

LYME HASTALIĞI

LYME DISEASE

Oktaý KESKİN*

Müjgan İZGÜR*

Kabul Tarihi: 15.09.1998

Özet

Bir spiroketa olan *Borrelia burgdorferi* tarafından oluşturulan bu hastalık, 1976 yılından itibaren Lyme hastalığı olarak tanımlanmakta ve tüm dünyada insan ve birçok evcil hayvanda görülmektedir. Hastalık, başta ABD'de *Ixodes dammini* (*I. scapularis*) ve *I. pacificus*, Avrupa'da *I. ricinus* ve Asya'da *I. persulcatus* ile taşınmaktadır. Bu kenelerin yanında, sinek ve sivri sinek gibi diğer bazı vektörler de bu zoonotik infeksiyonu insanlara taşırlar. Bunun yanında hayvanlar arasında direkt bulaşma da şekillenebilir. Bu hastalıkta klinik olarak daha çok artritis sonucu şekillenen topallık, ateş, deri lezyonları ve sinirsel belirtiler görülmektedir. Tanıda, etken izolasyonu zor olduğu için IFA ve ELISA gibi serolojik yöntemler tercih edilmektedir. Sağaltımda antibiyotikler etkili olmakta, koruma amacıyla hazırlanan bakterinler başarılı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lyme Hastalığı, *Borrelia burgdorferi*, zoonoz

Summary

Borreliosis, caused by a spirochete, *Borrelia burgdorferi*, is known as Lyme Disease since 1976, and encountered among men, domestic animals throughout the world. The disease is transmitted by Ixodide ticks, namely *Ixodes dammini* (*I. scapularis*) and *I. pacificus* in USA, *I. ricinus* in Europe and *I. persulcatus* in Asia. These ticks and some other vectors such as mosquitos and flies can also transmit this zoonitic infection to human beings. Apart from this, direct transmission among animals may occur. Clinical manifestations of

* A.Ü. Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

the disease include lameness due to severe arthritis, fever, skin lesions and neurologic abnormalities. Since the isolation of the causative agent is quite difficult, serologic techniques such as IFA and ELISA are used in the diagnosis of the disease. Antibiotics proved to be useful in the treatment of the clinical disease and it has been shown that the use of bacterins in the prevention of the disease was successful.

Key Words: Lyme Disease, *Borrelia burgdorferi*, zoonose

Giriş

Lyme borreliosis, dünyanın ılıman bölgelerinde ortaya çıkan arthropodlarla bulaşan spiroketlerin neden olduğu bir hastalıktır. Hastalık belirtileri daha çok deri, eklemler, sinir sistemi ve kalpte görülür (4, 18, 25, 35).

1975 yılında Connecticut'un ufak bir kasabası olan Lyme'da annelerin ortak şikayeti 15-20 yaş arasındaki gençlerde görülen reumatoid artrit konusundaydı. Bir epidemiyolog ve romatolog olan Allan C. Steere, bu epidemiyi farkederek bulaşıcı olmadığı sanılan bu artrit olayının gerçekte bulaşıcı bir infeksiyon olduğunu açıklamış ve bu hastalığa da Lyme artritisi adını vermiştir (18).

1922'li yıllarda Lyon'lu Garin ve Bujadoux, ilk kez nörolojik belirtileri bulmuşlardır. Ancak 50'li yıllarda bu nörolojik belirtilerin orijini araştırılırken 70'li yıllarda Lyme artritisi saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda yeni sonuçlar alınmış ve 1982 yılında bir entomolog olan Willy Burgdorfer, Lyme hastalıklı kişilerin kanlarından yaptığı sürme preparatlarda spiroketi göstererek, bunun Lyme hastalığının etkeni olabileceğini bildirmiştir (4, 18, 35).

Hastalık daha sonra Kanada, Meksika, İrlanda, İngiltere, Fransa, Rusya, İspanya, İsveç, Avustralya, Japonya, Kuzey ve Güney Afrika'da da görülmüştür (18, 21, 34, 42).

