



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
VİH-YL-2008-0002**

KÖPEKLERDE LYME HASTALIĞI'NIN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Okan USLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serdar PAŞA

AYDIN - 2008

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
VİH-YL-2008-0002**

KÖPEKLERDE LYME HASTALIĞI'NIN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Okan USLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serdar PAŞA

AYDIN – 2008

ÖNSÖZ

Köpeklerde Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi* tarafından oluşturulan, insanlara keneyeyle taşınan zoonotik karakterde multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın etkeni olan *B. burgdorferi* köpeklere *Ixodes* cinsi keneler aracılığıyla taşınır. Köpekler hastalığın oluşumunda en önemli rezervuardırlar.

Lyme hastalığında en önemli rezervuar olarak kabul edilen köpekler *B. burgdorferi* ile enfekte olduktan sonra antikor üretebilmekte ve en az 17 ay persiste kalabilmektedirler. Köpeklerde Lyme hastalığına bağlı olarak beden sıcaklığında artış, anoreksi, lenfadenopati, poliartritis, böbrek yetmezliği gibi klinik bulguların hızla geliştiği ve bu bulguları gösteren köpeklerde bir ile iki hafta içinde ölüm görülebilmektedir.

Lyme hastalığının farklı ülkelerdeki insanlarda görülmesi köpeklerde bu hastalığın belirlenmesinin önemini daha da arttırmıştır. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne son yıllarda yüksek ateş ve keneyeyle temas eden köpeklerin artan sayıda getirilmesi ve Aydın ve çevresindeki köpeklerde bu hastalığa yönelik bir literatür bilgisine rastlanılmaması bu çalışmanın önemini daha da arttırmaktadır.

Bu çalışmada, köpeklerde Lyme hastalığının insan sağlığı için potansiyel bir risk oluşturması ve hastalığın saptandığı köpeklerin bulunduğu yerleşim yerlerinde gerekli önlemlerin alınması amacıyla Aydın ve çevresindeki sağlıklı ve hastalıktan şüpheli köpeklerde hastalığın belirlenmesini değerlendirdik.

Proje, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir

Proje No: VTF-07015

İÇİNDEKİLER	Sayfa
KABUL VE ONAY	I
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
RESİMLER LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2. 3. Patogenez	10
2.4. Bulgular.....	13
2.4.1.Klinik bulgular.....	13
2.4.2.Labarotuar Bulgular.	16
2.4.2.1. Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular.....	16
2.5.Tanı.....	16
2.5.1.Eklem Sıvısı Analizleri.....	16
2.5.2. Serebrospinal Sıvı Analizleri.....	17

2.5.3. Serolojik Testler.....	17
2.5.4. Ticari Serolojik Testler.....	19
2.5.5. <i>B. burgdorferi</i> izolasyonu.....	19
2.5.6. <i>B.burgdorferi</i> Antijenlerinin Tespiti.....	20
2.5.7. PZR Testi.....	20
2.6. Tedavi.....	21
2.7. Korunma.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hayvan Materyali.....	24
3.2. Laboratuar Muayeneleri.....	26
3.2.1. Testte Kullanılan Materyaller.....	26
3.2.2. ELISA Testinin uygulanması.....	26
3.2.3. Sonuçların Yorumlanması.....	27
3.3. İstatiksel Değerlendirilme.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
ÖZET	37
SUMMARY	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	48
TEŞEKKÜR	49

SİMGELER ve KISALTMALAR

T	: Vücut sıcaklığı
TNF	: Tümör nekrosis faktör
ECM	: Erythema chronicum migrans
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
IFAT	: İndirekt immunofloresans antikor testi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
ELPAGA	: Enzyme linked protein A/G assay
WB	: Western blot
IgM	: Immunglobulin M
IgG	: Immunglobulin G
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HRP	: Horseradish peroxidase
PBS	: Phosphate-buffered saline
TMB	: Tetramethylbenzidine
X ²	: Kikare
mm ³	: Milimetreküp
µm	: Mikrometre
g	: Gram
dl	: Desilitre
n	: İncelenen köpek sayısı

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.	Köpeklerde <i>B.burgdorferi</i> antikorlarının araştırıldığı çalışmalar	6
Çizelge 2.	<i>B. burgdorferi</i> enfeksiyonunda interleukin -1 salınımı sonucu oluşan klinik bulgular	12
Çizelge 3.	Köpeklerde Lyme hastalığının sağaltımında kullanılan antibiyotikler	22
Çizelge 4.	Çalışmanın yapıldığı yerleşim alanları, incelenen köpek sayısı, seropozitif köpek sayısı ve yüzde oranları	28
Çizelge 5.	Köpeklerde yaşa göre ELISA testi ile <i>B. burgdorferi</i> IgG antikorlarının dağılımı	29
Çizelge 6.	Köpeklerde cinsiyete göre ELISA testi ile <i>B. burgdorferi</i> IgG antikorlarının dağılımı	29
Çizelge 7.	Köpeklerde kenelerle temasa yönelik anemnez bilgilerine göre ELISA testi ile <i>B. burgdorferi</i> IgG antikorlarının dağılımı	30
Çizelge 8.	ELISA ile <i>B.burgdorferi</i> IgG antikorlarının varlığına göre Lyme hastalığından şüpheli seropozitif ve seronegatif köpeklerde klinik bulguların dağılımı	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Lyme hastalığının dünyadaki dağılımı

5

Şekil 2. Lyme hastalığı etkeninin bulaşmasında rol alan kenelerin yaşam çemberi

9

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa

Resim 1. <i>Borrelia burgdorferi</i> 'nin mikroskopik görünümü	4
Resim 2. Lyme hastalıklı bir köpekte artritis bulgusu	13
Resim 3. Lyme hastalıklı bir insanda ECM bulgusu	15
Resim 4. Kronik Lyme hastalıklı insanda nörolojik bulgu	15
Resim 5. Örneklerin alındığı Selçuk Köpek barınağı	25
Resim 6. Örneklerin alındığı Aydın Köpek barınağı	25

1. GİRİŞ

Lyme hastalığı ya da Borreliosis; *Borrelia burgdorferi* adlı spiroket tarafından oluşturulan, başlıca *Ixodes* cinsi kenelerle bulaşan, tüm organ ve sistemleri etkileyen zoonotik karakterde bir hastalıktır (Skotarczak ve Wodecka 2003).

Hastalık, ilk kez 1970 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Connecticut eyaletinin Lyme kasabasında yaşayan iki kadının çocuklarında yüksek beden sıcaklığı ile seyreden kızarıklar, artritisi, boyun tutulması, baş ağrısı ve nörolojik bulguların belirlenmesi ile tespit edilmiştir (Greene 1991). Daha sonra hastalığın daha önce tespit edilmemiş değişik bir sendrom olduğu sonucuna varılmış ve bu hastalık Lyme ya da Lyme borreliosis olarak adlandırılmıştır. Massachusetts'sin Nantucket adasında 1969 yılında kenelerin dağılımına göre Babesia ve Lyme artritisi arasında bir korelasyonun olduğu tespit edildikten sonra keneye bulaşan hastalıklar uzmanı Dr. Willy BURGDORFER tarafından 1981 sonbaharında Lyme borrelia hastalığının potansiyel nedeninin bir spiroket olduğu belirlenmiştir. 1984 yılında bulunan bu spiroket yeni bir tür olarak tanınmış ve ismine onu bulan araştırmacının adı verilerek *Borrelia burgdorferi* denilmiştir. Hastalığın keşfinden on üç yıl sonra, insan Borreliosis'in dünya çapında önemi olan kompleks bir hastalık olduğu ve insanlara kenelerle bulaşan en önemli hastalıklardan biri olduğu tespit edilmiştir.

Benzer bir hastalık köpeklerde de belirlenmiştir. Köpeklerde Lyme hastalığı ilk kez 1980'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmış ve kısa zamanda tüm dünyaya yayılmıştır (Koneman ve ark 1997).

Hastalığın etkeni gram negatif, mikroaerofilik, flagellalı ve hareketli bir spiroket olan *B. burgdorferi*'dir. Bu etkeninin omurgalılara bulaşmasında *Ixodes* türü keneler (*I. ricinus*, *I. dammini*, *I. pacificus*, *I. neotoma*, *I. scapularis*, *I. gibbosus*, *I. frontalis*, *I. hexagonus*, *I. lahuri*, *I. verpertilionis*) vektör olarak önemli rol oynamaktadırlar (Steere 2005). Vektör kenelerin geniş bir coğrafi dağılım göstermesi ile dünyanın pek çok bölgesinde Lyme hastalığına rastlanılmaktadır.

Köpeklerde Lyme hastalığında birçok organ ve sistem etkilenmekle birlikte, en sık eklemlerin etkilendiği rapor edilmiştir (Greene 1991, Kornblatt ve ark 1985). Hastalık her yaştaki köpekte erosiv olmayan artrit, topallık, ağrı, ateş ($T > 39,5^{\circ}\text{C}$), iştahsızlık, lenfadenopati ve yorgunluk görülürken, yaşlı köpeklerde böbrek yetmezliğinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir (Kornblatt ve ark 1985). Miyocarditis ve endocarditis gibi kardiyak bozuklukların hastalıkta nadir olarak olduğu rapor edilmiştir (Greene 1991).

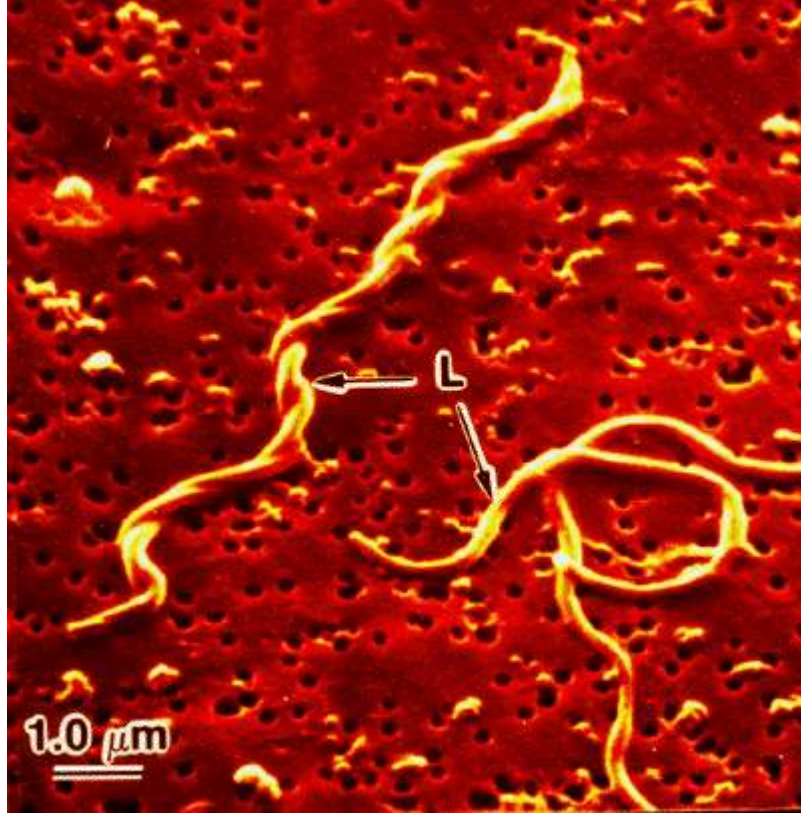
Köpeklerde Lyme hastalığının klinik bulgularının spesifik olmamasından dolayı hastalığın tanısı, etken izolasyonu, serolojik testler, moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlerle konulabilmektedir (Lindenmayer ve ark 1990).

Bu çalışmada, köpeklerde Lyme hastalığının insan sağlığı için potansiyel bir risk oluşturması ve hastalığın saptandığı köpeklerin bulunduğu yerleşim yerlerinde gerekli önlemlerin alınması için gerek veteriner hekimlerin gerekse tıp hekimlerinin hastalıktan haberdar edilerek, bu hastalığın tanı ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmalarının sağlanması için Aydın/Merkez, Aydın/Germencik, Aydın/Kuşadası, İzmir/Selçuk ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen sağlıklı ve bu hastalıktan klinik olarak şüpheli köpeklerde Lyme hastalığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

B. burgdorferi, *Spirochaetales* takımı, *Spirocethaetaceae* ailesinin *Borrelia* cinsine ait gram negatif, hareketli, flagellalı, 0.18 ile 0.25 µm eninde, ortalama 30µm uzunluğunda Lyme borreliosisine neden olan bir spirokettir (Resim 1). Mikroaerofilik bir yapıya sahip olan bu spiroket tek çekirdekli, zayıf kıvrımlı ve sol tarafta helix bir yapıya sahiptir. Etken karanlık saha ve faz kontrast mikroskoplarla görülebildiği, en içte protoplazmik silindir, bunu saran hücre membranı ve 7–11 arasında değişen flagellası ve en dışta da plazmidlerce kodlanan dış membrandan oluşmaktadır (Tekeli ve Bayar 1999–2000). *B. burgdorferi* at sineği, geyik sineği, karasinek, sivrisinek gibi birçok artropodlardan izole edilebilmektedir. Ancak hastalıkta en önemli bulaşma yolu enfekte kenenin ısırığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastalığın asıl vektörleri kuzey doğu ve orta batısında yaşayan *Ixodes dammini* ve batısında *Ixodes pacificus* keneleridir. Köpeklere ve insanlara bu spiroketin bulaşmasından sorumlu olan en önemli dönem nimf dönemidir. Spiroket enfekte kenelerin tükrük bezlerinde bulunmaktadır. Spiroketal hücre bölünmesi ve ayrılması kenenin beslenmesi ile gerçekleşmektedir (Greene 1991).

