

DOI: 10.4274/mjima.2016.3

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:3

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.3>

Lyme Hastalığı

Lyme Disease

Mustafa HATİPOĞLU¹, Vedat TURHAN²¹Çanakkale Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Lyme borelyozu olarak da bilinen ve *Ixodes* türü keneler ile taşınan Lyme hastalığı (LH) kuzey yarımkürenin en yaygın zoonotik hastalığıdır. Türkiye'de hastalık prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, seroepidemiolojik çalışmalarda prevalansın %2-44 arasında değiştiği bildirilmiştir. Olgu sunumları hastalığın ülkemizde de endemite gösterdiğini düşündürmektedir. *Ixodes ricinus* türü kenelerin Trakya Bölgesi'nde *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu lato grubundaki türlerden *B. burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia lusitania* ve *Borrelia valaisiana*'yı taşıdığı saptanmıştır. Tedavisiz kalan borelyozlu bir hastada üç evre görülebilir. İlk evrede eritema migrans (EM) ve grip benzeri hastalık görülebilmektedir. İkinci evre ise etkenin alınmasından 3-10 hafta sonra, eklem, sinir sistemi, göz, kalp tutulumu ve çok sayıda EM lezyonlarının geliştiği evredir. Son evre ise aylar yıllar sonra, EM lezyonlarının olmadığı, %11 civarında hastada görülen, eklem ve nörolojik tutulumların öne çıktığı evredir. Tedavide tutulan organ ve hastalık ciddiyetine göre antibiyoterapi veriliş şekli ve süresi değişebilir. Antibiyoterapi kadar anti-enflamatuvar tedavi de önemlidir. EM'nin görülmediği farklı klinik seyirler tanınal güçlüğü ve hastalığın tedavisiz kalmasına neden olabilmektedir. Kene tutunma öyküsü olmasa da hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi ve erken dönemde tanısının konularak antibiyotik tedavisinin başlanması önemlidir. Lyme hastalığının erken tanı, tedavi ve kontrolü için, hastalığın endemik olduğu bölgelerin belirlenmesine, toplum ve hekimler arasında duyarlılığı artırıcı faaliyetlerin uygulanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes*, Lyme hastalığı, keneler, Türkiye

Abstract

Lyme disease (LD), also known as Lyme borreliosis and carried by *Ixodes* ticks, is the most common zoonotic disease in the northern hemisphere. Although the prevalence of the disease in Turkey is not known exactly, seroepidemiologic studies show that the prevalence ranges between 2-44%. Case reports suggest that our country is endemic for Lyme. In addition, a recent study showed that *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu stricto, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia lusitania* and *Borrelia valaisiana* from *B. burgdorferi* sensu lato group of species were found in *Ixodes ricinus* in the Thrace region of Turkey. In untreated patients, the disease process can be seen in three phases. Erythema migrans (EM) and flu-like illness may be seen in the first phase. EM migrans lesions, joint, nervous system, eyes, and heart involvement may develop 3-10 weeks after receipt of the pathogen in the second phase. Last stage is after months or years. Joint and neurological involvements are prominent in the absence of EM lesions in almost 11% of patients. The duration and choice of antibiotic treatment may vary according to the severity of organ involvement and disease. Anti-inflammatory drug treatment is also as important as antibiotics. Different clinical courses in which EM are not found can cause diagnostic difficulties and untreated disease. Even in the absence of a history of tick bite, LD should be considered in the differential diagnosis. Early diagnosis and initiation of antibiotic treatment are of importance. Determining endemic regions and enhancing knowledge of the disease among physicians and society are needed for early diagnosis, treatment, and control of Lyme disease.

Keywords: *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes*, Lyme disease, ticks, Turkey



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Hatipoğlu,
Çanakkale Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye
Tel.: +90 506 788 80 63 E-posta: drtbpmh@gmail.com
Geliş Tarihi/Received: 09.06.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2016
©Telif Hakkı, 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 06 July 2016

Giriş

Lyme hastalığı (LH) "Lyme borelyozu" olarak da bilinen "*Ixodes ricinus* kompleks" türü kenelerle yayılan "*Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu lato" türü spiroketal bakterilerin neden olduğu bir hastalık olup, kuzey yarımkürede en yaygın görülen zoonozdur^[1]. Hastalıkta en sık görülen klinik tablo eritema migrans (EM) olmakla birlikte; eklemler, kalp, santral sinir sistemi (SSS) gibi çok sayıda sistem tutulabilir^[2]. Lyme hastalığının temel klinik seyri hemen tüm dünyada aynı olmakla birlikte başta Amerika (daha çok *B. burgdorferi* yaygındır) ve Avrupa [*Borrelia afzelii* (*B. afzelii*) ve *Borrelia garinii* (*B. garinii*) yaygındır] olmak üzere bakterilerin genetik olarak dağılımındaki bölgesel değişkenlerden kaynaklanan klinik farklılıklar söz konusudur^[2]. Tüm *Borrelia* türlerinin yol açtığı LH'de enfeksiyon EM ile başlar. Bununla birlikte lezyon sınırlı kalsa da, *B. burgdorferi* çoğu kez geniş bir vücut bölgesine yayılım gösterir. Daha çok eklemleri tutar ve antibiyotik ile bakteri elimine edilse bile hastada kronik artrit kalıcı hale gelebilir^[3]. Kronikleşen, başta eklemler olmak üzere, sekel gelişen olgularda hastanın rehabilitasyonunda tedavi güçlüklerinin aşılması için multidisipliner yaklaşım ve semptomatik tedavi gerekebilir^[3]. Bu yazıda LH'nın güncel bilgiler eşliğinde derlenmesi amaçlanmıştır.

Etiyoloji

Lyme hastalığının etkeni olan *B. burgdorferi* mikroaerofilik özellikte, yavaş üreyen ve sınırlı metabolik kapasitesi bulunan bir bakteridir. Spiroketin genomu oldukça küçük çok sayıda linear plazmidten ibaret olan heterojen bir kromozom içermektedir. Etkenin genomunun en dikkat çekici yanı; bilinen ya da öngörülen yüzden fazla lipoprotein için sekanslarının mevcut olmasıdır^[4].