ABD'de 1975 - 1979 yılları arasında 500 Lyme vakası bildirilirken, hastalık etkeninin ve ilgili bozuklukların belirlendiği yıl olan 1982'den 1992'ye kadar olan sürede ise 50.000 vaka bildirilmiştir (37).

Etiyoloji

Lyme kompleksinin klinik belirtilerinin çoğu uzun yıllardır tanınmakta, ancak birbirinden bağımsız olgular olarak değerlendiril-

mekteydi. Klinik olarak bu farklı sendromların, aynı etiolojiye sahip oldukları ancak etkenin tanınması ve üretilmesinden sonra anlaşılmıştır. Hastalığın etkeni olan *Borrelia burgdorferi*, Spirochaetales sınıfı, Spirochaetaceae familyası ve *Borrelia* genusu içinde yer alır. *B. burgdorferi* 7-11 adet protoplazmik silindire sahip olup, bu sayede dönme, bükülme ve çevrilme hareketi yapabilmektedir. *Borrelia* türleri içinde en uzun ve çapı en küçük olan *B. burgdorferi* 'nin uzunluğu 3-30 μm ve genişliği 0.2-0.3 μm dir (4, 18) .

Son zamanlarda Lyme hastalığı ile ilgili çalışmalarda, *B. burgdorferi* 'den başka , *B. garinii* , *B. afzelii* ve *B. japonica* 'nın da bu hastalığa neden oldukları bildirilmektedir (37).

Canlı veya fikse edilerek boyanmış etkenler faz-kontrast ya da karanlık saha mikroskobu ile incelendiğinde, gevşek ve düzensiz kıvrımlı bir yapı gösterirler. Borrelialar Gram negatiftirler, ancak Gram boyama yöntemiyle organizmayı görmek mümkün değildir. Bu amaçla, daha çok Giemsa ve Gümüşleme boyama yöntemlerinden yararlanılmaktadır (18, 40) .

Borrelia türleri nazlı üreyen, mikroaerofilik mikroorganizmalar olup, en iyi Barbour-Stonner-Kelly (BSK) medium denen sıvı besiyerinde 33 OC'de ürerler. Ayrıca % 1.3 agar ile katılaştırılan bu besiyerinde koloni oluşturmaktadırlar. Koloniler besiyeri yüzeyinde kabarıklık oluşturmaz. Kolonilerin ortalama çapı 0.8 mm olup iki farklı koloni oluşumu gözlenebilir. Birisi, düzgün kenarlı, çok yüzlek, konveks yapıda smooth koloniler; diğeri ise granüler ve diffuz yapıda olan rough kolonilerdir. Ayrıca intermedier formlar da görülebilir (4, 18, 33, 40).

Borrelia burgdorferi 'nin önemli iki büyük dış yüzey proteini vardır. Bunlar outer surface protein A (Osp A) ve outer surface protein B (Osp B) olarak adlandırılır. Osp A ve Osp B plasmidler üzerindeki genler tarafından kodlanmaktadır. Bu genler stabil olmayıp 10-15 pasajdan sonra kaybolmakta ve etken patojenitesini kaybetmektedir (18).

Epizootiyoloji

Lyme borreliosis, Kuzey Amerika ve Avrupa'nın artropodlarla taşınan en yaygın hastalığıdır. Hastaların büyük çoğunluğu için vektör *Ixodes* cinsi bir kenedir ve spiroket yüklü kenenin ısırması *B.*

burgdorferi 'nin girişi için yeterlidir. Hastalığın taşınmasında rol oynayan Ixodes türleri ABD'nin orta ve doğu kısımlarında I. dammini (I. scapularis), kuzeyinde I. pasificus, Avrupa'da I. ricinus, Asya'da I. persulcatus 'tur. Bununla beraber Avustralya'da henüz tanımlanmamış Ixodes türü bir vektör kene bulunmuştur. Almanya'da köpek, kedi ve insanlarda parazitlenen I. hexagonus kenelerinin dışı olanlarından B. burgdorferi izole edilmiştir (2, 3, 7, 10).