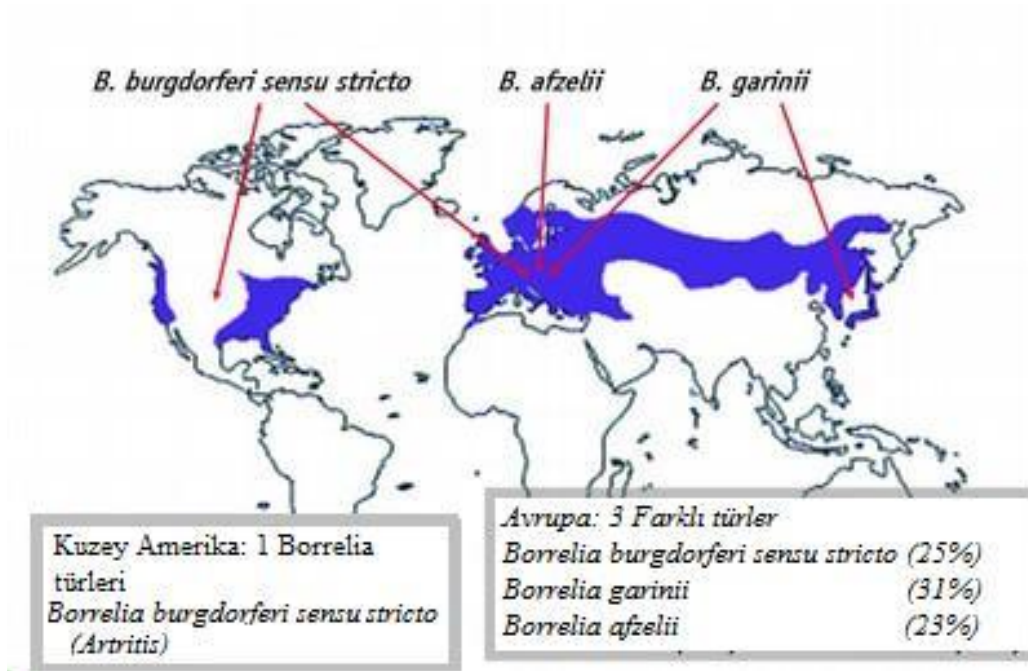


Resim 1. *Borrelia burgdorferi*'nin mikroskopik görünümü
(www.lawestvector.org/Lymdisease.htm)

Tükrük bezlerinde bulunan spiroket beslenme sırasında nakledilmektedir. Hastalığın bulaşması genellikle transitidial olup, transovarial taşınma nadiren rapor edilmiştir (Greene 1991). İnsan ve köpekler kene ile enfekte endemik alanlara girdiklerinde hastalığa maruz kalabilmektedirler.

2.2. Epidemiyoloji

Lyme hastalığı *B. burgdorferi sensu lato* kompleksine dahil olan spiroketler tarafından oluşturulmaktadır. Hastalık tüm dünyada görülmekte (Şekil 1) ve özellikle Avrupa, Asya ve Amerika'da kenelerle bulaşan en önemli hastalık olduğu belirlenmiştir (Lebech 2002, Lee ve ark 2003). Hastalığın varlığı İsveç ve Norveç başta olmak üzere İskandinav ülkeleri, Hollanda, Almanya, İngiltere, İtalya, İspanya, Fransa, Polonya, Avusturya, Eski Yugoslavya ülkeleri, Bulgaristan ve Eski Sovyetler Birliği'nde rapor edilmiştir (Guy ve ark 1989, Laiskonis 1995). Bunların dışında Çin, Japonya ve Avustralya'dan da vakalar bildirilmiştir (Steere 1989, Carlberg ve Naito 1991, Masuzawa 2004).



Şekil 1. Lyme hastalığının dünyadaki dağılımı

(<http://www.borreliose-initiative-berlin-brandenburg.de/borrelien>)

Dünyanın farklı bölgelerinde köpeklerde Lyme hastalığının seroprevalansı ile ilgili yapılan bazı çalışmalar Çizelge 1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.Köpeklerde *B. burgdorferi* antikorlarının araştırıldığı çalışmalar

Araştırmacılar	Yıl	Yöntem	Ülke	Örnek sayısı	Pozitif oranı
Esendal ve ark.	1996	IFAT	Türkiye	74	%78,4
Satır E	2006	PZR	Türkiye	96	%0
Bhide ve ark	2008	ELPAGA	Türkiye	400	%23,2
Malloy ve ark.	1990	IFAT	Amerika Maryland	308	%25
Levy ve Magnarelli	1992	ELISA	Amerika New York	234	%53,4
Magnarelli ve ark.	1987	ELISA	Amerika New york	271	%76,3
Burgess	1986	IFAT	Wisconsin	380	%53
Marta ve ark.	2001	ELISA	Wisconsin	1077	%52,2
Joppert ve ark.	2001	ELISA	Brezilya	237	%9,7
Soares	1998	ELISA	Brezilya	150	%20
Pejchalova ve ark	2006	ELISA	Çekoslavakya	399	%6,5
Weber ve ark.	1991	IFAT	Almanya	130	%35,5
Merino ve ark.	2000	IFAT	İspanya	146	%11,6
Gerber ve ark.	2007	ELISA	İsviçre	160	%58
Liu ve ark.	1988	ELISA	İngiltere	156	%4,9
Skotarczak ve ark	2005	ELISA	Polonya	92	%40,2
Arashima	1991	ELISA	Japonya	337	%27

B. burgdorferi spiroketinin Japonya, Çin ve Kore gibi uzak doğu ülkeleri ile Rusya’da da izole edildiği ve *B.burgdorferi sensu lato* coğrafik alanlar içinde 11 tür olarak sınıflandırılmıştır. Amerika’da çoğunlukla *B. burgdorferi*, *B. bisetti* ve *B. andersonii* Avrupa ve Asya’da *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. garinii* ve *B. afzelii*, Japonya’da *B. turdi* ve *B. japonica*, *B. tanukii*, Çin’de *B. sinica* tespit edilmiştir (Wang ve ark 1997, Lee ve ark 2003).

B. burgdorferi’nin genellikle ılıman ve nemli olan coğrafik bölgelerde yaygın olarak bulunduğu ve etkenin bu yerlerde yaşayan birçok yabani ve evcil memeli hayvandan ve

bunlardan kan emen *Ixodes* cinsi kene türlerinden izole edildiği rapor edilmiştir (Baptista ve ark 2004, Bormane ve ark 2004, Clark 2004, Ranka ve ark 2004). Lyme hastalığı, *Borrelia*'ların göçmen kuşlara yapışmış olan kenelerle birbirinden uzak bulunan bölgelere taşınması, etkenin rezervuar yelpazesinin geniş olması, çevreye kolayca yayılması ve bu sırada insanlara da bulaşması açısından önemlidir (Yücel ve Çalışır 1997).

Lyme hastalığı insanlarda ilk defa 1977 yılında Steere ve arkadaşları tarafından Lyme artriti olarak tanımlanmış, bunu takiben 1982 yılında Burgdorfer *I.damini* kenelerinden hastalığın etkenin spiroketini izole etmiştir. Etkenin 1983 yılında Beneach ve arkadaşları tarafından insan kanından, Anderson tarafından ise beyaz ayaklı fare ve Amerika sincabının kanından, böbreklerinden ve dalağından izole edildiği rapor edilmiştir (Turk ve ark 2000).

Köpeklerde ilk kez Lissman (1984) tarafından 1984 yılında artrite neden olan *B. burgdorferi*'nin karpal eklemlerden izole edildiği rapor edilmiştir (Kornblatt ve ark 1985, Turk ve ark 2000). Daha sonraları da etkenin kanda, karanlık saha mikroskobu ve immunoperoksidaz yöntemi ile synovial sıvıda bulunduğu belirlenmiştir (Sheets ve ark 2000, Turk ve ark 2000, Skotarczak ve Wodeka 2003).

Tüm dünyada yaygın olarak görülen *B. burgdorferi*'nin başlıca vektörü kenelerdir. Bu *Ixodes* türü keneler için rezervuar olan beyaz ayaklı fareler, geyikler ve çeşitli kemirgenlerin yaşadığı ormanlık, kırlık alanlar hastalığın yeryüzündeki dağılımı için yüksek riskli bölgeler oluştururlar (Yücel ve Çalışır 1997, Skotarczak 2002, Lee ve ark 2003).

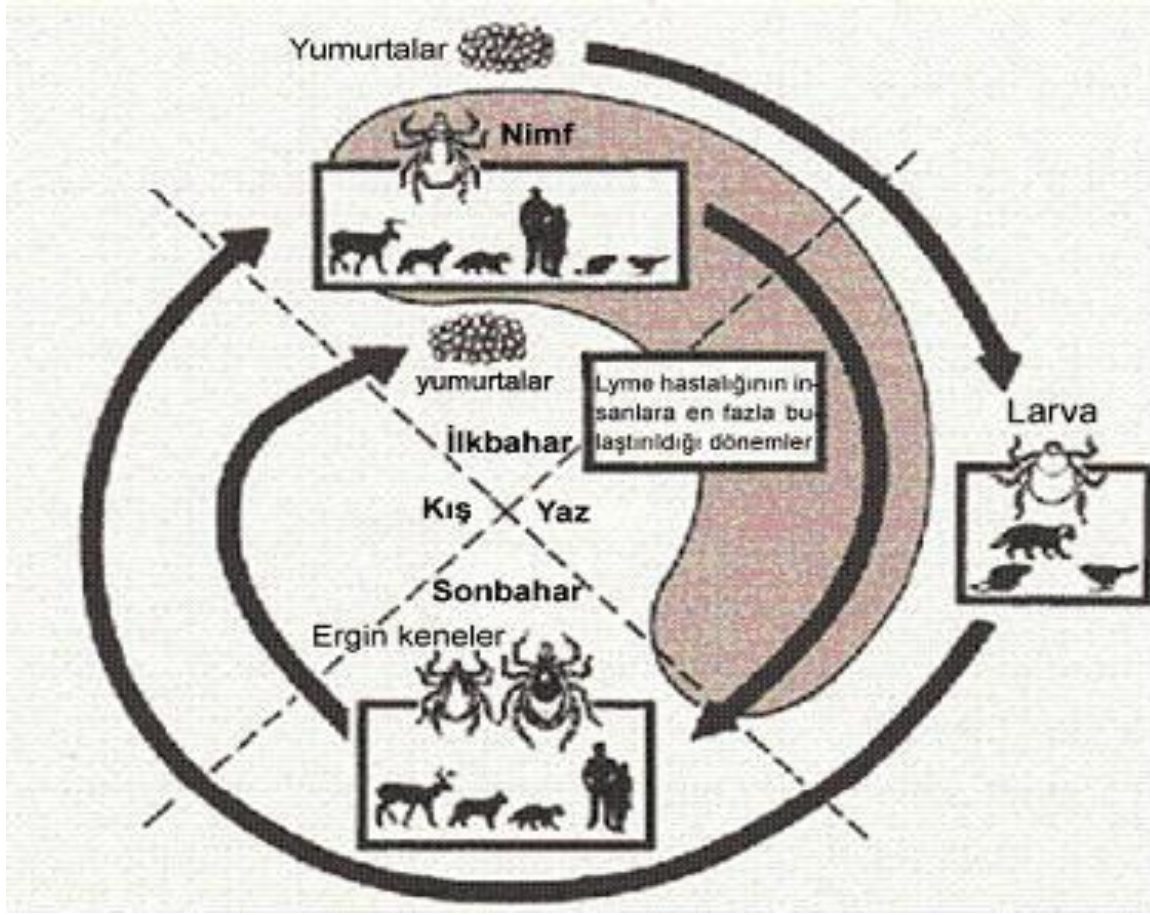
Hastalığın bulaşmasında *Ixodes* türü keneler dışında geyik sinekleri ve sivrisinekler de önemli rol oynarlar. Hastalığın bulaşmasında rol oynayan keneler içinde *I. ricinus*'un önemli rol oynadığı rapor edilmiştir (Yücel ve Çalışır 1997, Sato ve ark 1997, Elfassy ve ark 2001). Tüm dünyada 800'den fazla kene türü tespit edildiği ve bunlardan *Ixodes ricinus*'un da içinde bulunduğu 30 kene türünün insanlar üzerinde beslendiği belirtilmiştir. *Ixodes ricinus* için 300'den fazla hayvan türünün doğal konakçı olduğu ve 50 vertebralı türünün de *B. burgdorferi* için rezervuar konakçılık yaptığı rapor edilmiştir (Kornblatt ve ark 1985).

Hastalığın oluşmasında rol oynayan kene türleri coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (Yücel ve Çalışır 1997, Straubinger 2000). Orta ve Kuzey Amerika'da

hastalığın esas vektörünün *I. dammini*, Amerika'nın güneydoğusunda *I. scapularis*, güneybatısında ise *I. pacificus* olduğu saptanmıştır. Diğer yandan Amerika'da *Ixodes* cinsi kene türlerinden başka *Amblyomma americanum* ve *Dermacentor variabilis* türlerinde de *B. burgdorferi* saptandığı, ancak enfeksiyonun oluşumunda etkili rollerinin olmadığı belirtilmiştir. Avrupa'da *I. ricinus* kene türünün *B. burgdorferi*'ye vektörlük yaptığı ve bu kene türünün enfekte olma oranının %10 ile %40 arasında değiştiği, Avusturalya'da da *I. holocyclus*, Asya'da ise *I. persulcatus*'un vektör olduğu belirlenmiştir. Rusya'nın güney bölgesinde *I. ricinus*'un, kuzeybatı bölgelerinde ise *I. persulcatus*'un vektör olduğu saptanmıştır (Yücel ve Çalışır 1997, Straubinger 2000).

Ege bölgesinde *I. ricinus*, *I. gibbosus*, Marmara bölgesinde *I. frontalis*, *I. hexagonus*, *I. lahuri*, Akdeniz ve Güney Anadolu bölgesinde *I. verpertilionis* bulunmuştur (Yücel ve Çalışır 1997, Aydın ve Bakırcı 2007). Karadeniz bölgesinde nem oranının yüksek olması ve diğer bölgelere göre daha çok yağışın olması, bitki örtüsünün gür ve bol oluşu gibi faktörler *I. ricinus* türü kenelerinin gelişimi için uygun ortam oluşturmaktadır (Yücel ve Çalışır 1997).