B. burgdorferi, *Spirochetales* sınıfı, *Spirichaeetacea* ailesi ve *Borrelia* cinsi üyesidir. Karanlık alan mikroskopisinde görülebilen bu bakteriler 0,2-0,3 µm genişliğinde ve 20-30 µm uzunluğunda olup, sahip oldukları 3-10 adet kirpikleri ile hareketli bir yapıya sahiptirler. Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde ürerler. Bakteriye kandan izole etmek kolay olmakla birlikte diğer vücut sıvılarında üretmenin zorluğu bilinmektedir. Koloniler ancak 1-2 hafta sonra görülebilir hale gelmektedir. Etken Gram-olumsuz olup, Giemsa, Wright, gümüş boyası ve akrinin oranj ile diğer spiroketlere göre daha iyi boyanmaktadır^[5].

Güncel olarak en az 18 kadar birbirleri ile genetik olarak yakından ilişkili ve *B. burgdorferi* sensu lato (sıklıkla *B. burgdorferi* olarak kullanılır) olarak tanımlanan *Borrelia* türü mevcuttur. Yenileri tanımlanmaya devam etmektedir. İnsanlardaki LH başlıca patojenik üç genomik tür tarafından oluşturulmaktadır: *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* ve *B. afzelii*. Ayrıca olgu sunumları ile kanıtlanmış *B. spielmanii*, *B. americana*, *B.*

andersonii, *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* (*B. lusitaniae*) ve *B. bavariensis* insan için patojen olduğu saptanmış diğer türlerdir^[1,6]. Ayrıca yakın zamanda ABD'de *B. mayonii* yeni bir patojen tür olarak tanımlanmıştır^[7].

Epidemiyoloji

Etkenin doğadaki yaşam döngüsünü devam ettirdiği "*Ixodes ricinus* kompleks" içerisinde 14 farklı kene türü mevcuttur. Memelilerden kuşlara kadar 300'e yakın canlıdan beslenebilmektedir. Bu kenelerin yayılım alanlarının iklim değişikliğinin etkisiyle oluşan daha sıcak ve kuru hava ile artacağından endişe edilmektedir. ABD'de vektör olan kene türlerinden *Ixodes persulcatus* aynı zamanda babesiyoz ve insan anaplazmoz etkenlerini taşıırken, Avrupa ve Asya'da hakim olan vektör kene türlerinden *Ixodes ricinus* ve *Ixodes persulcatus* LH'nın yanı sıra kene kaynaklı ensefalit etkenlerini taşıyabilmektedir^[8].

B. burgdorferi ABD'deki LH'nın yaygın etkenidir. Ancak, Avrupa kıtasında her beş tür de bulunmaktadır. Asya kıtasında ise daha çok *B. garinii* ve *B. afzelii* saptanmaktadır. Lyme hastalığı, ABD'de yaygın olmakla birlikte Avrupa, İngiltere, İskandinav ülkeleri, Rusya, Çin ve Japonya'da da görülmektedir. ABD'de Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) söz konusu hastalık açısından surveyansı başlattığı 1982 yılından sonra yıllık olarak saptanan LH olgu sayısı olası olgularla birlikte 30,000'in üzerine çıkmıştır. ABD'de 2014 yılında 25,359 olgu doğrulanmış olarak, 8,102 olgu da olası olgu olarak bildirilmiştir^[9]. Avrupa'da en fazla olgu saptanan bölge ise iç Avrupa kıtası ve İskandinavya'dır^[1,8].

Ülkemizde ilk *Borrelia* izolasyonu Trakya'nın Karadeniz'e bakan bölgesindeki ormanlık alanlardan *Ixodes ricinus* türü kenelerden yapılmıştır^[6]. Bu çalışmada *B. burgdorferi* sensu lato grubundaki türlerden *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* ve *B. valaisiana* tespit edilmiştir^[6].

Türkiye'de LH ilk kez 1990 yılında bildirilmiş ve sonrasında artan sayıda olgu bildirimleri ile birlikte Türkiye'de farklı bölgelerden insan ve hayvanlar ile kenelerde seroepidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır^[10-13]. Bu çalışmaların seropozitifliği %2-44 aralığında gösterdiği ve halen gerçek prevalansın bilinmediği bildirilmektedir. Türkiye'deki ilk kültür pozitif LH olguları ise biri leptospiroz ko-enfeksiyonlu ve biri de Kuzey Amerika kıtası ile ilişkili olgu olmak üzere toplam üç olgu olarak Polat ve ark.^[5] tarafından 2010 yılında bildirilmiştir. Türkiye'den bazı seroepidemiyolojik çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur^[6,13-30]. Ülkemizde hastalık bildirimi zorunlu hastalıklar kategorisine alınarak "Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu" tarafından referans laboratuvar özellikleri standardize edilmiş ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından düzenlenmiştir^[31].

Tablo 1. Türkiye’de insan, kene, fare ve atlarda yapılan bazı seroepidemiolojik çalışmalar[6,13-30]