Vektör keneler larva, nymph ve erişkin olmak üzere her dönemde bir kez kan emerler. Larva ve nymphler farelerde beslenirken, erişkinler geyiklerde beslenmektedir. B. burgdorferi 'nin rezervuarları fareler olabildiği gibi kenelerde transovarial geçiş de söz konusudur (4, 31).

Hastalığın görülmesi, söz konusu Ixodes cinsi kene türlerinin dağılımına bağlıdır. Türkiye de Ixodes cinsi kenelerin bulunduğu kuşakta yer almakta olup, Köksal ve ark. (27) B. burgdorferi'yi izole ederek Lyme hastalığı tanısı koydukları bir olguyu bildirmişlerdir. Kenelerin ısırma aktivitelerinin arttığı ilkbahar sonları, yaz ve sonbahar başlarında Lyme borreliosisin daha çok görüldüğü sanılmaktadır. Hastalık her yaşta hayvanlarda görülebilmektedir.

B. burgdorferi 'nin vektörü olan bu Ixodes cinsi kenelerin yanında, pire ve parazitik sineklerin de etkeni barındırabildikleri saptanmıştır. Deneysel olarak etkenin at sinekleri ve sivri sineklerde 24 saat yaşayabileceği gösterilmiştir (4). Burgess ve ark. (11), deneysel olarak yaptıkları bir çalışmada, artropod vektör olmaksızın direkt bulaşmanın da olduğunu bildirmişlerdir.

Patogenezis

Etkenin, bir omurgalıdan diğer bir omurgalıya geçişi kan emen kenelerle olmaktadır. Kenenin ısırıldığı yerde Erythema Chronicum Migrans (ECM) adlı karakteristik bir deri lezyonu oluşur. İnfekte olan organizma hafif bir spiroketemi geçirir, bu durum infeksiyonun çeşitli organlara dağılımı için bir fırsat sağlar. Hastalığın oluş mekanizmasında interleukin-1 (IL-1), endotoksin, antimiyelelin antikoru ve immünkompleksin rol aldığı düşünülmektedir. Son zamanlarda B. burgdorferi 'nin endotel hücrelere penetre olabildiği ve oradan dokulara göç ettiği ve de fibroblastlara adhesyon yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. B. burgdorferi IL-1 sentezini uyaran yüksek biyolojik aktiviteye sahip lipopolisakkaridler taşımaktadır (4, 18, 24).

Biyopside görülen predominant bulgu, genellikle perivasküler sahalarda yer alan lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu olup, granülom ve nekroz bulunmaz. Belirgin fibrin depolanması ve mikrovasküler lezyonlar bildirilmiştir (4).

İmmunoloji

Akut, lokal bir hastalık olarak başlayan Lyme borreliosis, kronik forma dönüşme eğiliminde olan bir enfeksiyondur. Hastalığın erken dönemlerinde çoğu kez ölçülebilir humoral yanıtın önce, spesifik bir T hücre yanıtı şekillenebilir. B. burgdorferi 'ye karşı oluşan immün yanıtın hem humoral ve hem de hücreyel olduğu kabul edilmektedir (15, 18, 23, 38).

Humoral immün yanıt: Akut dönemde özellikle 3-6 haftalık periyotta, IgM yanıtı pik noktaya erişmektedir. Akut dönemde uygulanan antibiyotik sağaltımı, bu yanıtta değişikliğe neden olabilmektedir. IgM yanıtı, 4-6. haftalarda başlar, aylar hatta yıllar sürebilir. Akut dönemde oluşan IgM yanıtı, kronik dönemde de devam etmektedir. Bu durum, zamanla mikroorganizmanın yapısal yıkımı sonucu gizli kalmış antijenlerin açığa çıkmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca IgE'lerin oluştuğu da gösterilmiştir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve serumda antikolar tam olarak şekillenmekte, buna rağmen hastalık ortadan kaldırılamamaktadır.