Ixodes türü keneler yaşam sikluslarını tamamlamaları için 2 yıl gibi bir sürece ihtiyaç duyarlar. Bu tür keneler evrimlerini belirtilen süreç içerisinde yumurta, larva, nimf ve erişkin olmak üzere dört yaşam döneminde tamamlarlar. Yaşam sikluslarının tamamlanması için uygun konakçının ve uygun iklim şartlarının oluşması gerekir. Erişkin keneler ilkbaharın ilk dönemleri ve sonbaharın son dönemlerinde büyük hayvanlar ve geyikler üzerinde beslenir ve çiftleşirler. Dişi keneler yumurtalarını toprağın üzerine yayarlar ve yazın yumurtadan çıkarak larvaya dönüşürler. Beyaz ayaklı fareler kenelerin larva ve nimf formları için en önemli konakçılardır. *B. burgdorferi* ile enfekte olan fare üzerinde beslenen immatür keneler Lyme hastalığının potansiyel vektörlerini oluşturabilirler. Nimfler ilkbahar ve yaz döneminde Lyme hastalığının insanlara bulaştırılmasında önemli rol oynarlar. Sonbaharın geç dönemlerinde ve ilkbaharın erken dönemlerinde erişkin keneler hastalığı bulaştırabilirler. Sonbaharda erişkin kene haline dönüşen nimfler 2 yıllık hayat sikluslarını tamamlamış olurlar (Yücel ve Çalışır 1997, Tekeli ve Bayar 1999- 2000, Straubinger 2000, Gern 2005, Şekil 2).



Şekil 2. Lyme hastalığı etkeninin bulaşmasında rol alan kenelerin yaşam çemberi
(<http://textbookofbacteriology.net/Lyme.html>)

Lyme hastalığının Türkiye’deki epidemiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ülkemizde insanlarda görülen Lyme hastalığının prevalansının değişik coğrafik bölgere göre %2,3 ile %35,9 arasında değişim gösterdiği rapor edilmiştir (Altındiş ve ark 2002).

Köpeklerde Lyme hastalığının prevalansı ve insidensi hakkındaki epidemiyolojik çalışmaların temelini serolojik ve moleküler düzeydeki araştırmalar oluşturmaktadır. Türkiye’de köpeklerde Lyme hastalığının epidemiyolojisi üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (Esendal ve ark 1996, Satır 2006, Bhide ve ark 2008). Esendal ve ark (1996), Ankara yöresinde toplam 74 köpekte indirekt floresan antikor tekniğini (IFAT) kullanarak

yaptıkları çalışmada hastalığın seroprevalansının %78,4 olduğunu tespit etmişlerdir. Satır (2006), İstanbul'da hastalığın varlığı üzerine 96 köpekte PZR ile yaptığı bir çalışmada köpeklerin hiç birinde pozitiflik tespit edememiştir Bhide ve ark (2008), Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen 400 köpekte Enzyme-Linked Protein A/G Assay testi kullanılarak yaptıkları çalışmada hastalığın 93 (%23,2) köpekte seropozitif olduğunu belirlemişlerdir. Ülkemizde köpeklerde ilk klinik Lyme hastalığı olgusu ise İstanbul'da bildirilmiştir (Gülanber ve ark 2007).

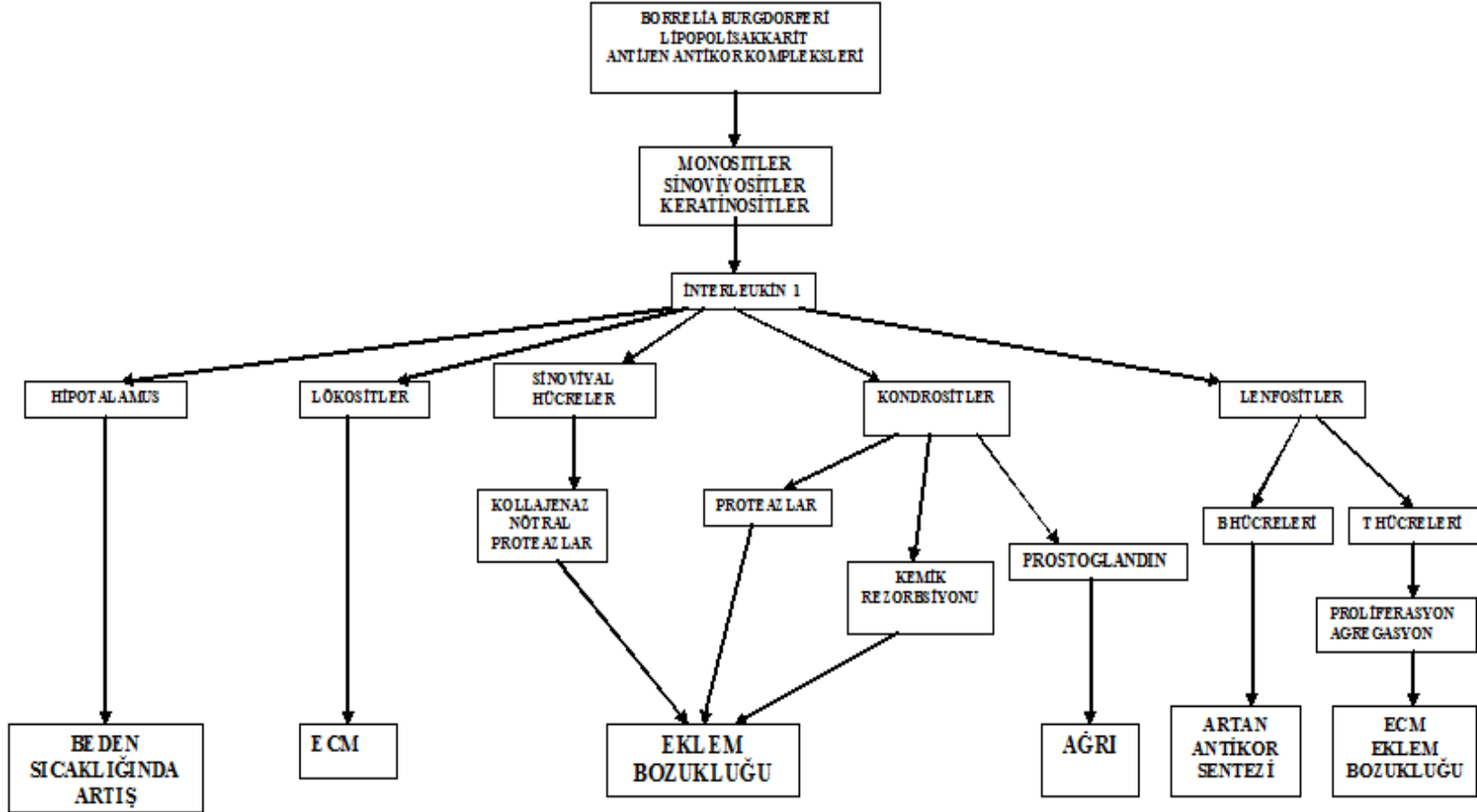
2.3. Patogenez

B. burgdorferi ile enfekte olan kene kan emerken tükürüğünde bulunan spiroket konakçının derisine girer ve buradan kan ve lenf yoluyla diğer dokulara yayılır. Deride mononükleer fagositik hücrelerden ve granülositlerden oluşan ve derinin lenfoid hiperplazisini takip eden yangısal yanıt meydana gelir (John 1990). İmmun yanıtın baskılanması sonucu etkenin tüm vücuda yayılması kolaylaşır ve spiroketten etkilenen dokularda lenfoplazmositik infiltrasyon oluşur. *B. burgdorferi* hücre duvarında lipopolisakarit benzeri bir madde olan interleukin-1'in monositlerden salınımına neden olur. Interleukin-1'in salınımı direkt olarak dokularda bozukluğa, damarlarda daralmaya, vasküler permeabilitenin azalmasına, polimorf nükleer nötrofillerin mobilize edilmesine ve yüksek ateşe neden olur (Greene 1990, Greene 1991) (Çizelge 2). Hastalık etkeni deri, eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı, iskelet kasları, miyokard, kemik iliği, dalak, karaciğer, böbrek ve retina yerleşerek multisistemik enfeksiyon bulgularını oluşturur (Koneman ve ark 1997). Lyme hastalığına bağlı artritisin oluşumunda synovial doku içinde yangının oluşumuna neden olan immün komplekslerin ve hücre duvarındaki interleukin-1'in salınımının rol oynadığı rapor edilmiştir (Beck ve ark 1987). Lyme hastalığında Tümör Nekrosis Faktör (TNF), interferon gamma ve yangısal hücrelerin boyun omurilik sıvısında bulunan nörotoksik etkili quinolinik asidin salınımına bağlı olarak ensefalopati oluşmaktadır (Steere ve ark 2004).

Avrupa, Asya ve Amerika’da her yıl çok sayıda insan ve hayvanın *B. burgdorferi* ile enfekte olduğu, ancak bu etkeni taşıyan her hayvanın ve insanın klinik bulgu göstermediği, enfekte olanların ise %5 ile %50’sinin klinik bulgu gösterdiği rapor edilmiştir (Skotarczak 2002).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda köpeklerde; Lyme hastalığının intrauterin, transplasental ve kontakt yolla bulaştığı (Straubinger ve ark 1997), fakat bu bulaşma yollarıyla oluşan doğal hastalığın epidemiyolojisinin bilinmediği rapor edilmiştir (Gustafson ve ark 1993, Bushmich 1994).

Çizelge 2. *B. burgdorferi* enfeksiyonunda interleukin -1 salınımı sonucu oluşan klinik bulgular



2.4. Bulgular

2.4.1. Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresinin deneysel enfeksiyonlarda 2 ile 5 ay arasında değiştiği, doğal enfekte köpeklerde ise sürenin kesin olarak bilinmediği rapor edilmiştir (Appel ve ark 1993, Troy 2003). Köpeklerde hastalık akut veya kronik olarak seyreder. Hastalığın akut formunda ateş, iştahta azalma, durgunluk, lenfadenopati, topallık (Resim 2) veya ağrı gibi bulgular oluşur. Akut enfekte köpeklerde eklemlerde şişliğe rastlanmaz. Bundan dolayı ağrının lokalizasyonunu tespit etmek güçtür (Magnarelli ve ark 1987, Greene 1991). Topallık genellikle aralıklı olarak oluşur ve bir bacadan diğerine geçebilir. Köpeklerde Lyme hastalığının kronik formunda görülen en önemli klinik bulgu değişken, tekrarlayan, nonerosiv artritistir (Lissman ve ark 1984, Eugster ve Angulo 1985, Magnarelli ve ark 1987). Lyme hastalıklı birçok köpekte iki veya daha fazla eklemden (özellikle karpal eklemden) tekrarlayan ağrılı bir topallığın oluştuğu rapor edilmiştir (Magnarelli ve ark 1987).



Resim 2. Lyme hastalıklı bir köpekte artrit bulgusu

(<http://www.lyme.org/gallery/misc.html>)

Hastalık süresince çeşitli organlar, özellikle eklemler, deri, kalp, sentral ve periferel sinir sistemleri etkilenir (Skotarczak 2002, Skotarczak ve Wodecka 2003, Skotarczak ve ark 2005).

İnsan Lyme hastalığının karakteristik bir deri lezyonu olan Erythema chronicum migrans (ECM) doğal veya deneysel Lyme hastalıklı köpeklerde henüz tanımlanmamıştır (Greene 1991). Hastalığın serolojik olarak pozitif seyrettiği köpeklerde deride eritemler veya hemorajilerin varlığı tespit edilmiştir (Eugster ve Angulo 1985). Endemik bölgelerde yaşayan köpeklerde genişleyen eritemlere karın ve az kıllı bölgelerde rastlanılmış, ancak bu lezyonların ECM ile bir ilişkisi olduğu belirlenmemiştir (Greene ve ark 1988).

B. burgdorferi ile enfekte olan köpeklerde böbrek bozuklukları rapor edilmiştir (Magnarelli ve ark 1987, Grauer ve ark 1988). Köpeklerde Lyme hastalığına bağılı olarak oluşan böbrek bozuklukları sık görülen formdur ve genellikle öldürücüdür. Hastalığın bu formu azotemi, hiperfosfatemi, protein kayıplı nefropati ve periferel ödem ile karakterizedir (Littman 2003). Glomerulonefritis ve tubuler bozukluklar seropozitif köpeklerde tespit edilmiş, ancak etkenin direkt olarak bölgeyle ilgili olmadığı hispatolojik yöntemlerle ortaya konmuştur (Littman 2003).

Lyme hastalıklı köpeklerde kardiyak formda bradikardi ile seyreden kondüsyon bozuklukları nadir olarak görülür. Endemik bir bölgede *B. burgdorferi*'nin şiddetli derecede seropozitif seyrettiği bir köpekte atrioventriküler kalp blokajı rapor edilmiştir (Levy ve Duray 1988). Bir çok seropozitif köpekte myokardiyal disfonksiyonlar tespit edilmiştir (Levy ve Duray 1988). İnsanlardaki kardiyak lezyonlardan farklı olarak myokardiyal nekrozis ve vejetatif endokarditis tespit edilmiştir (Levy ve Duray 1988). Myokardiyumda etken tespiti immunohistokimyasal ile tespit edilmiş, ancak etkenler vücut dokularından izole edilememiştir.

Deneysel veya doğal olarak *B. burgdorferi* ile enfekte olan köpeklerde nörolojik bulgular rapor edilmemiştir. Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde yaşayan köpeklerde meningitis veya ensefalitisin bulguları ile Lyme hastalığı arasında bir ilişki bulunamamıştır (Greene 1990).