Yazar/referans	Çalışma türü	Coğrafi bölge	Örneklem büyüklüğü	<i>B. burgdorferi</i> IgG ELISA % pozitifliği	WB ile doğrulan %	Yorum
Utaş ve ark.[29]	İnsan	Kayseri	50	10	Çalışılmamıştır	Lyme hastalığı bölgesel varlığı saptanmıştır
Mutlu ve ark.[28]	İnsan	Antalya	89	33,6	Çalışılmamıştır	Lyme hastalığı bölgesel varlığı saptanmıştır
Göral ve ark.[26]	İnsan	Bursa	322	Köyde %35,8; kasabada %1,4	Çalışılmamıştır	İleri çalışmalar önerilmiştir
Hızal ve ark.[27]	İnsan	Ankara	115	10,4	Çalışılmamıştır	İleri çalışmalar önerilmiştir
Birengel ve ark.[22]	İnsan	Ankara	54 hasta, 50 riskli grup, 50 kontrol	Hasta %13, riskli grup %6, kontrol %4	Çalışılmamıştır	Lyme hastalığının bölgesel varlığı saptanmıştır
Çelik ve ark.[23]	İnsan	Denizli	95	18,9	Çalışılmamıştır	İleri çalışmalar önerilmiştir
Demirci ve ark.[25]	İnsan	Isparta	122	Kene ısırığı öykülü hastalarda %17, kontrol grubunda %2	Çalışılmamıştır	Lyme hastalığı bölgesel varlığı saptanmıştır
Aydın ve ark.[24]	İnsan	Trabzon	90	6,6	Çalışılmamıştır	Lyme hastalığı var olabilir
Guner ve ark.[15]	Fare	Türkiye’nin kuzeyi ve Karadeniz Asya sahilleri	65	<i>Apodemus sylvaticus</i> farelerinde %0,9 <i>Borrelia afzelii</i>	Sonuçların tamamı doğrulanmış	Bu bölgede farelerde düşük endemistide <i>Borrelia</i> spp. saptanmış
Kaygusuz ve ark.[14]	İnsan (fasiyal paralizili)	Elazığ	19	0	Çalışılmamıştır	Hiçbir hastada seropozitiflik yok, endemik bölgeler için düşünülmeli
Guner ve ark.[6]	Kene	Trakya	299	Kültür ile %4	Çalışılmamıştır	Türkiye’de Trakya bölgesinde <i>Ixodes ricinus</i> kenelerinden <i>Borrelia</i> türleri ilk defa saptanmıştır
Guner ve ark.[13]	Kene	İstanbul	358	Karanlık alan mikroskopu ile; kenelerin yetişkinlerinde %43,8; nimflerinde %38,9; larvalarında %0	Uygulanmış ama açık bilgi yok	<i>Hyalomma</i> türü kenelerin <i>Borrelia</i> spp. taşıdığı İstanbul bölgesinde gösterilmiştir
Gunes ve ark.[16]	İnsan	Sivas	405	Risk grubu %0,4; kontrol grubu %0,7	Çalışılmamıştır	Sivas bölgesinin endemik olmadığı düşünülmüş
	Kene	Sivas	10303	<i>Ixodes</i> türü kene saptanmamıştır	Çalışılmamıştır	
Kaya ve ark.[18]	İnsan	Düzce	349 ormancı ve çiftçi ve 193 kan donörü	Risk grubu %10,9; kan donörü %2,6	1,1	Yüksek kene tutulumuna rağmen, seroprevalans düşük olarak yorumlanmıştır

Tablo 1. Devamı

Bhude ve ark.[17]	At	İzmir	400	27,75	Çalışmamıştır	At ve köpekler ait Türkiye'den ilk veri
	Köpek	Bursa	300	6,33	Çalışmamıştır	
Sen ve ark.[19]	Kene	Kırklareli ve İstanbul	241	<i>Ixodes ricinus</i> kene; İstanbul: %38,7; Kırklareli: %11,4		
Aslan Basbulut ve ark.[20]	İnsan	Samsun kırsalı	419	4	3,3	Belirlenen risk grupları; kırsalda yaşama, yaban domuzu ve tavşanın çevrede varlığı, köpek besleme. Bölgede halk sağlığı problemi olduğu bildirilmiştir
Bucak ve ark.[30]	İnsan	Bolu	196	13,7	4,6	Risk grupları; kırsalda yaşamak, kadın olmak, tarım ile uğraşma, 40-60 yaş aralığında olmak ve okur-yazarlık olmaması şeklinde bildirilmiş
Parlak ve ark.[21]	İnsan	Van	446	3,8	0,9	Bölge endemik olarak kabul edilmemiştir

IgG: İmmünglobulin G, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, WB: Western blot

Patogenez

Ixodes türü kenelerin barsaklarında taşınan LH etkeni *Borrelia* türleri tükrük bezlerine yayılır ve kan emme sırasında memeliyi enfekte eder. Burada rolü tam anlaşılamamış olsa da outer surface protein C'nin (OspC) önemli olduğu düşünülmektedir. Bakteri öncelikle deriye yönelmekte, daha sonra kan dolaşımına ve *Borrelia* türüne göre diğer organlara yayılım olmaktadır^[32-35]. Memeliler enfekte olduğunda ilk olarak doğal ve kazanılmış immün yanıt tarafından immün yanıt oluşturulur. Her iki immün yanıtı rağmen immün yanıtı baskılayarak, OspC'nin önemli rolü ve "variable major protein-like sequence expressed" yardımı ile de hızla antiijenik değişime uğrayıp, immün cevabı yanıltmakta, deriden sonra diğer organlara yerleşerek, kronikleşen ve tekrarlayan ataklara neden olmaktadır^[33,35]. Ayrıca doğal bağışık yanıtın başlattığı immün yanıtta Toll benzeri reseptörün hücre yüzeyinde ve NOD-benzeri reseptörler ile RİG-benzeri reseptörlerin hücre içinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, etken Gram-olumsuz olmasına rağmen toksin üretimi olmayıp, hasar immün yanıtı bağlı olarak gelişmektedir^[35].

Kliniği

Tedavisiz Hastalık Seyri

Lyme hastalığında üç farklı evre söz konusudur. Bu evreler arasında klinik belirti ve bulgular, tanı, tedavi ve prognoz açısından büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık evrelerinin tamamının her hastada görülmesi şart olmayıp yaklaşık %11'lik bir hasta grubunda da hastalığın asemptomatik olarak geçirilebileceği bilinmektedir^[3]. Hastalığın 7-14 günlük bir inkübasyon periyodu sonrasında başlaması beklenmektedir^[3]. Etkenlere göre klinik değişkenlik olabilmektedir, dolayısı ile Avrupa ve Amerika arasında da bazı klinik bulguların sıklığı değişebilmektedir^[35].