Hücreyel immün yanıt: Hastalığın erken döneminde, ileri dönemlerde olmayan supresör hücre aktivitesinde bir artış vardır. Hastalığın seyri esnasında fitohemaglütine (PHA) karşı T lenfosit cevabı artar. Ayrıca erken dönemde konkovalin-A'ya (Con-A) karşı lenfosit proliferasyon cevabı da artmakta, ancak ileri dönemde azalmaktadır. Hastalığın erken döneminde natural killer (NK) hücre sayısı artarken, bu hücrelerin sitotoksik yetenekleri azalmaktadır (20, 38, 39).

Klinik Belirtiler

Karnivorlarda: Avrupa'da bu hastalık karnivorlarda görülmezken, ABD'de kedi ve köpeklerde görülmeye başlanmıştır. Hastalık her ırk ve cinsten görülebilmektedir. Köpeklerde, klinik olarak ateş, astım, anoreksi, daha az olarak da kusma ve adenopati gözlenir. Diğer önemli semptomlar, topallık, mono veya poliartritistir. Eklem sızgısı, ağrı vardır ve hacim olarak büyümüştür. Daha az olarak da abortuslar, kalp yetmezliği, atriiventriküler blok, miyokarditis, böbrek yetmezliği, proteinuri ve hematuri görülür (8, 22, 26).

Kedilerde ise anoreksi ve ağırlık kaybına bağlı olarak dış görünüşteki değişimler dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda, kedilerin yüksek oranda seropozitiflik gösterdikleri saptanmıştır. Klinik belirti gösteren kedilerle, seropozitif kedilerin yüzde oranları da birbirine çok yakın bulunmuştur. Ayrıca kedilerden toplanan I. dammini larva ve nymphlerinden *Borrelia burgdorferi* izole edilmiştir (1).

Tektırnaklılarda: Atlarda klinik belirtiler az görülmektedir. ABD'de hastalığın görüldüğü iki ayrı bölgede yapılan iki ayrı çalışmada, seropozitif bulunan 27 hayvanda uyusukluk, ateş (38.6-39.1°C), lokomotor bozukluklar ve topallık saptanmıştır. Ayrıca ELISA ile de pozitif sonuçlar alınmıştır. Başka bir klinik çalışmada ise, topallık, glomerulonefritis ve ensefalitis saptanan olaylardan B. burgdorferi izole edilmiştir. Belçika'da yapılan bir çalışmada da seropozitif atların üçünde öksürük saptanmıştır. Erken embriyonik ölüm gösteren kısıraklardan %47'si B. burgdorferi yönünden seropozitif bulunmuş ve ilk çiftleştirilmede gebe kalmayan 51 kısırakta B. burgdorferi 'ye karşı yüksek antikor titresi saptanmıştır (9). Tasai ve ark. (41), yaptıkları sero-survey çalışmada, aldıkları pozitif sonuçlar nedeni ile Japonya'daki at populasyonunda Lyme borreliosisin klinik vakalar açısından araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Ruminantlarda: Sığırlarda eklem bozuklukları, ateş, ağırlık kaybı, süt veriminde azalma ve abort görülür. İsveç'teki kuzularda görülen artrit, Hollanda'daki sığırlarda hipertermi, ABD'deki ineklerin eklemelerinde görülen şişlikler, topallık ve meme ödeminin nedeni belki de B. burgdorferi olabilir diye düşünülmektedir. Süt sığırlarında görülen topallığın, borreliosis açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (43). IFA tekniği ile serum, süt ve sinovial sıvıda antikorlar saptanabilmekte olup (9, 42), bu teknik ile Fransa'da 602 keçi'den % 8.5'inde B. burgdorferi 'ye karşı anlamlı düzeyde antikor titresi bulunmuştur (19).