İnsan Lyme hastalığı çok sayıda klinik bulgu ile karakterizedir. İnsanlarda görülen en önemli klinik bulgu ECM'dır (Resim 3). İnsanlarda Lyme hastalığında hepatik, şiplenik, oftalmolojik, nörolojik ve dermatolojik bozukluklar tespit edilmiştir (Resim 4) (Greene 1991).



Resim 3. Lyme hastalıklı bir insanda ECM bulgusu
(http://www.lyme.org/gallery/em_sk5.html)



Resim 4. Kronik Lyme hastalıklı insanda nörolojik bulgu
(<http://www.borreliose-initiative-berlin-brandenburg.de/lyme-borreliose/erkrankungsstadien>)

2.4.2. Labarotuar Bulgular

2.4.2.1. Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular

Lyme hastalıklı insanlar ve köpeklerde hematolojik ve serum biyokimyasal değerler genellikle normal sınırlar içerisinde. Lyme hastalıklı insanlarda eritrosit sedimentasyon hızında artış, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktivitelerinde hafif düzeyde bir artışın olduğu rapor edilmiştir (Magnarelli ve ark 1987). Test sonuçlarına göre romatoid faktör ya da antinükleer antikorların negatif olduğu, fakat belirli komplementlerin konsantrasyonları artabilir. Köpeklerde rapor edilen hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler spesifik değildir. Lyme hastalıklı köpeklerde renal bozukluğa bağlı olarak hematüri, piyüri, tubuler kastlar, proteinüri ve azotemi gibi laboratuvar bulguları görülür (Kornblatt ve ark 1985).

2.5.Tanı

2.5.1. Eklem Sıvısı Analizleri

İnsanlarda ağırlı eklemlerden alınan synovial sıvı örneklerinin mm³' de 500 ile 110.000 arasında polimorf lökositlerin varlığı tespit edilmiştir. Eklem sıvısındaki total protein konsantrasyonu ise 3,0 ile 8,0 g/dl arasında değişmektedir. Kronik topallığı olan köpeklerin eklem sıvısının muayenesinde sıvı içerisinde nötrofillerin ağırlıklı olduğu, sıvının purulent ve exudat karakteri gösterdiği ve sıvıda ender olarak da spiroketlerin gözlemlendiği rapor edilmiştir (Kornblatt ve ark 1985, Greene 1991).

2.5.2. Serebrospinal Sıvı Analizleri

Nörolojik bulgu gösteren Lyme hastalıklı insanların serobrosipinal sıvı analizinde orta derecede pleostosis belirlenmiştir. Serobrospinal sıvıda protein miktarlarının hafif düzeyde arttığı, glikoz konsantrasyonunun ise normal sınırlar içerisinde olduğu belirlenmiştir. Lyme hastalıklı insanların serobrospinal sıvılarında spiroketler nadir olarak izole edilmiştir. (Pohl ve ark 1986, Pachner ve Steere 1988).

2.5.3 Serolojik Testler

Köpeklerde Lyme hastalığının tanısı için indirekt immunofloresans antikor testi (IFAT), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) testi, western blot (WB) gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılır (Nilsson ve Van Rosen 1996, Hovius ve ark 2000, Sheets ve ark 2000, Skotarczak ve ark 2005).

İnsanlarda *B. burgdorferi*'ye karşı antikor yanıtının saptanmasında ilk olarak IFAT testi kullanılmışsa da günümüzde daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle ELISA testi tercih edilmektedir. ELISA testinin duyarlılığı ise %92-%100'lere kadar ulaşabilmektedir (Altındış ve ark 2002). Köpeklerde ise ELISA testinde de oluşan çapraz reaksiyonlar sonucu yalancı pozitiflik de saptanabildiği bildirilmiştir (Satır 2006). İnsanlar üzerinde yapılan son çalışmalarda antijen kaynağı olarak izole edilen spiroket fraksiyonlarının kullanımı bütün haldeki spiroket kullanımına göre serolojik testlerin duyarlılığını arttırdığı rapor edilmiştir. Bu yeni testlerin köpeklerde kullanımı henüz değerlendirilememiştir (Skotarczak 2005).

İnsanlarda spesifik serum IgM hastanın klinik bulgularının başlamasından 14 gün sonra pik düzeye ulaşmakta, bazende hastalık süresince artarak devam etmektedir. Spesifik IgG titreleri ise daha yavaş olarak artar ve yüksek düzeye ulaşır. Serum IgG düzeyleri genellikle

sinirsel ve eklem bulgularının ortaya gelişimi ile birlikte yükselir. (Steere ve ark 1983, Sigal 1988).

Köpeklere deneysel olarak tek uygulama şeklinde *B. burgdorferi*'nin intra venöz yolla verilmesi sonrasında serum IgM titrelerinin arttığı ve yaklaşık olarak 2 ay süresince titrelerin yüksek kaldığı, spesifik serum IgG titrelerinin ise hızlı bir şekilde yükselmeye başladığı ve yaklaşık olarak 8 ay süre ile yüksek seviyelerde kaldığı tespit edilmiştir (Greene ve ark 1988). Serum IgG düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi hastalığın takibi açısından tek bir serum örneğinin yeterli olamayacağı anlamını taşımaktadır. Aralıklı olarak serum IgM ve IgG düzeylerinin araştırılması tek bir serum IgG ve IgM düzeyine bakılmasından daha anlamlı olabilmektedir (Greene ve ark 1988).

Doğal yollarla *B. burgdorferi* ile enfekte olan köpeklerde serum IgG düzeyleri klinik olarak hasta ve subklinik enfeksiyonlu köpekler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı araştırmacılar aktif enfeksiyonda tek bir serum antikor titresinde artışın bulunmasının yeterli olduğunu, bazı araştırmacıların ise serum antikor titrelerinin 2 ile 4 haftalık süre sonucunda yüksek antikor titresi ile seyrettiği ve titrenin düşmemesi ile karakterize olduğunu rapor etmektedirler (Burgess 1988, Eng ve ark 1988, Greene ve ark 1988). Köpeklerin doğal yolla enfekte olmalarından sonra serolojik titrelerde meydana gelebilen bu değişiklikler yüzünden mevcut problemin yorumlanması güçleşmektedir. Çünkü ilk olarak etkenin ne zaman girdiği bilinmemektedir. Klinik verilerde hastalıktan etkilenen birçok seropozitif köpeğin immun sisteminin daha güçlü olması nedeniyle klinik bulgu göstermediği bildirilmiştir (Magnarelli ve ark 1985, Johnson ve ark 1986, Bosler ve ark 1988). Yapılan bazı çalışmalarda insanlarda *B. burgdorferi* antikorlarının serum dışında diğer vücut sıvılarında da belirlendiğini göstermiştir (Greene 1991). *B. burgdorferi* antikorlarının saptanması için idrar, serebrospinal sıvı ve sinoviyal sıvı en sık kullanılan örneklerdir. Bununla birlikte insan ve köpeklerde serebrospinal sıvıdan başka diğer vücut sıvıları ile serum arasında antikor titreleri açısından bir farklılık görülmemiştir (Greene 1991).

2.5.4. Ticari Serolojik Testler

İnsan Boriella antikorlarının tespiti için birçok ticari test kullanılmaktadır. Benzer testler köpeklerde de Lyme hastalığının tanısında antikorların tespiti için kullanılabilmektedir. Bu amaçla birçok ticari serolojik test piyasada kullanılabilmekte ve bunlardan doğru sonuçlar alınabilmektedir. Ticari testlerin birçoğunun spesifitesi ve sensivitesinin yeterli olduğu belirtilmiştir (Greene 1991).

2.5.5 *B. burgdorferi* İzolasyonu

B. burgdorferi enfeksiyonunun tanısında etkenin izolasyonuna yönelik çalışmalar yapılmıştır (Speck ve ark 2002, Clark 2004). Etken eklemlerden, periartikular dokudan, serebrospinal sıvıdan, lenf nodüllerinden, deriden, renal bozukluk gösteren hastaların böbrek dokusundan ve kardiyak bozukluğu olan hastalarda ise kalp dokusundan izole edilebilmiştir (Clark 2004). *B. burgdorferi* nadir olarak kanda da bulunur, fakat Lyme hastalığından etkilenen hastaların kan, serobrospinal sıvı, idrar ve eklem sıvılarından etkenin izole ve identifiye edilmesi güçtür. Etkenin bu sıvılarda güçlükle identifiye edilmesi muhtemelen organizmaların sayılarının düşük olmasından ve/veya ideal kültür ortamının sağlanamamasından kaynaklanabilmektedir. *B. burgdorferi* identifikasyonu için sitratlı antikoagülanlı kan örnekleri, serobrospinal sıvı veya idrar örnekleri kullanılmaktadır (Benach ve ark 1983). Hemoliz gelişmeyi ve hareketliliği inhibe edebilir. Son yıllarda etkenin izolasyonu için farelerin kulağından alınan punch biopsileri en iyi yöntem olarak kullanılmaktadır. Böyle bir teknik köpeklerde kullanım için modifiye edilebilmektedir (Sinsky ve Piesman 1989).

2.5.6. *B. burgdorferi* Antijenlerinin Tespiti

Araştırmacılar (Greene ve ark 1988, Hyde ve ark 1989, Skotarczak 2002) serum antikor titrelerinin tespitindeki zorluklardan dolayı çeşitli tiplerdeki antijen test kitlerini geliştirmeye başlamışlardır. Vücut sıvılarının mililitresinde 10^5 sipiroketlerin tespitinin sınırlı oluşu nedeniyle son yıllarda 25 adet sipiroketin PZR ile tespit edildiği rapor edilmiştir (Skotarczak ve Wodecka 2003, Skotarczak 2005). Antijen tespit eden testlerin kullanılması aktif enfeksiyonun tanımlanmasında en geçerli yöntemdir (Skotarczak 2005).

2.5.7. PZR Testi

İnsanlarda Lyme hastalığının tanısında kullanılan moleküler düzeydeki PZR testinin duyarlılığı %59 ile %100 arasında değişen değerlerde olmasına rağmen bu testin tam olarak standardize edilemediği, borrelia DNA'sının değişken yapısı ve hedef gendeki farklı sıralar yüzünden oluşan yalancı negatiflik ve PZR ürünlerinin kontaminasyonu ile yalancı pozitiflik oranlarının oldukça fazla olduğu rapor edilmiştir (Altındiş ve ark 2002). Köpeklerde hastalığın tanısının araştırılmasında PZR testi birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (Salinas-Melendez ve ark 1995, Straubinger 2000, Skotarczak ve Wodecka 2003, Skotarczak ve ark 2005). Borrelia DNA'sının saptanması için kullanılan Nested PZR'da iki primer seti kullanılır ve bu yöntem konvansiyonel PZR testinin spesifitesini artırmak için uygulanır. İki aşamalı bir test olan Nested PZR'da birinci periyotda amplifikasyon tek primer çifti ile 15-30 kez tekrarlanır. Oluşan ve sayısal olarak artan ürünler yeni bir reaksiyon tüpüne transfer edilerek burada internal sekanslara spesifik sekonder primer çiftleri kullanılarak ikinci bir amplifikasyona tabi tutulur. Bu ikinci defa da 15-30 kez tekrarlanır ve oluşan ürünler jel elektroforezle ortaya konulurlar (Sato ve ark 1997, Bauerfeind ve ark 1998, Arda 2000). Hovius ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmada, köpek Lyme hastalığını temel alınan klinik kriterlere (yürüme güçlüğü gibi) göre tespit etmenin mümkün olabildiğini, ancak hastalığın çoğu durumda *B. burgdorferi*'nin değişik genotipleri sonucu farklı bulgular oluştuğundan

dolayı hastalığın tanısında bakteri DNA'sının saptanmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (Salinas-Melendez ve ark 1995, Priem ve ark 1997, Straubinger 2000, Skotarczak 2002, Baptista ve ark 2004, Skotarczak ve Wodecka 2005).

2.6. Tedavi

Köpeklerde akut Lyme hastalığının tedavisinde tetrasiklin (doksisisiklin), ampisilin, amoksisilin, eritromisin, penisilin, makrolidler (azitromisinler) ve ceftriaxoneler kullanılmaktadır (Greene 1990); (Çizelge 3). Lyme hastalıklı köpeklerde tedaviye başlandıktan 48 saat sonra genel durumda bir iyileşme görülebilir. *B. burgdorferi*'nin çoğalmasının daha yavaş olması ve hayvanın vücudunda daha uzun süre kalmasından dolayı tedavi süresi uzun tutulmalıdır. Hastalıktan etkilenen insanlarda da tedavi denemelerine ve *invitro* duyarlılık testlerine göre bu ilaçlardan faydalanılmaktadır (Straubinger ve ark 1997). Yapılan bir çalışmada, Lyme hastalıklı Doberman Pincher ırkı bir köpeğe tedavide 500 mg dozunda günde 3 kez oral yolla, 10 gün süreyle ampisillin uygulanmış, tedaviden 1 hafta sonra artritisin düzeldiği belirlenmiş, fakat tedavinin etkinliği üzerine uzun süreli bir takip yapılamamıştır (Lissman ve ark 1984). Ampisillin tedavisinin 3. gününden sonra aynı köpekten alınan kan örneğinde *B. burgdorferi*'nin izole edildiği rapor edilmiştir (Lissman ve ark 1984, Greene 1990).

Kronik Lyme hastalıklı köpeklerde Çizelge 3'de belirtilen antibiyotiklerden etkili bir yanıt alınamadığı durumlarda penisilin G'nin intravenöz yolla kullanılmasının daha iyi sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Burgess 1988).

