KRONİK LYME HASTALIĞI VEYA POST-LYME HASTALIĞI SENDROMU

Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde nonspesifik semptomların (baş ağrısı, yorgunluk, artralji) nedeni olarak "kronik Lyme hastalığı" hakkında çok fazla tanım yapılmasına rağmen, gerçekte klinik bir tanımı yoktur. Çok sayıda çalışmada, "kronik Lyme hastalığı" olarak tanımlanan hastaların büyük çoğunluğunda serolojik testlerin sonuçlarına veya öyküsüne dayalı Lyme hastalığına dair hiçbir kanıt olmadığı bildirilmiştir.[30] Bazı Lyme hastalığı olanlarda, tedaviden haftalar veya aylar sonra devam eden baş ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, artralji, letarji, kognitif yakınmalar ve/veya yorgunluk gibi semptomlar görülebilmektedir.[45] Bu bulgular genellikle kendiliğinden, sıklıkla altı ay içinde düzelir. IDSA, Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve Uluslararası Lyme Hastalık Grubu, Lyme hastalığında antibiyotik tedavisi sonrasındaki kronik semptomların *B. burgdorferi* ile persistan enfeksiyona bağlı olmadığını rapor etmiştir.[30,34,46]

OTİZM VE LYME HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), kronik gidişli nörogelişimsel bozukluklardır ve etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.[47] OSB olan kişilerde, Lyme hastalığı için %20-25 seropozitiflik oranları bildirilmiştir.[48] Ajamin ve ark. yaptığı 70 OSB hastası ve 50 kontrol grubundan oluşan bir serolojik çalışmada hasta ve kontrol grubunun hiçbirinde Lyme hastalığı saptanmamıştır.[49] Başka bir çalışmada 104 otizm hastasında Lyme hastalığı ile otizm arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.[50]

TANI

Lyme hastalığı şüphesi olan hastalarda tanı, hastalığın evresine bağlıdır. Erken lokalize Lyme hastalığı, endemik bir bölgede yaşayan veya yakın zamanda bu bölgeye seyahat etmiş bir hastada karakteristik bir EM lezyonu mevcutsa, yalnızca klinik olarak konur. Erken yaygın veya geç Lyme hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda, tanıyı desteklemek için serolojik testler gereklidir. Bununla birlikte, *B. burgdorferi'ye* karşı antikor testleri klinik tanıya yardımcı olarak görülmelidir, çünkü serolojik testler tek başına Lyme hastalığının tanısını ne koyabilir ne de dışlayabilir. Serolojik test, endemik bölgelerde yaşayan asemptomatik hastaları taramak veya sadece nonspesifik semptomları (yorgunluk, miyalji/artralji) olan hastaların değerlendirmek için yapılmamalıdır.[30,34] Kene ısırmasından 3-4 hafta sonra IgM tipi antikorlar yükselmeye başlar, 6-8 haftada pik yapar. Tedaviye rağmen yıllarca yüksek kalabilir, bu nedenle klinik bulgular olmadıkça reenfeksiyon olarak düşünülmemelidir. IgG tipi antikorlar genellikle 4-8. haftada yükselmeye başlar, 4-6.ayda pik yapar.[51]

Tanı için standart iki aşamalı serolojik test (ELISA/IFA ve Western Blot) kullanılmalıdır Serolojik test, geleneksel olarak, ilk olarak enzim-ilişkili immünosorbent test (ELISA) veya immünofloresan testi (IFA) ve ardından Western Blot (WB) testi kullanılarak gerçekleştirilir.[50,52] EIA veya IFA ile şüpheli veya pozitif çıkan sonuçlar, ikinci aşama olan WB testi ile doğrulanmalıdır. Diğer spiroket enfeksiyonlarında (sifiliz,leptospiroz veya tekrarlayan ateş), bazı viral enfeksiyonlarda (Epstein-Barr Virusu veya parvovirus B19) ve bazı otoimmün hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus gibi) ortaya çıkan antikorlarla çapraz reaksiyon gelişebilir ve yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir.[51] *B. burgdorferi*'nin kültürde

izolasyonu zordur ve çok geç sonuç verdiğinden kullanılmamaktadır. Barbour-Stoenner-Kelly besiyerleri daha çok araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi, hastalığın ileri evrelerinde eklem sıvısında *B. burgdorferi* DNA'sının saptanması için kültüre göre çok daha üstündür. Nöroborelyozlu hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) PZR testinin duyarlılığı düşüktür.[51]