İnsanlarda: Lyme hastalığı, insanlarda üç dönem göstermektedir.

Birinci dönem, kene ısırmasından birkaç gün ile birkaç hafta sonra başlar. Hastalığın genel belirtisi deride ECM'tır. Genellikle lezyon düz ve radyal bir gelişme gösterir, sonra lezyonun merkezi tekrar normale dönerken, aktif olan halka şeklindeki bölge genişler. Oluşan belirtiler genellikle atipiktir. Genellikle fazla önemli olmayan geçici bir ateş, eklem ağrıları gibi bazı akut ağrılı semptomlar, astım ve bazen de adenopati görülür. Bazı durumlarda ise birinci dönem hiç görülmeyebilir.

İkinci dönem, etkenin deriden içeri girmesinden sonraki 1-4 ay içerisinde başlar. Kronik veya subakut meningoensefalit, arasıra duyarlılıkla beraber radiculoneuritis (radikuler ağrı, Garin-Bujadoux-Ganwarth sendromu), bazen bilateral facial paraliz (Bell paralizi) ve lezyonun merkezinde plak şeklinde skleroz görülür. Avrupa'da daha çok sinirsel form, ABD'de ise hastalık büyük eklemlerde görülmekte ve romatizmal belirtiler oluşturmaktadır. Daha az görülen kardiyak belirtiler arasında atrioventrikülere blok, miyokarditis ve perikarditis sayılabilir. Deride nadiren sekonder eritema lezyonları görülebilir.

Üçüncü dönem, kene ısırmasından birkaç ay veya yıl sonra kronik belirtilerle ortaya çıkar. Bu belirtiler kronik artritis, bazı deri lezyonları (Acrodermatitis Chronica Atrophicans-ACA) veya kronik sinirsel semptomlardır (6, 12, 18, 40).

Ayırıcı Tanı

Lyme hastalığının semptomları çok çeşitlilik gösterdiği için hastalığın klinik tanısı zor olabilir. Ancak dikkatli bir muayene ile tanı mümkündür. Lyme hastalığının tanısındaki en büyük problemler, geç sinirsel bozukluklar olup, bu bozuklukların kapsamı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Eğer karakteristik deri lezyonları yoksa, akut olgular enteroviral meningoensefalit, nonikterik hepatitle, erken dönem deri lezyonları mevcut, ancak klasik ECM değilse böcek ısırıkları, erythema nodosum, erythema multiforme veya serum hastalığı ve hepatit B'nin ürtikeryal döküntüleri ile karışmaktadır. Lyme kardiyiti, viral miyokardit ve atipik romatizmal ateş ile; erken dönemde görülen eklem yangıları ise gonokokal infeksiyonlar veya septik artrit ile karışabilmektedir (4, 18).

Laboratuvar Tanısı

Tanı için izolasyon ve serolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Bakteriyoskopi: Deri lezyonunun gelişen kenarlarından veya diğer dokulardan alınan biyopsi materyallerinde, Warthin Starry gümüş boyama yöntemi ile etken nadir olarak görülebilir. Aynı amaçla, Giemsa boyama yöntemi de kullanılabilir (18).

Kültür: Marazi maddelerden B. burgdorferi izolasyonu ile Lyme hastalığının etiyolojik teşhisi mümkün olmakla birlikte, pratik bulunmamaktadır. Etkenin hem kültür ortamında, hem de deney hayvan-

larında üremesi düşüktür. Bunun nedeni, marazi maddelerdeki mikroorganizma sayısının relatif olarak azlığıdır. Hastalığın hemen başlangıcında kan, BOS, sinovial sıvı veya deri biyopsilerinden izolasyon zor ve kesin değildir. Kan ve BOS'nun eritrositlerini ayırmak için, önce düşük, sonra spiroketleri toplamak için yüksek hızda santrifüj edilmesi üremeyi artırabilir. Mikroaerofilik şartlarda, ancak 4-6 günde 4×10^8 bakteri/ml yoğunluğunda bir üreme elde edilebilir. Ancak marazi maddeden kültür için kullanılan BSK II medium, hazırlanması zor, pahalı ve kısa ömürlü bir besiyeridir. Bu besiyeri, % 1.3 agar ile katılaştırılarak da kullanılabilir. En uygun inkubasyon ortamı, 33 °C ve % 10 CO₂'li ortam olup, 40 °C'nin üzerinde üreme görülmemektedir (2, 5).