Aspirin veya diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların synovitis süresince ağrının hafifletilmesi için kullanıldığı, fakat bu ilaçların asemptomatik dönemde faydalı olmadığı

rapor edilmiştir (Greene 1990). Akut Lyme hastalıklı köpeklerde antibiyotik tedavisine 24 saat içinde yanıt alınamadığı takdirde ağrının giderilmesi için kullanılan tedavi genellikle endike değildir. Ağrıyı hafifletmek için glikokortikoidlerin kullanılmasının antibiyotiklerden alınacak yanıtın engellenmesine neden olabilmektedir (Greene 1990). Kortikosteroidler tedavi amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, *B. burgdorferi*'ye bağlı olarak oluşan subklinik enfeksiyonun kortikosteroid kullanımına bağlı olarak aktif hale geçtiği belirlenmiştir (Straubinger 2000).

Borreliosis'de en sık görülen artritisin öldürücü olmadığı, ancak daha nadir olarak görülen renal formun öldürücü olduğu rapor edilmiştir (Skotarczak 2002). Genellikle tedavi edilen artritisi köpeklerin %15-25'inde hastalığın yeniden nüksettiği ya da kronik hale geçtiği belirlenmiştir (Kornblatt ve ark 1985, Littman 2003).

Çizelge 3. Köpeklerde Lyme hastalığının tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Etken madde	Doz (mg/kg)	Uygulama yolu	Uygulama aralığı (saat)	Gün
Tetrasiklin	22	PO, IV	8	10–14
Ampicillin	20	PO	8	10–14
Amoksisillin	20	PO	8	10–14
Erythromycin	10	PO	8	10–14
Penisilin	22.000 U/kg	IV	6	7
Ceftriaxone	20	IV, SC	12	7–10
Azitromisin	25	PO	24	7

2.7. Korunma

Hastalıktan korunmada vektörlerin kontrolü ve aşılama önemli bir yer tutmaktadır (Straubinger 2000). Hayvanlardaki kene kontrolünün hastalıktan korunmada daha etkili olduğu, bu amaçla permethrin, amitraz ve fibronil içeren ürünlerin kullanımı önerilmektedir (Straubinger 2000). Amitraz emdirilmiş tasmalar korunmada oldukça etkilidir (Elfassy ve ark 2001). Bunun yanı sıra kenelerin etkili olduğu mevsimlerde köpekler her gün düzenli olarak taranmalıdır. Korunmada en önemli unsur hayvanların kene ile kontağının önlenmesi ve kenelerin aktif olduğu dönemlerde endemik alanlardan uzak durulmasıdır (Troy 2003).

Koruyucu amaçlı çeşitli tip aşılar geliştirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, multiantijenik aşılarda hastalığa karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir. İlk aşılamasının köpeklerde 9 haftalık veya daha büyük yaştayken yapılması ve 3 hafta sonra ikinci dozun uygulanması, daha sonra da yılda bir doz aşının tekrar edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Straubinger ve ark 2001, Brown ve ark 2005).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Mayıs 2007 ile Nisan 2008 tarihleri arasında Aydın/Merkez (n=15), Aydın/Kuşadası (n=18) ve İzmir/Selçuk (n=22) köpek barınakları, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen (n=61) Lyme hastalığından şüpheli ve Aydın/Germencik (n=24) bölgesinde rastlantısal olarak seçilen, farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten toplam 140 köpek kullanılmıştır. Köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri not edildikten sonra fiziksel muayeneleri yapılmıştır. Köpeklerin yapılan fiziksel muayenelerinde ateş, topallık, eklemlerde şişkinlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve lenfadenopati gibi klinik bulgular değerlendirilmiştir.



Resim 5. Örneklerin alındığı Selçuk köpek barınağı



Resim 6. Örneklerin alındığı Aydın köpek barınağı

3.2. Laboratuvar Muayeneleri

Köpeklerde Lyme hastalığının serolojik tanısı amacıyla, *Vena cephalica antebrachi*'den antikuagulansız tüpler içine alınan kan örnekleri, 3000 r.p.m'de 10 dakika santrifuj edilerek serumları ayrılmış ve çalışma yapılincaya kadar -20 °C'de saklanmıştır. Her bir serum örneğine *B. burgdorferi* IgG antikorlarının belirlenmesi amacıyla ELISA (*Borrelia burgdorferi* ELISA Canine IgG Antibody Detection®; Helica Biosystems Int. AMERİKA) testi uygulanmıştır.

3.2.1 Testte kullanılan materyaller

Kullanıma hazır bütün sıvı komponentler koruyucu olarak %0,01 proclin ihtiva eder.

- *B. burgdorferi* ELISA mikroyaytleri: 96 kuyucuk (bölme) *B. burgdorferi* antijeni içermektedir.
- Konjugat 2x6 ml: Affinite- horseradish peroxidase (HRP)- ile işaretlenmiş anti- köpek tavşan IgG (ağır zincir).
- Pozitif kontrol 1,5 ml: *B. burgdorferi* ile reaksiyona giren köpek serumu
- Negatif kontrol 1,5 ml: *B. burgdorferi* ile reaksiyona girmeyen köpek serumu
- Wash buffer: İçerisinde Tween 20 bulunan, pH'sı 7,4 olan fosfatlı tampon solusyonu (Phosphate-buffered saline (PBS)) içermektedir. Bu solusyon 1 litre distile su içerisinde çözündürülür.
- TMB substrate, 2x6 ml: Tetramethylbenzidine (TMB) üre peroksit içeren solusyon
- Stop solusyon, 2x6 ml: Sulandırılmış fosforik asit içeren solusyon

3.2.2. ELISA Testinin Uygulanması

Köpek serumları test edilmek üzere 1: 100 oranında sulandırıldı ve *B. burgdorferi* (sensu lato) antijenleri ile kaplanmış özel mikroyaytler üzerindeki bölmelere eklenerek reaksiyona girmesi için inkubasyona bırakıldı. Inkubasyondan sonra mikroyaytler üzerindeki bölmeler

reaksiyona girmeyen serum proteinlerinin uzaklaştırılması için yıkandı. Daha sonra konjugat olarak, enzimle işaretli köpek antikorlarına karşı oluşturulmuş antikorlar (anti-köpek IgG) eklendi. Konjugatın mikroyaytler üzerindeki bölmelerde bulunan antijen ile örnekler içerisinde bulunan antikorlardan oluşan komplekse bağlanması için inkubasyonu yapıldı. Daha sonra reaksiyona girmeyen konjugatın uzaklaştırılması için mikroyaytler üzerindeki bölmeler yıkandı. Tetramethylbenzidine (TMB)'li bir ürea peroxide substratı kromojen mikroyaytlerin her bölümlerine eklendi ve renk oluşumu için beklenildi. Mikroyayt üzerindeki bölmelerde substratın mavi renge dönüşmesi, reaksiyonun pozitif olduğunu yani test edilen örneğin içerisinde antikor varlığını göstermekteydi. Substrat reaksiyonunu durdurmak için asitten oluşan stop solüsyonu eklendi. Bu durumda mavi pozitif reaksiyonlar sarı renge dönüşmesi için beklenildi. Negatif örneklerde hiçbir renk oluşumu gözlenmedi. Renk yoğunluğu ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okundu.

3.2.3. Sonuçların Yorumlanması

Sonuçlar ELISA okuyucusu (Optic İvymen System 2100-C ALMANYA) ile değerlendirilmiştir. ELISA sonuçları firma tarafından 0,2 ile 0,5 arası optik yoğunluk cutoff (eşik değer) değeri olarak belirlenmiştir. Çalışmada optik kalınlığı 0,5 ve üzeri olan değerlerdeki renk yoğunluğuna sahip örnekler pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda bulduğumuz seropozitiflik ile yaş, ırk ve cinsiyet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı SPSS 10.0 soft ware programında X^2 (ki-kare) testiyle değerlendirilmiş ve aralarındaki korelasyonlar Pearson yöntemine göre belirlenmeye çalışılarak, $p < 0,05$ değerlerindeki parametreler istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada örneklerin alındığı yerler, araştırılan köpek sayısı, seropozitif köpek sayıları ve yüzdeleri Çizelge 4’de gösterilmiştir.

Çizelge 4. Çalışmanın yapıldığı yerleşim alanları, incelenen köpek sayısı, seropozitif köpek sayısı ve yüzde oranları

Örnekleme Yerleri	İncelenen köpek sayısı	Seropozitif köpek sayısı	Seropozitif köpek yüzdesi (%)
Aydın/Merkez	15	6	40
Aydın/Kuşadası	18	9	50
İzmir/Selçuk	22	4	18,2
Aydın/Germencik	24	11	45,8
ADÜ Vet. Fak. İç Hastalıkları Kliniği	61	19	31,1
Toplam	140	49	35

Çizelge 4’de görüldüğü gibi kan serum örneklerinin ELISA testi ile incelenmesi sonucunda toplam 140 köpeğin 49 (%35,0)’unda *B. burgdorferi* IgG antikorları saptanmıştır. Seropozitif bulunan 49 köpeğin 6 (%12,2)’sinin Aydın/Merkez, 9 (%18,3)’unun Aydın/Kuşadası, 4 (%8,1)’ünün İzmir/Selçuk, 11 (%22,4)’inin Aydın/Germencik, 19 (%38,7)’unun ADÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen köpeklerden olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada, örnek alınan köpekler 1 ay-1 yaş arası ve 2 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan 140 köpekten 67’sinin (%47,86) 1 ay ile 1 yaş arasında,

73'ünün de (%52,14) 2 yaş ve üzeri yaşlarda olduğu belirlenmiştir. Seropozitif bulunan 49 köpeğin 20'sinin (%40,8) 1 ay ile 1 yaş arasında, 29'ununda (%59,2) 2 yaş ve üzeri yaşlarda olduğu belirlenmiştir. Yaş ile seropozitiflik arasında önemli düzeyde ($p>0,05$) bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir. Köpeklerin yaş ve seropozitiflik arasındaki dağılımları Çizelge 5'de gösterilmiştir.

Çizelge 5. Köpeklerde yaşa göre ELISA testi ile *B. burgdorferi* IgG antikorlarının dağılımı

ELISA	1 ay - 1 yaş (%)	2 yaş üzeri (%)	Toplam
Pozitif	20 (%40,8)	29 (%59,2)	49
Negatif	47 (%51,66)	44 (%48,34)	91
Toplam	67 (%47,86)	73 (%52,14)	140

Bu çalışmada değerlendirilen 140 köpeğin 70 (%50)'inin erkek, 70 (%50)'inin ise dişi olduğu belirlenmiştir (Çizelge 6). Serolojik olarak pozitif tespit edilen 49 köpeğin 27 (%55,1)'sinin erkek, 22 (%44,9)'sinin ise dişi olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet ile seropozitiflik arasında önemli düzeyde ($p>0,05$) bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir.

Çizelge 6. Köpeklerde cinsiyete göre ELISA testi ile *B.burgdorferi* IgG antikorlarının dağılımı

ELISA	Erkek (%)	Dişi (%)	Toplam (%)
Pozitif	27 (%55,1)	22 (%44,9)	49 (%35)
Negatif	43 (%47,3)	48 (%52,7)	91 (%65)
Toplam	70 (%50)	70 (%50)	140 (%100)

Çalışmada kliniğe getirilen köpeklerin hayvan sahiplerinden, barınaklardaki köpeklerin bakıcılarından alınan anamnez bilgileri doğrultusunda 140 köpektan 110'nun kenelerle temas ettiği belirlenmiştir. Bu çalışmada kullanılan köpeklerde ELISA testiyle belirlenen *B.*

burgdorferi IgG antikor sonuçları ile kenelerle temasa yönelik bilgiler Çizelge 7’de gösterilmiştir.

Çizelge 7. Köpeklerde kenelerle temasa yönelik anemnez bilgilerine göre ELISA testi ile *B. burgdorferi* IgG antikorlarının dağılımı

ELISA	Kene ile teması olan köpek sayısı	Kene ile teması olmayan köpek sayısı	Kene ile teması bilinmeyen köpek sayısı
Pozitif	32	6	11
Negatif	78	8	5
Toplam	110	14	16

Lyme hastalığından şüpheli köpeklerde belirlenen klinik bulgular Çizelge 8’de gösterilmiştir.

Çizelge 8. ELISA ile *B.burgdorferi* IgG antikorlarının varlığına göre Lyme hastalığından şüpheli seropozitif ve seronegatif köpeklerde klinik bulguların dağılımı

Klinik bulgular	Köpek sayısı (%)	Seropozitif köpek sayısı (%)	Seronegatif köpek sayısı (%)
Ateş	26 (%18,6)	6 (%12,2)	20 (%21,98)
Topallık	11 (%7,90)	6 (%12,2)	5 (%5,5)
Eklemlerde şişkinlik	6 (%4,3)	5 (%10,2)	1 (%1,1)
İştahsızlık	29 (%20,7)	10 (%20,4)	19 (%20,88)
Kilo kaybı	37 (%26,4)	12 (%24,49)	25 (%27,47)
Lenfadenopati	37 (%26,4)	14 (%28,57)	23 (%25,27)

5. TARTIŞMA

Köpeklerde Lyme hastalığı *B. burgdorferi* spiroketinin *Ixodes* cinsi keneler tarafından bulaştırılan multisistemik zoonotik bir hastalıktır (Joppert ve ark 2001). Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya’da insanlarda en yaygın olarak görülen zoonoz hastalıklardandır (Malloy ve ark 1990, Rand ve ark 1991, Levy ve Magnarelli 1992, Wieler ve ark 1999, Egenvall ve ark 2000, Goossens ve ark 2001). Köpeklerde Lyme hastalığının Almanya (Bauerfeind ve ark 1998, Wieler ve ark 1999), Hollanda (Goossens ve ark 2000, Goossens ve ark 2001, Hovius 2000, Hovius ve ark 2000), Belçika (McKenna ve ark 1995) Fransa (Doby ve ark 1988, Euzeby ve Raffi 1988, Davoust ve Boni 1998), İspanya (Delgado ve Carmenes 1995), Slovakya (Stefancíková ve ark 1996), İsveç (Egenvall ve ark 2000) ve İsviçre (Speck ve ark 2001) gibi ülkelerde varlığı farklı yöntemlerle tespit edilmiştir. Ülkemizde köpeklerde Lyme hastalığı üzerine ilk klinik olgu Gülanber ve ark (2007) tarafından İstanbul’da bir köpekte rapor edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise Ankara ilinde 74 köpeğin IFAT yöntemi ile araştırılması sonucunda Lyme hastalığının seropravalansının %78,4 olduğu belirlenmiştir (Esendal ve ark 1996).