TEDAVİ

Amerika Enfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA) ve Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), sırasıyla 2006 ve 2007'de ABD'de Lyme hastalığının tedavisi için kılavuzlar yayınlamıştır.[30,34] Tablo 1'de *B. burgdorferi* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotik tedavisi verilmiştir. Ağızdan doksisiklin, amoksisilin ve sefuroksim aksetil, erken Lyme hastalığının tedavisinde eşdeğer etkinliğe sahiptir. Eritema migransı olan hastalarda bu ilaçlardan biriyle tedavi önerilmektedir. Doksisiklin, *Anaplasma phagocytophilum* ve *Borrelia miyamotoi* dahil olmak üzere bazı potansiyel koenfeksiyon ajanlarının tedavisinde etkili olduğu için sıklıkla kullanılır. Lyme hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral ajanlardan doksisiklin ayrıca merkezi sinir siste-

TABLO 1: Çocuklarda Lyme hastalığı tedavisi.[30,51]

Hastalık Kategorisi	İlaç	Doz
Eritema Migrans (Erken hastalık)¶Δ		
	Doksisiklin	4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 10 gün (10-21 gün)
	veya Amoksisiklin	50 mg/kg/gün, oral, 3 BD (maksimum: 500 mg/doz), 14 gün (14-21 gün)
	veya Sefuroksim Aksetil	30 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 500 mg/doz), 14 gün (14-21 gün)
Nörolojik hastalık		
İzole fasiyal sinir felci, menenjit veya radikülonöropati (erken yaygın hastalık)	Doksisiklin	4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 14 gün (14-28 gün)**
Daha ciddi hastalık (örn. Ensefalit-parankimal tutulum)	Seftriakson$^{\Delta\Delta}$	50-75 mg/kg/gün, IV, günde 1 kez (maksimum: 2 g/doz), 14-18 gün
Kardit		
Hafif (PR aralığı <300 milisaniye olan birinci derece atriyoventriküler blok)	Doksisiklin	4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 14-21 gün
	veya Amoksisiklin	50 mg/kg/gün, oral, 3 BD (maksimum: 500 mg/doz), 14-21 gün
	veya Sefuroksim Aksetil	30 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 500 mg/doz), 14-21 gün
Daha ciddi hastalık (Semptomatik, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, PR aralığı ≥300 milisaniye olan birinci derece atriyoventriküler blok)	Seftriakson$^{\Delta\Delta}$	50-75 mg/kg/gün, IV, günde 1 kez (maksimum: 2 g/doz), 14-18 gün
Artrit		
Nörolojik bulgusu olmayan artrit	Doksisiklin	≥8 yaş: 4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 28 gün**
	veya Amoksisiklin	50 mg/kg/gün, oral, 3 BD (maksimum: 500 mg/doz), 28 gün
Oral antibiyotiklere çok az yanıt veren veya yanıtsız persiste artrit (Önceki uygun oral tedaviye rağmen)	Seftriakson	50-75 mg/kg/gün, IV, günde 1 kez (maksimum: 2 g/doz), 14-28 gün
	veya Doksisiklin	≥8 yaş: 4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 28 gün**
	veya Amoksisiklin	50 mg/kg/gün, oral, 3 BD (maksimum: 500 mg/doz), 28 gün
Akrodermatitis kronika atrofikans		
	Doksisiklin	4.4 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 100 mg/doz), 21 gün
	veya Amoksisiklin	50 mg/kg/gün, oral, 3 BD (maksimum: 500 mg/doz), 21 gün
	veya Sefuroksim	30 mg/kg/gün, oral, 2 BD (maksimum: 500 mg/doz), 21 gün

BD: Bölünmüş dozda

¶ Beta laktam veya doksisiklin kullanamayanlarda alternatif ancak daha az etkili tedavi ajanları: **azitromisin** (erişkinlerde günde bir kez 500 mg; çocuklarda günde bir kez, 10 mg/kg/gün, oral), 7-10 gün veya **klaritromisin** (erişkinlerde günde iki kez 500 mg; çocuklarda günde iki kez 7.5 mg/kg) 14-21 gün veya **eritromisin** (erişkinlerde günde 4 defa 500 mg; çocuklarda günde 4 defa 12.5 mg/kg) 14-21 gün.