Serolojik Tanı: Lyme borreliosisli hasta serumlarında, etkene karşı oluşan antikorların saptanması için diagnostik testler geliştirilmiştir. Serum, BOS ve sinovial sıvıda antikorların aranması, tanı için en iyi yoldur. Ancak etken, Leptospira ve Treponemalarla kros reaksiyonlar vermekte ve bu durum yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Donoghue ve ark. (16), Leptospira ile aşılardan buzağılarda kros-reaksiyonların görülmediğini bildirmişlerdir. Teşhis için IFAT, ELISA ve IHA testi kullanılmaktadır. Hayvanlarda kros reaksiyonlar düşünülerek IFA tekniği ile yapılan testlerin değerlendirilmesinde, 1/256'nın üzerinde titre gösteren serumlar pozitif olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, teşhiste PCR, ve Western Blott yöntemleri de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (18, 30, 32, 36).

Son zamanlarda serolojinin şüpheli olduğu durumlarda, alternatif olarak lenfosit transformasyon testi ve idrarda antijen aranması önerilmektedir (18, 21).

Prognoz

Birinci dönemde ECM'lı hastaların tedavi edilmeyenlerinin %10-40'ı geçici bir bozukluk olan ikinci döneme girer, %3-10'u kronik artrit, ACA ve tersiyer nörolojik hastalıklara kadar ilerler. Birinci dönemde ECM olsun veya olmasın tedavi yapılırsa, ikinci dönemdeki belirtiler çok az görülür. Buna karşın etken beyine yerleşir ve tedaviden etkilenmeden kalmaya devam ederse, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan nörolojik hastalıkların muhtemelen borreliadan ileri geldiği düşünülmelidir. Gebelikte plasental geçişler olabilmekte ve abortlar görülmektedir (18, 44).

Saęaltım

B. burgdorferi 'ye karşı in vitro olarak birkaç antibiyotik etkili görülmüştür. Bunlar ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulonik asit, seftriakson, tetrasiklin, eritromisin ve linkomisin'dir. Penisilin G'ye orta derecede duyarlı olan etken, gentamisin, amikasin ve kotrimoksazol'e karşı dirençlidir. Bazı veteriner hekimler ampisilin ve seftriakson'u tercih etmektedirler (4, 14, 18, 29, 40).

Korunma

Korunma amacıyla günümüzde hazırlanmış etkili bir aşı henüz yoktur, ancak çalışmalar devam etmektedir ve son zamanlarda denenen bakterin aşılarının, köpekleri deneysel infeksiyonlardan koruduğu bildirilmektedir (13, 28). Kene ısırıklarından sakınma için dış parazit mücadelesi en iyi korunma yoludur (17, 18).

KAYNAKLAR

1- ANDERSON J F, JOHNSON R C, MAGNARELLI L A and HYDE F W, (1985). *Identification of endemic foci of Lyme Disease: Isolation of Borrelia burgdorferi from feral rodents and ticks (Dermacentor variabilis)*. J. Clin. Microbiol., 22(1):36-38.

2- ANDERSON J F, MAGNARELLI L A, BURGDORFER W and BARBOUR A G, (1983). *Spirochetes in Ixodes dammini and mammals from Connecticut*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 32(4): 818-824.

3- ANGULO A B, (1986). *Lyme Disease in cats*. The Southern-Western Veterinarian, 37(2): 108-109.

4- BARANTON G, (1990). *Lyme Borreliosis*. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 13(3): 111-117.