Erken Lokalize Enfeksiyon (Evre 1)

Karakteristik olarak bir adet eritema migrans (EM), boğa gözü döküntüsü, deri lezyonu vardır. Genellikle ısırık bölgesinde görülür. Eritema migrans LH için patognomonik lezyondur ve en yaygın bulgudur. Bu dönem EM ile birlikte ateşli bir hastalığı temsil eden dönemdir^[36]. Eritema migrans kene ısırığından ortalama 7-14 gün (3-30 gün) sonra kenenin tutunduğu yerde ortaya çıkar^[37]. Başlangıçta kırmızı makül veya papül şeklinde daha sonra ise anüler formda kendini gösterir. Hafif kaşıntılı, deriden hafif kabarık, çapı 5-30 cm daire şeklinde veya ovaldir. Bazen lezyonun ortasında kenenin ısırığını düşündüren bir delik olabilir. *Ixodes* türü kenelerin nimfleri çok küçük olduğundan pek çok hasta kene ısırığını hatırlayamaz. Eritema migrans herhangi bir yerde gelişebilirken kalça, kasık ve aksilla en sık görülen yerlerdir. Lezyon sıcak olmakla birlikte çoğu kez ağrılı değildir. Eritema migrans, asemptomatik seyredebileceği gibi kaşıntı ve yanma hissi ile de

seyredebilir. Tedavi edilmeyen olgularda döküntü 2-3 hafta boyunca devam edebilir. Yaklaşık olarak LH'nın %80'inde bu karakteristik deri bulguları mevcuttur ve yalnızca tek bir epizod görülür. Lyme hastalığının %20'sinde ise çoklu EM epizodu görülür. Çoklu EM epizodları birden fazla kene ısırığından değil hematolojik yayılımdan kaynaklanmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak yarısı enfeksiyonun ilk haftası içerisinde hafif ateşin eşlik ettiği grip benzeri semptomlar tarif ederler. Halsizlik ve adale ağrısı, artralji, baş ağrısı ve ense sertliği ABD'deki hastaların %80'inde görülürken Avrupa'daki hastaların %30 kadarında görülmektedir^[38,39]. Kızamık, yorgunluk, boğaz ağrısı, gezici artralji ve ateş gibi viral enfeksiyonu andıran nonspesifik bulgularının olması LH'nın yayılmaya başladığının göstergesi olabilir. Eritema migrans gelişen hastaların 1/3'ü daha fazla semptom göstermezken 2/3'ünde ilerleme devam eder (evre 2 ve evre 3). Evre 1'deki en yaygın göz bulgusu kızamıklık ve gözyaşındaki artıştır^[35,38].

Erken Dissemine Enfeksiyon (Evre 2)

Genellikle inokülasyondan sonraki 3-10 hafta içerisinde ortaya çıkar. *B. burgdorferi* ile enfekte bireylerin yaklaşık %15 kadarında dissemine hastalık semptom ve bulguları vardır. Sistemik manifestasyonlar olarak ateş ve bitkinlik görülebilir. Spiroketlerin hematolojik ya da lenfatik yolla uzak noktalara dağılımı ile bir ya da daha fazla organ veya sistem etkilenebilir. Kas-iskelet ve sinir sistemine ait semptomlar en yaygın olanlarıdır^[35].

Hastalığın başlangıcından sonraki birkaç hafta içerisinde hastaların %4-8 kadarında kardiyak tutulum ortaya çıkar. En yaygın anormallik fluktuasyon gösteren bir atrioventriküler blok şeklinde olup, baş dönmesi ve senkop şeklinde belirti verebilir. Bazı hastalarda senkop ve göğüs ağrısı ile akut miyoperikardit görülebilir^[39]. Avrupa'da *B. burgdorferi*'den kaynaklanan kronik kardiyomiyopati de bildirilmiştir^[38].

Oküler manifestasyonlar, nadir olmakla birlikte, kraniyal nöropati ile ilişkili diplopi veya fasiyal sinir paralizisi görülebilir^[3]. Hastalarda iritis gelişimine bağlı olarak bulanık görme ve göz ağrısı ile karşılaşılabilir. Panoftalmiye bağlı tek taraflı körlük de rapor edilmiştir^[38,39].

İntermitan enflamatuvar artrit sıklıkla bursa, tendon ve eklemleri içeren migratuvar bir poliartiküler süreç şeklinde başlayıp 1-2 gün içerisinde diz, ayak bileği ya da el bileği tutulumu gösteren monoartiküler bir forma dönüşür. Hastaların 2/3'ünde ilk epizod EM lezyonunun gelişiminden sonraki altı ay içerisinde başlar. Tedavisiz olgularda, epizodlar bir hafta kadar devam eder. Olguların 2/3'ü ortalama 2,5 aylık aralıklarla üç rekürrens gösterir. Rekürrenslar birden fazla eklemi tutmaya meyillidir. Zamanla birlikte bu epizodlar daha az sıklık ve şiddette ve daha az eklemi etkiler hale gelirler. Tedavisiz LH'de rekürren epizodlar genellikle 10 yıllık bir süre içerisinde kendi kendine sonlanır. Bazı hastalar enflamatuvar bulgular olmaksızın intermittan eklem ağrısı ile başvurulabilirler. Bu tablo da Avrupa'da daha yaygındır^[39].

Aynı zamanda Lyme nöroborelyozu (LNB) olarak da adlandırılan nörolojik tutulum tedavisiz olguların %15 kadarında rapor edilmektedir^[3]. ABD'de kraniyal nöropati erken LNB'nin en sık manifestasyonudur. Diğer manifestasyonlar ise menenjit ve ensefalopatidir. Kraniyal nöropatiler özellikle fasiyal sinir paralizileri LH'nın yaklaşık %3'ünde gelişir. Endemik bölgelerde LH özellikle çocuklardaki yüz felçlerinin en sık ortaya konabilen sebeplerindendir^[40].

Menenjit gelişmiş ise semptomlar genellikle enfeksiyonu takiben 2-10 hafta sonra ortaya çıkar. Beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositik pleositoz vardır (yaklaşık 100 lenfositik hücre/ μ L), artmış protein düzeyleri ve normal ya da hafifçe azalmış BOS glikoz düzeyleri söz konusudur. Baş ve boyun ağrısı veya ense sertliği ve fotofobi tipik olarak meningeal irritasyona işaret eder. Lyme hastalığındaki baş ağrısı tipik olarak artıp azalan tarzda tarif edilir. Baş ağrısının şiddeti aşikar menenjit olgularında bile hafif-şiddetli olarak değişkenlik gösterir. Persistan baş ağrısı tek başına LH'nın nadir prezentasyonlarından ve ancak endemik bölgelerde olmak üzere yaz aylarında karşılaşılması halinde dikkate alınmalıdır^[38].