$^{\Delta}$ Multip (Çoklu) eritema migrans lezyonu ile kendini gösteren erken yaygın hastalığı olan hastalar genellikle 21 gün boyunca bir oral ajan (tercihen doksisiklin) ile tedavi edilir, ancak çoğu hastada 14 gün gibi daha kısa kürler yeterli olabilir.

$^{\Delta\Delta}$ **veya Sefotaksim**; erişkinlerde sekiz saatte bir 2 g IV; çocuklarda 150-200 mg/kg/gün IV, 3 bölünmüş dozda (maksimum: 6 g/gün) **veya Penisilin G**; erişkinlerde 18-24 milyon ünite/gün IV, 6 bölünmüş dozda; çocuklarda 200.000-400.000 ünite /kg/gün IV, 6 bölünmüş dozda (maksimum: 18-24 milyon ünite/gün);
alternatif paranteral ajanlardır.

** Amerikan Pediatri Akademisi, ≤21 gün süreyle uygulanması halinde < 8 yaş çocuklarda doksisiklin kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, <8 yaş çocuklarda doksisiklin >21 gün doksisiklin kullanımı ile ilgili sınırlı güvenlik verisi vardır.

mine (MSS) en iyi penetrasyona sahiptir. Amerikan Pediatri Akademisi, ≤21 gün süreyle uygulanması halinde 8 yaşından küçük çocuklarda doksisiklin kullanımını desteklemektedir.[51] ABD'de makrolidler (Azitromisin, klaritromisin, eritromisin) eritem migrans için birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir, genellikle amoksisilinden ve diğer birinci basamak ilaçlardan daha az etkili oldukları düşünülmektedir.[53] Çoğunlukla Avrupa'da yapılan diğer çalışmalarda azitromisin ve diğer antibiyotikler arasında eşdeğerlik gösterilmiş olsa da, bazı *B. burgdorferi* suşları in vitro olarak makrolidlere direnç göstermektedir.[53,54] Bu nedenle, makrolidler amoksisilin, doksisiklin ve sefuroksim aksetile intoleransı olan hastalarda önerilir.[55,56] Birinci kuşak sefalosporinler (örneğin, sefaleksin) Lyme hastalığında etkili değildir ve kullanılmamalıdır.[30,57] Bazı durumlarda eritema migrans selülit ile karıştırılabilir. Lyme hastalığının endemik olduğu bir bölgede deri döküntüsü olduğunda hem selülit patojenlerini hem de Lyme hastalığını (örneğin amoksisilin-klavulanat veya sefuroksim) kapsayacak tedavi edilmelidir.

Erken Lyme hastalığı olan ve uygun antibiyotik tedavisi alan hastaların çoğunda semptom ve bulgular 20 gün içinde tamamen kaybolur.[51] Bir çalışmada eritema migrans ve bununla ilişkili semptomlar ortalama 5-6 gün içinde kaybolduğu gösterilmiştir. Tedavinin erken dönemde başlanması geç Lyme hastalığına ilerlemeyi önlemektedir.[51]

Erken yaygın hastalıkta oral doksisiklin intravenöz (IV) seftriakson kadar etkilidir. Menenjiti olmayan erken yaygın Lyme hastalığı olan ve oral doksisiklin (günde iki kez 100 mg, 21 gün) ile seftriakson (günde bir kez 2 g intravenöz veya intramüsküler, 14 gün) karşılaştırıldığında etkinliğin benzer olduğu bulunmuştur.[58] Akut nörolojik Lyme hastalığının en yaygın belirtileri arasında menenjit, kraniyal nöropati (özellikle fasiyal sinir felci) duyusal veya motor radikülonöropati bulunur. Çoğu hasta oral doksisiklin ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, nadir durumlarda, parankimal tutulumun (örneğin ensefalit) olduğu durumlarda, IV tedavi tercih edilir.[51]

İzole fasiyal sinir felci olan hastalar için tercih edilen tedavi rejimi oral doksisiklindir. Lyme yüz felci hastaların çoğu kendiliğinden iyileşir (bir çalışmada ortalama iyileşme süresi 26 gün olarak saptanmış, dağılım aralığı 1-270 gün).[59] Tek taraflı felç ile karşılaştırıldığında bilateral yüz felci olan hastalarda prognoz daha kötüdür. IDSA ve AAN rehberleri, fasiyal sinir felci olan hastalarda anormal BOS bulguları mevcut olduğunda seftriakson veya alternatif bir parenteral ajan ile parenteral tedavi önermektedir.[30,34] Lyme hastalığının nörolojik belirtilerinde yardımcı tedavi olarak glukokortikoidlerin hiçbir yararı olmadığı gösterilmiştir.[59,60]