5- BERGER B W, JOHNSON R C, CORNER C and COLEMAN L, (1992). *Cultivation of Borrelia burgdorferi from erythema migrans lesions and perilesional skin*. J. Clin. Microbiol., 30(2): 359-361.

6- BURGDORFER W, BARBOUR G, HAYES S F, PETER O and AESCHLIMANN A, (1983). *Erythema chronicum migrans- a tickborne spirochetosis*. Acta Tropica, 40: 79-83.

7- BURGDORFER W, LANE R S, BARBOUR A G, GRESBRING R A and ANDERSON J R, (1985): *The western black-legged tick, Ixodes pacificus: A vector of Borrelia burgdorferi*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 34(5): 925-930.

8- BURGESS E C, (1986). *Natural exposure of Wisconsin dogs to the Lyme disease spirochete (Borrelia burgdorferi)*. Lab. Ani. Sci., 36(3): 288-290.

9- BURGESS E C, (1988). *Borrelia burgdorferi infection in horses and cows*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539:235-243.

10- BURGESS E C and PATRICAN L A, (1987). *Oral infection of Peromyscus maniculatus with Borrelia burgdorferi and subsequent transmission by Ixodes dammini*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 36(2): 402-407.

11- BURGESS E C, AMUNDSON T E, DAVIS J P, KASLOW R A and EDELMAN R, (1986): *Experimental inoculation of Peromyscus spp. with Borrelia burgdorferi : Evidence of contact transmission*. Am J Trop Med Hyg., 35(2): 355-359.

12- BÜKE M, (1993). *Lyme hastalığı*. 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 27-30 Nisan 1993, İzmir. pp.203-210.

13- CHU H, CHAVEZ L G, BLUMER B M, SEBRING R W, WASMOEN T L and ACREE W M, (1992). *Immunogenicity and efficacy study of a commercial Borrelia burgdorferi bacterin*. JAVMA, 201(3): 403-411.

14- DATTWAYLER R J and HALPERIN J J, (1987). *Failure of tetracycline therapy in earl Lyme disease*. Arthritis and Rheumatism, 30(4): 448-450.

15- DATTWAYLER R J, WOLKMAN D J, HALPERIN J J, LUFT B J, THOMAS J and GOLIGHTLY M G, (1988). *Spesific immun responses in Lyme borreliosis*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 93-101.

16- DONOGHUE A R and SCILLHORN van VEEN T W, (1989). *Investigating cross-reastions between Leptospira and Borrelia*. JAVMA, 195(11): 1460-1462.

17- EDELMAN R, (1991). *Perspective on the development of vaccines against Lyme Disease*. Vaccine, 9: 531-532.

18- EUZEBY J P, (1989). *Borrelia burgdorferi et la maladie de Lyme chez les animaux*. Revue Generale. Rev. Med. Vet., 140(5): 371-388

19- EUZEBY J P et RAFFI A, (1988). *Mise en evidence anti-B. burgdorferi chez le chien: Sondage epidemiologique en region midi-Pyrenees*. Rev. Med.Vet.,139(6): 589-593.

20- GOLIGHTLY M, THOMAS J, WOLKMAN D and DATTWAYLER R, (1988). *Modulation of natural killer cell activity by Borrelia burgdorferi*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 103-111.

21- GOODMAN J L, JURKOVICH P, KRAMBER J M and JOHNSON R C (1991). *Molecular detection of persistent Borrelia burgdorferi in the urine of patients with active Lyme disease*. Infect. Immun., 59(1): 269-278.

22- GREENE R T, LEVINE J F, BREITSCHWERDT B and BERKHOFF H A, (1988). *Antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs in North Carolina*. Am. J. Vet. Res., 49(4): 473-476.

23- HABICHT G S, (1988). *Lyme Disease: Antigens of Borrelia burgdorferi and immun responses to them*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 112-114.