Borrelia ensefalopatisi en sık olarak enfeksiyonun başlamasından aylar ya da yıllar sonra hafıza, konsantrasyon, duygu, uyku, kişilik ve/veya konuşmadaki bozulmaların eşlik ettiği hafif konfüzyonel durum ile kendini gösterir. Depresyon ve irritabilite de yaygındır^[38].

Deri tutulumunun olduğu olgularda multipl EM lezyonları mevcuttur. Bu lezyonlar nispeten küçük eritematöz maküllerdir (1-5 cm) ve sıklıkla oval yapıdadırlar. Borelyal lenfositoma erken dissemine LH'nın yaygın olmayan bir manifestasyonudur ve Avrupa olguları içerisinde bildirilmektedir. Mavimsi-kırmızı nodüler bir şişlik olup daha çok çocukların kulak memesi üzerinde veya yetişkinlerde areola civarında görülür. Borelyal lenfositoma lezyonları nadiren skrotum, burun ve ekstremiteler üzerinde de ortaya çıkabilmektedir^[38].

Geç Lyme Hastalığı (Evre 3)

Geç ya da kronik LH başlangıç enfeksiyondan aylar-yıllar sonra bazen ise bir latent dönemden sonra ortaya çıkan manifestasyonları ifade eder. Eritema migrans gelişen tedavisiz olguların yaklaşık %11 kadarında görülür^[35]. Kronik LH'nın semptom ve bulguları primer olarak romatolojik ve nörolojiktir. Geç LH olgularının çoğunda EM hikayesi mevcut değildir. Çünkü EM'nin fark edilmesi halinde olgularda LH düşünülüp erken dönemde tedavi başlanması mümkün olmakta ve olgular akut dönemde sağaltılabilmektedir. Bununla birlikte hastalığın diğer manifestasyonları olarak Bell paralizisi, aseptik menenjit, artrit, akral paresteziler veya dizestezi (periferik nöropati) veya kognitif disfonksiyonların (SSS tutulumu) geçmişte de olsa görüldüğünün hatırlanması, tanısız açıdan yararlı olabilir^[38].

Lyme artriti evre 3 LH'nın karakteristik belirti ve bulgularındandır.

Büyük eklemleri tutmaya meyillidir ve diz eklemi LH olgularının %90 kadarında tutulur. Artrit tablosu hastalığın erken döneminde yaygın olarak görülen artraljiden ayırt edilmelidir^[38]. Eklem sıvısının incelenmesi sonucu septik artrite yakın bulgular elde edilir. Eklem sıvısındaki lökosit sayısı ortalama, 25,000/µl olup bu lökositlerin hemen tamamı nötrofilik karakterdedir^[35]. Ayırıcı tanıda genellikle tek taraflı ve ağırlık taşıyan eklemlerin, özellikle dizin tutulmuş olması LH lehinedir. Bununla birlikte yakın zamanda Aiyer ve ark.^[41] çocuk yaş grubu LH artritlerini kapsayan çalışmalarında Lyme ve septik artrit olgularının ayırıcı tanısında bir algoritma önermişlerdir. Bu öneriye göre pasif hareketlerde hafif ağrı, Kocher kriterlerinden iki veya daha az skor alınması ve poliartrit olması durumunda olgunun Lyme artritleri yönünde serolojik testlere yönlendirilmesi ve antibiyotiklerin de bu yönde planlanması önerilmiştir. Öte yandan pasif hareketlerde ağrı, Kocher kriterlerinden üç veya daha fazla skor alınması ve monoartrit olması halinde olgunun septik artritler yönünden takip ve tedavi edilmesi önerisini getirmişlerdir.

Evre 3 LH'daki nörolojik bozukluklar hem SSS hem de periferik sinir sistemini ilgilendirir. Tipik kliniği; subakut ensefalopati, kronik progresif ensefalomiyelit ve fibromiyalji ile uyumlu semptomlar gibi geç aksonal nöropatiler şeklindedir. Radiküler ağrı gözükebilir ve akut diskopatiler gibi kendini gösterebilir^[38].

Avrupa olgularında daha yaygın olmak üzere radiküler ağrı lenfositik pleositoz (Bannwarth sendromu) ile birlikte olabilir. *Borrelia* ensefalopatisi nadir fakat şiddetli bir sendromdur. Semptomlar progresif vasıflı olabilir ya da ataklar sonrasında kısmi iyileşme tarzında, tekrarlarla seyreden bir pattern izler. *Borrelia* ensefalomiyelitin en yaygın manifestasyonu hemiparezi, ataksi, epileptik nöbetler, kognitif bozulmalar, mesane disfonksiyonu ve işitme kayıplarıdır. Miyelit geç LNB olgularının %50 kadarında mevcuttur. Progresif spastik paraparezi veya kuadripareziler yaygındır^[38].

Akrodermatitis kronikum atroficans (AKA) primer olarak Avrupa ve Asya'da olmak üzere *B. afzelii* ile ilişkili bir tablo olup, LH'nin geç döneminde ortaya çıkar, sıklıkla 40-70 yaşlar arasındaki kadınları etkiler. Kadınların bacak ve ayaklarında mavi-kırmızı renkte ödemli bir lezyon olarak görülür^[35,38,39].

Zamanla atrofi gelişerek deride buruşukluklara neden olur. EM'den farklı olarak AKA uçları etkilemeye meyillidir, genellikle ellerin dorsal yüzeylerinde, ayaklar, diz ve dirseklerde görülür. Erken dönemde bu lokalizasyonlarda hafif semptom veren eritemler ortaya çıkabilir. Başlangıç olarak diskolorasyon ve enflamasyon vardır daha sonra ise şiddetli atrofi görülür^[42].

