

Hatay Yöresinde Kene Kaynaklı Lyme Borelyozu Seroprevalansı

Seroprevalence of Tick-Borne Lyme Borreliosis in Hatay

Gül Sultan Özeren¹, Galip Kaya², Yusuf Önen³

¹Sinop Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sinop, Türkiye

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Burdur, Türkiye

³Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Kene tutunması vakalarına son yıllarda artan sıklıkla rastlanan Hatay yöresinde kene kaynaklı Lyme borelyozu varlığının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Kenelerin aktif olduğu Nisan-Ekim ayları arasında Hatay il merkezinde ve ilçelerinde yaşayan ve kene tutunması öyküsü olan 65 bireyden, kene temasının üzerinden en az 6 hafta geçmiş olması göz önünde bulundurularak alınan kan örneklerinde ELISA yöntemiyle *Borrelia burgdorferi* IgG ve IgM antikorları araştırılmıştır. Daha önce keneyle hiç karşılaşmamış olduğunu belirten 105 birey, kontrol grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: IgM antikorları, kene tutunması öyküsü olan 65 bireyin 45 (%69.2)'inde pozitif ve 5 (%7.7)'inde negatifken, kene tutunması öyküsü olmayan 105 bireyin 1 (%0.95)'inde pozitif bulunmuştur. Ayrıca, kene tutunması olanlardan 15 (%23.1)'inin, olmayanlarınsa 70 (%66.7)'inin gri zonda oldukları saptanmıştır.

Sonuçlar: Hatay yöresinde farklı sağlık birimlerine başvuran risk altındaki her birey için yapılacak tanısal testler aşamasında, Lyme hastalığının da düşünülmesi gerekmektedir. Kene tutunması öyküsü olan kişilerin akut/kronik Lyme hastalığı olgularına dönüşüp dönüşmedikleri izlenmeli ve Lyme hastalığının prevalans ve insidansının gerek ülkemizde gerekse bölgemizde kesin olarak belirlenmesini sağlayacak çalışmalar yapılmalıdır.

Klinik Dergisi 2012; 25(2): 58-62.

Anahtar Sözcükler: Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*, kene kaynaklı hastalıklar.

Abstract

Objective: The objective of this study is to determine the presence of Lyme borreliosis transmitted by ticks in Hatay, where cases of tick bites recently increased.

Methods: Blood samples collected from 65 persons at least 6 weeks after their tick bite incident who were living in Hatay (Antakya) city and surrounding districts were tested to determine the presence of *Borrelia burgdorferi* IgG and IgM antibodies by ELISA between April and October, the active tick period. As a control group, 105 persons without a tick bite history were tested as well.

Results: Of 65 persons with a history of tick bite, 45 (69.2%) were IgM-positive and 5 (7.7%) were IgM-negative, while only 1 (0.95%) individual was IgM-positive among people without a tick bite history. In addition, 15 (23.1%) people with a history of tick bite, and 70 (66.7%) control individuals were identified in the grey zone.

Conclusions: Lyme disease should be taken into consideration for patients who are at risk in Hatay and its surroundings when they apply to health facilities. Each tick bite case should be followed up in order to determine if they develop acute or chronic Lyme disease. Detailed investigations should be performed to determine the prevalence and incidence of Lyme disease in the whole country, including our region.

Klinik Dergisi 2012; 25(2): 58-62.

Key Words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, tick-borne diseases.

Giriş

Lyme hastalığı, kene ısırmasıyla bulaşan, dermatolojik, romatolojik, nörolojik ve kardiyolojik bozukluklarla seyreden multisistemik bir enfeksiyon hastalığıdır (1,2). Hastalık, yüksek ateş, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, ense sertliği, bulantı ve kusma gibi semptomlarla birlik-

te görülmekte, merkezi sinir sistemini etkilemekte, tedavisiz olgularda ölüme kadar gidebilen patolojik değişikliklere neden olmaktadır (3,4).

Lyme hastalığı, dünya üzerinde yaygın olarak görülen ciddi bir halk sağlığı problemidir (5). Her yaş grubundaki bireyleri etkilemektedir (6,7). Hastalık etkeni olan

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Gül Sultan Özeren, Sinop Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sinop, Türkiye
Tel./Phone: +90 368 271 52 48 Faks/Fax: +90 368 271 48 22 E-posta/E-mail: qulsultan@gmail.com
(Geliş / Received: 14 Mart / March 2012; Kabul / Accepted: 11 Temmuz / July 2012)

doi:10.5152/kd.2012.17

Borrelia burgdorferi, Dr. Willy Burgdorfer tarafından 1981'de ortaya konulmuştur (8,9).