24- HABICHT G S, BECK G and BENACH J L, (1988). *The role of Interleukin-1 in the pathogenesis of Lyme disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 80-86.

25- İZGÜR M ve KESKİN O, (1993). *Hayvanlarda Lyme disease*. 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 27-30 Nisan 1993, İzmir, p.155.

26- KORNBLATT A N, URBANT P H and STEERE A C, (1985). *Arthritis caused by Borrelia burgdorferi in dogs*. JAVMA, 186(9): 960-964.

27- KÖKSAL İ, SALTOĞLU N, BİNGÜL T ve ÖZTÜRK H, (1990). *Bir Lyme hastalığı olgusu.*, Ankem, 4:284.

28- LEVY S A, LISSMAN B A and FICKE C M, (1993). *Performance of a Borrelia burgdorferi bacterin in borreliosis-endemic areas*. JAVMA, 202(11): 1834-1838.

29- LUFT B J, VOLKMAN D J, HALPERIN J J and DATTWAYLER R J, (1988). *New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 352-361.

30- MAGNARELLI L A, (1980). *Serologic diagnosis of Lyme disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 154-161.

31- MAGNARELLI L A, ANDERSON J F and FISH D, (1987). *Transovarial Transmission of Borrelia burgdorferi in Ixodes dammini (Acari: Ixodidae)*. J. Infect. Dis., 156(1): 234-236.

32- MAGNARELLI L A, MILLER J N, ANDERSON J F and RIVIERE G R, (1990): *Cross-reactivity of nonspecific Treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease*. J. Clin. Microbiol., 28(6): 1276-1279.

33- MUNDERLOCH U G, KURTTI T J, JOHNSON R C and AHLSTRAND G G, (1988). *Colony formation by Lyme disease spirochetes*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 404-406.

34- NEED J and ESCAMILLA J, (1991). *Lyme disease in South America*. J. Infect. Dis., 163: 681-682.

35- ÖZBAKKALOĞLU B, (1990). *Lyme hastalığı*. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 20(3-4):288-298.

36- PENNELL D R, WAND P J and SCHELL R F, (1988). *An indirect quantitative fluorescence immunoassay for the detection of Lyme disease serum antibody*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 483-484.

37- SCHWAN T G, BURGDORFER W and ROSA P A, (1995). *Borrelia*. In: *Manuel of Clinical Microbiology*, Ed.: MURRAY, P.R., BARON, E.J., PFALLER, M.A., TENOVER, F.C. and YOLKEN, R.H. ASM PRESS, WASHINGTON D.C.

38- SCZEPANSKI A and BENACH J L, (1991). *Lyme borreliosis: Host responses to Borrelia burgdorferi*. Microbiological Reviews, 55(1): 21-34.

39- SCZEPANSKI A and FLEITH H B, (1988). *Interaction between Borrelia burgdorferi and polymorphonuclear leukocytes*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 425-428.

40- STEERE A C, (1989). *Lyme disease*. The New England Journal of Medicine, 321(9): 586-596.

41- TASAI M, TAKASHIMA I, KARIWA H, HASHIMOTO N, KONDO T, SUGIURA T and KAMADA M, (1993). *Serological survey of Lyme borreliosis in horses in Japan by immunofluorescent antibody test and fluorescent enzymelinked immunosorbent assay*. Bull. Equine Res. Inst. 30: 37-42.

42- UILENBERG G, HINAIDY H K, PERIE N M and FEESTRA T, (1988). *Borrelia infections of ruminants in the Europe*. The Veterinary Quarterly, 10(1): 63-67.

43- WELLS S J, TRENT A M, ROBINSON R A, KNUTSON K S and BEY R F, (1993). *Association between clinical lameness and Borrelia burgdorferi antibody in dairy cows*. Am. J. Vet. Res., 54(3): 398-405.

44- WILLIAMS J L, BENACH J L, CURRAN A S, SPIERLING P and MEDICI F, (1988). *Lyme disease during pregnancy*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539:504-505.