Lyme karditinde semptomatik (senkop, nefes darlığı veya göğüs ağrısı gibi), ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan veya belirgin şekilde uzamış PR aralığı (≥300 milisaniye) ile birinci derece AV bloğu olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve IV antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.[30] İntravenöz (IV) tedavide tercih edilen ilaç seftriaksondur, ancak alternatif paranteral ajanlar arasında sefotaksim veya penisilin G yer alır.

Lyme artriti genellikle bir aylık oral doksisiklin veya amoksisilin ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Bazı hastalarda oral ve intravenöz (IV) antibiyotik tedavisine rağmen persistan sinovit olabilir.

Geç nörolojik Lyme hastalığının klinik belirtileri arasında ensefalopati, mononöropati multipleks, duyusal aksonal periferik nöropati ve ensefalomiyelit yer alır.

KAYNAKLAR

1. Rosenberg R, Lindsey NP, Fischer M, et al. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases-United States and Territories, 2004-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(17):496-501.
2. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, et al. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill 2011;16(27): 1-8.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science. 1982;216(4552):1317-9.
4. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med. 1983;308 (13):733-40.
5. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus Borrelia into two genera: the emended genus Borrelia containing only the members of the relapsing fever Borrelia, and the genus Borreliella gen. nov. containing the members of the Lyme disease Borrelia (Borrelia burgdorferi sensu lato complex). Antonie Van Leeuwenhoek. 2014;105 (6):1049-72.
6. Barbour AG, Adeolu M, Gupta RS. Division of the genus Borrelia into two genera (corresponding to Lyme disease and relapsing fever groups) reflects their genetic and phenotypic distinctiveness and will lead to a better understanding of these two groups of microbes (Margos et al. (2016) There is inadequate evidence to support the division of the genus Borrelia. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. doi: 10.1099/ijsem.0.001717). Int J Syst Evol Microbiol. 2017;67(6):2058-67.
7. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, et al. Identification of a novel pathogenic Borrelia species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2016;16(5):556-64.
8. Shapiro ED. Lyme disease. N Engl J Med. 2014;371:684-9.
9. Polat E, Turhan V, Aslan M et al. First report of three culture confirmed human Lyme cases in Turkey. Mikrobiyol Bült. 2010;44(1): 133-9.
10. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012; 379 (9814): 461-73.
11. Fikrig E, Narasimhan S. Borrelia burgdorferi–traveling incognito? Microbes Infect. 2006; 8(5):1390-9.