Lyme hastalığı genellikle üç evrede incelenmektedir. Evre 1, diğer evrelerden ayrı olarak görünen erythema migrans olarak adlandırılan deri lezyonuyla karakterizedir. Evre 2, infeksiyonun yayılma fazıdır; deride, merkezi sinir sisteminde, kas ve iskelet sisteminde ve kalpte ortaya çıkar. Geç hastalık veya Evre 3 hastalığın başlangıcından itibaren klinik görünümün bir yıldan fazla sürdüğü infeksiyonu ifade eder (4,10-12). Çoğu bakteriyel hastalıkların tersine *B. burgdorferi*'nin direkt olarak görülebilmesi veya kültürde üretilebilmesi oldukça zordur. Lyme hastalığının laboratuvar tanısında önceliği spesifik antikorların saptanması almaktadır.

Dünya çapında Lyme hastalığının yaygınlaşmasına katkıda bulunan faktörler *Borrelia*'nın değişik omurgalı türlerindeki çapraz yayılımı, daha iyi bildirim, artan tanınal incelemeler, ayrıca halkın ve hekimlerin farkındalığının artışı olarak değerlendirilmiştir (13). Türkiye'de Lyme hastalığı ilk kez 1990 yılında bildirilmiştir (14,15). Ülkemizde kliniği ve seroprevalansı ilgili çalışmalar yapılmış, %2-44 arasında değişen seropozitiflik oranları bildirilmiştir (16).

Lyme hastalığı, spesifik olmayan semptomları, hastaların %50'sinin kene tutunmasını fark etmemesi, antikorların geç gelişmesi gibi nedenlerle, hatalı tanılarla tedavisi yapılmaya çalışılan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Epidemiyolojik verilerin temini, endemik bölgelerin saptanması için ülke genelinde taramaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmayla Hatay yöresinde Lyme borelyozu varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Antakya Devlet Hastanesi Acil Servisi ile İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi ve Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne kenelerin aktif olduğu dönemler olan Nisan-Ekim tarihleri arasında kene tutunması nedeniyle başvuran bireyler saptanmıştır. Kene tutunması sonrası aradan en az 4-6 hafta geçmiş olmasına dikkat edilerek, bu bireylerle tek tek görüşülmüştür. Çalışmamız hakkında kısaca bilgilendirilip, uygun ortamda kan alabilmek ve anamnez formunu doğru doldurabilmek için toplam 65 bireye randevu verilmiştir. Bunun yanı sıra kentsel bölgede yaşayan ve kene tutunmasıyla hiç karşılaşmamış olduğunu ifade eden bireyler arasından rastgele seçilen 105 sağlıklı bireyle de tek tek görüşülerek kan örnekleri alınmıştır. Çalışmaya alınan bireyleri çeşitli yönlerden inceleyecek şekilde anket uygulanmıştır.

Vücutlarına tutunan keneyi sağlık birimine başvurarak çıkartmak isteyen bireylerden sağlık personeline uygun koşullarda çıkarılan keneler incelenmek için %70'lik etil alkol içeren örnek kaplarına alınarak inceleninceye kadar saklanmıştır. Bu keneler stereomikroskop altında incelenerek cins düzeyinde tanısı yapılmıştır.

Çalışma kapsamındaki kişilerden alınan kanların serumları çalışılana kadar -20°C'de saklanmıştır. Örneklerde, ELISA yöntemiyle *B. burgdorferi* IgG ve IgM antikorları, ticari kitler (Bioactiva Diagnostica, Almanya) kullanılarak araş-