Otizm ve Lyme ilişkisi

Bransfield ve ark.^[43] LH'nin otizme %20-30'luk bir katkısının olabileceğini, bu hastaların ömürleri boyunca büyük ekonomik/

bakım desteğine ihtiyaç duyduklarını ve bu hastalığın önlenabilir olduğunu iddia etmişlerdir. Burbelo ve ark.^[44] 104'ü otizm hastası çocuk olmak üzere 183 çocuğun dahil edildiği çalışmalarında LH ile otizm arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Ajanian ve ark.^[45] da benzer sonuçlara ulaşmıştır. Bransfield^[46] LH ve ilişkili nöropsikiyatrik sendromlar başlıklı derlemesinde bu hipotezin doğrulanması için enfeksiyon, immünoloji ve psikiyatri uzmanlarınca birlikte çok detaylı olarak ele alınması gerektiğini bildirmiştir. Bu derlemenin yazarlarına göre günümüzde LH ve otizm ilişkisi tartışmaya son derece açık ve henüz netleşmemiş bir hipotezden ibarettir.

Tanı

Mikroskopi ve Kültür

Tanıda altın standart pek çok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi mikroorganizmanın izolasyonudur. Bunun için spesifik besiyerlerine gereksinim vardır. Ancak *B. burgdorferi*'nin izolasyonunda kültür zor ve uzun süreli bir uğraş olduğu için kullanılmamaktadır. Barbour-Stoenner-Kelly besiyerleri daha çok araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, erken hastalık döneminde özellikle EM lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde, daha az sıklıkta plazma örneklerinde ve bazen de BOS örneklerinde etken saptanabilmektedir^[5].

Moleküler Çalışmalar

Özellikle eklem sıvısı ve BOS gibi sınırlı klinik örneklerde *B. burgdorferi*'ye spesifik DNA parçalarını saptayan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılabilir. Lyme hastalığının ileri evrelerinde eklem sıvısında *B. burgdorferi* DNA'sının saptanması açısından PZR kültüre göre çok daha üstündür. Bununla birlikte LNB'li hastaların BOS örneklerinde PZR duyarlılığı düşüktür. Kanda ve idrar örneklerinde *B. burgdorferi* DNA'sını saptamak üzere PZR'nin rolü varsa bile çok düşüktür. Ayrıca PZR rutin olarak ulaşılabilen bir test değildir ve kontaminasyonlara karşı da dikkatli olmak gerekir^[2,47].

Serolojik Testler

Lyme hastalığı tanısında etkeni direkt olarak ortaya koymaya yarayan laboratuvar yöntemleri ve uygulamalarındaki problemler nedeniyle günümüzde serolojik tetkikler daha çok kullanılmaktadır^[2]. Hastalık açısından uyumlu klinik bulguları olan, endemik bölgeden gelen veya endemik bölgeye seyahat öyküsü olan olguda rutin tanı testleri olarak serolojik testler seçilmektedir. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile spesifik immünoglobulin (Ig) IgM ve IgG antikorlarının saptandığı şüpheli/pozitif bulunan sonuçlar Western Blot (WB) testi ile doğrulanmalıdır. Lyme hastalığının ilk ayı içerisinde *B. burgdorferi*'ye karşı tercihen akut ve konvelesan dönemlerde olmak üzere hem IgM hem de IgG yanıtları araştırılmalıdır. Akut dönem içerisinde hastaların yaklaşık olarak %20-30'unda

antikor pozitifliği saptanırken, 2-4 hafta sonraki konvelasan dönem klinik örneklerde bu oran %70-80'lere çıkabilmektedir. Enfeksiyondan bir ay sonra ELISA ve WB ile konfirme edilen *B. burgdorferi*-IgG yanıtının sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir (>%95). Dolayısıyla bu dönemden itibaren sadece ELISA ile *B. burgdorferi*-IgG testinin çalışılması ve WB ile doğrulanması genellikle tanı için yeterlidir. Aynı dönem içerisinde yalnızca IgM pozitifliğinin saptanması muhtemelen yalancı pozitiflik olduğundan teşhisi desteklemekte kullanılamaz^[10,47]. Lyme hastalığı tanısı konusunda CDC tarafından oluşturulan algoritma takip edilebilir^[48].

Ayırıcı Tanı

Lyme hastalığının ayırıcı tanıda en çok karıştırıldığı hastalıklardan biri kronik yorgunluk sendromu (KYS) veya fibromiyaljidir. Bu hastalara yanlış tanı konmasının sebeplerinden biri, LH olan kişilerin küçük bir kısmının enfekte oldukları esnada ya da hastalık sonrasında kronik ağrı veya yorgunluk sendromuna maruz kalmasıdır. Ancak KYS veya fibromiyalji LH ile karşılaştırıldığında daha jeneralize ve hastayı aciz duruma düşüren semptomlara neden olur. KYS'de veya fibromiyaljide ciddi yorgunluk, şiddetli baş ağrısı, yaygın kas-iskelet ağrıları, karakteristik lokalizasyonlarda multipl simetrik hassas noktaların varlığı söz konusudur. Çok sayıda eklem bölgesinde ağrı, eklem katılığı, diffüz dizestezi, konsantrasyon güçlüğü ve uyku bozuklukları vardır.

Eritema migrans ayırıcı tanısında granüloma annülaire, derinin fungal enfeksiyonları, ilaç erüpsiyonları, selülit, kontakt dermatit, böcek ve örümcek sokmalarına bağlı eritem ve kene ısırığına ya da salyasına bağlı alerjik reaksiyonlar dikkate alınmalıdır.

Lyme hastalığı ayırıcı tanısında juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, tekrarlayan ateş, romatoid artrit, akut eklem romatizması, tularemi, dilate kalp yetmezliği, nörosifiliz, eksik tedavi edilmiş pürülan veya aseptik menenjitler de düşünülmelidir.