12. Strle K, Drouin EE, Shen S, et al. Borrelia burgdoferi stimulates mac¬rophages to secrete higher levels of cytokines and chemokines than Borrelia afzelii or Borrelia garinii. J Infect Dis. 2009;200(12):1936-43.
13. Forrester JD, Vakkalanka JP, Holstege CP, et al. Lyme disease: what the wilderness provider needs to know. Wilderness Environ Med. 2015;26(4):555-64.
14. Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System, 2018. Annual Tables of Infectious Disease Data. Atlanta, GA. CDC Division of Health Informatics and Surveillance, 2018. https://wwwn.cdc.gov/nndss/infectious-tables.html (Accessed on April 21, 2020).
15. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. Infect Dis Clin North Am. 2015;29(2):187-210.
16. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, et al. Surveillance for Lyme Disease-United States, 2008-2015. MMWR Surveill Summ. 2017;66 (22):1-12.
17. Falco RC, Fish D, Piesman J. Duration of tick bites in a Lyme disease-endemic area. Am J Epidemiol. 1996;143(2):187-92.
18. Daniels TJ, Fish D, Falco RC. Seasonal activity and survival of adult Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) in southern New York State. J Med Entomol. 1989;26(6):610-4.
19. Güner ES, Hashimoto N, Takada N, et al. First isolation and characterization of Borrelia burgdorferi sensu lato strains from Ixodes ricinus ticks in Turkey. J Med Microbiol. 2003;52: 807-13.
20. Hatipoğlu M, Turhan V. Lyme Disease. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2016; 5(3):1-9.
21. Lyme Hastalığı.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı (2019-2023).Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-haberler/türkiye-zoonotik-hastalıklar-eylem-planı-2019-2023.html
22. Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis. 2000;31:533-42.
23. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med. 1996;335 (17):1270-4.
24. Feder HM Jr. Lyme disease in children. Infect Dis Clin North Am. 2008;22(2):315-26.
25. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med. 1996;100(5): 502-8.
26. Goldberg NS, Forseter G, Nadelman RB, et al. Vesicular erythema migrans. Arch Dermatol. 1992;128(11):1495-8.
27. Shapiro ED. Clinical practice. Lyme disease. N Engl J Med 2014;370(18):1724-31.
28. Wormser GP, Brisson D, Liveris D, et al. Borrelia burgdorferi genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease. J Infect Dis. 2008;198(9): 1358-64.
29. Belman AL, Iyer M, Coyle PK, Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. Neurology. 1993;43(12):2609-14.
30. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. 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. 2006;43(9): 1089-134.
31. Wormser GP, McKenna D, Carlin J, et al. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. Ann Intern Med. 2005; 142(9):751-5.
32. Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. Pediatrics. 2008; 122 (5):e1080-5.
33. Treatment of Lyme disease. Med Lett Drugs Ther. 1997;39:47-8.
34. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007;69(1):91-102.
35. Avery RA, Frank G, Glutting JJ, Eppes SC. Prediction of Lyme meningitis in children from a Lyme disease-endemic region: a logistic-regression model using history, physical, and laboratory findings. Pediatrics. 2006;117(1): e1-7.
36. Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, et al. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. Pediatrics. 2012; 129(1): e46-53.
37. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics. 2009; 123 (5): e835-41.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis-United States, November 2012-July 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(49):993-6.
39. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al. Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63 (43):982-3.
40. Feder HM Jr, Gerber MA, Krause PJ, et al. Early Lyme disease: a flu-like illness without erythema migrans. Pediatrics. 1993;91(2): 456-9.
41. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics. 1998;102: 905-8.
42. Thompson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. Pediatrics. 2009;123(3):959-65.
43. Cruz AI Jr, Aversano FJ, Seeley MA, et al. Pediatric Lyme Arthritis of the Hip: The Great Imitator? J Pediatr Orthop. 2017;37(5):355-61.
44. Dart AH, Michelson KA, Aronson PL, et al. Hip Synovial Fluid Cell Counts in Children From a Lyme Disease Endemic Area. Pediatrics. 2018;141(5):1-10.
45. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet. 1990;336(8728):1404-6.
46. Feder HM, Johnson BJ, O'Connell S, et al; Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of "chronic Lyme disease." N Engl J Med. 2007;357(14):1422-30.
47. Ünver H, Memik NÇ, Tamer GS. Otistik spektrum bozuklukları ile Lyme hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Derg. 2018;19 (3):323-30.
48. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. Med Hypotheses. 2008;70: 967-74.
49. Ajamian M, Kosofsky BE, Wormser GP, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Serologic markers of Lyme disease in children with autism. JAMA. 2013;309:1771-3.
50. Burbelo PD, Swedo SE, Thurm A, et al. Lack of serum antibodies against Borrelia burgdorferi in children with autism. Clin Vaccine Immunol. 2013;20:1092-3.
51. American Academy of Pediatrics. Lyme disease. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, (eds). Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics. 2018; 515-23.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995;44 (31):590-1.
53. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection. 2000;28(3):153-6.
54. Arnež M, Ružić-Sabljić E. Azithromycin Is Equally Effective as Amoxicillin in Children with Solitary Erythema Migrans. Pediatr Infect Dis J. 2015;34 (10):1045-8.
55. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, et al. Erythromycin resistance in Borrelia burgdorferi. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(11):3637-40.
56. Hunfeld KP, Kraiczy P, Kekoukh E, et al. Standardised in vitro susceptibility testing of Borrelia burgdorferi against well-known and newly developed antimicrobial agents-possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease. Int J Med Microbiol. 2002;291 (33):125-37.
57. Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB, et al. Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease. Arch Fam Med. 2000;9(6):563-7.
58. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. N Engl J Med. 1997;337(5):289-94.
59. Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, et al. Facial paralysis in Lyme disease. Laryngoscope. 1985;95(11):1341-5.
60. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, et al. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis. 2001;183(3): 453-60.