tırılmıştır. Çalışmada TekTIME (bioMérieux, Fransa) mikro ELISA cihazı kullanılmıştır. Sonuçların hesaplanması için öncelikle "cut-off" değerinin belirlenmesi gerekmiştir. Bu değeri belirlemek için okunan iki adet "cut-off" absorbans değerinin aritmetik ortalaması alınmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinden önce bulanıklığın (nephelometric turbidity unit, NTU) ölçülmesi gerekmiştir. Her bir test örneği absorbansının 10 ile çarpılıp, aynı testte elde edilen "cut-off" esas absorbans değerine bölünerek sonuçlar NTU cinsinden ifade edilmiştir. Bulanıklığın IgM ve IgG için hesaplanmasına göre sonuçlar yorumlanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme: Anket formu ve çalışılan örneklerden elde edilen verilerin anlamlı olarak yorumlanması için SPSS 15.0 paket programıyla χ^2 testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlam sınırı olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan toplam 170 kişiden 90 (%52.9)'ı kadın, 80 (%47.1)'i erkekti. Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, 0-9 yaş, 4 (%2.4); 10-19 yaş, 14 (%8.2); 20-29 yaş, 33 (%19.4); 30-39 yaş, 47 (%27.6); 40-49 yaş, 24 (%14.2); 50-59 yaş 27 (%15.9); 60-69 yaş, 14 (%8.2) ve 70-79 yaş, 7 (%4.1) kişiydi. Yerleşim yerlerine göre 118 (%69.4)'i kentsel alan, 52 (%30.6)'si kırsal alanda ikamet etmekteydiler.

Kene tutunması öyküsü olan 65 kişiden ve hayatında kene tutunmasına hiç rastlamadığını ifade eden 105 kişiden olmak üzere toplam 170 bireyden alınan kan örneklerinde ELISA yöntemiyle araştırılan *B. burgdorferi* IgM antikorları negatif olanlar 39 (%22.94), pozitif olanlar 46 (%27.06) ve gri zonda olanlar 85 (%50) kişi olarak bulunmuştur. *B. burgdorferi* IgG antikorları ise tüm bireylerde negatif olarak bulunmuştur. Cinsiyetle IgM seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kene tutunması öyküsüyle IgM seropozitifliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Kene tutunması öyküsüne göre *B. burgdorferi* IgM antikorlarının dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

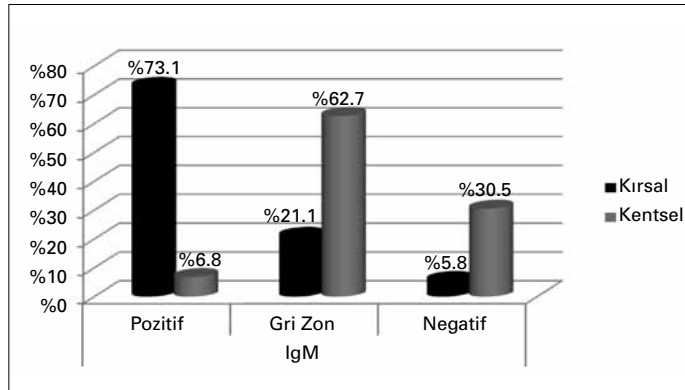
Kırsal ya da kentsel bölgede yerleşim yerlerine göre IgM seropozitifliğindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 1).

Çalışma kapsamına alınan toplam 170 bireyin IgM seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde en yüksek IgM pozitifliği %34.8 ile 30-39 yaş aralığında görülmüştür. İstatistiksel olarak yaş gruplarıyla seropozitif dağılımlar arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışma kapsamına alınmış kene tutunması öyküsü bulunan grupta, kene tutunmasından itibaren 6-8. haftalarda kan örneği alınmış olan 46 (%70.8) kişiydi. Bunlardan 37 (%82.2)

Tablo 1. Kene Tutunması Öyküsüne Göre *B. burgdorferi* IgM Antikorlarının Dağılımı

Kene Tutunması	Sayı (%)	IgM-Pozitif (%)	IgM-Negatif (%)	Gri Zon (%)
Var (%)	65 (38.2)	45 (69.2)	5 (7.7)	15 (23.1)
Yok (%)	105 (61.8)	1 (0.95)	34 (32.3)	70 (66.7)



Şekil 1. B. burgdorferi IgM seropozitifliğinin yerleşim yerine göre dağılımı.

Tablo 2. IgM Seropozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grupları	IgM			Toplam (%)
	Pozitif	Gri Zon	Negatif	
0-9	4 (8.7)	0 (0)	0 (0)	4 (2.4)
10-19	3 (6.5)	9 (10.6)	2 (5.1)	14 (8.2)
20-29	11 (23.9)	12 (14.1)	10 (25.6)	33 (19.4)
30-39	16 (34.8)	23 (27.1)	8 (20.5)	47 (27.6)
40-49	5 (10.9)	12 (14.1)	7 (17.9)	24 (14.2)
50-59	2 (4.3)	19 (22.4)	6 (15.4)	27 (15.9)
60-69	4 (8.7)	6 (7.1)	4 (10.3)	14 (8.2)
70-79	1 (2.2)	4 (4.7)	2 (5.1)	7 (4.1)

kişi IgM-pozitif. 9-12. haftalarda kan örneği alınmış olan 14 (%21.5) kişiydi. Bunlardan 8 (%17.8) kişi IgM-pozitif. 13-18. haftalarda kan örneği alınmış olan 5 (%7.7) kişiydi. Bunlardan hiçbirisi IgM-pozitif değildi.