Ayrıca etkeni taşıyan kene türlerinin başka mikroorganizmaları da taşıyabileceğini ve LH ile birlikte koenfeksiyonlarla karşılaşabileceğini akılda tutmak gerekir^[23]. Babesiyöz ve anaplazmoz sıklıkla asemptomatik seyretmesine rağmen LH ile koenfeksiyon durumunda hastalarda non-spesifik sistemik semptomların da görülebileceği hatırlanmalıdır. Koenfeksiyonlu hastalarda daha şiddetli ve persistan klinik tablolar görülebilmektedir. Giderek artan sıklıkta LH ile birlikte *Ehrlichia* türleri ve *Babesia microti*'ye bağlı koenfeksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır. Bazı çalışmalarda bu oranlar LH olgularının %10-15'ine ulaşmış durumdadır. Lyme hastalığının güçlü bir şekilde düşünüldüğü fakat bazı manifestasyonların

atipik olduğu durumlarda (yüksek ateş, rigor, toksik görünüş vs.) diğer kene kaynaklı enfeksiyonlarla koenfeksiyonun varlığı mutlaka düşünülp değerlendirilmelidir^[35,38].

Giderek artan sayıda LH olgularının görüldüğü ülkemizde hastalık ayırıcı tanısının dikkatle yapılması ve LH olarak teşhis edilen olgularda erken tedavinin uygulanması önemlidir.

Tedavi

Lyme hastalığının tedavisinde antibiyotikler ile bakteri eliminasyonu kadar enflamasyonun kontrol edilmesi de önemlidir^[35]. Hastalığın erken evresinde antibiyoterapinin uygulanmasıyla hastalığın geç dönemlere ilerlemesi engellenebilmektedir. Önerilen antibiyotikler; doksisislin, amoksisilin, sefuroksim aksetil, seftriakson, eritromisin, azitromisin, penisilin G ve kloramfenikoldür. Ayrıca etken *Borrelia* türlerinde aminoglikozid ve kinolon direnci olduğu bilinmektedir. Antibiyoterapinin doz ve süreleri hastalığın evresi ve organ doku tutulumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca hastanın yaşı, gebelik durumu, emzirme durumu, antibiyotik alerjisinin varlığı tedavi seçiminde önemlidir. Evre 1 ve evre 2 için tedavi süresi 14-21 gün olarak önerilmekte iken, evre 3 dönemindeki hastalarda bu süre 14-28 gündür^[3,35]. Erken lokalize evrede oral tedavi rejimleri tercih edilirken sinir sistemi, ciddi kardiyak tutulumlar ve eklem tutulumlarında parenteral tedaviler öne çıkmaktadır^[3,35].

Antibiyotik tedavisi sonrası hastalığın multidisipliner yaklaşımla yönetimi önemlidir. Burada tutulumun gerçekleştiği organ ve sisteme göre ilgili uzmanlık alanlarının desteği gerekmektedir. Bazen antibiyotik sağaltımı sonrası semptomlarda tam bir iyileşme sağlanamaz, bu durumda antibiyotik tedavi süresinin uzatılması anlamlı bulunmamıştır^[35]. Nonsteroid anti-enflamatuvarlar, salisilat ve steroid tedavileri enflamasyonun kontrolü için kullanılabilecek seçeneklerdir^[35].

Gebelik, emzirme dönemi ve çocuklarda tedavi planlanırken antibiyotik yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Burada tetrasiklin grubu antibiyotiklerden kaçınılırken, amoksisilin, seftriakson ve penisilin G tutulumuna göre öncelikle düşünülmesi gereken seçenekler arasındadır.

Ayrıntılı olarak hazırlanmış, tutulum ve dönemine göre antibiyoterapiye ait yetişkin ve çocuk dozları tablolarına sürekli güncellenen "uptodate, e-medicine" ve Avrupa Birliği Lyme Borreliozu Eylem Planı web sitelerinden ulaşılabilir^[38,49,50].

Korunma ve Kemoprofilaksi

Korunmada özellikle endemik bölgelerde deriye koruyucu ilaçların tatbik edilmesi, vücudun uygun kıyafetlerle kapatılması,

günlük kene kontrolü ve kene yapışmışsa en kısa sürede uygun şekilde çıkarılması önerilmektedir. Tanımlanmış bir kemoproflaksi olmamakla birlikte kene çıkarıldıktan sonraki ilk 72 saatte tek doz doksisisiklin, 10 gün süre ile penisilin, amoksisilin ya da tetrasiklinin enfeksiyon gelişimini önleyebileceği düşünülmekte fakat bulaş riskinin düşük olması nedeni ile rutin olarak önerilmemektedir. Henüz önerilen uygulanabilir bir aşısı yoktur^[3,35].