Köpeklerde Lyme hastalığı asemptomatik ve semptomatik olarak seyreder. Lyme hastalıklı köpeklerde çoğunlukla bir veya birden fazla eklem ağrı veya şişkinliği ile ilişkili akut veya intermittent topallık, ateş, letharji, anoreksi ve lenfadenopati gibi klinik bulgular görülür (Littman 2003). Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde seropozitif köpeklerin %50 ile %90’ının sağlıklı, asemptomatik olduğu rapor edilmiştir (Littman 2003). Bununla birlikte ateş, topallık, anoreksi veya letharji gibi semptomlarla seyreden köpeklerin %4,8’nin seropozitif olduğu ve bu semptomların seronegatif köpeklerin %4,6’sında görüldüğü belirlenmiştir (Levy ve Magnarelli 1992, Litman 2003). Yapılan bir çalışmada, seropozitif köpeklerin büyük çoğunluğunda (%86) Lyme hastalığıyla ilişkili klinik bulguların oluşmadığı rapor edilmiştir (Goossens ve ark 2001). Wieller ve ark (1999) yaptıkları bir çalışmada, seropozitif köpeklerin büyük bir kısmının klinik bulgu göstermediklerini belirlemişlerdir.

Skotarczak (2002) Avrupa, Asya ve Amerika’da her yıl çok sayıda insan ve hayvanın *B. burgdorferi* ile enfekte olduğunu, ancak bu etkeni taşıyan her hayvan ve insanın klinik bulgu göstermediğini, enfekte olanların %5 ile %50’sinde klinik bulgunun görüldüğünü rapor etmiştir. Gülanber ve ark (2007), Lyme hastalığı tanısı konulan bir köpekte en önemli klinik bulgu olarak topallığın görüldüğünü belirlemişlerdir. Skotrarczak ve ark (2005), Lyme hastalığından şüpheli köpeklerin %73’ünde klinik bulgu olarak ateş belirlerken, %73,6’sında ateşin oluşmadığını tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar Lyme hastalığı yönünden seropozitif ve seronegatif köpeklerde 2 veya 3 farklı klinik bulgunun oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, seropozitif 49 köpeğin 27’sinde (%55,1) Lyme hastalığı ile ilgili klinik bulguların görüldüğü, 22’sinde (%44,9) ise herhangi bir klinik bulguya rastlanmadığı belirlendi. Bu çalışmada, klinik bulgu gösteren köpeklerin yüksek sayıda olması Skotarczak (2002)’ın bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada klinik bulgu gösteren seropozitif köpeklerin oranının araştırmacıların (Levy ve Magnarelli 1992, Goossens ve ark 2001, Litman 2003) sonuçlarından daha yüksek oranda seyretmesi, belirlenen bulguların başka bir hastalıktan da kaynaklanabileceği ve Lyme hastalığının klinik olarak diğer hastalıklarla karışma olasılığının olduğunu düşündürmektedir.

Köpeklerde Lyme hastalığının oluşumunda yaş, cinsiyet ve kene ile temas gibi faktörlerin önemli rol oynadığı rapor edilmiştir (Lindenmayer ve ark 1991, Stefancikova ve ark 1996, Rondeau ve ark 2005). Straubinger ve ark (1998) ve Appel ve ark (1993) Lyme hastalığı yönünden seropozitif 38 köpeği yaş gruplarına göre değerlendirdiklerinde; pozitif oranının genç köpeklerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Lindenmayer ve ark (1991) ve Rondeau ve ark (2005), 2 yaşın üzerindeki köpeklerin hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Straubinger ve ark (1997) ve Harter ve ark (1999), Lyme hastalığına ait klinik bulguların genç köpek yavrularında (6 ile 12 haftalık) daha sık görüldüğünü belirlemişlerdir. Bu çalışmada, Lyme hastalığı yönünden ELISA testi ile araştırılan 140 köpekten seropozitif olarak belirlenen 49 köpeğin 20 (%40,8)’sinin 1 ay ile 1 yaş arası, 29 (%59,2)’unun ise 2 yaş ve üzeri grupta olduğu tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde önemli düzeyde bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Köpeklerde Lyme hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda hastalığın her iki cinsiyette de eşit oranda görülebildiği rapor edilmiştir (Stefancikova ve ark 1996). Bu çalışmada, köpeklerde Lyme hastalığının seropozitifliğini araştırmak amacıyla 70 erkek, 70 dişi olmak üzere toplam 140 köpekten toplanan kan örneklerinde ELISA seropozitifliği 49 (%35) köpekte saptanmış ve bunların 27 (%55,1)'sini erkek, 22 (%44,9)'sinin de dişilerden oluştuğu belirlenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde seropozitifliğin cinsiyet ile bir ilişkisinin olmadığı ($p>0.05$) belirlenmiştir.

Köpeklerde Lyme hastalığının oluşumu ile enfekte kenelerin mevcudiyeti arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (Eng ve ark 1988). Lyme hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda kene ile temas eden köpeklerde hastalığın görülme sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Delgado ve Carmenes 1995). Bu çalışmada, Lyme hastalığı yönünden araştırılan köpeklerde kene ile temas edenlerde seropozitivitenin daha yüksek sayıda olduğu belirlenmiştir. Bu durum Delgado ve Carmenes (1995)'in bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Köpeklerde Lyme hastalığının şüpheli tanısı klinik bulgulara, kan serumunda antikorların varlığına, endemik bir bölgede yaşanılmasına, kene ile temas edilmesine ve uygulanan antibiyotiklerden alınan yanıtı göre konulabilmektedir (Skotarczak ve ark 2005). Hastalıkta görülen klinik bulguların patognomonik olmaması, asemptomatik köpeklerin daha fazla oranda bulunması nedeniyle büyük sayıdaki köpek popülasyonlarının bulunduğu yerleşim alanlarında semptomatik ve asemptomatik köpeklerde Lyme hastalığının varlığının değerlendirilmesinde serolojik testler sıklıkla kullanılmıştır (Nilsson ve Van Rosen 1996, Hovius ve ark 2000, Sheets ve ark 2000, Joppert ve ark 2001, Skotarczak ve ark 2005). Köpeklerde Lyme hastalığının varlığına yönelik yapılan çalışmalarda ELISA'nın yalnız başına veya diğer tanısal testlerle birlikte yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Craft ve ark 1984, Joppert ve ark 2001, Skotarczak ve ark 2005). İnsanlarda Lyme hastalığının tanısında kullanılan ELISA testinin duyarlılığı ise %92-%100'lere kadar ulaşabilmektedir (Altındış ve ark 2002). Bu çalışmada, Köpeklerde Lyme hastalığının araştırılmasında kullanılan ELISA testinin duyarlılığının %95,8 olduğu bildirilmiştir (Anonim 2007). Köpeklerde Lyme hastalığının zoonotik olmasına rağmen, ülkemizde hastalığın varlığı ve prevalansı hakkında çok az sayıda literatür bilgisine rastlanılmıştır (Esendal ve ark, 1996; Satır 2006, Bhide ve ark

2008). Esendal ve ark (1996) Ankara ilinde 74 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada Lyme hastalığının IFAT yöntemi ile %78,4'ünün pozitif olduğunu belirlemişlerdir. Satır (2006), İstanbul'da hastalığın varlığı üzerine 96 köpekte PZR ile yaptığı bir çalışmada köpeklerin hiç birinde pozitiflik tespit edememiştir. Bhide ve ark (2008), Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen 400 köpekte Enzyme-Linked Protein A/G Assay testi kullanılarak yaptıkları çalışmada hastalığın 93 köpekte (%23,2) seropozitif olduğunu belirlemişlerdir. Gülanber ve ark (2007), İstanbul'da bir köpekte Lyme hastalığı ile ilgili ilk klinik olguyu rapor etmişlerdir.

Dünyada farklı ülkelerde köpeklerde Lyme hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda prevalansın farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir (Burgess 1986, Schulze ve ark 1986, Eng ve ark 1988, Malloy ve ark 1990, Rand ve ark 1991, Weber ve ark 1991, Levy ve Magnarelli 1992, Egenvall ve ark 2000, Pejchalova ve ark 2006). Amerika'da Maryland eyaletinde IFAT ile araştırılan 308 köpeğin 76'sında seropozitiflik tespit edilmiş ve 15 pozitif örneğe uygulanan PZR ile yalnızca 1 köpekte pozitiflik belirlenmiştir (Malloy ve ark 1990). New York'un güney Connecticut kasabasında köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 234 asemptomatik köpeğin %53,4'ünün *B. burgdorferi* antikorlarına sahip olduğu (Levy ve Magnarelli 1992), kuzeyinde yapılan çalışmada semptomatik köpeklerin %76,3'nün ELISA testi ile seropozitif olduğu tespit edilmiştir (Magnarelli ve ark 1987). New Jersey'de 43 bölgede yapılan çalışmada, asemptomatik köpeklerin %34,7'sinin seropozitif olduğu belirtilmiştir (Shulze ve ark 1986). Amerika'da Winsconsin bölgesinde 380 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, bu köpeklerin %53'nün IFAT ile seropozitif olduğu saptanmıştır (Burgess 1986). Michigan bölgesinde 299 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada köpeklerin %8'inin IFAT ile seropozitif olduğu rapor edilmiştir. Marta ve ark (2001), Amerika'nın Wisconsin ve kuzey Illinois bölgesindeki köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1077 örneğin %52,2'sinin ELISA testi ile seropozitif olduğunu rapor etmişlerdir. Joppert ve ark (2001) Brezilya'da ELISA testi ile yaptıkları bir çalışmada, 237 köpekten 23'ünde (%9,7) seropozitiflik saptamışlardır. Soares (1998), Brezilyada yaşayan 150 köpekten 30 tanesinde (%20) ELISA testi ile *B. burgdorferi* IgG antikor pozitifliğine rastlamıştır. Avrupa'da köpeklerde *B. burgdorferi* ile ilişkili birkaç çalışma rapor edilmiştir (Weber ve ark 1991, Egenvall ve ark 2000, Pejchalova ve ark 2006). Köpeklerde Lyme hastalığıyla ilişkili klinik bulgular veya antikorlar Slovakya'da (Stefancikova ve ark 1996), Çekoslavakya'da

(Pejchalova ve ark 2006) Danimarka'da (Hansan ve Dietz 1989), Almanya'da (Weber ve ark 1991), Hollanda'da (Hovius ve ark 1999), İsveç'te (Egenvall ve ark 2000), İngiltere'de (May ve ark 1991), Belçika'da (McKenna ve ark 1995), Fransa'da (Doby ve ark 1988) ve İspanya'da (Merino ve ark 2000) belirlenmiştir. Pejchalova ve ark (2006) tarafından Çekoslovakya'da köpeklerde *B. burgdorferi*'nin prevalansı 399 köpekte araştırılmış ve çalışma yapılan bölgede *B. burgdorferi* antikorlarını taşıyan köpeklerin oranının %6,5 olduğu saptanmıştır. Weber ve ark (1991) Almanya'nın Bavyera eyaletinin kuzeyinde Lyme borreliosis üzerine IFAT yöntemiyle yaptıkları bir çalışmada, 130 köpeğin 46'sında (%35,5) *B. burgdorferi* antikor pozitifliğini tespit etmişlerdir. Egenvall ve ark (2000), İsveç'te Lyme hastalığının seroprevalansını araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, 588 köpeğin %3,9'unda seropozitifliğe rastlamışlardır. Merino ve ark (2000) İspanya'da yaptıkları bir çalışmada, 146 köpekten toplanan kan örneklerinde IFAT seropozitifliğini 17 köpekte (%11,6) saptamışlardır. İsviçre'de Bernese Mountain ırkı 160 köpekte ELISA testi kullanılarak yapılan bir çalışmada hastalığın prevalansının %58 olduğu belirlenmiştir (Gerber ve ark 2007). Liu ve ark (1988), İngiltere'de ELISA testi ile araştırdıkları 156 köpeğin 7'sinde (%4,9) *B. burgdorferi* antikorlarının varlığını saptamışlardır. Skotarczak ve ark (2005), Polonya'da hastalıktan şüpheli 92 köpekte ELISA testi ile *B. Burgdorferi* IgG antikorlarının %40,2 oranında olduğunu, seropozitif köpeklerin PZR ile testinde %33,7 oranında pozitiflik belirlemişlerdir. Wittenbrink ve ark (1996), ELISA testi ile 665 köpeğin 48'inin *B. burgdorferi* yönünden seropozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Arashima (1991), Japonya'da yaptığı bir çalışmada, 337 köpeğin %27'sinin Lyme hastalığı yönünden seropozitif olduğunu bildirmiştir. Azuma ve ark (1993), Japonya'da Lyme hastalığından şüpheli sinirsel bulgu gösteren 2 köpeğin ELISA testi ile seropozitif olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada, 140 köpekten alınan serum örneklerinin ELISA ile araştırılması sonucunda 49 köpekte (%35,0) *B. burgdorferi* IgG antikorlarının varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, köpeklerde Lyme hastalığının seroprevalansının diğer ülkelerle karşılaştırıldığında Amerika New York, Amerika Wisconsin ve Brezilya gibi bölgelere göre daha düşük oranda, Amerika Michigan, Brezilya, Çekoslovakya, İsveç, İspanya ve İngiltere'ye göre daha yüksek oranda bulunması, Amerika New Jersey, Almanya, Polonya, Japonya gibi ülkelerle benzerlik göstermesi, örnekleme sayısı, kullanılan tanısal test yöntemlerinin farklılığı, bölgesel coğrafik dağılım, iklimsel farklılık, endemik bölgelere köpek transportu ve vektör kene yoğunluğu ile ilişkilendirilebilir.