Ayrıca kene tutunmuş bireyler arasında, net bilgi verebilenlerden lezyonlarını kızarıklık olarak tanımlayan 35 kişideki IgM-pozitiflik oranı %67.3; yüksek ateşi olduğunu belirten 23 kişideki IgM-pozitiflik oranı ise %63.9 idi.

Toplam 65 bireyden, 12 kişide tutunan kene çıkarılırken parçalandığından örnek alınmamıştır. *Rhipicephalus* cinsi kene tutunmuş toplam 38 kişiden 27 kişinin; *Ixodes* cinsi kene tutunmuş toplam 8 kişiden 7 kişinin; *Hyalomma* cinsi kene tutunmuş toplam 7 kişiden 4 kişinin IgM-pozitif olduğu bulunmuştur. Tutunmuş kene cinsine göre *B. burgdorferi* IgM antikorlarının dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

İrdeleme

B. burgdorferi'ye karşı gelişen IgM antikorlarının, etken alındıktan sonraki 2-4. haftalarda gelişmeye başladığı, bu nedenle negatif sonuç veren serumun 4-6. haftalardan sonra yinelenmesi gerekebileceği belirtilmektedir. IgM düzeylerinin 6-8. haftalarda doruğa ulaşmış, sonra düşmeye başladığı, ayrıca bazı mikroorganizmalarla çapraz reaksiyonların görülebileceği bildirilmiştir (17). Hastalık sürecinde zamanla daha düşük molekül ağırlıklı antijenlere karşı IgM yanıtı gelişebileceği, IgG'ninse aylar hatta yıllar sonra yükselmeye başlayacağı

Tablo 3. Tutunmuş Kene Cinsine Göre *B. burgdorferi* IgM Antikorlarının Dağılımı

Kene Cinsleri	IgM		
	Pozitif	Gri Zon	Negatif
<i>Rhipicephalus</i> spp. (n=38)	27	8	3
<i>Ixodes</i> spp. (n=8)	1	-	-
<i>Hyalomma</i> spp.(n=7)	4	2	1

ve uzun yıllar pozitif kalacağı bilinmektedir. Hastalığın erken döneminde verilen antibiyotik tedavisininse antikor gelişimini baskılayarak yalancı negatifliklere neden olabileceği de belirtilmiştir (17). ELISA testinin duyarlılığı %96, özgüllüğü %92 olarak bildirilmiştir (9). Hatay yöresinde Lyme borelyozu varlığının araştırıldığı bu çalışmada, sözü edilen dezavantajları yanında avantajları ve çalışmaya uygunluğu nedeniyle ELISA testi kullanılmıştır.

Hastalığın tipik deri lezyonu olan ve boğa gözüne benzeyen erythema migrans, kene tutunmasından 3-20 gün sonra, vakaların yaklaşık %60-80'inde ısırılan yerde kırmızı makül veya papül şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bu lezyonlar birkaç gün, hafta veya ay içinde kendiliğinden kaybolabilir (4,11). Çok küçük veya büyük olabilen bu kızarıklıklar birkaç saatle birkaç hafta arasında değişen sürelerde deride görülebilir ve ürtiker, ekzema, güneş yanığı, böcek veya sinek ısırmasıyla karışabilir (10). Çalışma kapsamına dahil olan bireylerin 65'inde kene tutunması öyküsü vardı. Bu bireylerin hiçbirinde uzman bir hekim tarafından konulduğu bilinen erythema migrans tanısı yoktur. Ancak tutunan keneyi kendisi çıkarmakla birlikte, kene tutunduktan sonraki ilk günleri yine bir sağlık kurumuna gitmeden atlatan ve kene tutunan bölgede kızarıklık oluşmuş olan toplam 27 (%15.9) bireyden IgM-pozitif olanların sayısı 18 (%78.3)'di. Bu durum erythema migrans'ın fark edilememesi olasılığını düşündürmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda Mutlu ve arkadaşları (18), 32 olgunun 2 (%2.2)'sinde, Ergül ve arkadaşları (19) tanımladıkları iki Lyme hastalığı olgusunda, Altındiş ve arkadaşları (20) 16 olgunun 2 (%2.2)'sinde, erythema migrans göstermişlerdir.