Sonuç

Hekimler açısından LH, EM lezyonu ve kene ısırığı öyküsü olmayan olgularda tanısal güçlük oluşturabilmektedir. Ayrıca tanı ve tedavide uluslararası rehberlerin dikkate alınması hasta yönetiminde önemlidir. Toplum yönü ile korunma önlemlerinin gerekliliği konusunda duyarlılık oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Vedat Turhan, Veri Toplama veya İşleme: Mustafa Hatipoğlu, Vedat Turhan, Analiz veya Yorumlama: Mustafa Hatipoğlu, Vedat Turhan, Literatür Arama: Mustafa Hatipoğlu, Yazan: Mustafa Hatipoğlu, Vedat Turhan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Schotthoef AM, Frost HM. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. Clin Lab Med. 2015;35:723-43.
- Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. J Autoimmun. 2015;57:82-115.
- Sanchez JL. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. Clin Lab Med. 2015;35:765-78.
- Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. Infect Dis Clin North Am. 2008;22:217-34, v.
- Polat E, Turhan V, Aslan M, Musellim B, Onem Y, Ertugrul B. [First report of three culture confirmed human Lyme cases in Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2010;44:133-9.
- Guner ES, Hashimoto N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. J Med Microbiol. 2003;52:807-13.
- Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP, Schiffman E, Sloan LM, Schrieffer ME, Replogle AJ, Paskewitz SM, Ray JA, Bjork J, Steward CR, Deedon A, Lee X, Kingry LC, Miller TK, Feist MA, Theel ES, Patel R, Irish CL, Petersen JM. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetemia: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2016;16:556-64.
- Herrmann C, Gern L. Search for blood or water is influenced by *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus*. Parasit Vectors. 2015;8:6.
- CDC. Lyme disease data tables 2016 [21.04.2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/tables.html>.
- Ozdemir D, Ince N. Lyme Disease. J Microbiol Infect Dis. 2014;(Suppl 1):S32-S40.
- Yemişen M, Mete B, Balkan İİ. Lyme hastalığı. J Exp Clin Med. 2012;169-74.
- Anlar FY, Durlu Y, Aktan G, Acikgoz E, Bingol N, Madencioglu V, Anlar B. [Clinical characteristics of Lyme disease in 12 cases]. Mikrobiyol Bul. 2003;37:255-9.
- Guner ES, Hashimoto N, Kadosaka T, Imai Y, Masuzawa T. A novel, fast-growing *Borrelia* spp. isolated from the hard tick *Hyalomma aegyptium* in Turkey. Microbiology. 2003;149:2539-44.
- Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlıdag T, Keles E, Yalcin S, Tazegul A. [An investigation of patients with acute peripheral facial palsy with regard to Lyme disease]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2003;10:143-7.
- Guner ES, Watanabe M, Kadosaka T, Polat E, Gargili A, Gulamber A, Ohashi N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in wild mice captured in northern Turkey. Epidemiol Infect. 2005;133:331-6.
- Gunes T, Poyraz O, Kaya S, Gencer L, Alim A. [Investigation of vectors for *Borrelia burgdorferi* and Lyme seropositivity in Sivas region]. Mikrobiyol Bul. 2005;39:503-8.
- Bhide M, Yilmaz Z, Golcu E, Torun S, Mikula I. Seroprevalence of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in dogs and horses in Turkey. Ann Agric Environ Med. 2008;15:85-90.
- Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, north-western Turkey. New Microbiol. 2008;31:203-9.
- Sen E, Uchishima Y, Okamoto Y, Fukui T, Kadosaka T, Ohashi N, Masuzawa T. Molecular detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* ticks from Istanbul metropolitan area and rural Trakya (Thrace) region of north-western Turkey. Ticks Tick Borne Dis. 2011;2:94-8.
- Aslan Basbulut E, Gozalan A, Sonmez C, Coplu N, Korhasan B, Esen B, Akin L, Ertek M. [Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun, Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2012;46:247-56.
- Parlak M, Bayram Y, Cikman A, Ceylan N, Berktaş M. [Seropositivity of *Borrelia burgdorferi* in risky groups in Van region, Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2015;49:439-45.
- Birengel S, Boşca A, Kurt H, Tekeli E. Sağlıklı bireylerde ve bazı hasta gruplarında Lyme seropozitifliği. FLORA. 1999;4:51-7.
- Çelik A, Turgut H, Çetin Ç, Yalçın A, Kaleli İ. Denizli yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikor sıklığının araştırılması. İnfeksiyon Dergisi. 2001;15:439-41.
- Aydın K, Köksal İ, Çaylan R, Karagözel A, Volkan S, Kaygusuz S, Öksüz R, Kostakoğlu U. Trabzon yöresinde Lyme seropozitifliği. İnfek Derg. 2001;15:141-4.
- Demirci M, Yorgancıgil B, Tahan V, Arda M. Lyme disease seropositivity in people with history of tick bite in the Isparta region of Turkey. İnfek Derg. 2001;15.
- Göral G, Kılıçturgay K, Aydın L. Antibody prevalence against *Borrelia burgdorferi* in some villages in the province of Bilecik. Turk J Med Sci. 1997;1997:51-3.
- Hızal K, Ulutan F, Akta F. Lyme hastalığı ile uyumlu bulgusu olan hastalarda *Borrelia burgdorferi* antikorlarının araştırılması. İnfek Derg. 1997;11:87-91.
- Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun AE. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bult. 1995;29:1-6.

29. Utaş S, Kardaş Y, Doğanay M. *Borrelia burgdorferi* ile ilişkili olabilecek semptomları olan hasta grubunun Lyme serolojisi yönünden değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bult. 1994;28:106-12.
30. Bucak O, Kocoglu ME, Tas T, Mengeloglu FZ. Evaluation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence in the province of Bolu, Turkey. Turk J Med Sci. 2016;46:727-32.
31. Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu). Lyme Hastalığının (*Borrelia burgdorferi* enfeksiyonunun) Mikrobiyolojik Tanısı [Internet]. 2015. Available from: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-24-Lyme-hastaligi.pdf>.
32. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest. 2004;113:1093-101.
33. Rosa P. Lyme disease agent borrows a practical coat. Nat Med. 2005;11:831-2.
34. Baranton G, De Martino SJ. *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. Curr Probl Dermatol. 2009;37:1-17.
35. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012;379:461-73.
36. Feder HM, Jr., Abeles M, Bernstein M, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM. Diagnosis, treatment, and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis. Clin Dermatol. 2006;24:509-20.
37. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. 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;43:1089-134.
38. Meyerhoff JO, Zaidman GW, Steele RW. Lyme Disease: Medscape; 2015 [updated 21.01.2015; cited 2016 21.01.2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>.
39. Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? JAMA. 2007;297:2617-27.
40. 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:e1080-5.
41. Aiyer A, Hennrikus W, Walrath J, Groh B, Ostrov B. Lyme arthritis of the pediatric lower extremity in the setting of polyarticular disease. J Child Orthop. 2014;8:359-65.
42. Varela AS, Luttrell MP, Howerth EW, Moore VA, Davidson WR, Stallknecht DE, Little SE. First culture isolation of *Borrelia ionestari*, putative agent of southern tick-associated rash illness. J Clin Microbiol. 2004;42:1163-9.
43. 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.
44. Burbelo PD, Swedo SE, Thurm A, Bayat A, Levin AE, Marques A, Iadarola MJ. Lack of serum antibodies against *Borrelia burgdorferi* in children with autism. Clin Vaccine Immunol. 2013;20:1092-3.
45. Ajamian M, Kosofsky BE, Wormser GP, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Serologic markers of Lyme disease in children with autism. JAMA. 2013;309:1771-3.
46. Bransfield RC. The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. Open Neurol J. 2012;6:88-93.
47. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill. 2011;16.
48. CDC. Lyme Disease 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/lyme/diagnosis/testing/labtest/twostep/index.html>.
49. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis 2016. Available from: <http://www.eucalb.com/>.
50. Linden H. Treatment of Lyme disease: Uptodate; 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-lyme-disease?source=search_result&search=lyme+disease+treatment&selectedTitle=1~150.