6. Sonuç ve Öneriler

Aydın/Merkez, Aydın/Kuşadası ve İzmir/Selçuk Köpek Barınakları ile Aydın/Germencik’de bulunan ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen toplam 140 köpekten *B. burgdorferi* IgG antikorlarının saptanması için alınan kan örneklerinden elde edilen serumların ELISA testi ile çalışılması sonucunda 49 köpeğin (%35) seropozitif olduğu belirlenmiştir. Seropozitif bulunan köpeklerden elde edilen kan örneklerinin WB ve PZR yöntemleriyle doğrulanmasının, bu test yöntemleri ile elde edilen verilerin gelecekte insan ve köpekler üzerine yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği ve bu hastalığın varlığı üzerine sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılabilmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

Ülkemizde veteriner hekimlerin ve beşeri hekimlerin bu hastalığın bulaşması ve korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi, Lyme hastalığının insan sağlığı açısından risk oluşturması ve hastalığın ulusal ekonomideki kayıpları düşünüldüğünde hastalığın saptandığı bölgelerde korunma önlemlerinin alınması, ayrıca asemptomatik ve semptomatik köpeklerin ve insanların tespiti amacıyla prevalans çalışmalarının düzenli ve birlikte yürütülmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

ÖZET

Köpeklerde Lyme Hastalığının Araştırılması

Bu çalışmada, insan sağlığı açısından potansiyel bir risk oluşturan ve ulusal ekonomide kayıpları nedeniyle sağlıklı ve klinik olarak hastalıktan şüpheli köpeklerde Lyme hastalığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, Aydın/Merkez, Aydın/Kuşadası, İzmir/Selçuk köpek barınaklarından, Aydın/Germencik, ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen toplam 140 köpek kullanılmıştır. Köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri belirlenerek fiziksel muayeneleri yapılmış ve hastalığın tanısı için serum örnekleri toplanmıştır. Köpeklerde her bir serum örneğine *Borrelia burgdorferi* IgG antikorlarının belirlenmesi amacıyla ELISA testi uygulanmıştır.

Toplam 140 köpeğin 49'unda (%35,0) *B. burgdorferi* IgG antikorları saptanmıştır. Seropozitif bulunan 49 köpeğin 6'sı (%12,2) Aydın/Merkez, 9'u (%18,3) Aydın/Kuşadası, 4'ü (%8,1) İzmir/Selçuk, 11'i (%22,4) Aydın/Germencik, 19'u (%38,7) ADÜ Vet. Fak. İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen köpeklerden olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada, seropozitif 49 köpeğin 27'sinde (%55,1) Lyme hastalığı ile ilgili klinik bulgular belirlenmiş, 22'sinde (%44,9) ise herhangi bir klinik bulguya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen verilerin gelecekte insan ve köpeklerde yapılacak çalışmalarda bir referans olarak kullanılabileceği ve daha fazla örneklerde ileri tanısal yöntemler kullanılarak *B. burgdorferi*'nin yaygınlığının saptanmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*, köpek

Summary

An investigation of Lyme disease in dogs

The aim of the present study was to diagnose Lyme disease in healthy and potentially infected dogs as the disease is associated with risks for human health and causes economical losses nationwide.

For this purpose, dogs obtained from dog kennels in central Aydın, Aydın/Kusadası, Aydın/Germencik and İzmir/Selçuk as well as dogs brought to the Department of Internal Medicine at the Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, one hundred and forty (140) in total, were used. Dogs went through physical examination, their breed, age and genders were determined and serum samples were taken to diagnose the disease. The level of IgG antibodies against *Borrelia burgdorferi* was determined in each individual serum sample using ELISA.

In the present study, 49 out of 140 dogs (35.0%) had IgG antibodies for *Borrelia burgdorferi*. Geographical distribution of 49 seropositive dogs were as follows: 6 (12,2%) in Central Aydın, 9 (18,3%) in Aydın/Kuşadası, 4 (8,1%) in İzmir/Selçuk, 11 (22,4%) in Aydın/Germencik. Among dogs brought to the Department of Internal Medicine at the Faculty of Veterinary Medicine 19 (38,7%) were seropositive.

While 27 out of 49 (55.1%) seropositive dogs were observed to have clinical findings associated with the Lyme disease, no clinical findings could be observed in 22 of them (44.9%).

In conclusion, it is our opinion that the data obtained from the present study might serve as a reference and might be useful to diagnose *B. burgdorferi* using more advanced diagnostic techniques in a higher number of dogs.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, dog

KAYNAKLAR

- Altındış M, Yılmaz S, Bilici D (2002)** *Kuzey Kıbrıs bölgesinde Borrelia burgdorferi antikör sıklığının araştırılması*, Turkish Journal of Infection, 16(2): 163-166.
- Anonim (2007)** *Helica Biosystems , Inc. Borrelia Burgdorferi Canine Ig G Detection Kit-96 wells- ELISA*. Helica Biosystems Int. AMERİKA
- Arashima Y (1991)** *Anti-Borrelia burgdorferi antibody in dogs: Lyme disease as zoonosis*, Jpn. J.Clin. Pathol, 39: 869–874.
- Arda M (2000)** *Temel Mikrobiyoloji*, Medisan Yayın Serisi No:26, Ankara
- Appel MJ, Allan S, Jacobson RH, Lauderdale TL, Chang YF, Shin SJ, Thomford JW, Todhunder RJ, Summers BA (1993)** *Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection*, J. Infect. Dis, 167 (3): 651–664.
- Aydin L, Bakirci S (2007)** *Geographical distribution of ticks in Turkey*, Parasitol Res, 2: 163–166.
- Azuma Y, Kawamura K, Isogai H, Isogai E (1993)** *Neurologic abnormalities in two dogs suspected Lyme disease*, Microbiol. Immunol, 37: 325–329.
- Baptista S, Quaresma A, Aires T, Kurtenbach K, Santos-Reis M, Nicholson M, Collares-Pereira M (2004)** *Lyme borreliosis spirochetes in questing ticks from mainland Portugal*, Int. J. Med. Microbiol, 293 (37): 109–116.
- Bauerfeind R, Kreis U, Weiss R, Wieler LH, Baljer G (1998)** *Detection of Borrelia burgdorferi in urine specimens from dogs by a nested polymerase chain reaction*, Zentralbl Bakteriell, 287 (4): 347–361.
- Beck G, Habicht GS, Benach JL (1987)** *The role for interleukin-1 in the pathogenesis of Lyme disease*, Zbl. Bakt-Int. J. Med. M, 263: 133-136.
- Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA (1983)** *Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease*, N. Engl. J. Med, 308 (13): 740–742.
- Bhide M, Yılmaz Z, Golcu E, Torun S, Mikula I sr (2008)** *Seroprevalance of anti-Borrelia burgdorferi antibodies in dogs and horses in Turkey*, Ann. Agric. Environ Med. 15: 85-90.

Bormane A, Lucenko I, Duks A, Mavtchoutko V, Ranka R, Salmina K, Baumanis V (2004) *Vectors of tick-borne diseases and epidemiological situation in Latvia in 1993-2002*, Int. J. Med. Microbiol, 293 (37): 36–47.

Bosler EM, Cohen DP, Schulze TL, Olsen C, Bernard W, Lissman B. (1988) *Host responses to Borrelia burgdorferi in dogs and horses*, Ann New York Acad. Sci, 539: 221–234.

Brown EL, Kim JH, Reisenbichler ES, Höök M (2005) *Multicomponent Lyme vaccine: three is not a crowd*, Vaccine, 23 (28): 3687–3696.

Burgess EC (1986) *Natural exposure of Wisconsin dogs to the Lyme disease spirochete (Borrelia burgdorferi)*. Lab. Anim. Sci, 36 (3): 288–290.

Burgess EC (1988) *Borreliosis (Lyme disease)*: Barlough JE (eds), *Manual of Small Animal Infectious Disease*, Churchill Livingstone, pp: 153–159, New York.

Bushmich SL (1994) *Lyme borreliosis in Domestic Animals*. J. Spirochetal Tick-Born Dis, 1: 24–28.

Carlberg H, Naito S (1991) *Lyme borreliosis- a review and present situation in Japan*, J. Dermatol, 18 (3): 125–142.

Clark K (2004) *Borrelia species in host-seeking ticks and small mammals in northern Florida*, J. Clin. Microbiol, 42 (11): 5076–5086.

Craft JE, Grodzicki RL, Steere AC (1984) *Antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests*, J. Infect. Dis, 149 (5): 789–795.

Davoust B, Boni M (1998) *Lyme disease in dogs seroepidemiological survey in the south east of France*, Med. Malinfeci, 28: 408–409.

Delgado S, Cármenes P (1995) *Seroepidemiological survey for Borrelia burgdorferi (Lyme disease) in dogs from northwestern of Spain*, Eur. J. Epidemiol, 11 (3): 321–324.

Doby D, Chevrier S, Couatannanach A (1988) *Tickborne Borrelia burgdorferi infection in dogs in western France. Systematic serological survey of 806 hunting dogs and 88 military dogs in 14 departaments*, Rec. Med. Vet, 164: 367–374.

Egenvall A, Bonnett BN, Gunnarsson A, Hedhammar A, Shoukri M, Bornstein S, Artursson K (2000) *Sero-prevalence of granulocytic Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi sensu lato in Swedish dogs 1991–1994*, Scand J. Infect. Dis, 32 (1): 19–25.

Elfassy OJ, Goodman FW, Levy SA, Carter LL (2001) *Efficacy of an amitraz-impregnated collar in preventing transmission of Borrelia burgdorferi by adult Ixodes scapularis to dogs*, JAVMA, 219 (2): 185–189.

Eng TR, Wilson ML, Spielman A, Lastavica CC (1988) *Greater risk of Borrelia burgdorferi infection in dogs than in people*, J. Infect. Dis, 158 (6): 1410–1411.

Esendal ÖM, İzgür M, Arda M, Akay Ö, Keskin O (1996) *Köpeklerde Borrelia burgdorferi antikorlarının floresan antikor tekniği ile saptanması*, I.Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 128–129, İstanbul.

Eugster AK, Angulo AB (1985) *Lyme disease*, Southwest vet. 37: 22–25.

Euzeby J, Raffi A (1988) *Demonstration of antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs: epidemiological survey in the central Pyrenees region*, Rev. Med. Vet, 139: 589–593.

Gerber B, Eichenberger S, Wittenbrink MM, Reusch EC (2007) *Increased prevalence of Borrelia burgdorferi infections in Bernese Mountain Dogs: a possible breed predisposition*, BMC Vet. Res, 3: 15.

Gern L (2005) *The biology of the Ixodes ricinus tick*, Ther Umsch, 62 (11): 707–712.

Goossens HA, van den Bogaard AE, Nohlmans MK (2000) *Reduced specificity of combined IgM and IgG enzyme immunoassay testing for lyme borreliosis*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, 19 (5): 400–402.

Goossens HA, van den Bogaard AE, Nohlmans MK (2001) *Dogs as sentinels for human Lyme borreliosis in The Netherlands*, J. Clin. Microbiol, 39 (3): 844–848.

Grauer GF, Burgess EC, Cooley AJ (1988) *Renal lesions associated with Lyme borreliosis in a dog*, J. Am. Vet. Assoc, 193: 237–239.

Greene RT (1990) *Lyme borreliosis* In: *Infections Diseases of the Dog and cats*. Greene RT(ed.).WB Saunders Comp, pp: 508–514, Philadelphia.

Greene RT (1991) *Canine Lyme borreliosis*, Vet. Clin. N. Am. Small, 21 (1): 51–64.

Greene RT, Levine JF, Breitschwerdt (1988) *Clinical and serological evaluations of induced Borrelia burgdorferi infection in dogs*, Am. J. Vet. Res, 49: 752–757.

Gustafson JM, Burgess EC, Wachall MD, Steinberg H (1993) *Intrauterine transmission of Borrelia burgdorferi in dogs*, Am. J. Vet. Res, 54 (6): 882–890.

Guy EC, Martyn CN, Bateman DE, Heckels JE, Lawton NF (1989) *Lyme disease: prevalence and clinical importance of Borrelia burgdorferi specific IgG in forestry workers*, Lancet, 4: 484–486.

Gülanber EG, Gülanber A, Albayrak R, Gülanber NG, Polat E (2007) *Lyme disease (Borreliosis) in a Saint Bernard Dog: First Clinical Case in Turkey*, Türk. J. Vet. Anim. Sci, 31 (5): 367–369.

Hansen K, Dietz H (1989) *Serosurvey for antibodies to Borrelia burgdorferi in Danish dogs*, APMIS, 281–285.

Harter L, Straubinger RK, Summers BA, Erb HN, Appel MJ (1999) *Up-regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA in dogs experimentally infected with Borrelia burgdorferi*, Vet. Immunol. Immunopathol, 67 (3): 271–284.

Hovius KE (2000) *Borrelia infection in dog*, Universiteit Utrecht Holland.

Hovius JW, Hovius KE, Oei A, Houwers DJ, Van Dam AP (2000) *Antibodies against specific proteins of and immobilizing activity against three strains of Borrelia burgdorferi sensu lato can be found in symptomatic but not in infected asymptomatic dogs*, J. Clin. Microbiol, 38 (7): 2611–2621.

Hovius KE, Rijpkema SG, Westers P, van der Zeijst BA, van Asten FJ, Houwers DJ. (1999) *A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato*. Vet. Q, 21 (1): 16–20.

<http://www.borreliose-initiative-berlin-brandenburg.de/borrelien> Erişim tarihi: 09.06.2008.

<http://www.borreliose-initiative-berlin-brandenburg.de/lyme-borreliose/erkrankungsstadien> Erişim tarihi: 09.06.2008.

<http://www.lawestvector.org/Lymedisease.htm> Erişim tarihi: 09.06.2008.