Lyme hastalığı birçok hastalıkla benzer semptomlar gösterdiğinden risk altındaki bireyler o dönem hissettikleri rahatsızlıklara göre dermatolojiden nörolojiye kadar değişen farklı branşlara başvurmuşlardır. Doğal olarak hekimler de hastayı kendi alanlarına göre ele alıp o doğrultuda bir tedavi başlamakta. Bazı semptomlar kendiliğinden gerileme gösterdiğinden daha ileri tetkiklerle tanıya gitmeye ne hasta ne de hekim gereksinim duymaktadır.

Kene tutunmuş 65 bireydeki IgM seropozitifliği 45 (%69.2), seronegatifliği 5 (%7.7) bireyde; buna karşılık kene tutunmamış 105 bireydeki IgM seropozitifliği 1 (%0.95), seronegatifliği ise 34 (%32.4) bireyde saptanmıştır. Kene tutunmuş 65 bireyden 15 (%23.1)'i, kene tutunmamış 105 kişiden ise 70 (%66.7)'i, yine kit prosedürü uygulanarak saptanan gri zon aralığına girmiştir. Gri zonda kalan değerler, yani pozitif ya da negatif olarak belirlenmiş sınırlara dahil edilemeyen değerler için, aynı bireylerden 2-4 hafta sonra tekrar kan örnekleri alınmış, testin tekrarlanması önerilmektedir.

Çalışma kapsamındaki bireylerin yakın zamanda *B. burgdorferi* ile çapraz reaksiyon veren bir infeksiyon (örneğin sifilis, leptospiroz, dönek ateş, periodontal hastalıklar, diğer bakteriyel ve viral infeksiyonlar) geçirmiş olabileceği de düşünülebilir. Bu durumu dışlamak çoğu kez kolay değildir.

Sonuçların anlamlı biçimde yorumlanabilmesi için, kene tutunduğu saptanan kişilerden, *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen IgM antikorlarının en yüksek düzeye ulaştığı bilinen dönem olan 6-8. haftalarda kan örneği alınmaya özen gösterilmiştir.

Antikor düzeylerine bakılmış olan toplam 170 kişinin tamamı IgG-negatifti. Etken alındıktan sonra IgG'nin aylar, hatta yıllar sonra yükselmeye başlayabileceği belirtilmiştir. Erken dönemde verilen antibiyotik tedavisininse antikor gelişimini baskılayarak yalancı negatifliklere neden olabileceği de belirtilmektedir (17). Negatif sonuçlar Lyme hastalığının olmadığını göstermez. Hastanın düşük antikor üretimi veya antikor düzeyinin test duyarlılığının altında olma olasılığı göz önüne alınmalıdır. Erken antibiyotik tedavisi antikor yanıtını baskılayabilmektedir. Ülkemizde son yıllarda önemle üzerinde durularak aşımaya çalışılan bilinçsiz antibiyotik tüketimi Hatay bölgesinde de yaygındır (21).

Kronik infeksiyonlardaki antikor düzeyi ELISA ile saptanabilecek ölçüde yükselmeyebilir. Bu bireylerden özellikle kene tutunmasına maruz kalanlara, IgG düzeyinin saptanabilir düzeye ulaşması için yeterli süre geçtikten sonra, ELISA testinin tekrarlanması yararlı olabilir. Ancak çalışmamızda çeşitli kooperasyon güçlükleri bizi böyle bir yola başvurmadan alıkoymuştur. ELISA testiyle pozitif bulunan örnekler için de tanıyı kesinleştirmek üzere doğrulama testlerine başvurulabileceği bilinmektedir. Ancak bu çalışmadaki amacımız seropozitifliğin saptanmasıyla sınırlıdır ve böylece yöremizdeki infeksiyon riskinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

İçlerinde *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* ve *Rhipicephalus*'un bulunduğu beş farklı kene cinsinin *B. burgdorferi* ile infekte olduğu saptanmış olmakla birlikte, Lyme hastalığının birincil vektörünün *Ixodes* cinsi olduğu bilinmektedir (17). Çalışmamızda, bireylere tutunmuş kene türüyle bireylerden alınan kan örneklerinin serolojik dağılımı incelendiğinde, *Ixodes* türleri dışında *Rhipicephalus* ve *Hyalomma* türlerinin de Lyme borelyozu vektörü olabileceğini düşündürmektedir. Lyme hastalığının vektörleri konusunda ülkemizde daha fazla çalışma yapılmalıdır. Bunun için farklı bilim dallarından uzmanlar arasında, bilgi ve deneyim paylaşımı gerekmektedir.

Sonuç olarak, Hatay bölgesinde Lyme hastalığı görülebilir. Bu nedenle de farklı sağlık birimlerine başvuran risk altındaki her birey için yapılacak tanısal testler aşamasında diğer hastalıklarla birlikte Lyme hastalığının da düşünülmesi gerekmektedir. Kene tutunması öyküsü olan insanların Lyme hastalığı yönünden tanılar için detaylı testler yapılması gerekmektedir. Kene tutunması olgularının akut/kronik Lyme hastalığı olgularına dönüşüp dönüşmediklerinin izlenmesi ve Lyme prevalans ve insidansının ülkemiz ve bölgemizde kesin olarak belirlenmesini sağlayacak epidemiyolojik çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-08L0401 sayılı proje olarak desteklenmiştir. Çalışmamızın tamamlanmasından sonra aramızdan ayrılmış olan Galip KAYA hocamızın anısı önünde saygıyla eğiliyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease-United States, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994; 44(24): 459-62.
- Nocton JJ, Steere AC. Lyme disease. *Adv Intern Med.* 1995; 40: 69-117.
- Yanagihara Y, Masuzawa T. Lyme disease (Lyme borreliosis). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1997; 18(4): 249-61. [CrossRef]
- Doğancı L, Baylan O. Lyme hastalığı (Lyme borreliozu). In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 701-12.
- Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med.* 2007; 357(14): 1422-30. [CrossRef]
- Steere AC. Lyme borreliosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill, 2008: 1055-9.
- Christova I, Komitova R. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116(1-2): 42-6. [CrossRef]
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982; 216(4552): 1317-9. [CrossRef]
- Şen E. Lyme hastalığının epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2006; 36(1): 55-66.
- Steere AC. Borrelia burgdorferi (Lyme disease, Lyme borreliosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001: 2798-807.
- David A, Relman MD. Leptospirosis, relapsing fever, rat-bite fever, and Lyme disease. In: David CD, ed. *Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention*. New York: WebMD Professional Publishing, 2003: 407-22.
- Flynn JA, Auwaerter P G. Lyme disease and other tick-borne illnesses. In: Barker RL, Fiebach NH, Kern DE, Thomas PA, Ziegelstein RC, Zieve PD, eds. *Principles of Ambulatory Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1678-84.
- Hoppa E, Bachur R. Lyme disease update. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(3): 275-80. [CrossRef]
- Çakır N, Akandere Y, Hekim N, Kovancı E, Yazıcı H. Türkiye'de iki Lyme olgusu. *Klin Gelişim.* 1990; 4: 839-41.
- Köksal I, Saltoğlu N, Bingül T, Öztürk H. Bir Lyme hastalığı olgusu [Özet]. *Ankem Derg.* 1990; 4(2): 284.
- Gargılı A. Lyme hastalığı, etken ve epidemiyoloji. In: *II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu: Kene Kaynaklı Enfeksiyonlar (27-28 Kasım 2008, Ankara) Bildiri Kitabı*. Ankara: Medisan Yayınevi, 2008: 89-92.

17. Hızal K. Lyme hastalığı. *Klimik Derg.* 1997; 10(1): 7-11.
18. Mutlu G, Gültekin M, Ergin Ç, Sayın F, Kurşun AE. Antalya yöresinde *Borrelia burgdorferi* antikorlarının ve vektörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 1995; 29: 1-6.
19. Ergül E, Özer S, Ögütman R, Hakkı M, Kara M, Uzun K. İki olgu nedeniyle Lyme hastalığı [Özet]. *In: Ağaçfidan A, Badur S, Külekçi G, eds. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996: 149.
20. Altındış M, Yılmaz S, Bilici D. Kuzey Kıbrıs bölgesinde *Borrelia burgdorferi* antikor sıklığının araştırılması. *İnfeks Derg.* 2002; 16(2): 163-6.
21. Önen Y, Özer C, Akoğlu E, *et al.* Sağlık çalışanları ve ailelerinin akut solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2006; 26(4): 364-9.