<http://www.lyme.org/gallery/misc.html> Erişim tarihi: 09.06.2008.

http://www.lyme.org/gallery/em_sk5.htm Erişim tarihi 09.06.2008.

<http://textbookofbacteriology.net/Lyme.html> Erişim tarihi: 09.06.2008.

Hyde FW, Johnson RC, White TJ, Shelburne CE (1989) *Detection of antigens in urine of mice and humans infected with Borrelia burgdorferi, etiologic agent of Lyme disease*, J. Clin. Microbiol, 27 (1): 58–61.

John E Madigan (1990) *Lyme Borreliosis (Borrelia burgdorferi)*, (in Large Animal Internal Medicine, Ed. Bradford P. SMITH). The C. V. Mosby. Company. Toronto, pp: 1118–1119.

Johnson RC, Kodner C, Russell M (1986) *Passive immunization of hamsters against experimental infection with the Lyme disease spirochete*, Infect. Immun, 53 (3): 713–714.

Joppert AM, Hagiwara MK, Yoshinari NH (2001) *Borrelia burgdorferi antibodies in dogs from cotia county, Sao Paulo state, Brazil*, Rev. Inst. Med. Trop. 43 (5), S. Paulo.

Kenneth Todar university of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology (2005) Todar's online textbook of bacteriology, Erişim:<http://www.textbookofbacteriology.net/Lyme.html>, Erişim Tarihi: 09.06.2008.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, And Winn WC (1997) *Lyme disease. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, J.B. Lippincott Company, pp: 964–971, Philadelphia.

Kornblatt AN, Urband PH, Stere AC (1985) *Arthritis caused by Borrelia burgdorferi in dogs*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 186 (9): 960–964.

Laiskonis A, Petkevicius A, Gailevicius P, Burneckas D (1995) *Distribution & clinic of Lyme disease in Lithuania*, 7th ECCMID, pp: 290, Viena.

Lebech AM (2002) *Polymerase chain reaction in diagnosis of Borrelia burgdorferi infections and studies on taxonomic classification*, APMIS Suppl, 105: 1–40.

Lee SH, Lee JH, Park HS, Jang WJ, Koh SE, Yang YM, Kim BJ, Kook YH, Park KH (2003) *Differentiation of Borrelia burgdorferi sensu lato through groEL gene analysis*, FEMS Microbiology Letters, 222 (1): 51–57.

Levy SA, Duray PH (1988) *Complete heart block in a dog seropositive for Borrelia burgdorferi*, J. Vet. Intern. Med, 2: 138–144.

Levy SA, Magnarelli LA (1992) *Relationship between development of antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 200 (3): 344–347.

Lindenmayer J, Marshall D, Onderdonk AB (1991) *Dogs as sentinels for Lyme disease in Massachusetts*, Am. J. Public Health, 81 (11): 1448–1455.

Lindenmayer J, Weber M, Bryant J, Marquez E, Onderdonk A (1990) *Comparison of indirect immunofluorescent-antibody assay, enzyme-linked immunosorbent assay, and Western immunoblot for the diagnosis of Lyme disease in dogs*, J. Clin. Microbiol, 28 (1): 92–96.

Lissman BA, Bossler EM, Camay H (1984) *Spirochete-associated arthritis (Lyme disease) in a dog*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 185: 219–220.

Littman PM (2003) *Canine borreliosis*, Vet. Clin. North Am. Small. Anim, 33: 827–862.

Liu YM, Bennet CE, White JE, Watkins SA (1988) *Lyme disease in the United Kingdom: an ELISA study of dog sera with antigen comparison between the American B31 strain and a British IWG strain*, Ann. NY. Acad. Sci, 539: 465–467.

Magnarelli LA, Anderson JF, Kaufmann AF, Lieberman LL, Whitney GD (1985) *Borreliosis in dogs from Southern Connecticut*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 186 (9): 955–959.

Magnarelli LA, Anderson JF, Schreier AB (1987) *Clinical and serologic studies of canine borreliosis*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 191: 1089–1094.

Malloy CD, Nauman KR, Paxton H (1990) *Detection of Borrelia burgdorferi Using the Polymerase Chain Reaction*, J. Clin. Mic, 1089–1093.

Masuzawa T (2004). *Terrestrial Distribution of the Lyme Borreliosis Agent Borrelia burgdorferi Ssensu Lato in East Asia*, Jpn. J. Infect. Dis, 57: 229–235.

May C, Carter S, Barnes A, Bell S, Bennet D (1991) *Serodiagnosis of Lyme disease in U.K. dogs*, J. Small Anim. Pract, 32: 170–174.

McKenna P, Clement J, Van Dijck D, Lauwerys M, Carey D, Van den Bogaard T, Bigaignon G (1995) *Canine Lyme disease in Belgium*, Vet. Rec, 136 (10): 244–247.

Merino FJ, Serrano JL, Saz JV, Nebreda T, Gegundez M, Beltran M. (2000) *Epidemiological characteristics of dogs with Lyme borreliosis in the province of Soria (Spain)*, Eur. J. Epidemiol, 16 (2): 97–100.

Nilsson I, Van Rosen IA (1996) *Serum antibodies against Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferi sensu stricto and the 41-kiloDalton flagellin in patients from a Lyme borreliosis endemic area: analysis by EIA and immunoblot*, APMIS, 104 (12): 907–914.

Pachner AR, Stere AC (1988) *ELISA and western blotting of CSF anti-B. Burgdorferi antibody does not aid in the diagnosis of CNS manifestations of Lyme disease*, Proceedings Am Acad Neurol, Cincinnati, OH

Pejchalova K, Zakovska A, Fucik K, SChanilec P (2006) *Serological confirmation of Borrelia burgdorferi infection in Dogs in the Czech Republic*, Vet. Res. Commun, 30: 231–238.

Pohl P, Schmutzhard E, Stanek G (1986) *Cerebrospinal fluid findings in neurological manifestations of Lyme disease*, Zbl. Bakt-Int. J. Med. M, 263: 314–320.

Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A (1997) *An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis*, J. Clin. Microbiol, 35 (3): 685–690.

Rand PW, Smith RP, Lacombe EH (1991) *Canine seroprevalence and the distribution of Ixodes dammini in an area of emerging Lyme disease*, Am. J. Public Health, 81 (10): 1331–1334.

Ranka R, Bormane A, salmina K, Baumanis V (2004) *Identification of three clinically relevant Borrelia burgdorferi sensu lato genospecies by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of 16S-23S ribosomal DNA spacer amplicons*, J. Clin. Microbiol, 42 (4): 1444–1449.

Rondeau MP, Walton RM, Bissett S, Drobatz KJ, Washabau RJ (2005) *Suppurative, nonseptic polyarthropathy in dogs*, J. Vet. Intern. Med, 19 (5): 654–662.

Salinas-Meléndez JA, Tamez-González R, Welsh-Lozano O, Barrera-Saldaña HA (1995) *Detection of Borrelia burgdorferi DNA in human skin biopsies and dog synovial fluid by the polymerase chain reaction*, Rev Latinoam Microbiol, 37 (1): 7–10.

Satır E (2006) *Köpeklerde Borrelia burgdorferi enfeksiyonunun PCR ile araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Sato Y, Konishi T, Hashimoto Y, Takahashi H, Nakaya K, Fukunaga M, Nakao M (1997) *Rapid diagnosis of Lyme disease: Flagellin gene-based nested polymerase chain reaction for identification of causative Borrelia species*, IJID, 2: 64–73.

Schulze TL, Bosler EM, Shisler JK, Ware IC, Lakat MF, Parkin WE (1986) *Prevalence of canine lyme disease from an endemic area as determined by serosurvey*, Zentralbl. Bakteriell. Hyg, 263: 417–434.

Sheets JT, Rossi CA, Kearney BJ, Moore GE (2000) *Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Borrelia Burgdorferi exposure in dogs*, J. Am. Vet. Med. Assoc, 16 (9): 1418–1422.

Sigal LH. (1988) *Lyme disease: a world-wide borreliosis*, Clin. Exp. Rheumatol 6 (4): 411–421.

Sinsky RJ, Piesman J (1989) *Ear punch biopsy method for detection and isolation of Borrelia burgdorferi from rodents*, J. Clin. Microbiol, 27 (8): 1723–1727.

Skotarczak B (2002) *Canine borreliosis – Epidemiology and Diagnostics*, Ann. Agric. Environ. Med, 9: 137–140.

Skotarczak B, Wodecka B (2003) *Molekular evidence of the presence of Borrelia burgdorferi sensu lato in blood samples taken from dogs in Poland*, Ann Agric Environ Med, 10: 113–115.

Skotarczak B, Wodecka B (2005) *Identification of Borrelia burgdorferi genospecies inducing Lyme disease in dogs from Western Poland*, Acta Vet. Hung, 53 (1): 13–21.

Skotarczak B, Wodecka B, Rymaszewka A, Sawczuk M, Maciejewska A, Adamska M, Hermanowska-Szpakowicz T, Swierzbinska R (2005) *Prevalance of DNA and antibodies to Borrelia burgdorferi sensu lato in dogs suspected of borreliosis*, Ann. Agric. Environ. Med, 12 (2): 199–205.

Soares CO (1998) *Estudo da borreliose canina: imunodiagnostico, seroepidemiologia e interaçao imunologica com babesia canis*, Rio de Janerio, (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinaria da Universidade Federal Rural do Rio de Janerio)

Speck S, Failing K, Reiner B, Wittenbrink MM (2002) *Evaluation of different media and a BGM cell culture assay for isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from ticks and dogs*, Vet. Microbiol, 89 (4): 291–302.

Speck S, Reiner B, Wittenbrink MM. (2001) *Isolation of Borrelia afzelii from a dog*, Vet. Rec, 149 (1): 19–20.

Steere AC (1989) *Lyme disease*, N. Engl. J. Med, 321 (9): 586–596.

Steere AC (2005) *Borrelia burgdorferi (Lyme Disease, Lyme Borreliosis)*. (in Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. Gerald L. MANDEL et al.), 6th Edition, ELSEVIER Inc, pp: 2798–2809.

Steere AC, Coburn J, Glickstein L (2004). *The emergence of Lyme disease*, J. Clin. Invest. 113(8): 1093–1100.

Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmid GP, Johnson E, Malawista SE (1983) *The spirochetal etiology of Lyme disease*, N. Engl. J. Med, 308 (13): 733–740.

Stefancíková A, Skardová I, Pet'ko B, Janovská D, Cyprichová V (1996) *IgG antibodies to Borrelia in dogs in the area of Kosice*, Vet. Med. (Praha), 41 (3): 83–86.

Straubinger RK (2000) *Lyme borreliosis In Dogs*, International Veterinary Information service A 0109: 0400.

Straubinger RK, Dharma Rao T, Davidson E, Summers BA, Jacobson RH, Frey AB (2001) *Protection against tick-transmitted Lyme disease in dogs vaccinated with a multiantigenic vaccine*, Vaccine, 20 (1–2): 181–193.

Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH, Erb HN. (1998) *Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment on Lyme borreliosis in dogs*, Wien Klin. Wochenschr, 110 (24): 874–881.

Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ (1997) *Persistence B. Burgdorferi in experimentally infected dogs after antibiotic treatment*, J. Clin. Microbiol, 31 (1): 111–116.

Tekeli E, Bayar B (1999–2000) *Lyme Hastalığı* Seminer, A.Ü.T.F Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

Troy G (2003) *Canine Lyme disease stil raises debate on definitive diagnosis*, The Newsmagazine of Veterinary Medicine.

Turk N, Marinculi A, Modric Z (2000) *Serologic studies of canine Lyme borreliosis in Zagreb area*, Veterinarski Arhiv, 70 (1): 39–45.

Wang G, Van Dam AP, Spanjaard L, Dankert J (1997) *Molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis*, Department of medical Microbiology, University of Amsterdam.

Weber A, Heim U, Schäfer R. (1991) *Incidence of antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs in small animal practice in North Bavaria*, Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr, 104 (11): 384–386.

Wieler LH, Szattelberger C, Weiss R, Bauerfeind R, Kutzer P, Failing K, Baljer G (1999) *Serum antibodies against particular antigens of Borrelia burgdorferi sensu stricto and their potential in the diagnosis of canine Lyme borreliosis*, Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr, 112 (12): 465–471.

Wittenbrink MM, Failing K, Krauss H (1996) *Enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot analysis for detection of antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs. The impact of serum absorption with homologous and heterologous bacteria*, Vet. Microbiol, 48 (3–4): 257–268.

Yücel A, Çalışır B (1997) *Lyme hastalığı ve vektörleri*. Parazitolojide Artropod Hastalıkları ve Vektörleri, Türkiye Parazitol. Der, 13: 435–457.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Aydın ilinin Çine ilçesine bağlı Ünlüce köyünde doğdum. İlköğrenimimi Aydın Yedieylül İlköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimimi ise Aydın Efeler Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde öğrenim görmeye hak kazandım. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı'na girdim. Evliyim ve iki kız çocuğu babasıyım.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Serdar PAŞA'ya,

Yüksek lisans öğrenimim süresince bana her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA ve Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ'a,

Laboratuar çalışmasında, testin uygulanması aşamasında bize yardımlarından dolayı Doç. Dr. Tülin KARAGENÇ ve Yrd.Doç.Dr.Şükrü KIRKAN'a

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Erbay BARDAKÇIOĞLU'na,

Yüksek lisans ve tez aşamam boyunca destek ve yardımlarından dolayı araştırma görevlisi Abidin ATASOY ve doktora öğrencisi göksel BAYRAMLI'ya ve diğer doktora ve yüksek lisans öğrenci arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği andan itibaren bana her zaman destek olan ve büyük özveride bulunan değerli eşim Özgür USLU'ya ve kızlarım İrem ve Vicdan'a,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan annem, kardeşim ve bu günlerimizi görmesini çok istediğim ancak yıllar önce kaybettiğim babama çok teşekkür ederim.